

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ojemda 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de tovorafenib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película cor-de-laranja, ovais (16 mm de comprimento e 9 mm de largura) com a inscrição “100” num dos lados e “D101” no lado oposto.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ojemda está indicado em monoterapia para o tratamento de doentes a partir dos 6 meses de idade com glioma pediátrico de baixo grau (LGG) que apresente fusão ou rearranjo do BRAF, ou mutação BRAF V600, e que tenham progredido após uma ou mais terapêuticas sistémicas prévias (para a seleção de doentes com base em biomarcadores, ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com tovorafenib deve ser iniciado e supervisionado por um médico qualificado com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Seleção de doentes

Antes de tomar tovorafenib, os doentes têm de ter confirmação da fusão ou rearranjo do BRAF ou da mutação BRAF V600 avaliada por um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE, com a finalidade correspondente. Se não estiver disponível um DIV com marcação CE, a confirmação da fusão ou rearranjo do BRAF ou da mutação BRAF-V600E deve ser avaliada por um teste validado alternativo.

Posologia

A dose recomendada de tovorafenib com base na área de superfície corporal (ASC) é de 380 mg/m² uma vez por semana. A dose máxima recomendada é de 600 mg uma vez por semana (ver Tabela 1). Ojemda pode ser administrado em comprimido de libertação imediata (ver Tabela 1) ou em suspensão oral (ver RCM de tovorafenib 25 mg/ml pó para suspensão oral). A dose recomendada para doentes com uma ASC inferior a 0,3 m² não foi estabelecida.

Tabela 1: Dose recomendada por área da superfície corporal

Área da superfície corporal	Dose recomendada (uma vez por semana)
0,30-0,89 m ²	Ver RCM de tovorafenib pó para suspensão oral
0,90-1,12 m ²	400 mg
1,13-1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Duração do tratamento

O tratamento com tovorafenib deve ser continuado uma vez por semana até a progressão da doença, perda do benefício clínico ou toxicidade inaceitável.

Doses omitidas ou em atraso

Se uma dose for esquecida e tiverem passado 3 dias ou menos, a dose esquecida deve ser tomada logo que possível, e a próxima dose deve ser tomada no dia habitual.

Se uma dose for esquecida e tiverem passado mais de 3 dias, a dose esquecida deve ser ignorada e a próxima dose deve ser tomada no dia habitual.

Deve decorrer um intervalo mínimo de 4 dias entre as doses.

Vômitos

Caso ocorram vômitos imediatamente após a administração de uma dose, a dose deve ser repetida.

Modificações de dose

A gestão de reações adversas pode requerer redução da dose, interrupção do tratamento ou descontinuação do tratamento.

As reduções de dose recomendadas para reações adversas aos comprimidos de tovorafenib são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Recomendação de reduções de dose para reações adversas

Área da superfície corporal	Primeira redução da dose	Segunda redução da dose
0,30-1,12 m ²	Administrar a suspensão oral uma vez por semana (ver RCM de tovorafenib pó para suspensão oral)	Administrar a suspensão oral uma vez por semana (ver RCM de tovorafenib pó para suspensão oral)
1,13-1,39 m ²	400 mg uma vez por semana	Administrar a suspensão oral uma vez por semana (ver RCM de tovorafenib pó para suspensão oral)
≥ 1,40 m ²	500 mg uma vez por semana	400 mg uma vez por semana

As modificações de dose recomendadas para reações adversas ao tovorafenib estão na Tabela 3.

Tabela 3: Modificações de dose recomendadas para reações adversas

Gravidade da RAM^a	Modificação de dose^b
<i>Hemorragia e hemorragia intratumoral</i>	
• Grau 2 Intolerável • Grau 3	Suspender a administração - Se melhorar para Grau 0-1, retomar com dose reduzida - Caso não haja melhoria, considerar a interrupção permanente do tratamento
• Primeira ocorrência de qualquer Grau 4	Suspender a administração - Se melhorar para Grau 0-1, retomar com dose reduzida - Caso não haja melhoria, considerar a interrupção permanente do tratamento
• Grau 4 recorrente	Descontinuação permanente
<i>Toxicidade cutânea, incluindo fotossensibilidade</i>	
• Grau 2 Intolerável • Grau 3 ou 4	Suspender a administração - Se melhorar para Grau 0-1, retomar com dose reduzida - Caso não haja melhoria, considerar a interrupção permanente do tratamento
<i>Acontecimentos relacionados com o fígado</i>	
• AST ou ALT de Grau 3 • Bilirrubina de Grau 3	Suspender a administração Se melhorar para Grau ≤ 2 ou nível inicial, retomar da seguinte forma: - Se a anormalidade laboratorial se resolver em 8 dias, retomar à mesma dose - Caso a anormalidade laboratorial não se resolva em 8 dias, retomar o tratamento com uma dose menor
• Primeira ocorrência de qualquer Grau 4	Suspender a administração - Se melhorar para Grau 0-1, retomar com dose reduzida - Caso não haja melhoria, considerar a interrupção permanente do tratamento
• Grau 4 recorrente	Descontinuação permanente
<i>Outras reações adversas</i>	
• Grau 2 Intolerável • Grau 3	Suspender a administração. - Se melhorar para Grau 0-1, retomar com dose reduzida - Caso não haja melhoria, considerar a interrupção permanente do tratamento
• Grau 4	Suspender a administração - Se melhorar para Grau 0-1, retomar com dose reduzida - Caso não haja melhoria, considerar a interrupção do tratamento

^a Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (NCI CTCAE), versão 5.0.

