

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Ojemda 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg tovorafenib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Oransje, ovale filmdrasjerte tabletter (16 mm i lengde og 9 mm i bredde), preget med «100» på den ene siden og «D101» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ojemda er indisert som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 6 måneder og eldre med lavgradig gliom (LGG) med BRAF-genfusjon eller -omarrangering, eller BRAF V600-mutasjon som har progrediert etter én eller flere tidligere systemiske behandlinger (for pasientseleksjon basert på biomarkører, se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen med tovorafenib skal innledes og overvåkes av en kvalifisert lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Pasientseleksjon

Før behandling med tovorafenib igangsettes, må pasienter ha bekreftet BRAF-genfusjon eller -omarrangering, eller BRAF V600-mutasjon ved hjelp av et CE-merket *in-vitro* diagnostisk (IVD) medisinsk utstyr tilsvarende formål. Hvis et CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal BRAF-genfusjon eller -omarrangering eller mutasjon i V600 bekreftes med en alternativ validert test.

Dosering

Anbefalte dose av tovorafenib basert på kroppsoverflateareal (BSA) er 380 mg/m² én gang ukentlig. Maksimal anbefalt dose er 600 mg én gang ukentlig (se tabell 1).

Ojemda kan administreres som en tablett med umiddelbar frisetting (se tabell 1) eller som en mikstur, suspensjon (se preparatomtale for tovorafenib 25 mg/ml, pulver til mikstur, suspensjon).

Anbefalt dose for pasienter med BSA under 0,3 m² er ikke fastslått.

Tabell 1: Anbefalt dose basert på kroppsoverflateareal

Kroppsoverflateareal	Anbefalt dose (én ukentlig)
0,30-0,89 m ²	Se preparatomtale for tovorafenib pulver til mikstur, suspensjon
0,90-1,12 m ²	400 mg
1,13-1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Behandlingsvarighet

Behandling med tovorafenib bør fortsette én gang ukentlig inntil sykdomsprogresjon, tap av klinisk effekt, eller inntil utvikling av uakseptabel toksisitet.

Glemte eller forsinkede doser

Dersom en dose glemmes i 3 dager eller mindre, skal den glemte dosen tas så snart som mulig, og den neste dosen skal tas på den neste planlagte dag.

Dersom en dose glemmes i mer enn 3 dager, skal den glemte dosen hoppes over, og den neste dosen skal tas på neste planlagte dag.

Det skal være minimum 4 dager mellom dosene.

Oppkast

I tilfelle av oppkast umiddelbart etter inntak av en dose, bør det tas en ny dose.

Dosejusteringer

Håndtering av bivirkninger kan kreve dosereduksjon, behandlingsavbrudd eller seponering av behandling.

Anbefalt dosereduksjon ved bivirkninger av tovorafenib tabletter er vist i tabell 2.

Tabell 2: Anbefalte dosereduksjoner ved bivirkninger

Kroppsoverflateareal	Første dosereduksjon	Andre dosereduksjon
0,30-1,12 m ²	Administrer pulver til mikstur, suspensjon én gang ukentlig (se preparatomtalen for tovorafenib pulver til mikstur, suspensjon)	Administrer pulver til mikstur, suspensjon én gang ukentlig (se preparatomtalen for tovorafenib pulver til mikstur, suspensjon)
1,13-1,39 m ²	400 mg én gang ukentlig	Administrer mikstur, suspensjonen én gang ukentlig (se preparatomtalen for tovorafenib pulver til mikstur, suspensjon)
≥ 1,40 m ²	500 mg én gang ukentlig	400 mg én gang ukentlig

Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger av tovorafenib er vist i tabell 3.

Tabell 3: Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger

Alvorlighetsgrad av bivirkning^a	Dosejustering^b
<i>Blødning og intratumoral blødning</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Ikke-tolererbar grad 2 Grad 3 	Hold tilbake behandlingen. <ul style="list-style-type: none"> Ved bedring til grad 0-1, gjenoppta behandlingen med redusert dose. Hvis ingen bedring, bør permanent seponering overveies.
<ul style="list-style-type: none"> Første forekomst av grad 4 	Hold tilbake behandlingen. <ul style="list-style-type: none"> Ved bedring til grad 0-1, gjenoppta behandlingen med redusert dose. Hvis ingen bedring, bør permanent seponering overveies.
<ul style="list-style-type: none"> Tilbakevendende forekomst av grad 4 	Permanent seponering.
<i>Hudtoksisitet, inkludert fotosensitivitet</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Ikke-tolererbar grad 2 Grad 3 or 4 	Hold tilbake behandlingen. <ul style="list-style-type: none"> Ved bedring til grad 0-1, gjenoppta behandlingen med redusert dose. Hvis ingen bedring, bør permanent seponering overveies.
<i>Leverrelaterte hendelser</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 ASAT eller ALAT Grad 3 bilirubin 	Hold tilbake behandlingen. Ved bedring til grad ≤ 2 eller til baseline gjenopptas behandlingen som følger: <ul style="list-style-type: none"> Hvis laboratorieavvik normaliseres innen 8 dager, gjenoppta behandlingen med samme dose. Hvis laboratorieavvik ikke normaliseres innen 8 dager, gjenoppta ved lavere dose.
<ul style="list-style-type: none"> Første forekomst av enhver grad 4 	Hold tilbake behandlingen. <ul style="list-style-type: none"> Ved bedring til grad 0-1, gjenoppta behandlingen med redusert dose. Hvis ingen bedring, bør permanent seponering overveies.
<ul style="list-style-type: none"> Tilbakevendende forekomst av grad 4 	Permanent seponering.
<i>Andre bivirkninger</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Ikke-tolererbar grad 2 Grad 3 	Hold tilbake behandlingen. <ul style="list-style-type: none"> Ved bedring til grad 0-1, gjenoppta behandlingen med redusert dose. Hvis ingen bedring, bør permanent seponering overveies.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 4 	Hold tilbake behandlingen. <ul style="list-style-type: none"> Ved bedring til grad 0-1, gjenoppta behandlingen med redusert dose. Hvis ingen bedring, bør permanent seponering overveies.

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

^b Se tabell 2 for anbefalte dosereduksjoner.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett avvikende leverfunksjonsprøver (definert som bilirubin \leq øvre normalgrense [ULN] og aspartataminotransferase [ASAT] $>$ ULN eller bilirubin $>$ 1x til 1,5x ULN og enhver ASAT). Tovorafenib er ikke undersøkt hos pasienter med moderat avvikende leverfunksjonsprøver (definert som bilirubin $>$ 1,5x til 3x ULN og enhver ASAT) eller alvorlig avvikende leverfunksjonsprøver (definert som bilirubin $>$ 3x ULN og enhver ASAT) (se pkt. 5.2). Pasienter med moderat eller alvorlig avvikende leverfunksjonsprøver bør overvåkes nøye ved behandling med tovorafenib.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² beregnet med Schwartz-formelen eller MDRD-formelen) nedsatt nyrefunksjon. Tovorafenib er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Klinisk erfaring med tovorafenib hos barn er begrenset, særlig i aldersgruppen 6 måneder til 2 år. Sikkerhet og effekt av tovorafenib hos barn under 6 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ojemda er til oral bruk.

Tablettene skal svelges hele med vann og skal ikke tygges, deles eller knuses.

Ojemda kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2) og bør tas regelmessig på et planlagt tidspunkt én gang ukentlig.

Ojemda skal administreres til pediatriske pasienter under oppsyn av voksne.

De filmdrasjerte tablettene og pulver til mikstur, suspensjon kan brukes om hverandre (se preparatomtalen for tovorafenib pulver til mikstur, suspensjon). Hos pasienter som ikke kan svelge eller som har BSA under 0,9 m², bør pulver til mikstur, suspensjon benyttes (se preparatomtalen for tovorafenib pulver til mikstur, suspensjon).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene er listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Intratumoral blødning

Intratumoral blødning (inkludert begrepene tumorblødning og intrakraniell tumorblødning) er rapportert som veldig vanlig hos pasienter som behandles med tovorafenib (se pkt. 4.8).

Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om risikoen for intratumoral blødning under behandling med tovorafenib. Risikoen for tumorblødning kan være økt ved samtidig bruk av antikoagulantia og blodplatehemmende behandling. Pasienter bør overvåkes rutinemessig for tegn og symptomer på blødning og evaluering foretas som klinisk indisert. Tilfeller av blødninger bør håndteres med doseavbrudd eller seponering av behandling (se pkt. 4.2).

Andre blødningstilfeller

Blødningstilfeller har blitt rapportert svært vanlig hos pasienter behandlet med tovorafenib. Dersom blødning forekommer, skal pasienter behandles som klinisk indisert (se pkt. 4.8). Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om risikoen for blødning ved behandling med tovorafenib. Risikoen for blødning kan være økt ved samtidig bruk av antikoagulantia eller platehemmende behandling. Pasienter bør overvåkes rutinemessig for tegn og symptomer på blødning og evaluering foretas som

klinisk indisert. Tilfeller av blødningshendelser bør håndteres med doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling (se pkt. 4.2).

Effekt på vekst

Reduksjon i veksthastighet er rapportert svært vanlig hos pasienter behandlet med tovorafenib (se pkt. 4.8). Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om risikoen for effekt på vekst under behandling med tovorafenib. Monitorering av vekst og utvikling bør utføres før oppstart, rutinemessig under behandlingen og etter seponering av tovorafenib.

Leverrelaterte hendelser

Leverrelaterte hendelser, spesielt økning i alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og bilirubin, er rapportert svært vanlig hos pasienter behandlet med tovorafenib (se pkt. 4.8). Monitorering av leverfunksjonsprøver, inkludert ASAT-, ALAT- og bilirubinnivåer, skal utføres før oppstart, én måned etter oppstart og rutinemessig under behandling med tovorafenib. Behandlingen bør seponeres midlertidig og gjenopptas med samme eller redusert dose ved bedring, eller seponeres permanent avhengig av alvorlighetsgrad (se pkt. 4.2).

Hudtoksisitet, inkludert fotosensitivitet

Utslett, inkludert tilfeller av fotosensitivitetsreaksjoner, er rapportert svært vanlig hos pasienter behandlet med tovorafenib (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for nye eller forverrede hudreaksjoner. Dermatologisk vurdering og oppstart av støttende behandling bør vurderes som klinisk indisert. Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om risikoen for utslett og fotosensitivitet under behandling med tovorafenib. Bruk av beskyttende tiltak mot ultrafiolett eksponering, slik som bruk av solkrem (SPF \geq 50), solbriller og/eller beskyttende klær under behandling med tovorafenib, anbefales. Behandling skal seponeres midlertidig, gjenopptas med redusert dose eller seponeres permanent avhengig av bivirkningens alvorlighetsgrad (se pkt. 4.2 og pkt. 4.8).

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner og menn

Fertile kvinner bør få hensiktsmessige råd om sikre prevensjonsmetoder før behandlingsoppstart. Kvinner som er fertile må bruke sikker ikke-hormonell prevensjon, slik som en barrieremetode, under behandlingen og i 28 dager etter siste dose med tovorafenib (se pkt. 4.5 og pkt. 4.6). Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder må bruke kondom og sikker prevensjon under behandling med tovorafenib og i 2 uker etter siste dose (se pkt. 4.6).

Nevrofibromatose type 1 (NF1)-assosierte tumorer

Basert på pre-kliniske data fra NF1-modeller uten BRAF-ændringer kan tovorafenib fremme tumorvekst hos pasienter med NF1-assosierte tumorer (se pkt. 5.3). Det skal bekreftes at det foreligger en BRAF-ændring før oppstart av behandling med tovorafenib.

Natriuminnhold

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på tovorafenib

Tovorafenib er et substrat for det metaboliserende enzymet CYP2C8.

Sterke eller moderate CYP2C8-hemmere

Sterke eller moderate CYP2C8-hemmere forventes å øke eksponeringen for tovorafenib basert på en forståelse av den underliggende eliminasjonen, noe som kan øke risikoen for bivirkninger med tovorafenib (se pkt. 5.2). Samtidig administrering av tovorafenib med en sterk eller moderat CYP2C8-hemmer (f.eks. gemfibrozil) bør unngås.

Sterke eller moderate CYP2C8-indusere

Sterke eller moderate CYP2C8-indusere forventes å redusere eksponeringen for tovorafenib basert på en forståelse av den underliggende eliminasjonen, noe som kan redusere virkningen av tovorafenib (se pkt. 5.2). Samtidig administrering av tovorafenib med en sterk eller moderat CYP2C8-induser (f.eks. karbamazepin) bør unngås.

Tovorafenibs effekt på andre legemidler

CYP3A-substrater

Tovorafenib er en CYP3A-induktor. Samtidig administrering av tovorafenib forventes å redusere eksponeringen for visse CYP3A-substrater, noe som kan redusere virkningen av disse substratene (se pkt. 5.2). Samtidig administrering av tovorafenib med visse CYP3A-substrater (f.eks. takrolimus) hvor minimale konsentrasjonsendringer kan føre til alvorlig terapivikt, bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, må pasienter monitoreres for tap av effekt, med mindre annet er angitt i preparatomtalen for det gjeldende CYP3A-substratet.

Samtidig administrering av tovorafenib med hormonell prevensjon (CYP3A-substrater) kan gjøre hormonelle prevensjonsmidler ineffektive (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.2). Samtidig administrering av hormonelle prevensjonsmidler med tovorafenib bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, må det brukes en ytterligere sikker, ikke-hormonell prevensjonsmetode under samtidig administrering og i 28 dager etter seponering av tovorafenib.

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

In vitro-data indikerer at tovorafenib potensielt kan indusere CYP1A2 og CYP2B6, og hemme CYP2C8 og CYP2C9. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent. Passende monitorering anbefales når tovorafenib gis samtidig med legemidler som metaboliseres av disse enzymene.

Transportørsubstrater

In vitro-data indikerer at tovorafenib potensielt kan hemme BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og MATE1. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent. Passende monitorering anbefales når tovorafenib gis samtidig med legemidler som er substrater til disse transportørene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner og menn

Kvinner i fertil alder bør ta en graviditetstest før oppstart av behandling med tovorafenib. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 28 dager etter avsluttet behandling med tovorafenib. Tovorafenib kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler, og det bør brukes en sikker, ikke-hormonelle prevensjonsmidler, som en barrieremetode (se pkt. 4.5). Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder må bruke kondom og sikre prevensjonsmetoder under behandling med tovorafenib og i 2 uker etter siste dose.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av tovorafenib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Tovorafenib bør ikke brukes av gravide kvinner, med mindre mulige fordeler for moren oppveier mulig risiko for fosteret. Hvis en pasient blir gravid under behandling med tovorafenib, skal pasienten informeres om mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent om tovorafenib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Risiko for det ammende barnet kan ikke utelukkes. Amming bør derfor avbrytes under behandling med tovorafenib og i 2 uker etter siste dose.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekt av tovorafenib på fertilitet hos mennesker. Basert på funn i dyrestudier kan tovorafenib påvirke fertilitet hos menn og kvinner, og kan være irreversibel (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tovorafenib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det bør tas hensyn til pasientens kliniske status samt bivirkningsprofilen til tovorafenib ved vurdering av pasientens evne til å utføre oppgaver som krever dømmekraft, motoriske eller kognitive evner. Pasienter bør gjøres oppmerksom på muligheten for at tovorafenib kan forårsake utmattelse, som kan påvirke disse aktivitetene.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til tovorafenib er basert på samlede data fra 137 pasienter ≥ 6 måneder med tilbakevendende eller refraktær pediatrik LGG med en BRAF-endring i en klinisk studie (FIREFLY- 1, arm 1 og 2). Median behandlingsvarighet var 22,5 måneder (variasjon 0,7 til 32,1 måneder). Den inkluderte sikkerhetspopulasjonen besto av pasienter med en median alder på 9 år (variasjon 1 til 24 år); 3 (2 %) pasienter var 6 måneder til < 2 år, 93 (68 %) pasienter var 2 år til < 12 år og 41 (30 %) pasienter var ≥ 12 år. De vanligste bivirkningene basert på MedDRA-foretrukne termer var forandringer i hårfarge (77,4 %), økt kreatinfosfokinase (62,0 %), utmattelse (60,6 %), anemi (60,6 %), oppkast (56,2 %), hypofosfatemi (52,6 %), hodepine (52,6 %), makulopapuløst utslett (50,4 %), feber (46,7 %), veksthemming (43,1 %), tørr hud (40,9 %), økt aspartataminotransferase (38,0 %), økt blodlaktat dehydrogenase (38,0 %), kvalme (37,2 %), forstoppelse (36,5 %), øvre luftveisinfeksjon (35,8 %), akneiform dermatitt (34,3 %), epistakse (32,1 %), nedsatt appetitt (29,9 %) og paronyki (29,9 %).

De vanligste bivirkningene var veksthemming (6,6 %), oppkast (6,6 %) og tumorblødning (5,1 %).

Den hyppigst rapporterte bivirkningen som førte til dosereduksjon av tovorafenib hos > 5 % av pasientene var makulopapuløst utslett (5,1 %). De vanligste rapporterte bivirkningene som førte til doseavbrudd av tovorafenib hos > 5 % av pasientene var pyreksi (13,9 %), makulopapuløst utslett (10,2 %), oppkast (10,2 %), utmattelse (5,8 %), kvalme (5,1 %), hodepine (5,1 %) og økt alaninaminotransferase (5,1 %).

Bivirkninger som førte til permanent seponering av tovorafenib hos mer enn én pasient var vekstretardasjon (2,9 %) og tumorblødning (2,9 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert hos pasienter med tovorafenib monoterapi i FIREFLY-1 (n=137) er angitt i tabell 4. Bivirkningene er angitt nedenfor i henhold til MedDRAs organklassesystem, rangert etter frekvens ved bruk av følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$) og vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighet.

Tabell 4: Bivirkninger rapportert hos pediatriske LGG-pasienter i FIREFLY-1 (n=137)

Infeksjoner og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjon, paronyki, virusinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Anemi ^a
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Nedsatt appetitt, hypokalemi, hypoalbuminemia, hyponatremi
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine
Øyesykdommer	
Vanlige	Blefaritt, tørre øyne
Karsykdommer	
Svært vanlige	Blødning ^b , indre tumorblødning ^c , flushing
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Oppkast, kvalme, forstoppelse, abdominalsmerter ^d , stomatitt ^e , diaré ^f
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett ^g , forandringer i hårfarge, tørr hud ^h , akneiform dermatitt ⁱ , kløe, misfarging av hud ^j , alopeci, fotosensitivitetsreaksjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Veksthemming ^k , smerter i ekstremitet, myalgi, artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Utmattelse, pyreksi, ødem ^l
Undersøkelser	
Svært vanlige	Redusert fosfor i blod ^m , økt kreatinkinase i blodet, økt laktatdehydrogenase i blodet, økt aspartataminotransferase, redusert vekt, økt alaninaminotransferase, redusert lymfocytantall, økt bilirubin i blodet, redusert antall hvite blodceller.
Vanlige	Eosinofili
^a Inkluderer begrepet: redusert hemoglobin ^b Inkluderer begrepene: epistakse, kontusjon, gingival blødning, hematom, petekkier, gastrointestinal blødning, hematemese, hematochezi, nedre gastrointestinal blødning, purpura, subduralt hematom, vaginal blødning. ^c Inkluderer begrepene: tumorblødning, intrakraniell tumorblødning ^d Inkluderer begrepet: øvre magesmerter ^e Inkluderer begrepene: aftøs stomatitt, munnsår, keilitt, angulær cheilitt, leppeulcerasjon ^f Inkluderer begrepet: enterokolitt ^g Inkluderer begrepene: makulopapuløs utslett, eksem, erytematøst utslett, papuløst utslett, pustuløst utslett, dermatitt, legemiddelutslett, hudavskalling, buløs dermatitt, follikulært utslett, makulært utslett, kløende utslett, erythema multiforme, vesikulært utslett ^h Inkluderer begrepene: sprukne lepper, tørre lepper, xerodermi ⁱ Inkluderer begrepet: akne ^j Inkluderer begrepene: huddepigmentering, hudhyperpigmentering, hudhypopigmentering, melanocytnevus ^k Inkluderer begrepet: vekstsvikt ^l Inkluderer begrepene: ansiktsødem, hevelse i ansikt, periorbitalt ødem, hevelse i øyne, perifert ødem, perifer hevelse, leppeødem, vulvaødem ^m Inkluderer begrepet: hypofosfatemi	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Indre tumorblødning (ITH)

I FIREFLY-1 ble indre tumorblødning (inkluderer begrepene tumorblødning og intrakraniell tumorblødning) observert hos 13,9 % pasienter, 3,6 % av pasientene rapporterte hendelser av grad ≥ 3 ,

0,7 % av pasientene rapporterte hendelser av grad 5. Behandling med tovorafenib ble permanent seponert på grunn av ITH-hendelser hos 2,9 % av pasientene. Gjennomsnittlig tid til første forekomst etter oppstart med tovorafenib var 239,2 dager (median: 206 dager; variasjon: 23-671 dager) og gjennomsnittlig varighet av første forekomst av ITH var 30,8 dager (median: 19,5 dager; variasjon: 1 dag til 88 dager).

Andre blødningshendelser

I FIREFLY-1 ble andre blødningshendelser observert hos 40,1 % av pediatriske pasienter med forekomst av hendelser av grad ≥ 3 hos 2,2 %. Den hyppigste blødningshendelsen (epitakse) ble rapportert hos 32,1 % av pasientene og de fleste var grad 1. Én pasient opplevde en epitakse av grad 3. Gjennomsnittlig tid til første forekomst etter oppstart med tovorafenib var 124,5 dager (median: 77 dager; variasjon: 4 dager-617 dager), og gjennomsnittlig varighet av første forekomst av blødning var 78,1 dager (median: 9 dager; variasjon: 1 dag – 428 dager).

Veksthemming

Pasienter behandlet med tovorafenib i opptil 24 måneder viste reduksjoner fra baseline i Z-skår for høyde sammenlignet med alder og kjønnsjusterte normalverdier, selv om barn med pediatrisk LGG kan forventes å ha endret veksthastighet sammenlignet med barn uten kreft. I FIREFLY-1 ble veksthemming rapportert hos 44,5 % av pasientene i alderen 18 år og yngre. Veksthemming førte til i doseavbrudd hos 5,1 % av pasienter og dosereduksjon hos 2,2 % av pasientene. Hos de pasientene som opplevde veksthemming og fikk utført røntgen av hånden for å vurdere skjelettalder, ble det ikke sett noen tegn på prematur lukking av epifyseskivene eller akselerasjon av skjelettalder. Veksthemming førte til permanent seponering hos 2,9 % av pasientene. Pasienter som ble fulgt etter behandlingsavbrudd med tovorafenib viste bedring av veksthastighet og økning i Z-skårer.

Leverrelaterte hendelser

I FIREFLY-1 ble det rapportert økt ALAT hos 24,8 % av pasientene som fikk tovorafenib. Økt ASAT forekom hos 38 % av pasientene som fikk tovorafenib. Hendelser av grad ≥ 3 med økt ALAT og ASAT ble observert hos henholdsvis 5,8 % og 2,9 % av pasientene. I tillegg ble økt bilirubin rapportert hos 14,6 % av pasientene. Gjennomsnittlig tid til første forekomst av økt ALAT var 215,3 dager (variasjon: 1-672 dager), økt ASAT var 123,4 dager (variasjon: 12-813 dager), og økt bilirubin var 79,6 dager (variasjon: 13-645 dager). Økt ALAT som førte til doseavbrudd forekom hos 5,1 % av pasientene, og dosereduksjon hos 1,5 % av pasientene, mens økt ASAT som førte til doseavbrudd hos 2,9 % av pasientene og dosereduksjon hos 0,7 % av pasientene. Økt bilirubin førte til doseavbrudd forekom hos 0,7 % av pasientene, og ingen pasienter trengte dosereduksjon.

Økt kreatinfosfokinase i blodet

I FIREFLY-1 rapporterte 62 % av pasientene hendelser med økt kreatinfosfokinase (CPK) i blodet. 12,4 % av pasientene rapporterte hendelser av grad ≥ 3 . Alle hendelser var ikke-alvorlige. Blant de som rapporterte en økning i CPK, rapporterte de fleste (61,2 %) en økning innen de første 4 ukene etter oppstart med tovorafenib. Noen pasienter opplevde flere episoder. Økt CPK førte til et doseavbrudd hos 3,6 % av pasientene. Gjennomsnittlig tid til første forekomst etter behandlingsstart med tovorafenib var 98,5 dager (median: 29 dager; variasjon: 4 dager til 701 dager). Gjennomsnittlig varighet av første forekomst av hendelse var 238,4 dager (median: 122 dager; variasjon: 8 dager-926 dager).

Anemi

I FIREFLY-1 ble anemi rapportert hos 61,3 % av pasientene. 13,1 % av pasienter rapporterte hendelser med anemi av grad ≥ 3 . De fleste av disse pasientene (54,8 %) rapporterte en hendelse med anemi innen 60 dager etter oppstart med tovorafenib. Én pasient opplevde en alvorlig hendelse. Ingen pasienter avbrøt behandlingen på grunn av anemi; 2,2 % av pasientene rapporterte anemi som krevde doseavbrudd eller dosejustering. Gjennomsnittlig tid til første forekomst av anemi etter behandlingsstart med tovorafenib var 107,4 dager (median: 57 dager; variasjon: 8 dager-737 dager). Gjennomsnittlig varighet av første forekomst av anemi var 207,1 dager (median 89,5 dager; variasjon: 1 dag-826 dager).

Hudtoksisitet, inkludert fotosensitivitet

I FIREFLY-1 forekom utslett hos 83,2 % pasienter. De fleste hendelsene var milde, og hendelser av grad ≥ 3 ble rapportert hos 12,4 % av pasientene. Utslett medførte doseavbrudd hos 16,1 % av pasientene og dosereduksjon hos 8,8 % av pasientene, og 1 (0,7 %) pasient avsluttet behandlingen på grunn av kløende utslett. Gjennomsnittlig tid til første forekomst av utslett etter behandlingsstart med tovorafenib var 87,6 dager (median: 14,5 dager; variasjon: 1 dag-617 dager), og gjennomsnittlig varighet av første forekomst av utslett var 103 dager (median: 43 dager; variasjon: 1 dag-777 dager). Fotosensitivitet forekom hos 14,6 % av pasientene, inkludert en hendelse av grad 3 hos én pasient (0,7 %), og førte til doseavbrudd hos én pasient (0,7 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen informasjon om overdose med tovorafenib. Ved overdosering skal tovorafenib holdes tilbake og pasienten behandles symptomatisk med passende overvåkning etter behov. Siden tovorafenib er sterkt bundet til plasmaproteiner, vil hemodialyse sannsynligvis være ineffektiv som behandling ved overdosering med tovorafenib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, B-Raf serin-treoninkinase (BRAF)-hemmere, ATC-kode: L01EC04

Virkningsmekanisme

Tovorafenib er et selektivt, lite molekyl som penetrerer sentralnervesystemet (CNS) og virker som en type II RAF-kinasehemmer, som hemmer mutert BRAF V600E, villtype BRAF og villtype CRAF-kinaser, inkludert RAF-monomerer og -dimerer og BRAF-genfusjoner, og undertrykker aktivering av mitogenaktivert proteinkinase (MAPK)-signalvei (se pkt. 5.3).

Farmakodynamiske effekter

Elektrofysiologi av hjertet

Ved anbefalt dose av tovorafenib på 380 mg/m² oralt én gang ukentlig (maks. 600 mg), ble det ikke observert noen gjennomsnittlig økning i QT-intervallet > 20 millisekunder.

Klinisk effekt og sikkerhet

Virkingen av tovorafenib ble evaluert hos pasienter fra 6 måneder og eldre i en multisenter, åpen, enkeltarm klinisk studie (FIREFLY-1 [Arm 1]). Kvalifiserte pasienter (n=76), fra 6 måneder til 25 år måtte ha en tilbakevendende eller refraktær pediatrik lavgradig gliom (LGG) med en aktiverende BRAF-ændring basert på lokal laboratorietest. Pasienter skulle også ha minst én målbar lesjon iht. RANO 2010-kriteriene. Alle pasientene hadde mottatt minst én tidligere systemisk behandling og hadde dokumentert radiografisk progresjon. Pasienter med tumorer med ytterligere aktiverende molekyllære endringer (f.eks. IDH1/2 mutasjoner, FGFR mutasjoner), eller pasienter med kjent eller mistenkt diagnose av nevrofibromatose type 1 (NF1), ble ekskludert. Pasienter fikk ca. 420 mg/m² tovorafenib oralt én gang i uken (variasjon: 290 til 476 mg/m², 0,76-1,25 ganger anbefalt dose) i henhold til kroppsoverflateareal med en maksimal dose på 600 mg inntil sykdomsprogresjon, tap av klinisk effekt eller uakseptabel toksisitet.

Tumurvurderinger ble utført hver 12. uke.

Det primære effektendepunktet var total responsrate (ORR) hos pasienter vurdert ved en uavhengig gjennomgang basert på kriteriene fra RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High Grade Glioma), det primære endepunktet og RAPNO-LGG (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology). Ytterligere effektendepunkter omfattet responsvarighet, tid til respons, ORR og progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved en uavhengig gjennomgang basert på RANO-LGG (2011)-kriterier.

Medianalder var 8,5 år (variasjon: 2 til 21 år); 14 pasienter var under 6 år, 42 mellom 6 og 12 år, 15 mellom 12 og 16 år og 6 pasienter eldre enn 16, og under 25 år; 53 % var menn; 61 % var hvite og 93 % hadde Karnofsky/Lansky funksjonsstatus på 80 til 100. Pasienter hadde mottatt en median på 3 tidligere systemiske behandlingsregimer (variasjon: 1 til 9), inkludert 22 %, 26 %, 21 % og 30 %, som hadde mottatt henholdsvis 1, 2, 3 og > 3 tidligere systemiske behandlingsregimer. Det vanligste tidligere systemiske behandling var kjemoterapibehandling (karboplatin og vinkristin). 46 pasienter (60 %) hadde tidligere mottatt behandling med en MAPK-signalveihemmer. Den vanligste lokasjon av tumor var synsbanen (51 %), dype midtlinjestrukturer (12 %), hjernestammen (8 %), lillehjernen (7 %) og hjernehemisfære (5 %). 63 pasienter (83 %) hadde en BRAF-genfusjon eller -omarrangering og 13 pasienter (17 %) hadde V600-mutasjon.

Median varighet av behandling var 23,7 måneder (variasjon: 0,7 til 32,1 måneder). I henhold til protokollen kunne pasientene etter utprøvers vurdering, også inngå i en valgfri behandlingspause etter 26 behandlingssykluser/24 måneders behandling. 43 % (33/76) av pasientene var i behandlingspause og 14 % (11/76) av pasientene fortsatte med behandlingen. Blant de pasientene som gikk inn i behandlingspause, ble 3 pasienter (9,1 %) behandlet på nytt med tovorafenib etter klinisk eller radiografisk tegn til sykdomsprogresjon.

Basert på RANO HGG-kriteriene ved uavhengig vurdering var ORR blant de 69 evaluerbare pasientene 71,0 % (58,8, 81,3; 95 % KI), hvor 23,2 % av pasientene hadde komplett respons, 47,8 % partiell respons og 21,7 % stabil sykdom. Median varighet av respons var 19,7 måneder (95 % KI: 13,7, NE [ikke estimerbar]).

Effektresultater basert på RAPNO-LGG er vist i tabell 5.

Tabell 5: Effektresultater basert på uavhengig vurdering i FIREFLY-1 (Arm 1)

Effektparameter	RAPNO-LGG N=76*
Total responsrate	
ORR (CR+PR+MR) 95 % KI ^a	52,6 % (40,8, 64,2)
Beste totalrespons	
Komplett respons (CR), n (%)	0 (0)
Delvis respons (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Mindre respons (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Stabil sykdom (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Progressiv sykdom (PD), n (%)	13 (17,1 %)
Responsvarighet (DoR)	
N=40	
Median (95 % KI) ^b , måneder	18,0 (12,0, 22,8)
DoR rate ved ≥ 12 måneder(95 % KI) ^b	65,0 % (48,2 %, 77,6 %)
DoR rate ved ≥ 24 måneder (95 % KI) ^b	25,6 % (11,4 %, 42,6 %)

Forkortelser; RAPNO-LGG = Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low Grade Glioma; KI = konfidensintervall.

* Minst én målbar lesjon ved baseline basert på de relevante bildediagnostiske kriterier (RAPNO-LGG).

^a Basert på Clopper-Pearson eksakt konfidensintervall.

^b Basert på Kaplan-Meier estimat.

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra FIREFLY-2 studien til 30. juli 2030 for Ojemda i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen som behandles for pediatriisk lavgradig gliom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemiddelet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning. Dette betyr at ytterligere dokumentasjon om dette legemiddelet påventes.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemiddelet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske parametre for tovorafenib presenteres som middelvei (CV%), med mindre noe annet er angitt. Basert på populasjonsfarmakokinetiske modeller er maksimal steady state konsentrasjon (C_{max}) av tovorafenib 6,9 µg/ml (23 %) og arealet under konsentrasjonskurven (AUC) 508 µg.t/ml (31 %). Tid for å nå steady state for tovorafenib er 12 dager (33 %). Eksponering av tovorafenib øker proporsjonalt med dosen. Det forekommer ingen klinisk signifikant akkumulering av tovorafenib.

Absorpsjon

Basert på en klinisk studie hos friske frivillige er mediantid (minimum, maksimum) for å nå maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) for tovorafenib 3 timer (1,5, 4 timer), etter en enkeltdose med tablett eller pulver til mikstur, suspensjon.

Effekt av mat

Basert på en klinisk studie med friske frivillige ble det ikke observert klinisk signifikante forskjeller i tovorafenibs C_{max} og AUC etter administrering av tablett med et måltid med høyt fettinnhold (ca. 859 kcal, 54 % fett) sammenlignet med fastende tilstand, men T_{max} ble forsinket med 6,5 timer.

Distribusjon

Basert på pop-PK modellering, er det tilsynelatende distribusjonsvolumet 60 l/m² (23 %). *In vitro* er 97,5 % av tovorafenib bundet til humane plasmaproteiner. Tovorafenib har høy proteinbindingsgrad til albumin (≈ 95 %) og moderat bundet til alfa-1-syreglykoprotein (AAG) (≈42 %).

Biotransformasjon

Tovorafenib er metaboliseres primært av aldehydoksidasen og CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 og CYP2C19 metaboliserer tovorafenib i mindre grad.