^b Consultar a Tabela 2 para as reduções de dose recomendadas.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com testes de função hepática ligeiramente anormais (definido como bilirrubina $\leq$ limite superior do normal [LSN] e aspartato aminotransferase [AST] $>$ LSN ou bilirrubina $> 1x$ a $1,5x$ LSN e qualquer nível de AST). O tovorafenib não foi estudado em doentes com testes de função hepática moderadamente anormais (bilirrubina $> 1,5x$ a $3x$ LSN e qualquer nível de AST) ou testes de função hepática gravemente anormais (bilirrubina $> 3x$ LSN e qualquer nível de AST) (ver secção 5.2). Doentes com testes de função hepática moderada a grave devem ser cuidadosamente monitorizados quando tratados com tovorafenib.

Compromisso renal

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso renal leve a moderado (TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² calculado pela equação de Schwartz ou pela equação MDRD). O tovorafenib não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) (ver secção 5.2).

População pediátrica

A experiência clínica pediátrica com tovorafenib é limitada, particularmente na faixa etária específica dos 6 meses aos 2 anos. A segurança e eficácia do tovorafenib em crianças com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ojemda destina-se a administração oral.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água e não devem ser mastigados, cortados ou esmagados.

Ojemda pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2) e deve ser tomado uma vez por semana, a uma hora fixa.

Ojemda deve ser administrado em doentes pediátricos sob supervisão de um adulto.

Os comprimidos revestidos por película e o pó para suspensão oral podem ser usados de forma intercambiável (ver RCM de tovorafenib pó para suspensão oral). Em doentes que não conseguem engolir ou com uma ASC inferior a 0,9 m² a suspensão oral deve ser fornecida (ver RCM de tovorafenib pó para suspensão oral).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hemorragia intratumoral

Foram notificados muito frequentemente casos de hemorragia intratumoral (o que inclui os termos hemorragia tumoral e hemorragia tumoral intracraniana) em doentes tratados com tovorafenib (ver secção 4.8). Os doentes e seus cuidadores devem ser informados sobre o risco de hemorragia intratumoral durante o tratamento com tovorafenib. O risco de hemorragia tumoral pode estar aumentado com a utilização concomitante de anticoagulantes e terapêutica antiplaquetária. A monitorização de sinais e sintomas de hemorragia e a avaliação conforme indicação clínica devem ser realizados rotineiramente. A ocorrência de acontecimentos hemorrágicos deve ser tratada com a interrupção da dose ou a descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

Outros acontecimentos hemorrágicos

Acontecimentos hemorrágicos têm sido notificados com muita frequência em doentes a tomar tovorafenib. Se ocorrer hemorragia, os doentes devem ser tratados conforme clinicamente indicado (ver secção 4.8). Os doentes e seus cuidadores devem ser informados sobre o risco de hemorragia durante o tratamento com tovorafenib. O risco de hemorragia pode estar aumentado com a utilização concomitante de anticoagulantes e terapêutica antiplaquetária. A monitorização de sinais e sintomas de hemorragia e a avaliação conforme indicação clínica devem ser realizados rotineiramente. A ocorrência de eventos hemorrágicos deve ser tratada com a interrupção da dose, a redução da dose ou a descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

Efeito no crescimento

Reduções na velocidade de crescimento foram notificadas com muita frequência em doentes tratados com tovorafenib (ver secção 4.8). Os doentes e seus cuidadores devem ser informados do risco de efeito no crescimento durante o tratamento com tovorafenib. O acompanhamento do crescimento e desenvolvimento deve ser realizado antes do início, rotineiramente durante e após a interrupção do tratamento com tovorafenib.

Acontecimentos relacionados com o fígado

Acontecimentos relacionados com o fígado, especificamente aumento de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina, foram notificados com muita frequência em doentes tratados com tovorafenib (ver secção 4.8).

A monitorização dos testes da função hepática, incluindo os níveis de AST, ALT e bilirrubina, deve ser realizado antes do início do tratamento, 1 mês após o início e rotineiramente durante o tratamento com tovorafenib. O tratamento deve ser suspenso e retomado na mesma dose ou em dose reduzida após a melhoria, ou interrompido permanentemente dependendo da gravidade (ver secção 4.2).