Legemiddelinteraksjonsstudier

In vitro studier

CYP450-enzym: Tovorafenib hemmer CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A, men hemmer ikke CYP1A2, CYP2B6 og CYP2D6 ved potensielt klinisk relevante konsentrasjoner.

Tovorafenib inducerer CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 og CYP2C19 ved potensielt klinisk relevante konsentrasjoner.

Transportørssystemer: Tovorafenib er ikke et substrat av brystkreftresistensprotein (BCRP), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1 og OATP1B3. Tovorafenib har ikke blitt evaluert som et substrat av OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K og OCT2. Tovorafenib hemmer BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og MATE1 ved potensielt klinisk relevante konsentrasjoner.

Eliminasjon

Basert på pop-PK modellering er terminal halveringstid ca. 56 timer (33 %) og tilsynelatende clearance er 0,7 l/h/m² (31 %). Basert på klinisk studie hos friske frivillige ble 66,1 % av en enkelt oral dose med radiomerket tovorafenib gjenfunnet i feces (8,6 % uendret) og 28,7 % av dosen var gjenfunnet i urin (0,2 % uendret).

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Basert på pop-PK modellering ble det ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken av tovorafenib basert på alder (variasjon: 1 til 94 år). C_{max} og AUC hos pediatriske pasienter i alderen 11 måneder til 17 år lå innenfor verdiorrådet observert hos voksne ved samme dose per kroppsareal.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Basert på pop-PK modellering ble det ikke observert klinisk signifikante forskjeller av tovorafenib hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² beregnet med Schwartz-formel eller MDRD-formel). Tovorafenib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Basert på pop-PK modellering av PK-data fra kliniske studier, ble det ikke observert klinisk signifikante forskjeller av tovorafenib hos pasienter med lett avvikende leverfunksjonsprøver [definert som bilirubin \leq øvre normalgrense (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) > ULN eller bilirubin > 1 til 1,5x ULN og ASAT-verdi]. Tovorafenib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med moderat avvikende leverfunksjonsprøver (definert som bilirubin > 1,5x til 3x ULN og enhver ASAT-verdi) eller alvorlig avvikende leverfunksjonsprøver (definert som total bilirubin > 3 x ULN og enhver ASAT) (se pkt. 4.2).

Etnisitet

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til tovorafenib basert på etnisitet (hvite, svarte, asiatiske).

Kjønn

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til tovorafenib basert på kjønn.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Eksposering for tovorafenib er forbundet med en reduksjon i høyde-for-alder Z-skår hos pediatriske pasienter. Risikoen for redusert høyde i forhold til alder fortsetter under behandling med tovorafenib. Høyere eksponering for tovorafenib var forbundet med økt risiko for bivirkninger som hudutslett og forhøyede leverenzymmer (ASAT og ALAT) (se pkt. 4.8). Eksposerings-respons-forholdet for total responsrate basert på RAPNO-LGG var ikke klinisk signifikant over doseområdet 290 til 476 mg/m² (0,76-1,25 ganger anbefalt dose).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ved klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro*, økte tovorafenib fosforyleringen av ekstracellulær signalregulert kinase (ERK) i celler med tap av funksjon i nevrofibromatose type 1 (NF1-LOF), noe som tyder på aktivering fremfor hemming av MAPK-signalvei. I en NF1-genmodifisert musemodell

for pleksiformt nevrofibrom uten BRAF-endring, hadde tovorafenib ingen anti-tumoraktivitet (se pkt. 4.4). Selv om den ikke var statistisk signifikant, ble det observert en økning i tumorvolum hos 2 av 12 mus (ca. 17 %).

I hERG-transfekterte HEK293-celler ble hERG-kanalen blokkert, noe som indikerer potensial for QT-forlengelse. Den halvmaksimale hemmende konsentrasjonen var 8,9 µM, som er 32 ganger høyere enn den kliniske frie plasmakonsentrasjonen hos voksne.

Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men som ble sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske nivåer, og med mulig relevans for klinisk bruk, var følgende: Tovorafenib var ikke karsinogen i en 26-ukers (eller 6-måneders) studie på transgene mus ved eksponeringer ca. 0,6 ganger human eksponering (AUC) ved anbefalt human dose. Basert på *in vitro* og *in vivo* studier er ikke tovorafenib gentoksisk ved klinisk relevante eksponeringer.

I en preliminær studie på embryoføtal utvikling hos rotter ble tap av hele kullet som følge av tidlige resorpsjoner observert hos alle hunnrotter ved eksponeringsnivåer lavere enn den anbefalte dosen hos mennesker. Som følge av dette var ingen fostre tilgjengelige for videre undersøkelser, og forklarer fraværet av ytterligere utviklingsstudier (pivotal embryoføtale utviklingsstudier og pre- og postnatale utviklingsstudier).

I en fertilitets- og tidlig embryonal utviklingsstudie hos hunnrotter reduserte tovorafenib antall graviditeter, corpus lutea og levende embryoer, samt økte postimplantasjonstap ved doser så lave som ca. 0,8 ganger human eksponering ved anbefalt dose basert på AUC.

I gjentatte dosetoksikologistudier hos rotter med opptil 3 måneders varighet inkluderte tovorafenib-relaterte funn hos hunnrotter reversibel økt tykkelse av vaginal slimhinne, økt størrelse og/eller antall corpus haemorrhagicum og blødning, og irreversible cystiske follikler, redusert corpus lutea og interstitiell cellehyperplasi i ovariene ved doser ca. 0,4 ganger human eksponering ved anbefalt dose basert på AUC. Hos hannrotter reduserte tovorafenib vekten av bitestikler og testikler, noe som korrelerte med reversibel tubulær degenerasjon/atrofi i testiklene og redusert epididymal spermier i bitestiklene ved doser på ca. 0,3 ganger human eksponering ved anbefalt dose basert på AUC.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettinnhold

Silika, kolloidal vannfri

Kopovidon

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Filmdrasjering

Hypromellose

Makrogol

Titandioksid (E 171)

Jernoksid, gult (E 172)

Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ojemda leveres i blistere av PCTFE laminert mellom polyvinylklorid (PVC) og en bakside av aluminiumsfolie som inneholder enten 4, 5 eller 6 filmdrasjerte tabletter.

Hver eske inneholder 16, 20 eller 24 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2025/001

EU/1/26/2025/002

EU/1/26/2025/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: DD måned ÅÅÅÅ

Dato for siste fornyelse: DD måned ÅÅÅÅ

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Ojemda 25 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én flaske Ojemda inneholder 300 mg tovorafenib. Etter rekonstituering gir én flaske 12 ml tovorafenib mikstur, suspensjon med en konsentrasjon på 25 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon.

Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ojemda er indisert som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 6 måneder og eldre med lavgradig gliom (LGG) med BRAF-genfusjon eller -omarrangering, eller BRAF V600-mutasjon som har progrediert etter én eller flere tidligere systemiske behandlinger (for pasientseleksjon basert på biomarkører, se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen med tovorafenib skal innledes og overvåkes av en kvalifisert lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Pasientseleksjon

Før behandling med tovorafenib igangsettes, må pasienter ha bekreftet BRAF-genfusjon eller -omarrangering, eller BRAF V600-mutasjon ved hjelp av et CE-merket *in-vitro* diagnostisk (IVD) medisinsk utstyr tilsvarende formål. Hvis et CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal BRAF-genfusjon eller -omarrangering eller mutasjon i V600 bekreftes med en alternativ validert test.

Dosering

Anbefalte dose av tovorafenib basert på kroppsoverflateareal (BSA) er 380 mg/m² én gang ukentlig. Maksimal anbefalt dose er 600 mg én gang ukentlig (se tabell 1).

Ojemda kan administreres som en mikstur, suspensjon (se tabell 1) eller som en tablett med umiddelbar frisetting (se preparatomtale for tovorafenib 100 mg filmdrasjerte tabletter).

Anbefalt dose for pasienter med BSA under 0,3 m² er ikke fastslått.

Tabell 1: Anbefalt dose basert på kroppsoverflateareal

Kroppsoverflateareal	Dosevolum*	Anbefalt dose (én ukentlig)
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

*Maksimal dose per flaske er 300 mg (12 ml).

Behandlingsvarighet

Behandling med tovorafenib bør fortsette én gang ukentlig inntil sykdomsprogresjon, tap av klinisk effekt, eller inntil utvikling av uakseptabel toksisitet.

Glemte eller forsinkede doser

Dersom en dose glemmes i 3 dager eller mindre, skal den glemte dosen tas så snart som mulig, og den neste dosen skal tas på den neste planlagte dag.

Dersom en dose glemmes i mer enn 3 dager, skal den glemte dosen hoppes over, og den neste dosen skal tas på neste planlagte dag.

Det skal være minimum 4 dager mellom dosene.

Oppkast

I tilfelle av oppkast umiddelbart etter inntak av en dose, bør det tas en ny dose.

Dosejusteringer

Håndtering av bivirkninger kan kreve dosereduksjon, behandlingsavbrudd eller seponering av behandling.

Anbefalt dosereduksjon ved bivirkninger av tovorafenib mikstur, suspensjon er vist i tabell 2.

Tabell 2: Anbefalte dosereduksjoner ved bivirkninger

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

Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger av tovorafenib er i tabell 3.

Tabell 3 Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger

Alvorlighetsgrad av bivirkning^a	Dosejustering^b
<i>Blødning og intratumoral blødning</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Ikke-tolererbar grad 2 Grad 3 	Hold tilbake behandlingen. <ul style="list-style-type: none"> Ved bedring til grad 0-1, gjenoppta behandlingen med redusert dose. Hvis ingen bedring, bør permanent seponering overveies.
<ul style="list-style-type: none"> Første forekomst av grad 4 	Hold tilbake behandlingen. <ul style="list-style-type: none"> Ved bedring til grad 0-1, gjenoppta behandlingen med redusert dose. Hvis ingen bedring, bør permanent seponering overveies.
<ul style="list-style-type: none"> Tilbakevendende forekomst av grad 4 	Permanent seponering.
<i>Hudtoksisitet, inkludert fotosensitivitet</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Ikke-tolererbar grad 2 Grad 3 or 4 	Hold tilbake behandlingen. <ul style="list-style-type: none"> Ved bedring til grad 0-1, gjenoppta behandlingen med redusert dose. Hvis ingen bedring, bør permanent seponering overveies.
<i>Leverrelaterte hendelser</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 ASAT eller ALAT Grad 3 bilirubin 	Hold tilbake behandlingen. Ved bedring til grad ≤ 2 eller til baseline gjenopptas behandlingen som følger: <ul style="list-style-type: none"> Hvis laboratorieavvik normaliseres innen 8 dager, gjenoppta behandlingen med samme dose. Hvis laboratorieavvik ikke normaliseres innen 8 dager, gjenoppta ved lavere dose.
<ul style="list-style-type: none"> Første forekomst av enhver grad 4 	Hold tilbake behandlingen. <ul style="list-style-type: none"> Ved bedring til grad 0-1, gjenoppta behandlingen med redusert dose. Hvis ingen bedring, bør permanent seponering overveies.
<ul style="list-style-type: none"> Tilbakevendende forekomst av grad 4 	Permanent seponering.
<i>Andre bivirkninger</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Ikke-tolererbar grad 2 Grad 3 	Hold tilbake behandlingen. <ul style="list-style-type: none"> Ved bedring til grad 0-1, gjenoppta behandlingen med redusert dose. Hvis ingen bedring, bør permanent seponering overveies.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 4 	Hold tilbake behandlingen. <ul style="list-style-type: none"> Ved bedring til grad 0-1, gjenoppta behandlingen med redusert dose. Hvis ingen bedring, bør permanent seponering overveies.

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

^b Se tabell 2 for anbefalte dosereduksjoner.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett avvikende leverfunksjonsprøver (definert som bilirubin \leq øvre normalgrense [ULN] og aspartataminotransferase [ASAT] $>$ ULN eller bilirubin $>$ 1x til 1,5x ULN og enhver ASAT). Tovorafenib er ikke undersøkt hos pasienter med moderat avvikende leverfunksjonsprøver (definert som bilirubin $>$ 1,5x til 3x ULN og enhver ASAT) eller alvorlig avvikende leverfunksjonsprøver (definert som bilirubin $>$ 3x ULN og enhver ASAT) (se pkt. 5.2). Pasienter med moderat eller alvorlig avvikende leverfunksjonsprøver bør overvåkes nøye ved behandling med tovorafenib.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² beregnet med Schwartz-formelen eller MDRD-formelen) nedsatt nyrefunksjon. Tovorafenib er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Klinisk erfaring med tovorafenib hos barn er begrenset, særlig i aldersgruppen 6 måneder til 2 år. Sikkerhet og effekt av tovorafenib hos barn under 6 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ojemda er til oral bruk.

Dersom pasienten ikke klarer å svelge og har en nasogastrisk sonde *in situ*, kan pulver til mikstur, suspensjon administreres via sonden (se pkt. 6.6).

Ojemda kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Ojemda bør tas regelmessig på et planlagt tidspunkt én gang ukentlig.

Ojemda skal administreres til pediatriske pasienter under oppsyn av voksne.

Ojemda pulver til mikstur, suspensjon skal rekonstitueres før administrering (se pkt. 6.6). Før første gangs bruk av miksturen skal omsorgspersoner (og dersom aktuelt, pasienter), instrueres i korrekt tilberedning, dosering og administrering av Ojemda.

Detaljerte instruksjoner om tilberedning og administrering av pulver til mikstur, suspensjonen er gitt i pkt. 6.6 og på slutten av pakningsvedlegget.

Pulver til mikstur, suspensjon og de filmdrasjerte tablettene kan brukes om hverandre (se preparatomtale for tovorafenib 100 mg filmdrasjerte tabletter). Hos pasienter som ikke kan svelge eller som har BSA under 0,9 m², bør miksturen benyttes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene er listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Intratumoral blødning

Intratumoral blødning (inkluderer begrepene tumorblødning og intrakraniell tumorblødning) er rapportert som veldig vanlig hos pasienter som behandles med tovorafenib (se pkt. 4.8).

Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om risikoen for intratumoral blødning under behandling med tovorafenib. Risikoen for tumorblødning kan være økt ved samtidig bruk av antikoagulantia og blodplatehemmende behandling. Pasienter bør overvåkes rutinemessig for tegn og symptomer på blødning og evaluering foretas som klinisk indisert. Tilfeller av blødninger bør håndteres med doseavbrudd eller seponering av behandling (se pkt. 4.2).

Andre blødningstilfeller

Blødningstilfeller har blitt rapportert svært vanlig hos pasienter behandlet med tovorafenib. Dersom blødning forekommer, skal pasienter behandles som klinisk indisert (se pkt. 4.8). Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om risikoen for blødning ved behandling med tovorafenib. Risikoen for blødning kan være økt ved samtidig bruk av antikoagulantia eller platehemmende behandling. Pasienter bør overvåkes rutinemessig for tegn og symptomer på blødning og evaluering foretas som klinisk indisert. Tilfeller av blødningshendelser skal håndteres med doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling (se pkt. 4.2).

Effekt på vekst

Reduksjon i veksthastighet er rapportert svært vanlig hos pasienter behandlet med tovorafenib (se pkt. 4.8). Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om risikoen for effekt på vekst under behandling med tovorafenib. Monitorering av vekst og utvikling bør utføres før oppstart, rutinemessig under behandlingen og etter seponering av tovorafenib.

Leverrelaterte hendelser

Leverrelaterte hendelser, spesielt økning i alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og bilirubin, er rapportert svært vanlig hos pasienter behandlet med tovorafenib (se pkt. 4.8). Monitorering av leverfunksjonsprøver, inkludert ASAT-, ALAT- og bilirubinnivåer, skal utføres før oppstart, én måned etter oppstart og rutinemessig under behandling med tovorafenib. Behandlingen bør seponeres midlertidig og gjenopptas med samme eller redusert dose ved bedring, eller seponeres permanent avhengig av alvorlighetsgrad (se pkt. 4.2).

Hudtoksisitet, inkludert fotosensitivitet

Utslett, inkludert tilfeller av fotosensitivitetsreaksjoner, er rapportert svært vanlig hos pasienter behandlet med tovorafenib (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for nye eller forverrede hudreaksjoner. Dermatologisk vurdering og oppstart av støttende behandling bør vurderes som klinisk indisert. Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om risikoen for utslett og fotosensitivitet under behandling med tovorafenib. Bruk av beskyttende tiltak mot ultrafiolett eksponering, slik som bruk av solkrem (SPF \geq 50), solbriller og/eller beskyttende klær under behandling med tovorafenib, anbefales. Behandling skal seponeres midlertidig, gjenopptas med redusert dose eller seponeres permanent avhengig av bivirkningens alvorlighetsgrad (se pkt. 4.2 og pkt. 4.8).

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner og menn

Fertile kvinner bør få hensiktsmessige råd om sikre prevensjonsmetoder før behandlingsoppstart. Kvinner som er fertile må bruke sikker ikke-hormonell prevensjon, slik som en barrieremetode, under behandlingen og i 28 dager etter siste dose med tovorafenib (se pkt. 4.5 og pkt. 4.6). Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder må bruke kondom og sikker prevensjon under behandling med tovorafenib og i 2 uker etter siste dose (se pkt. 4.6).

Nevrofibromatose type 1 (NF1)-assosierte tumorer

Basert på pre-kliniske data fra NF1-modeller uten BRAF-endringer kan tovorafenib fremme tumorvekst hos pasienter med NF1-assosierte tumorer (se pkt. 5.3). Det skal bekreftes at det foreligger en BRAF-ending før oppstart av behandling med tovorafenib.

Natriuminnhold

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per flaske, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på tovorafenib

Tovorafenib er et substrat for det metaboliserende enzymet CYP2C8.

Sterke eller moderate CYP2C8-hemmere

Sterke eller moderate CYP2C8-hemmere forventes å øke eksponeringen for tovorafenib basert på en forståelse av den underliggende eliminasjonen, noe som kan øke risikoen for bivirkninger med tovorafenib (se pkt. 5.2). Samtidig administrering av tovorafenib med en sterk eller moderat CYP2C8-hemmer (f.eks. gemfibrozil) bør unngås.

Sterke eller moderate CYP2C8-indusere

Sterke eller moderate CYP2C8-indusere forventes å redusere eksponeringen for tovorafenib basert på en forståelse av den underliggende eliminasjonen, noe som kan redusere virkningen av tovorafenib (se pkt. 5.2). Samtidig administrering av tovorafenib med en sterk eller moderat CYP2C8-induser (f.eks. karbamazepin) bør unngås.

Tovorafenibs effekt på andre legemidler

CYP3A-substrater

Tovorafenib er en CYP3A-induktor. Samtidig administrering av tovorafenib forventes å redusere eksponeringen for visse CYP3A-substrater, noe som kan redusere virkningen av disse substratene (se pkt. 5.2). Samtidig administrering av tovorafenib med visse CYP3A-substrater (f.eks. takrolimus) hvor minimale konsentrasjonsendringer kan føre til alvorlig terapivikt, bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, må pasienter monitoreres for tap av effekt, med mindre annet er angitt i preparatomtalen for det gjeldende CYP3A-substratet.

Samtidig administrering av tovorafenib med hormonell prevensjon (CYP3A-substrater) kan gjøre hormonelle prevensjonsmidler ineffektive (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.2). Samtidig administrering av hormonelle prevensjonsmidler med tovorafenib bør unngås. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, må det brukes en ytterligere sikker, ikke-hormonell prevensjonsmetode under samtidig administrering og i 28 dager etter seponering av tovorafenib.

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

In vitro-data indikerer at tovorafenib potensielt kan indusere CYP1A2 og CYP2B6, og hemme CYP2C8 og CYP2C9. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent. Passende monitorering anbefales når tovorafenib gis samtidig med legemidler som metaboliseres av disse enzymene

Transportørsubstrater

In vitro-data indikerer at tovorafenib potensielt kan hemme BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og MATE1. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent. Passende monitorering anbefales når tovorafenib gis samtidig med legemidler som er substrater til disse transportørene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner og menn

Kvinner i fertil alder bør ta en graviditetstest før oppstart av behandling med tovorafenib. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 28 dager etter avsluttet behandling med tovorafenib. Tovorafenib kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler, og det bør brukes en sikker, ikke-hormonelle prevensjonsmidler, som en barrieremetode (se pkt. 4.5). Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder må bruke kondom og sikre prevensjonsmetoder under behandling med tovorafenib og i 2 uker etter siste dose.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av tovorafenib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Tovorafenib bør ikke brukes av gravide kvinner, med mindre mulige fordeler for moren oppveier mulig risiko for fosteret. Hvis en pasient blir gravid under behandling med tovorafenib, skal pasienten informeres om mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent om tovorafenib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Risiko for det ammende barnet kan ikke utelukkes. Amming bør derfor avbrytes under behandling med tovorafenib og i 2 uker etter siste dose.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekt av tovorafenib på fertilitet hos mennesker. Basert på funn i dyrestudier kan tovorafenib påvirke fertilitet hos menn og kvinner, og kan være irreversibel (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tovorafenib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det bør tas hensyn til pasientens kliniske status samt bivirkningsprofilen til tovorafenib ved vurdering av pasientens evne til å utføre oppgaver som krever dømmekraft, motoriske eller kognitive evner. Pasienter bør gjøres oppmerksom på muligheten for at tovorafenib kan forårsake utmattelse, som kan påvirke disse aktivitetene.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til tovorafenib er basert på samlede data fra 137 pasienter ≥ 6 måneder med tilbakevendende eller refraktær pediatrik LGG med en BRAF-endring i en klinisk studie (FIREFLY- 1, arm 1 og 2). Median behandlingsvarighet var 22,5 måneder (variasjon: 0,7 til 32,1 måneder). Den inkluderte sikkerhetspopulasjonen besto av pasienter med en median alder på 9 år (variasjon: 1 til 24 år); 3 (2 %) pasienter var 6 måneder til < 2 år, 93 (68 %) pasienter var 2 år til < 12 år og 41 (30 %) pasienter var ≥ 12 år.

De vanligste bivirkningene basert på MedDRA-foretrukne termer var forandringer i hårfarge (77,4 %), økt kreatinfosfokinase (62,0 %), utmattelse (60,6 %), anemi (60,6 %), oppkast (56,2 %), hypofosfatemi (52,6 %), hodepine (52,6 %), makulopapuløst utslett (50,4 %), feber (46,7 %), veksthemming (43,1 %), tørr hud (40,9 %), økt aspartataminotransferase (38,0 %), økt blodlaktat dehydrogenase (38,0 %), kvalme (37,2 %), forstoppelse (36,5 %), øvre luftveisinfeksjon (35,8 %), akneiform dermatitt (34,3 %), epistakse (32,1 %), nedsatt appetitt (29,9 %) og paronyki (29,9 %).

De vanligste bivirkningene var veksthemming (6,6 %), oppkast (6,6 %) og tumorblødning (5,1 %).

Den hyppigst rapporterte bivirkningen som førte til dosereduksjon av tovorafenib hos > 5 % av pasientene var makulopapuløst utslett (5,1 %). De vanligste rapporterte bivirkningene som førte til doseavbrudd av tovorafenib hos > 5 % av pasientene var pyreksi (13,9 %), makulopapuløst utslett (10,2 %), oppkast (10,2 %), utmattelse (5,8 %), kvalme (5,1 %), hodepine (5,1 %) og økt alaninaminotransferase (5,1 %).

Bivirkninger som førte til permanent seponering av tovorafenib hos mer enn én pasient var vekstretardasjon (2,9 %) og tumorblødning (2,9 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert hos pasienter med tovorafenib monoterapi i FIREFLY-1 (n=137) er angitt i tabell 4. Bivirkningene er angitt nedenfor i henhold til MedDRAs organklassesystem, rangert etter frekvens ved bruk av følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$) og vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighet.

Tabell 4: Bivirkninger rapportert hos pediatrike LGG-pasienter i FIREFLY-1 (n=137)

Infeksjoner og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjon, paronyki, virusinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Anemi ^a
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Nedsatt appetitt, hypokalemi, hypoalbuminemia, hyponatremi
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine
Øyesykdommer	
Vanlige	Blefaritt, tørre øyne
Karsykdommer	
Svært vanlige	Blødning ^b , indre tumorblødning ^c , flushing
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Oppkast, kvalme, forstoppelse, abdominalsmerter ^d , stomatitt ^e , diare ^f
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett ^g , forandringer i hårfarge, tørr hud ^h , akneiform dermatitt ⁱ , kløe, misfarging av hud ^j , alopeci, fotosensitivitetsreaksjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Veksthemming ^k , smerter i ekstremitet, myalgi, artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Utmattelse, pyreksi, ødem ^l
Undersøkelser	
Svært vanlige	Redusert fosfor i blod ^m , økt kreatinkinase i blodet, økt laktatdehydrogenase i blodet, økt aspartataminotransferase, redusert vekt, økt alaninaminotransferase, redusert lymfocytantall, økt bilirubin i blodet, redusert antall hvite blodceller
Vanlige	Eosinofili
^a Inkluderer begrepet: redusert hemoglobin	
^b Inkluderer begrepene: epistakse, kontusjon, gingival blødning, hematom, petekkier, gastrointestinal blødning, hematemese, hemochezi, nedre gastrointestinal blødning, purpura, subduralt hematom, vaginal blødning.	
^c Inkluderer begrepene: tumorblødning, intrakraniell tumorblødning	
^d Inkluderer begrepet: øvre magesmerter	
^e Inkluderer begrepene: aftøs stomatitt, munnsår, keilitt, angulær cheilitt, leppeulcerasjon	
^f Inkluderer begrepet: enterokolitt	
^g Inkluderer begrepene: makulopapuløs utslett, eksem, erytematøst utslett, papuløst utslett, pustuløst utslett, dermatitt, legemiddelutslett, hudavskalling, buløs dermatitt, follikulært utslett, makulært utslett, kløende utslett, erythema multiforme, vesikulært utslett	
^h Inkluderer begrepene: sprukne lepper, tørre lepper, xerodermi	
ⁱ Inkluderer begrepet: akne	
^j Inkluderer begrepene: huddepigmentering, hudhyperpigmentering, hudhypopigmentering, melanocytnevus	
^k Inkluderer begrepet: vekstsvikt	
^l Inkluderer begrepene: ansiktødem, hevelse i ansikt, periorbitalt ødem, hevelse i øyne, perifert ødem, perifer hevelse, leppeødem, vulvaødem	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Indre tumorblødning (ITH)

I FIREFLY-1 ble indre tumorblødning (inkluderer begrepene tumorblødning og intrakraniell tumorblødning) observert hos 13,9 % pasienter, 3,6 % av pasientene rapporterte hendelser av grad ≥ 3 , 0,7 % av pasientene rapporterte hendelser av grad 5. Behandling med tovorafenib ble permanent seponert på grunn av ITH-hendelser hos 2,9 % av pasientene. Gjennomsnittlig tid til første forekomst etter oppstart med tovorafenib var 239,2 dager (median: 206 dager; variasjon 23-671 dager) og gjennomsnittlig varighet av første forekomst av ITH var 30,8 dager (median: 19,5 dager; variasjon: 1 dag til 88 dager).

Andre blødningshendelser

I FIREFLY-1 ble andre blødningshendelser observert hos 40,1 % av pediatriske pasienter med forekomst av hendelser av grad ≥ 3 hos 2,2 %. Den hyppigste blødningshendelsen (epitakse) ble rapportert hos 32,1 % av pasientene og de fleste var grad 1. Én pasient opplevde en epitakse av grad 3. Gjennomsnittlig tid til første forekomst etter oppstart med tovorafenib var 124,5 dager (median: 77 dager; variasjon: 4 dager-617 dager), og gjennomsnittlig varighet av første forekomst av blødning var 78,1 dager (median: 9 dager; variasjon: 1 dag-428 dager).

Veksthemming

Pasienter behandlet med tovorafenib i opptil 24 måneder viste reduksjoner fra baseline i Z-skår for høyde sammenlignet med alder og kjønnsjusterte normalverdier, selv om barn med pediatrisk LGG kan forventes å ha endret veksthastighet sammenlignet med barn uten kreft. I FIREFLY-1 ble veksthemming rapportert hos 44,5 % av pasientene i alderen 18 år og yngre. Veksthemming førte til doseavbrudd hos 5,1 % av pasienter og dosereduksjon hos 2,2 % av pasientene. Hos de pasientene som opplevde veksthemming og fikk utført røntgen av hånden for å vurdere skjelettalder, ble det ikke sett noen tegn på prematur lukking av epifyseskivene eller akselerasjon av skjelettalder. Veksthemming førte til permanent seponering hos 2,9 % av pasientene. Pasienter som ble fulgt etter behandlingsavbrudd med tovorafenib viste bedring av veksthastighet og økning i Z-skårer.

Leverrelaterte hendelser

I FIREFLY-1 ble det rapportert økt ALAT hos 24,8 % av pasientene som fikk tovorafenib. Økt ASAT forekom hos 38 % av pasientene som fikk tovorafenib. Hendelser av grad ≥ 3 med økt ALAT og ASAT ble observert hos henholdsvis 5,8 % og 2,9 % av pasientene. I tillegg ble økt bilirubin rapportert hos 14,6 % av pasientene. Gjennomsnittlig tid til første forekomst av økt ALAT var 215,3 dager (variasjon: 1-672 dager), økt ASAT var 123,4 dager (variasjon: 12-813 dager), og økt bilirubin var 79,6 dager (variasjon: 13-645 dager). Økt ALAT som førte til doseavbrudd forekom hos 5,1 % av pasientene, og dosereduksjon hos 1,5 % av pasientene, mens økt ASAT som førte til doseavbrudd hos 2,9 % av pasientene og dosereduksjon hos 0,7 % av pasientene. Økt bilirubin førte til doseavbrudd forekom hos 0,7 % av pasientene, og ingen pasienter trengte dosereduksjon.

Økt kreatinfosfokinase i blodet

I FIREFLY-1 rapporterte 62 % av pasientene hendelser med økt kreatinfosfokinase (CPK) i blodet. 12,4 % av pasientene rapporterte hendelser av grad ≥ 3 . Alle hendelser var ikke-alvorlige. Blant de som rapporterte en økning i CPK, rapporterte de fleste (61,2 %) en økning innen de første 4 ukene etter oppstart med tovorafenib. Noen pasienter opplevde flere episoder. Økt CPK førte til et doseavbrudd hos 3,6 % av pasientene. Gjennomsnittlig tid til første forekomst etter behandlingsstart med tovorafenib var 98,5 dager (median: 29 dager; variasjon: 4 dager til 701 dager). Gjennomsnittlig varighet av første forekomst av hendelse var 238,4 dager (median: 122 dager; variasjon: 8 dager-926 dager).

Anemi

I FIREFLY-1 ble anemi rapportert hos 61,3 % av pasientene. 13,1 % av pasienter rapporterte hendelser med anemi av grad ≥ 3 . De fleste av disse pasientene (54,8 %) rapporterte en hendelse med anemi innen 60 dager etter oppstart med tovorafenib. Én pasient opplevde en alvorlig hendelse. Ingen

pasienter avbrøt behandlingen på grunn av anemi; 2,2 % av pasientene rapporterte anemi som krevde doseavbrudd eller dosejustering. Gjennomsnittlig tid til første forekomst av anemi etter behandlingsstart med tovorafenib var 107,4 dager (median: 57 dager; variasjon: 8 dager-737 dager). Gjennomsnittlig varighet av første forekomst av anemi var 207,1 dager (median 89,5 dager; variasjon: 1 dag-826 dager).

Hudtoksisitet, inkludert fotosensitivitet

I FIREFLY-1 forekom utslett hos 83,2 % pasienter. De fleste hendelsene var milde, og hendelser av grad ≥ 3 ble rapportert hos 12,4 % av pasientene. Utslett medførte doseavbrudd hos 16,1 % av pasientene og dosereduksjon hos 8,8 % av pasientene, og 1 (0,7 %) pasient avsluttet behandlingen på grunn av kløende utslett. Gjennomsnittlig tid til første forekomst av utslett etter behandlingsstart med tovorafenib var 87,6 dager (median: 14,5 dager; variasjon: 1 dag-617 dager), og gjennomsnittlig varighet av første forekomst av utslett var 103 dager (median: 43 dager; variasjon: 1 dag-777 dager). Fotosensitivitet forekom hos 14,6 % av pasientene, inkludert en hendelse av grad 3 hos én pasient (0,7 %), og førte til doseavbrudd hos én pasient (0,7 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen informasjon om overdose med tovorafenib. Ved overdosering skal tovorafenib holdes tilbake og pasienten behandles symptomatisk med passende overvåkning etter behov. Siden tovorafenib er sterkt bundet til plasmaproteiner, vil hemodialyse sannsynligvis være ineffektiv som behandling ved overdosering med tovorafenib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, B-Raf serin-treoninkinase (BRAF)-hemmere, ATC-kode: L01EC04

Virkningsmekanisme

Tovorafenib er et selektivt, lite molekyl som penetrerer sentralnervesystemet (CNS) og virker som en type II RAF-kinasehemmer, somhemmer mutert BRAF V600E, villtype BRAF og villtype CRAF-kinaser, inkludert RAF-monomerer og -dimerer og BRAF-genfusjoner, og undertrykker aktivering av mitogenaktivert proteinkinase (MAPK)-signalvei (se pkt. 5.3).

Farmakodynamiske effekter

Elektrofysiologi av hjertet

Ved anbefalt dose av tovorafenib på 380 mg/m² oralt én gang ukentlig (maks. 600 mg), ble det ikke observert noen gjennomsnittlig økning i QT-intervallet > 20 millisekunder.

Klinisk effekt og sikkerhet

Virkingen av tovorafenib ble evaluert hos pasienter fra 6 måneder og eldre i en multisenter, åpen, enkeltarm klinisk studie (FIREFLY-1 [Arm 1]). Kvalifiserte pasienter (n=76), fra 6 måneder til 25 år måtte ha en tilbakevendende eller refraktær pediatrik lavgradig gliom (LGG) med en aktiverende BRAF-ændring basert på lokal laboratorietest. Pasienter skulle også ha minst én målbar lesjon iht.

RANO 2010-kriteriene. Alle pasientene hadde mottatt minst én tidligere systemisk behandling og hadde dokumentert radiografisk progresjon. Pasienter med tumorer med ytterligere aktiverende molekulære endringer (f.eks. IDH1/2 mutasjoner, FGFR mutasjoner), eller pasienter med kjent eller mistenkt diagnose av nevrofibromatose type 1 (NF1), ble ekskludert. Pasienter fikk ca. 420 mg/m² tovorafenib oralt én gang i uken (variasjon: 290 til 476 mg/m², 0,76-1,25 ganger anbefalt dose) i henhold til kroppsoverflateareal med en maksimal dose på 600 mg inntil sykdomsprogresjon, tap av klinisk effekt eller uakseptabel toksisitet.

Tumurvurderinger ble utført hver 12. uke.

Det primære effektendepunktet var total responsrate (ORR) hos pasienter vurdert ved en uavhengig gjennomgang basert på kriteriene fra RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High Grade Glioma), det primære endepunktet og RAPNO-LGG (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology). Ytterligere effektendepunkter omfattet responsvarighet, tid til respons, ORR og progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved en uavhengig gjennomgang basert på RANO-LGG (2011)-kriterier.

Medianalder var 8,5 år (variasjon: 2 til 21 år); 14 pasienter var under 6 år, 42 mellom 6 og 12 år, 15 mellom 12 og 16 år og 6 pasienter eldre enn 16, og under 25 år; 53 % var menn; 61 % var hvite og 93 % hadde Karnofsky/Lansky funksjonsstatus på 80 til 100. Pasienter hadde mottatt en median på 3 tidligere systemiske behandlingsregimer (variasjon: 1 til 9), inkludert 22 %, 26 %, 21 % og 30 %, som hadde mottatt henholdsvis 1, 2, 3 og > 3 tidligere systemiske behandlingsregimer. Det vanligste tidligere systemiske behandlingene var kjemoterapibehandling (karboplatin og vinkristin). 46 pasienter (60 %) hadde tidligere mottatt behandling med en MAPK-signalveihegner. Den vanligste lokasjon av tumor var synsbanen (51 %), dype midtlinjestrukturer (12 %), hjernestammen (8 %), lillehjernen (7 %) og hjernehemisfære (5 %). 63 pasienter (83 %) hadde en BRAF-genfusjon eller -omarrangering og 13 pasienter (17 %) hadde V600-mutasjon.

Median varighet av behandling var 23,7 måneder (variasjon: 0,7 til 32,1 måneder). I henhold til protokollen kunne pasientene etter utprøvers vurdering, også inngå i en valgfri behandlingspause etter 26 behandlingssykluser/24 måneders behandling. 43 % (33/76) av pasientene var i behandlingspause og 14 % (11/76) av pasientene fortsatte med behandlingen. Blant de pasientene som gikk inn i behandlingspause, ble 3 pasienter (9,1 %) behandlet på nytt med tovorafenib etter klinisk eller radiografisk tegn til sykdomsprogresjon.

Basert på RANO HGG-kriteriene ved uavhengig vurdering var ORR blant de 69 evaluerbare pasientene 71,0 % (58,8–81,3; 95 % KI), hvor 23,2 % av pasientene hadde komplett respons, 47,8 % partiell respons og 21,7 % stabil sykdom. Median varighet av respons var 19,7 måneder (95 % KI: 13,7, NE [ikke estimerbar]).

Effektresultater basert på RAPNO-LGG er vist i tabell 5.

Tabell 5: Effektresultater basert på uavhengig vurdering i FIREFLY-1 (Arm 1)

Effektparameter	RAPNO-LGG N=76*
Total responsrate	
ORR (CR+PR+MR) 95 % KI ^a	52,6 % (40,8, 64,2)
Beste totalrespons	
Komplett respons (CR), n (%)	0 (0)
Delvis respons (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Mindre respons (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Stabil sykdom (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Progressiv sykdom (PD), n (%)	13 (17,1 %)
Responsvarighet (DoR)	
N=40	
Median (95 % KI) ^b , måneder	18,0 (12,0, 22,8)
DoR rate ved ≥ 12 måneder (95 % KI) ^b	65,0 % (48,2 %, 77,6 %)
DoR rate ved ≥ 24 måneder (95 % KI) ^b	25,6 % (11,4 %, 42,6 %)

Forkortelser; RAPNO-LGG = Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low Grade Glioma; KI = konfidensintervall.

* Minst én målbar lesjon ved baseline basert på de relevante bildediagnostiske kriterier (RAPNO-LGG).

^a Basert på Clopper-Pearson eksakt konfidensintervall.

^b Basert på Kaplan-Meier estimat.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra FIREFLY-2 studien til 30. juli 2030 for Ojemda i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen som behandles for pediatrik lavgradig gliom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemiddelet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning. Dette betyr at ytterligere dokumentasjon om dette legemiddelet påventes.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemiddelet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske parametre for tovorafenib presenteres som middelverdi (CV%), med mindre noe annet er angitt. Basert på populasjonsfarmakokinetiske modeller er maksimal steady state konsentrasjon (C_{max}) av tovorafenib 6,9 $\mu\text{g/ml}$ (23 %) og arealet under konsentrasjonskurven (AUC) 508 $\mu\text{g.t/ml}$ (31 %). Tid for å nå steady state for tovorafenib er 12 dager (33 %). Eksponering av tovorafenib øker proporsjonalt med dosen. Det forekommer ingen klinisk signifikant akkumulering av tovorafenib.

Absorpsjon

Basert på en klinisk studie hos friske frivillige er mediantid (minimum, maksimum) for å nå maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) for tovorafenib 3 timer (1,5, 4 timer), etter en enkeltdose med tablett eller pulver til mikstur, suspensjon.

Effekt av mat

Basert på en klinisk studie med friske frivillige ble det ikke observert klinisk signifikante forskjeller i tovorafenibs C_{\max} og AUC etter administrering av tabletter med et måltid med høyt fettinnhold (ca. 859 kcal, 54 % fett) sammenlignet med fastende tilstand, men T_{\max} ble forsinket med 6,5 timer.

Distribusjon

Basert på pop-PK modellering, er det tilsynelatende distribusjonsvolumet 60 l/m^2 (23 %). *In vitro* er 97,5 % av tovorafenib bundet til humane plasmaproteiner. Tovorafenib har høy proteinbindingsgrad til albumin (≈ 95 %) og moderat bundet til alfa-1-syreglykoprotein (AAG) (≈ 42 %).

Biotransformasjon

Tovorafenib er metaboliseres primært av aldehydoksidasen og CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 og CYP2C19 metaboliserer tovorafenib i mindre grad.

Legemiddelinteraksjonsstudier

In vitro studier

CYP450-enzymmer: Tovorafenib hemmer CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A, men hemmer ikke CYP1A2, CYP2B6 og CYP2D6 ved potensielt klinisk relevante konsentrasjoner. Tovorafenib inducerer CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 og CYP2C19 ved potensielt klinisk relevante konsentrasjoner.

Transportørsystemer: Tovorafenib er ikke et substrat av brystkreftrresistensprotein (BCRP), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1 og OATP1B3. Tovorafenib har ikke blitt evaluert som et substrat av OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K og OCT2. Tovorafenib hemmer BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og MATE1 ved potensielt klinisk relevante konsentrasjoner.

Eliminasjon

Basert på pop-PK modellering er terminal halveringstid ca. 56 timer (33 %) og tilsynelatende clearance er $0,7 \text{ l/h/m}^2$ (31 %). Basert på klinisk studie hos friske frivillige ble 66,1 % av en enkelt oral dose med radiomerket tovorafenib gjenfunnet i feces (8,6 % uendret) og 28,7 % av dosen var gjenfunnet i urin (0,2 % uendret).

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Basert på pop-PK modellering ble det ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken av tovorafenib basert på alder (variasjon: 1 til 94 år). C_{\max} og AUC hos pediatriske pasienter i alderen 11 måneder til 17 år lå innenfor verdiområdet observert hos voksne ved samme dose per kroppsareal.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Basert på pop-PK modellering ble det ikke observert klinisk signifikante forskjeller av tovorafenib hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon ($eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ beregnet med Schwartz-formel eller MDRD-formel).

Tovorafenib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Basert på pop-PK modellering av PK-data fra kliniske studier ble det ikke observert klinisk signifikante forskjeller av tovorafenib hos pasienter med lett avvikende leverfunksjonsprøver [definert som bilirubin \leq øvre normalgrense (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) $>$ ULN eller bilirubin $>$ 1 til 1,5x ULN og ASAT-verdi]. Tovorafenib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med moderat

avvikende leverfunksjonsprøver (definert som bilirubin > 1,5x til 3x ULN og enhver ASAT-verdi) eller alvorlig avvikende leverfunksjonsprøver (definert som total bilirubin > 3 x ULN og enhver ASAT) (se pkt. 4.2).

Etnisitet

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til tovorafenib basert på etnisitet (hvite, svarte, asiatiske).

Kjønn

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til tovorafenib basert på kjønn.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Eksponering for tovorafenib er forbundet med en reduksjon i høyde-for-alder Z-skår hos pediatriske pasienter. Risikoen for redusert høyde i forhold til alder fortsetter under behandling med tovorafenib. Høyere eksponering for tovorafenib var forbundet med økt risiko for bivirkninger som hudutslett og forhøyede leverenzymmer (ASAT og ALAT) (se pkt. 4.8). Eksponerings-respons-forholdet for total responsrate basert på RAPNO-LGG var ikke klinisk signifikant over doseområdet 290 til 476 mg/m² (0,76-1,25 ganger anbefalt dose).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ved klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro*, økte tovorafenib fosforyleringen av ekstracellulær signalregulert kinase (ERK) i celler med tap av funksjon i nevrofibromatose type 1 (NF1-LOF), noe som tyder på aktivering fremfor hemming av MAPK-signalvei. I en NF1-genmodifisert musmodell for pleksiformt nevrofibrom uten BRAF-ændring, hadde tovorafenib ingen anti-tumoraktivitet (se pkt. 4.4). Selv om den ikke var statistisk signifikant, ble det observert en økning i tumorvolum hos 2 av 12 mus (ca. 17 %).

I hERG-transfektete HEK293-celler ble hERG-kanalen blokkert, noe som indikerer potensial for QT-forlengelse. Den halvmaksimale hemmende konsentrasjonen var 8,9 µM, som er 32 ganger høyere enn den kliniske frie plasmakonsentrasjonen hos voksne.

Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men som ble sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske nivåer, og med mulig relevans for klinisk bruk, var følgende: Tovorafenib var ikke karsinogen i en 26-ukers (eller 6-måneders) studie på transgene mus ved eksponeringer ca. 0,6 ganger human eksponering (AUC) ved anbefalt human dose. Basert på *in vitro* og *in vivo* studier er ikke tovorafenib gentoksisk ved klinisk relevante eksponeringer. I en preliminær studie på embryoføtal utvikling hos rotter ble tap av hele kullet som følge av tidlige resorpsjoner observert hos alle hunnrotter ved eksponeringsnivåer lavere enn den anbefalte dosen hos mennesker. Som følge av dette var ingen fostre tilgjengelige for videre undersøkelser, og forklarer fraværet av ytterligere utviklingsstudier (pivotal embryoføtale utviklingsstudier og pre- og postnatale utviklingsstudier).

I en fertilitets- og tidlig embryonal utviklingsstudie hos hunnrotter reduserte tovorafenib antall graviditeter, corpus lutea og levende embryoer, samt økte postimplantasjonstap ved doser så lave som ca. 0,8 ganger human eksponering ved anbefalt dose basert på AUC.

I gjentatte dosetoksikologistudier hos rotter med opptil 3 måneders varighet inkluderte tovorafenib-relaterte funn hos hunnrotter reversibel økt tykkelse av vaginal slimhinne, økt størrelse og/eller antall corpus haemorrhagicum og blødning, og irreversible cystiske follikler, redusert corpus lutea og interstitiell cellehyperplasi i ovariene ved doser ca. 0,4 ganger human eksponering ved anbefalt dose basert på AUC. Hos hannrotter reduserte tovorafenib vekten av bitestikler og testikler, noe som korrelerte med reversibel tubulær degenerasjon/atrofi i testiklene og redusert epididymal spermier i bitestiklene ved doser på ca. 0,3 ganger human eksponering ved anbefalt dose basert på AUC.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kopovidon
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Mannitol (E 421)
Natriumlaurylsulfat
Simetikon
Maltodekstrin
Silika, kolloidal vannfri
Sukralose
Kunstig jordbærsmak (inneholder maltodekstrin, triacetin, kunstig smak).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Pulver til mikstur, suspensjon
3 år.

Rekonstituert mikstur, suspensjon
15 minutter

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 ml klar type III glassflaske med induksjonsforsegling og hvit kork av polypropylen.

Hver eske inneholder en flaske, en 20 ml oral doseringsprøyte og en flaskeadapter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

- Les bruksanvisningen nøye hver gang før du tilbereder en dose av Ojemda
- Legen eller apoteket bør vise pasienten eller omsorgspersonen hvordan en dose av Ojemda tilberedes, måles opp og gis korrekt.
- Flasken er laget av glass. Flasken skal ikke brukes hvis den er ødelagt eller skadet, eller hvis sikkerhetsforseglingen under korken er ødelagt eller mangler.
- Bruk kun 14 ml romtemperert vann til tilberedning av Ojemda.
- Bruk kun opptil 12 ml av Ojemda fra hver klargjorte flaske. Dersom foreskrevet dose er mer enn 12 ml (300 mg) skal dosen fordeles så likt som mulig mellom hver klargjorte flaske (f.eks. 6 ml og 7 ml for en dose på 325 mg). Klargjør første flaske og administrer dosen før klargjøring av den andre flasken.
- Hver dose må gis innen 15 minutter etter at legemiddelet er tilberedt.

Instruksjoner for rekonstituering av Ojemda pulver til mikstur, suspensjon

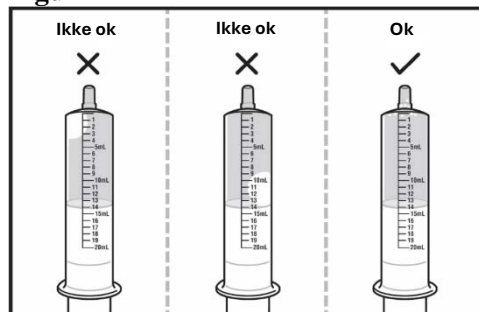
Merk: Dersom det er behov for mer enn én flaske for den foreskrevne dosen, skal flaskene rekonstitueres én av gangen. Fordel dosen så likt som mulig mellom hver klargjorte flaske. Prosedyren skal utføres på en ren og jevn overflate med rene hender.

Trinn 1: Fyll en kopp halvfull med romtemperert vann. **Ikke bruk kaldt vann.**

Trinn 2: Trekk stempelet opp for å trekke vann inn i doseringssprøyten opp til nøyaktig 14 ml-merket.

Trinn 3: Snu spissen på doseringssprøyten oppover og sjekk om det er luftbobler. Hvis det er store luftbobler i doseringssprøyten, skyv vannet tilbake i koppen og trekk deretter stempelet opp for å trekke opp vannet igjen opp til **14 ml**-merket. **Gjenta dette trinnet** til det ikke er noen store luftbobler til stede. Små luftbobler er ok (figur 1).

Figur 1

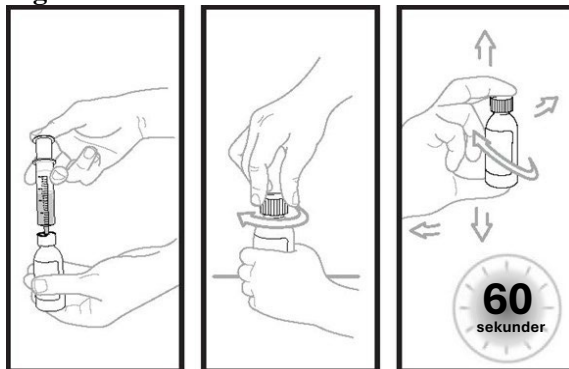


Trinn 4: Åpne flasken med pulver ved å trykke korken godt ned og vri den til venstre (mot klokken). Ikke bruk legemiddelet hvis flasken er knust, ødelagt eller sikkerhetsforseglingen under korken er brutt eller mangler. **Ikke** kast korken.

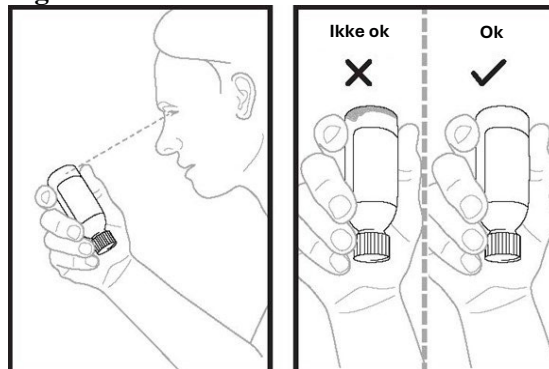
Trinn 5: Bruk doseringssprøyten og injiser nøyaktig 14 ml vann inn i flasken (se figur 2). Sett straks korken tilbake på flasken ved å trykke korken ned mens du vrir den til høyre (med klokken). Rist flasken godt i 60 sekunder i alle retninger.

Snu flasken opp-ned for å sjekke om noe pulver har satt seg fast på innsiden av flasken (se figur 3). Hvis det fortsatt er pulver i flasken, skal flasken ristes i ytterligere 15 sekunder til du ikke lenger ser pulver inni flasken. **Ikke rist flasken i mer enn 2 minutter totalt.** Hvis det fortsatt er pulver i flasken, be om en ny flaske.

Figur 2



Figur 3



Trinn 6: Snu flasken opp-ned igjen og virvle den i 30 sekunder (se figur 4). Fjern korken og sjekk at det ikke sitter fast pulver i flaskehalsen. Hvis du ser pulver i flaskehalsen når korken tas av, sett korken på igjen, snu flasken opp-ned og virvle den i ytterligere 15 sekunder.

La flasken stå i 60 sekunder slik at mesteparten av skummet legger seg. **Merk:** Skumdannelse i flasken vil redusere mengden Ojemda til mikstur, suspensjon.

Figur 4



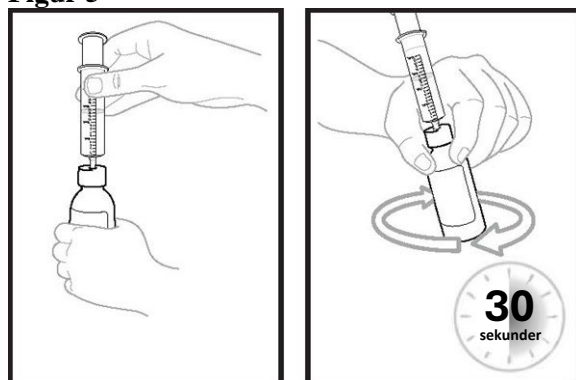
Trinn 7: Sett flaskeadapteren inn i flasken ved å skyve den godt inn i toppen av flasken. Den øvre kanten av flaskeadapteren skal være på linje med flasketoppen.

Ikke fjern flaskeadapteren etter at den er satt inn i flasken.

Trinn 8: Kontroller den foreskrevne dosen i milliliter (ml). Trekk luft inn i doseringssprøyten ved å trekke stempelet ut til den foreskrevne dosen.

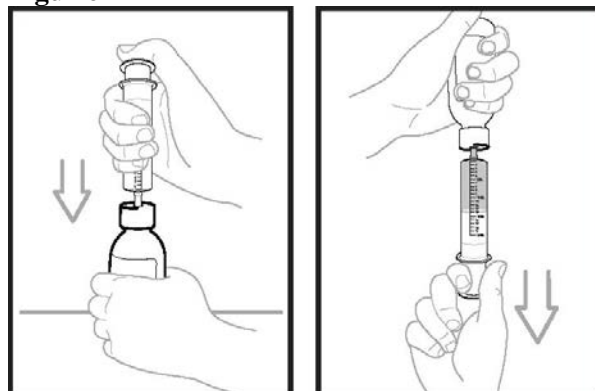
Trinn 9: Sett spissen av doseringssprøyten inn i flaskeadapteren. Spissen av doseringssprøyten skal sitte tett inn i hullet på flaskeadapteren. Med doseringssprøyten på plass, og mens du holder flasken der spissen på doseringssprøyten settes inn i flaskeadapteren, virvle miksturen i 30 sekunder (se figur 5).

Figur 5



Trinn 10: Injiser luften fra doseringssprøyten inn i flasken (se figur 6). Hold doseringssprøyten på plass og snu flasken opp-ned. For å måle den foreskrevne dosen, hold spissen på doseringssprøyten vendt oppover og trekk ned stempelet til toppen av stempelet er på linje med den foreskrevne dosen i milliliter.

Figur 6



Trinn 11: Mens sprøyten fortsatt sitter i flaskeadapteren, fjern eventuelle luftbobler i doseringssprøyten ved forsiktig å skyve Ojemda tilbake i flasken og deretter trekke stempelet ned igjen for å trekke opp den foreskrevne dosen.

Gjenta dette trinnet til du ser at det er få eller ingen luftbobler igjen, eller hvis du trekker opp feil dose i doseringssprøyten. Bruk kun opp til 12 ml Ojemda fra hver klargjorte flaske.

Trinn 12: La spissen av doseringssprøyten bli værende i flaskeadapteren og snu flasken forsiktig til oppreist stilling. Sett flasken tilbake på arbeidsflaten igjen. Fjern sakte spissen på doseringssprøyten fra flaskeadapteren ved å trekke den forsiktig rett opp. **Ojemda er klar til administrering.**

Administrering med oral sprøyte

Når suspensjonen er klargjort, plasser spissen av doseringssprøyten mot innsiden av munnen slik at tuppen berører et av kinnene. Trykk deretter stempelet langsomt ned for å gi legemiddelet inn i munnen. Ikke trykk stempelet med makt. Dette kan føre til kvelning. La barnet svelge mens det gis Ojemda.

Administrering via ernæringssonde

Bruk kun en ernæringssonde med en minimumsstørrelse på 12 French. Skyll ernæringssonden i henhold til produsentens bruksanvisning før suspensjonen gis. Bruk en ENFit-sprøyte til å trekke opp suspensjonen fra flasken, og administrer deretter suspensjonen gjennom ernæringssonden ved hjelp av en ENFit-adapter. Til slutt skylles ernæringssonden etter administrering i henhold til produsentens bruksanvisning.

Hvis 2 flasker er nødvendig for å tilberede den forskrevne dosen, gjenta trinn 1 til 12 og gi resten av dosen med én gang. Sørg for at hele dosen av Ojemda gis.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2025/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: DD måned ÅÅÅÅ

Dato for siste fornyelse: DD måned ÅÅÅÅ

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDDELET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemiddelet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemiddelet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDDELET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<p>For å bekrefte effekt og sikkerhet av tovorafenib til behandling av pasienter i alderen 6 måneder og eldre med pediatrik lavgradig gliom (LGG), som har en BRAF-genfusjon eller -omorganisering, eller en BRAF V600-mutasjon, skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn den endelige rapporten fra den randomiserte, parallellgruppe, toarmede fase III studien (FIREFLY-2) for å evaluere effekt og sikkerhet av tovorafenib monoterapi versus standardbehandling med kjemoterapi hos pasienter med pediatrik lavgradig gliom som har en aktiverende endring i RAF-genet som krever systemisk førstelinjebehandling.</p>	30. april 2032
<p>Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fremskaffe ytterligere PK-data hos pediatrike pasienter under 2 år og sende inn en oppdatert PK populasjonsmodell som inkluderer disse dataene, inkludert, en vurdering av systemisk eksponering og, om nødvendig, reviderte doseringsanbefalinger for denne pasientundergruppen.</p>	30. april 2032

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDDELETS NAVN**

Ojemda 100 mg filmdrasjerte tabletter
tovorafenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg tovorafenib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

16 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
24 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ojemda 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Ojemda 100 mg tabletter
tovorafenib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDDELETS NAVN**

Ojemda 25 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
tovorafenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Etter rekonstituering gir en flaske 300 mg tovorafenib i 12 ml mikstur (25 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til mikstur, suspensjon.

Inneholder 1 flaske, 1 flaskeadapter, 1 doseringssprøyte til oral bruk.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 15 minutter etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2025/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ojemda 25 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT TIL FLASKE

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Ojemda 25 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
tovorafenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Etter rekonstituering gir en flaske 300 mg tovorafenib i 12 ml mikstur (25 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, suspensjon.
Til engangsbruk.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før rekonstituering.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Brukes innen 15 minutter etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2025/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ojemda 100 mg filmdrasjerte tabletter tovorafenib

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemiddelet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemiddelet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner barnet ditt sine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Informasjonen i dette pakningsvedlegget er for deg eller barnet ditt, men det står kun "barnet ditt" i pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ojemda er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gir Ojemda
3. Hvordan du gir Ojemda
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ojemda
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ojemda er og hva det brukes mot

Ojemda inneholder virkestoffet tovorafenib og tilhører en gruppe legemidler kalt proteinkinasehemmere.

Det brukes hos barn fra 6 måneder og eldre for å behandle lavgradig gliom. Dette er en type hjernesvulst som oppstår i gliacellene, som støtter og beskytter nervecellene i hjernen og ryggmargen. Gliomer deles inn i grad 1 til 4, som indikerer hvor aggressive svulstcellene er. Grad 1 og 2 regnes som lavgradige gliomer.

Ojemda brukes hos pasienter fra 6 måneder og eldre med hjernesvulst som

- har en endring i BRAF-genet (BRAF-fusjon eller -omarrangering, eller BRAF V600-mutasjon), og
- har kommet tilbake etter tidligere behandling, eller som ikke har respondert på tidligere behandling.

Før behandlingen starter, vil legen vil ta en test for å sikre at Ojemda er riktig for barnet ditt.

2. Hva du må vite før du gir Ojemda

Gi ikke Ojemda

- dersom barnet ditt er allergisk overfor tovorafenib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemiddelet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før barnet ditt bruker Ojemda. Legen må vite om barnet ditt:

- har **blødningsproblemer. Ojemda kan forårsake blødningsproblemer, inkludert blødning inne i svulsten.** Bruk av legemidler som hindrer blodet i å koagulere, slik som antikoagulantia

eller blodplatehemmende behandling, kan øke risikoen for slike blødningsproblemer under behandling med Ojemda. Dersom blødningsproblemer oppstår kan legen holde tilbake behandlingen, gjenoppta behandlingen med redusert dose eller avslutte behandlingen med Ojemda permanent, avhengig av alvorlighetsgraden. Kontakt legen umiddelbart dersom barnet ditt utvikler symptomer, inkludert:

- neseblod;
 - hodepine;
 - hoster opp blod eller blodklumper;
 - kaster opp blod eller har oppkast som ligner kaffegrut;
 - rød eller svart avføring som ser tjæreaktig ut;
 - forvirring;
 - utydelig tale;
 - svimmelhet;
 - svakhetsfølelse.
- har **hudproblemer**. Ojemda kan forårsake utslett, inkludert fotosensitivitet (en tilstand der huden blir svært følsom for sollys eller annen ultrafiolett stråling og lettere kan bli brent). Du bør begrense barnets eksponering for sollys, da dette kan føre til hudreaksjoner. Ta forholdsregler som bruk av solkrem (SPF \geq 50), solbriller og/eller beskyttende klær under behandling med Ojemda. Legen kan holde tilbake behandlingen, redusere dosen eller avslutte behandlingen permanent, avhengig av reaksjonens alvorlighetsgrad. Kontakt legen umiddelbart dersom barnet ditt utvikler symptomer, inkludert:
 - hevelser på misfargede hudområder;
 - flassing, rødhet eller hudirritasjon;
 - blemmer;
 - utslett.

Hva barnets lege vil sjekke før og under behandlingen

- Det vil tas blodprøver av barnet ditt før oppstart av behandlingen, en måned etter oppstart og deretter jevnlig under behandlingen med Ojemda, for å sjekke hvor godt leveren fungerer. Dette er fordi Ojemda kan forårsake leverproblemer. Dersom dette oppstår, kan legen holde tilbake behandlingen, avslutte behandlingen permanent eller redusere dosen.
- Legen vil overvåke veksten til barnet ditt før behandlingen starter, jevnlig under behandlingen og etter at behandlingen er avsluttet. Dette er fordi Ojemda kan redusere hastigheten på barnets vekst.

Barn under 6 måneder

Ojemda er ikke anbefalt hos barn under 6 måneder. Legemiddelet er ikke undersøkt hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Ojemda

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler før det starter behandling med Ojemda. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Dette er svært viktig, da noen legemidler kan påvirke hvordan Ojemda virker eller gjøre det mer sannsynlig at barnet ditt får bivirkninger. Ojemda kan også påvirke hvordan noen andre legemidler virker.

- gemfibrozil, et legemiddel som brukes for å behandle høyt kolesterol og høye fettverdier i blodet
- karbamazepin, et legemiddel som brukes for å forebygge krampeanfall
- takrolimus, et legemiddel som brukes for å dempe immunforsvaret eller forhindre at kroppen avstøter et transplantert organ
- prevensjon: dersom du bruker hormonelle p-piller, må du også bruke en pålitelig barrieremetode for prevensjon (se avsnittet Graviditet, amming og fertilitet)

Fortell legen, apoteket eller sykepleieren dersom barnet ditt tar noen av disse legemidlene (eller hvis du ikke er sikker). Legen kan bestemme seg for å justere dosen.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Selv om dette legemiddelet hovedsakelig brukes hos små barn, kan det også brukes hos eldre pasienter som kan bli gravide. Dette avsnittet gjelder for disse pasientene.

- Snakk med lege eller sykepleier før du tar dette legemiddelet dersom du er gravid, eller du tror du er gravid. Ojemda kan potensielt skade et ufødt barn.
- Fortell legen umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar dette legemiddelet. Dyrestudier har vist at Ojemda kan skade det ufødte barnet.

Hvis barnet ditt kan bli gravid, vil legen ta en test før start av behandling med Ojemda.

Prevensjon

Hvis barnet ditt kan bli gravid, skal det brukes en pålitelig prevensjonsmetode under behandling med Ojemda og i minst 28 dager etter siste dose med Ojemda. Prevensjonsmetoder som inneholder hormoner (som p-piller, injeksjoner eller plaster) kan ha redusert effekt under behandling med Ojemda. En effektiv ikke-hormonell sikker barrieremetode (slik som kondom) bør brukes for å unngå risiko for graviditet under behandling med Ojemda. Snakk med lege eller sykepleier for råd.

Hvis barnet ditt er en gutt/mann og kan gjøre noen gravid, skal barnet ditt bruke sikker ikke-hormonell prevensjon under behandling med Ojemda og i 2 uker etter siste dose med Ojemda.

Amming

Det er ikke kjent om Ojemda kan gå over i morsmelk. Barnet ditt bør ikke amme under behandlingen og i 2 uker etter at behandlingen er avsluttet. Snakk med legen om den beste måten å mate spedbarnet på i løpet av denne tiden.

Fertilitet

Effektene av Ojemda på fertilitet er ikke kjent. Dette legemiddelet kan potensielt påvirke fertiliteten til menn og kvinner, og effekten kan være irreversibel. Muligheter for å øke barnets sjanser for å få barn i fremtiden bør diskuteres med barnets lege.

Kjøring og bruk av maskiner

Ojemda kan ha bivirkninger som kan påvirke barnets evne til å kjøre bil, sykle, bruke sparkesykkel, bruke maskiner eller delta i andre aktiviteter som krever oppmerksomhet. Hvis barnet ditt har problemer med synet eller føler seg trøtt eller svak, eller mangler energi, bør det unngå slike aktiviteter.

Beskrivelser av disse bivirkningene finner du i avsnitt 4.

Snakk med legen, apoteket eller sykepleieren hvis du er usikker på noe. Barnets sykdom, symptomer og behandlingssituasjon kan også påvirke deres evne til å delta i slike aktiviteter.

Ojemda inneholder natrium

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du gir Ojemda

Bruk alltid dette legemiddelet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal gi

Legen vil bestemme riktig dose Ojemda basert på barnets kroppsstørrelse, inkludert vekt og høyde. Legen kan bestemme at barnet ditt skal få en lavere dose hvis det får bivirkninger. Behandlingen fortsetter så lenge barnet ditt har nytte av den og det ikke oppstår uakseptable bivirkninger.

Hvordan det skal gis

Barnet ditt skal svelg tablettene hele med vann. Ikke tygg, kutt eller knus tablettene. Hvis barnet ditt ikke kan svelge tablettene, finnes Ojemda også som pulver til mikstur, suspensjon. Gi Ojemda én gang i uken med eller uten mat.

Dersom du gir for mye av Ojemda

Dersom du har gitt for mye Ojemda, **kontakt lege, apotek eller sykepleier** for råd. Hvis mulig, vis dem Ojemda-pakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å gi Ojemda

- Dersom den ukentlige dosen av Ojemda er forsinket med 3 dager eller mindre, gi den så snart du husker det. Gi barnet ditt neste dose på neste planlagte dag.
- Dersom dosen av Ojemda er forsinket med mer enn 3 dager, hopp over den og gi barnet ditt neste dose på neste planlagte dag.

Dersom barnet ditt kaster opp etter å ha tatt Ojemda

Dersom barnet ditt kaster opp umiddelbart etter å ha tatt Ojemda, gi barnet dosen på nytt. Dersom du er usikker på om du bør gi en ny dose, kontakt lege eller apotek.

Dersom du avbryter behandling med Ojemda

Gi Ojemda så lenge legen anbefaler. Ikke slutt med mindre legen anbefaler det. Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen flere spørsmål om bruken av dette legemiddelet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemiddelet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å bruke dette legemiddelet og oppsøk øyeblikkelig legehjelp hvis barnet ditt har noen av følgende symptomer:

- Alvorlig blødning, som en neseblødning som ikke stopper.
- Tegn på svulstblødning, som plutselig prikking, svakhet, nummenhet eller plutselig og kraftig hodepine, kvalme eller oppkast, forvirring eller utydelig tale.
- Utslett, aknelignende utslett, flassing, rødhet i huden eller irritasjon, kuler eller små knuter, blemmer. Dette kan være tegn på alvorlig hudutslett.
- Solbrenthet etter soleksponering. Det anbefales å ta forholdsregler mot lyeksponering, for eksempel bruk av solkrem (SPF \geq 50), solbriller og/eller beskyttende klær.

Andre mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hårfargeforandringer
- Tretthet (utmattelse)
- Lavt antall røde blodceller, noe som kan føre til tretthet og blek hud (anemi)
- Økt nivå av enzymet kreatinfosfokinase i blodet, et enzym som frigjøres når muskelvev blir skadet
- Oppkast
- Lave nivåer av fosfat i blodet (hypofosfatemi)
- Hodepine
- Tørr hud

- Feber
- Langsom vekst (veksthemming)
- Akne
- Økt nivå av et enzym som finnes i barnets lever (økt ASAT)
- Økt nivå av enzymer (økt LDH), noe som kan vise at barnet ditt har en eller annen form for vevsskade
- Kvalme
- Forstoppelse
- Nese- og halsbetennelse (øvre luftveisinfeksjon)
- Hevelse (ødem)
- Neglerotbetennelse (paronyki)
- Nedsatt appetitt
- Magesmerter
- Lave nivåer av kalium i blodet (hypokalemi)
- Betennelse i munnslimhinnen (stomatitt)
- Kløende hud
- Diaré
- Vekttap
- Økt nivå av et enzym som finnes i barnets lever (økt ALAT)
- Smerter i ben og armer (smerter i ekstremiteter)
- Endringer i hudfarge (hudmisfarging)
- Hårtap (alopesi)
- Muskelsmerter (mylagi)
- Redusert antall lymfocytter, en type hvite blodceller
- Økt nivå av nedbrytningsprodukt fra røde blodceller (økt bilirubin i blodet)
- Lave nivåer av albumin i blodet (hypoalbuminemia)
- Lave nivåer av natrium i blodet (hyponatremi)
- Leddsmerter (artralgia)
- Virusinfeksjon
- Redusert antall hvite blodceller
- Rødhhet i huden (rødming (flushing))

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Økt antall eosinofiler, en type hvite blodceller
- Betennelse i øyelokkskanten (blefaritt)
- Tørre øyne

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemiddelet.

5. Hvordan du oppbevarer Ojemda

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemiddelet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemiddelet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller viser tegn på å ha blitt tuklet med.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ojemda

- Virkestoff er tovorafenib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg tovorafenib.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: kolloidal vannfri silika, kopovidon, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, mikrokrySTALLINSK cellulose
Filmdrasjering: hypromellose, makrogol, titandioksid, gult jernoksid, rødt jernoksid

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Hvordan Ojemda ser ut og innholdet i pakningen

Ojemda 100 mg tabletter er oransje, filmdrasjerte, ovale tabletter, merket med «100» på den ene siden og «D101» på den andre siden.

De finnes i blisterpakninger på 4, 5 eller 6 filmdrasjerte tabletter.

Hver eske inneholder 16, 20 eller 24 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemiddelet:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð

Magyarország

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

Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Dette legemiddelet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemiddelet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemiddelet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ojemda 25 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon tovorafenib

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemiddelet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemiddelet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner barnet ditt sine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Informasjonen i dette pakningsvedlegget er for deg eller barnet ditt, men det står kun "barnet ditt" i pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ojemda er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gir Ojemda
3. Hvordan du gir Ojemda
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ojemda
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ojemda er og hva det brukes mot

Ojemda inneholder virkestoffet tovorafenib og tilhører en gruppe legemidler kalt proteinkinasehemmere.

Det brukes hos barn fra 6 måneder og eldre for å behandle lavgradig gliom. Dette er en type hjernesvulst som oppstår i gliacellene, som støtter og beskytter nervecellene i hjernen og ryggmargen. Gliomer deles inn i grad 1 til 4, som indikerer hvor aggressive svulstcellene er. Grad 1 og 2 regnes som lavgradige gliomer.

Ojemda brukes hos pasienter fra 6 måneder og eldre med hjernesvulst som

- har en endring i BRAF-genet (BRAF-fusjon eller -omarrangering, eller BRAF V600-mutasjon), og
- har kommet tilbake etter tidligere behandling eller som ikke har respondert på tidligere behandling.

Før behandlingen starter vil legen vil ta en test for å sikre at Ojemda er riktig for barnet ditt.

2. Hva du må vite før du gir Ojemda

Gi ikke Ojemda

- dersom barnet ditt er allergisk overfor tovorafenib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemiddelet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før barnet ditt bruker Ojemda. Legen må vite om barnet ditt:

- har **blødningsproblemer. Ojemda kan forårsake blødningsproblemer, inkludert blødning inne i svulsten.** Bruk av legemidler som hindrer blodet i å koagulere, slik som antikoagulantia eller blodplatehemmende behandling, kan øke risikoen for slike blødningsproblemer under behandling med Ojemda. Dersom blødningsproblemer oppstår kan legen holde tilbake behandlingen, gjenoppta behandlingen med redusert dose eller avslutte behandlingen med Ojemda permanent, avhengig av alvorlighetsgraden. Kontakt legen umiddelbart dersom barnet ditt utvikler symptomer, inkludert:
 - neseblod;
 - hodepine;
 - hoster opp blod eller blodklumper;
 - kaster opp blod eller har oppkast som ligner kaffegrut;
 - rød eller svart avføring som ser tjæreaktig ut;
 - forvirring;
 - utydelig tale;
 - svimmelhet;
 - svakhetsfølelse.
- har hudproblemer. Ojemda kan forårsake utslett, inkludert fotosensitivitet (en tilstand der huden blir svært følsom for sollys eller annen ultrafiolett stråling og lettere kan bli brent). Du bør begrense barnets eksponering for sollys, da dette kan føre til hudreaksjoner. Ta forholdsregler som bruk av solkrem (SPF \geq 50), solbriller og/eller beskyttende klær under behandling med Ojemda. Legen kan holde tilbake behandlingen, redusere dosen eller avslutte behandlingen permanent, avhengig av reaksjonens alvorlighetsgrad. Kontakt legen umiddelbart dersom barnet ditt utvikler symptomer, inkludert:
 - hevelser på misfargede hudområder;
 - flassing, rødhet eller hudirritasjon;
 - blemmer;
 - utslett.

Hva barnets lege vil sjekke før og under behandlingen

- Det vil tas blodprøver av barnet ditt før oppstart av behandlingen, en måned etter oppstart og deretter jevnlig under behandlingen med Ojemda. for å sjekke hvor godt leveren fungerer. Dette er fordi Ojemda kan forårsake leverproblemer. Dersom dette oppstår, kan legen holde tilbake behandlingen, redusere dosen, eller avslutte behandlingen permanent.
- Legen vil overvåke veksten til barnet ditt før behandlingen starter, jevnlig under behandlingen og etter at behandlingen er avsluttet. Dette er fordi Ojemda kan redusere hastigheten på barnets vekst.

Barn under 6 måneder

Ojemda er ikke anbefalt hos barn under 6 måneder. Legemiddelet er ikke undersøkt hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Ojemda

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler før det starter behandling med Ojemda. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Dette er svært viktig, da noen legemidler kan påvirke hvordan Ojemda virker eller gjøre det mer sannsynlig at barnet ditt får bivirkninger. Ojemda kan også påvirke hvordan noen andre legemidler virker.

- gemfibrozil, et legemiddel som brukes for å behandle høyt kolesterol og høye fettverdier i blodet
- karbamazepin, et legemiddel som brukes for å forebygge krampeanfall
- takrolimus, et legemiddel som brukes for å dempe immunforsvaret eller forhindre at kroppen avstøter et transplantert organ

- prevensjon: dersom du bruker hormonelle p-piller, må du også bruke en pålitelig barrieremetode for prevensjon (se avsnittet Graviditet, amming og fertilitet)

Fortell legen, apoteket eller sykepleieren dersom barnet ditt tar noen av disse legemidlene (eller hvis du ikke er sikker). Legen kan bestemme seg for å justere dosen.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Selv om dette legemiddelet hovedsakelig brukes hos små barn, kan det også brukes hos eldre pasienter som kan bli gravide. Dette avsnittet gjelder for disse pasientene.

- Snakk med lege eller sykepleier før du tar dette legemiddelet dersom du er gravid, eller du tror du er gravid. Ojemda kan potensielt skade et ufødt barn.
- Fortell legen umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar dette legemiddelet. Dyrestudier har vist at Ojemda kan skade det ufødte barnet.

Hvis barnet ditt kan bli gravid, vil legen ta en test før start av behandling med Ojemda.

Prevensjon

Hvis barnet ditt kan bli gravid, skal det brukes en pålitelig prevensjonsmetode under behandling med Ojemda og i minst 28 dager etter siste dose med Ojemda. Prevensjonsmetoder som inneholder hormoner (som p-piller, injeksjoner eller plaster) kan ha redusert effekt under behandling med Ojemda. En effektiv ikke-hormonell barrieremetode (slik som kondom) bør brukes for å unngå risiko for graviditet under behandling med Ojemda. Snakk med lege eller sykepleier for råd.

Hvis barnet ditt er en gutt/mann og kan gjøre noen gravid, skal barnet ditt bruke sikker ikke-hormonell prevensjon under behandling med Ojemda og i 2 uker etter siste dose med behandlingen.

Amming

Det er ikke kjent om Ojemda kan gå over i morsmelk. Barnet ditt bør ikke amme under behandlingen og i 2 uker etter at behandlingen er avsluttet. Snakk med legen om den beste måten å mate spedbarnet på i løpet av denne tiden.

Fertilitet

Effektene av Ojemda på fertilitet er ikke kjent. Dette legemiddelet kan potensielt påvirke fertiliteten til menn og kvinner, og effekten kan være irreversibel. Muligheter for å øke barnets sjanser for å få barn i fremtiden bør diskuteres med barnets lege.

Kjøring og bruk av maskiner

Ojemda kan ha bivirkninger som kan påvirke barnets evne til å kjøre bil, sykle, bruke sparkesykkel, bruke maskiner eller delta i andre aktiviteter som krever oppmerksomhet. Hvis barnet ditt har problemer med synet eller føler seg trøtt eller svak, eller mangler energi, bør det unngå slike aktiviteter.

Beskrivelser av disse bivirkningene finner du i avsnitt 4.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker på noe. Barnets sykdom, symptomer og behandlingssituasjon kan også påvirke deres evne til å delta i slike aktiviteter.

Ojemda inneholder natrium

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per flaske, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du gir Ojemda

Bruk alltid dette legemiddelet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal gi

Legen vil bestemme riktig dose Ojemda basert på barnets kroppsstørrelse, inkludert vekt og høyde. Legen kan bestemme at barnet ditt skal få en lavere dose hvis det får bivirkninger. Behandlingen fortsetter så lenge barnet ditt har nytte av den og det ikke oppstår uakseptable bivirkninger.

Hvordan det skal gis

Les bruksanvisningen på slutten av dette pakningsvedlegget for detaljer om hvordan du tilbereder og gir pulveret til mikstur, suspensjon.

Gi Ojemda én gang i uken med eller uten mat.

Dersom du gir for mye av Ojemda

Hvis du har gitt for mye Ojemda, **kontakt lege, apotek eller sykepleier** for råd. Hvis mulig, vis dem Ojemda-pakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å gi Ojemda

- Dersom den ukentlige dosen av Ojemda er forsinket med 3 dager eller mindre, gi den så snart du husker det. Gi barnet ditt neste dose på neste planlagte dag.
- Dersom dosen av Ojemda er forsinket med mer enn 3 dager, hopp over den og gi barnet ditt neste dose på neste planlagte dag.

Dersom barnet ditt kaster opp etter å ha tatt Ojemda

Dersom barnet ditt kaster opp umiddelbart etter å ha tatt Ojemda, gi barnet dosen på nytt. Dersom du er usikker på om du bør gi en ny dose, kontakt lege eller apotek.

Dersom du avbryter behandling med Ojemda

Gi Ojemda så lenge legen anbefaler. Ikke slutt med mindre legen anbefaler det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen flere spørsmål om bruken av dette legemiddelet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemiddelet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å bruke dette legemiddelet og oppsøk øyeblikkelig legehjelp hvis barnet ditt har noen av følgende symptomer:

- Alvorlig blødning, som en neseblødning som ikke stopper.
- Tegn på svulstblødning, som plutselig prikking, svakhet, nummenhet eller plutselig og kraftig hodepine, kvalme eller oppkast, forvirring eller utydelig tale.
- Utslett, aknelignende utslett, flassing, rødhet i huden eller irritasjon, kuler eller små knuter, blemmer. Dette kan være tegn på alvorlig hudutslett.
- Solbrenthet etter solesponering. Det anbefales å ta forholdsregler mot lyseksponering, for eksempel bruk av solkrem (SPF \geq 50), solbriller og/eller beskyttende klær).

Andre mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hårfargeforandringer
- Tretthet (utmattelse)
- Lavt antall røde blodceller, noe som kan føre til tretthet og blek hud (anemi)
- Økt nivå av enzymet kreatinfosfokinase i blodet, et enzym som frigjøres når muskelvev blir skadet
- Oppkast
- Lave nivåer av fosfat i blodet (hypofosfatemi)

- Hodepine
- Tørr hud
- Feber
- Langsom vekst (veksthemming)
- Akne
- Økt nivå av et enzym som finnes i barnets lever (økt ASAT)
- Økt nivå av enzymer (økt LDH), noe som kan vise at barnet ditt har en eller annen form for vevsskade
- Kvalme
- Forstoppelse
- Nese- og halsbetennelse (øvre luftveisinfeksjon)
- Hevelse (ødem)
- Neglerotbetennelse (paronyki)
- Nedsatt appetitt
- Magesmerter
- Lave nivåer av kalium i blodet (hypokalemi)
- Betennelse i munnslimhinnen (stomatitt)
- Kløende hud
- Diaré
- Vekttap
- Økt nivå av et enzym som finnes i barnets lever (økt ALAT)
- Smerter i ben og armer (smerter i ekstremiteter)
- Endringer i hudfarge (hudmisfarging)
- Hårtap (alopesi)
- Muskelsmerter (mylagi)
- Redusert antall lymfocytter, en type hvite blodceller
- Økt nivå av nedbrytningsprodukt fra røde blodceller (økt bilirubin i blodet)
- Lave nivåer av albumin i blodet (hypoalbuminemia)
- Lave nivåer av natrium i blodet (hyponatremi)
- Leddsmerter (artragi)
- Virusinfeksjon
- Redusert antall hvite blodceller
- Rødhet i huden (rødming (flushing))

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Økt antall eosinofiler, en type hvite blodceller
- Betennelse i øyelokkskanten (blefaritt)
- Tørre øyne

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemiddelet.

5. Hvordan du oppbevarer Ojemda

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemiddelet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på flasken og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Suspensjonen skal brukes innen 15 minutter etter tilberedning.

Bruk ikke dette legemiddelet hvis forseglingen under korken på flasken er brutt eller mangler.

Bruk ikke dette legemiddelet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller viser tegn på å ha blitt tuklet med.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ojemda

- Virkestoff er tovorafenib. Én flaske inneholder 300 mg av tovorafenib. Etter rekonstituering gir én flaske med mikstur, suspensjon 12 ml tovorafenib, som utgjør en konsentrasjon på 25 mg/ml.
- Andre innholdsstoffer er: kopovidon, mikrokrystallinsk cellulose, mannitol (E 421), natriumlaurylsulfat, simetikon, maltodekstrin, silika, kolloidal vannfri, sukralosepulver, kunstig jordbærsmak (inneholder maltodekstrin, triacetin, kunstig smak).

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per flaske, og er så godt som «natriumfritt».

Hvordan Ojemda ser ut og innholdet i pakningen

Ojemda pulver til mikstur, suspensjon 25 mg/ml er et hvitt til svakt off-white pulver i en klar glassflaske, pakket sammen med en trykkflaskeadapter og en 20 ml oral doseringssprøyte.

Hver ml med rekonstituert Ojemda pulver til mikstur, suspensjon med jordbærsmak inneholder 25 mg tovorafenib. Etter rekonstituering gir en flaske 300 mg tovorafenib i 12 ml mikstur (25 mg/ml).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemiddelet:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

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

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

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

Eesti
Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

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

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

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

France
Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Dette legemiddelet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemiddelet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemiddelet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

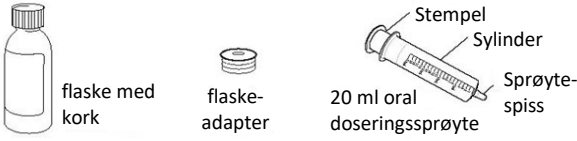
Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

BRUKSANVISNING

Les pakningsvedlegget først før du leser denne bruksanvisningen.

Denne bruksanvisningen inneholder viktig informasjon om hvordan du tilbereder, måler og gir en dose av Ojemda til mikstur, suspensjon 25 mg/ml.

- Les denne bruksanvisningen nøye før du tilbereder, måler og gir en dose av Ojemda for første gang og hver gang du får en påfylling. Det kan være ny informasjon. Denne informasjonen erstatter ikke å snakke med legen om barnets medisinske behandling eller tilstand.
- Legen eller apoteket bør vise deg hvordan du tilbereder, måler og gir en dose av Ojemda riktig. Snakk med legen eller apoteket hvis du har spørsmål.
- Gi Ojemda akkurat slik legen sier du skal.
- Du vil få utlevert Ojemda i en eske som inneholder en flaske med pulver, en 20 ml oral doseringssprøyte og en flaskeadapter. Kontakt legen eller apoteket hvis du ikke har ett eller flere av disse delene.
- Flasken er laget av glass. Ikke bruk flasken hvis den er ødelagt eller skadet. Ikke bruk Ojemda hvis sikkerhetsforseglingen under korken er ødelagt eller mangler. Kontakt lege eller apotek for en ny flaske.
- Ojemda skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter EXP. Kontakt apoteket dersom utløpsdatoen er passert.
- Bruk kun romtemperert vann til tilberedning av Ojemda.
- Hver dose **må gis innen 15 minutter** etter at legemiddelet er tilberedt.
- Hver flaske, flaskeadapter og sprøyte av Ojemda er **kun til engangsbruk**.
- Oppbevar flasken, flaskeadapteren og sprøyten utilgjengelig for barn.

Gjør klart følgende utstyr:	
Inkludert i esken:  flaske med kork flaske-adapter 20 ml oral doseringssprøyte	Ikke inkludert i esken: <ul style="list-style-type: none">• 1 tom ren kopp• romtemperert vann (15 til 30 °C)• ENFit-sprøyte og ENFit-adapter (hvis Ojemda pulver til mikstur, suspensjon skal gis via en ernæringssonde)

Bruk alltid den medfølgende doseringssprøyten for å sikre at du måler den foreskrevne dosen riktig. Den orale doseringssprøyten på 20 ml er merket for å hjelpe deg med å måle den foreskrevne dosen av Ojemda riktig. Sylindren på den orale doseringssprøyten har markeringer i milliliter (ml).

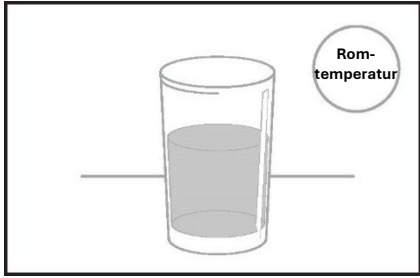
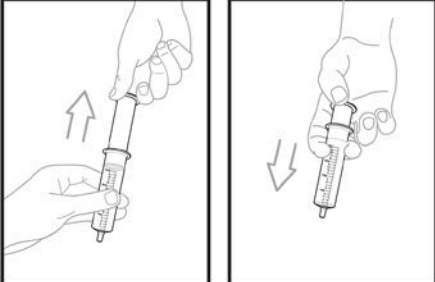
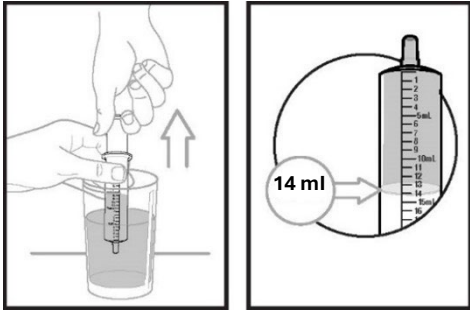
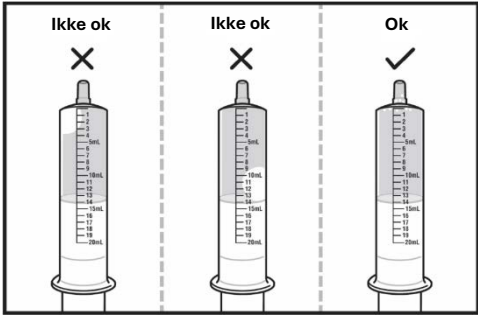

Merk: Den foreskrevne dosen av Ojemda kan kreve at man tilbereder 2 flasker med pulver. Hvis det er behov for 2 flasker:

- tilsett alltid nøyaktig 14 ml romtemperert vann i hver flaske, **og**
- tilbered og gi dosen av Ojemda fra den første flasken, og gjenta deretter de samme trinnene for å tilberede og gi dosen av Ojemda fra den andre flasken.
- Ojemda kan gis via munnen ved bruk av 20 ml oral doseringssprøyte, eller via en ernæringssonde med en **minimumsstørrelse** på 12 French ved bruk av en ENFit-sprøyte.
 - Hvis du gir Ojemda **via munnen**, følg avsnitt A, **trinn 1 til 19**.
 - Hvis du gir Ojemda **via ernæringssonde**, følg avsnitt B, **trinn 20 til 25**.

AVSNITT A: ADMINISTRERING VIA ORAL SPRØYTE

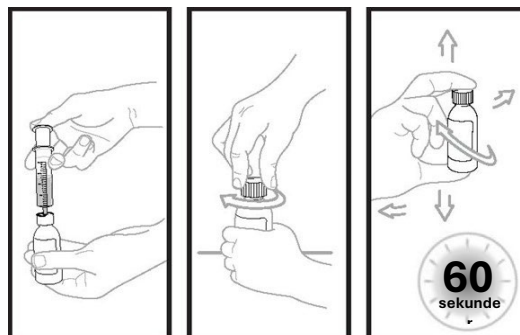
Trinn 1. Vask og tørk hendene før du tilbereder, måler og gir en dose av Ojemda.

Trinn 2. Plasser utstyret ditt på en ren og jevn overflate.

<p>Trinn 3. Fyll en kopp halvfull med romtemperert vann (rundt 15 til 30 °C). Ikke bruk kaldt vann.</p>	
<p>Trinn 4. Fjern luft fra doseringssprøyten. Trekk stempelet opp i doseringssprøyten så langt det går, og skyv deretter stempelet ned igjen i doseringssprøyten så langt det går. Dette vil bidra til å fjerne all luft på innsiden av sprøyten.</p>	
<p>Trinn 5. Plasser spissen på doseringssprøyten i vannet. Trekk stempelet opp for å trekke vann inn i doseringssprøyten til 14 ml-merket.</p>	
<p>Trinn 6. Fjern doseringssprøyten fra koppen. Vri spissen på doseringssprøyten oppover og sjekk om det er luftbobler. Hvis det dukker opp store luftbobler i doseringssprøyten, skyv vannet tilbake i koppen og trekk deretter stempelet opp igjen for å trekke opp vannet til 14 ml-merket.</p> <p>Gjenta trinn 6 til det ikke er noen store luftbobler til stede. Små luftbobler er ok. Legg doseringssprøyten til side.</p>	
<p>Trinn 7. Åpne flasken med pulver ved å trykke korken godt ned og vri den til venstre (mot klokken).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ikke kast korken. • Fjern sikkerhetsforseglingen. <p>Ikke bruk flasken med pulver hvis sikkerhetsforseglingen under korken er brutt eller mangler. Kontakt lege eller apotek hvis sikkerhetsforseglingen er brutt.</p>	

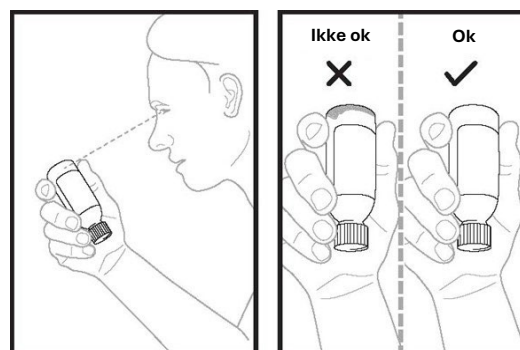
Trinn 8. Stikk spissen av doseringssprøyten inn i åpningen på flasken. Trykk ned stempelet og injiser nøyaktig 14 ml vann i flasken.

- Fjern spissen av den tomme doseringssprøyten fra flasken og legg den til side.
- Sett korken tilbake på flasken med en gang ved å trykke korken ned mens du vrir den til høyre (med klokken).
- Rist flasken godt i 60 sekunder i alle retninger.



Trinn 9: Snu flasken opp-ned for å sjekke om det sitter fast pulver på innsiden av flasken.

- Hvis du ser pulver i flasken, fortsett å riste flasken i ytterligere 15 sekunder til du ikke lenger ser pulver inni flasken.
- **Ikke rist flasken i mer enn 2 minutter totalt.**
- Sjekk flasken for å forsikre deg om at det ikke er noe synlig pulver.
- Hvis du fortsatt ser pulver i flasken, kontakt lege eller apotek og be om en ny flaske.



Trinn 10. Snu flasken opp-ned igjen og virvle den i 30 sekunder.

- Plasser flasken på en ren og jevn overflate.
- Fjern korken og sjekk at det ikke sitter fast pulver i flaskehalsen.
- Hvis du ser pulver i flaskehalsen, sett korken på flasken, snu flasken opp-ned og virvle den i ytterligere 15 sekunder.
- La flasken stå i 60 sekunder slik at mesteparten av skummet legger seg.

Merk: Skumdannelse i flasken vil redusere mengden Ojemda til mikstur, suspensjon.



Trinn 11. Åpne flasken ved å trykke korken godt ned og vri den til venstre (mot klokken).

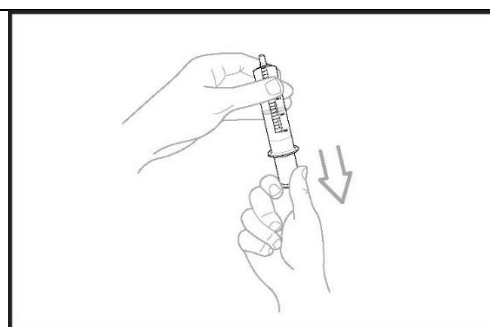
Ikke kast korken.

Sett flaskeadapteren inn i flasken ved å skyve den godt inn i toppen av flasken. Den øvre kanten av flaskeadapteren skal være på linje med flasketoppen.

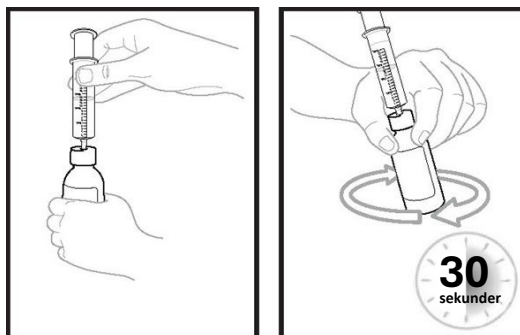
Ikke fjern flaskeadapteren etter at den er satt inn i flasken.



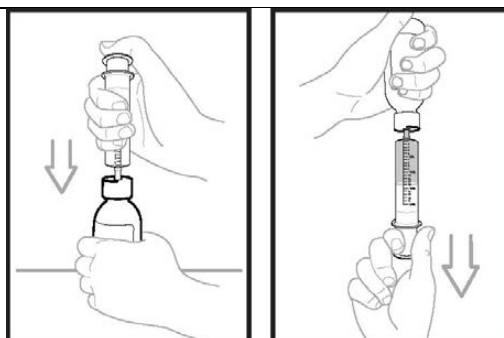
Trinn 12. Sjekk dosen i milliliter (ml) som foreskrevet av legen. Plukk opp doseringssprøyten igjen. Hvert merke på doseringssprøyten tilsvarer 1 ml. Trekk luft inn i doseringssprøyten ved å trekke stempelet ut til den foreskrevne dosen. Hvis for eksempel den foreskrevne dosen er 12 ml, dra i doseringssprøyten ved å trekke stempelet ut til 12 ml-merket.



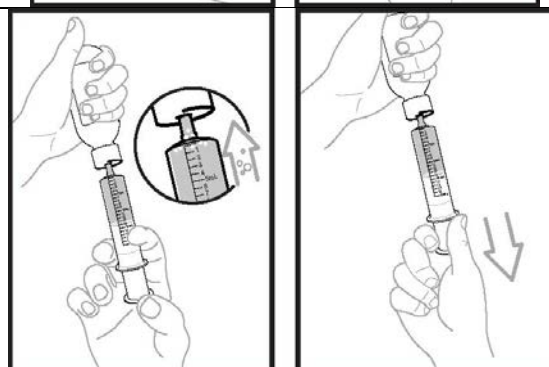
Trinn 13. Sett spissen av doseringssprøyten inn i flaskeadapteren.
 • Spissen av doseringssprøyten skal sitte tett inn i hullet på flaskeadapteren.
 • Hold doseringssprøyten festet til flasken. Med doseringssprøyten på plass, og mens du holder flasken der spissen på doseringssprøyten settes inn i flaskeadapteren, virvle suspensjonen i 30 sekunder.



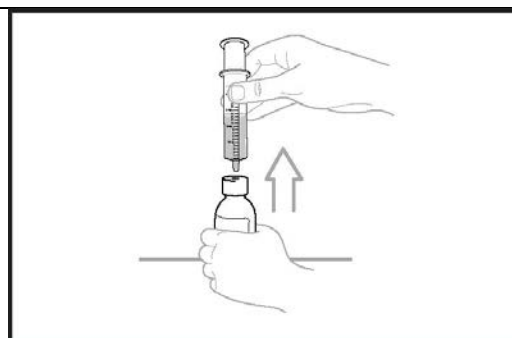
Trinn 14. Injiser luften fra doseringssprøyten inn i flasken. Hold doseringssprøyten på plass og snu flasken opp-ned. For å måle den foreskrevne dosen, hold spissen på doseringssprøyten vendt oppover og trekk ned stempelet til toppen av stempelet er på linje med den foreskrevne dosen i milliliter.



Trinn 15. Mens sprøyten fortsatt er i flasken, fjerner du eventuelle luftbobler i doseringssprøyten ved å forsiktig skyve Ojemda tilbake i flasken og deretter trekke stempelet ned igjen for å trekke opp den foreskrevne dosen.
 Gjenta **trinn 15** til du ser at det er få eller ingen luftbobler igjen, eller hvis du trekker opp feil dose i doseringssprøyten.
Merk: Bruk kun opp til 12 ml Ojemda fra hver tilberedte flaske.
 • Hvis den foreskrevne dosen er mer enn 12 ml (300 mg), fordel dosen så likt som mulig mellom hver tilberedte flaske.
 • Hvis for eksempel dosen er 13 ml, trekker du 6 ml fra den første tilberedte flasken og 7 ml fra den andre tilberedte flasken.



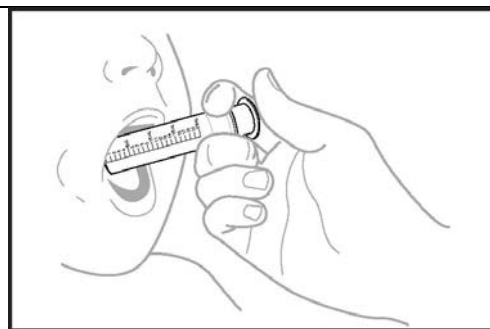
Trinn 16: La spissen av doseringssprøyten bli værende i flaskeadapteren og snu flasken forsiktig til oppreist. Sett flasken på overflaten igjen. Fjern spissen på doseringssprøyten sakte fra flaskeadapteren ved å trekke den forsiktig rett opp. **Ikke** hold doseringssprøyten etter stempelet, da stempelet kan komme ut.



Trinn 17: Sjekk igjen for å være sikker på at toppen av stemplet til doseringssprøyten er ved det foreskrevne ml-dosemerket. Hvis du ikke har riktig foreskrevet ml-dose, gjenta **trinn 15 til 17**. Hvis du gir en dose av Ojemda **via munnen, fortsett til trinn 18**. Hvis du gir en dose av Ojemda via ernæringssonde, gå til **avsnitt B**. Ojemda **må gis innen 15 minutter** etter tilberedning.

Trinn 18. Barnet ditt skal sitte oppreist for å ta eller gis en dose av Ojemda. Plasser spissen av doseringssprøyten mot innsiden av kinnet inne i munnen.

- Press miksturen sakte inn i munnen ved å trykke ned på stempelet.
- **Ikke** trykk stempelet med makt. Dette kan føre til kvelning.
- La barnet svelge mens det gis Ojemda. Barnet ditt kan drikke væske umiddelbart etter å ha svelget Ojemda.
- Sørg for å gi hele dosen av Ojemda.
- Hvis det kreves 2 flasker med Ojemda for å tilberede den foreskrevne dosen, gjenta **avsnitt A, trinn 1 til 18** for den andre flasken.
- Kast den tilberedte Ojemda til mikstur, suspensjon hvis den ikke gis innen 15 minutter.



Trinn 19: Se **avsnitt C** for instruksjoner om «**Hvordan kaste brukte flasker, utgått eller ubrukt Ojemda og orale doseringssprøyter**».

AVSNITT B: ADMINISTRERING VIA ERNÆRINGSSONDE

Før du gir en dose Ojemda **til mikstur, suspensjon** gjennom en ernæringssonde, les følgende informasjon og snakk med barnets lege før du går videre til **TRINN 20**:

- Ojemda kan gis gjennom en ernæringssonde, som anvist av legen.
- Bruk kun en ernæringssonde **med en minimumsstørrelse på 12 French**.
- Bruk alltid den 20 ml orale doseringssprøyten (inkludert i esken) for å tilberede hver dose av Ojemda i flasken.
- Bruk alltid en 20 ml ENFit-sprøyte og en ENFit-adapter (ingen av dem er inkludert i esken) til å måle og gi hver dose av Ojemda gjennom ernæringssonden.

Trinn 20. Skyll ernæringssonden i henhold til produsentens instruksjoner før du gir en dose av Ojemda.

Trinn 21:

Følg **trinn 1 til 11** i **avsnitt A** for å tilberede Ojemda ved bruk av 20 ml oral doseringssprøyte. Deretter, følg **trinn 12 til 17** i **avsnitt A** for å trekke opp barnets dose av Ojemda ved å bruke ENFit-sprøyte og ENFit-adapter.

Trinn 22: Koble 20 ml ENFit-sprøyten inneholdende Ojemda til ernæringssonden.

Trinn 23: Trykk jevnt på stempelet for å gi hele dosen av Ojemda gjennom ernæringssonden.

Trinn 24: Skyll ernæringssonden etter hver dose av Ojemda i henhold til produsentens instruksjoner. Hvis det er behov for 2 flasker, **gjenta trinn 21** og gi resten av dosen med en gang.

Trinn 25: Gå til **avsnitt C** for instruksjoner om «**Hvordan kaste brukte flasker, utgått eller ubrukt Ojemda og orale doseringssprøyter**».

AVSNITT C: Hvordan kaste brukte flasker, utgått eller ubrukt Ojemda og orale doseringssprøyter

Ikke kast legemidler i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

VEDLEGG IV

KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).