Toxicidade cutânea, incluindo fotossensibilidade

Erupções cutâneas, incluindo acontecimentos de fotossensibilidade foram notificados com muita frequência em doentes tratados com tovorafenib (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto ao surgimento ou agravamento de reações cutâneas. A consulta dermatológica e o início de cuidados de suporte devem ser considerados conforme a indicação clínica. Os doentes e seus cuidadores devem ser informados sobre o risco de erupção cutânea e fotossensibilidade durante o tratamento com tovorafenib. Recomenda-se a adoção de medidas de precaução contra a exposição aos raios ultravioleta, como o uso de protetor solar (FPS ≥ 50), óculos de sol e/ou roupas de proteção durante o tratamento com tovorafenib. O tratamento deve ser suspenso, retomado com dose reduzida ou interrompido permanentemente, dependendo da gravidade da reação adversa (ver secções 4.2 e secção 4.8).

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em mulheres e homens

Antes de iniciar o tratamento em mulheres com potencial para engravidar, deve ser fornecido aconselhamento adequado sobre métodos contraceptivos eficazes. Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos não hormonais eficazes tais como um método de barreira, durante a terapêutica e durante 28 dias após a última dose de tovorafenib (ver secção 4.5 e secção 4.6). Os doentes do sexo masculino com parceiras em idade fértil devem usar preservativo e métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com tovorafenib e durante 2 semanas após a última dose (ver secção 4.6).

Tumores associados à neurofibromatose tipo 1 (NF1)

Com base em dados não clínicos em modelos com NF1 sem alterações no BRAF, o tovorafenib pode promover o crescimento tumoral em doentes com tumores associados à NF1 (ver secção 5.3). É necessário confirmar a presença de uma alteração no BRAF antes do início do tratamento com tovorafenib.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película de 100 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre tovorafenib

O tovorafenib é um substrato para a enzima metabolizadora CYP2C8.

Inibidores fortes ou moderados da CYP2C8

Prevê-se que inibidores fortes ou moderados da CYP2C8 aumentem a exposição ao tovorafenib, com base na compreensão mecanística da sua eliminação, o que pode aumentar o risco de reações adversas com o tovorafenib (ver secção 5.2). A administração concomitante de tovorafenib com um inibidor forte ou moderado da CYP2C8 (por ex. gemfibrozil) deve ser evitada.

Indutores fortes ou moderados da CYP2C8

Prevê-se que indutores fortes ou moderados da CYP2C8 diminuam a exposição ao tovorafenib, com base na compreensão mecanística da sua eliminação, o que pode reduzir a eficácia do tovorafenib (ver secção 5.2). A administração concomitante de tovorafenib com um indutor forte ou moderado da CYP2C8 (por ex. carbamazepina) deve ser evitada.

Efeitos do tovorafenib sobre outros medicamentos

Substratos da CYP3A

O tovorafenib é um indutor da CYP3A. A administração concomitante de tovorafenib pode diminuir a exposição de certos substratos do CYP3A, o que pode reduzir a eficácia desses substratos (ver secção 5.2). A administração concomitante de tovorafenib com certos substratos da CYP3A (como o tacrolimus), em que alterações mínimas na concentração podem levar a falhas terapêuticas graves, deve ser evitada. Caso a administração concomitante seja inevitável, os doentes devem ser monitorizados quanto à perda de eficácia, a menos que haja recomendação contrária no RCM para substratos da CYP3A.

A administração concomitante de tovorafenib com contraceptivos hormonais (substratos da CYP3A) pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes (ver secções 4.4, 4.6 e 5.2). A administração concomitante de contraceptivos hormonais com tovorafenib deve ser evitada. Caso a administração concomitante seja inevitável, um método contraceptivo não hormonal adicional e eficaz deve ser utilizado durante a administração concomitante e por 28 dias após a descontinuação do tovorafenib.

Substratos do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9

Os dados in vitro indicam que o tovorafenib pode ter potencial para induzir o CYP1A2 e o CYP2B6 e para inibir o CYP2C8 e o CYP2C9. A relevância clínica destes achados é desconhecida. Recomenda-se uma monitorização adequada quando o tovorafenib é coadministrado com medicamentos metabolizados por estas enzimas.

Substratos de transportadores

Os dados in vitro indicam que o tovorafenib pode ter potencial para inibir o BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e o MATE1. A relevância clínica destes achados é desconhecida. Recomenda-se uma monitorização adequada quando o tovorafenib é coadministrado com medicamentos que são substratos destes transportadores.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em mulheres e homens

Mulheres em idade fértil devem realizar um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com tovorafenib.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante a terapêutica e durante 28 semanas após a descontinuação do tovorafenib. Como o tovorafenib pode diminuir a eficácia dos contraceptivos hormonais, deve-se utilizar um método contraceptivo não hormonal eficaz, tal como um método de barreira (ver secção 4.5). Os doentes do sexo masculino com parceiras em idade fértil devem usar preservativo e métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com tovorafenib e durante 2 semanas após a última dose.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de tovorafenib em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O tovorafenib não deve ser administrado a mulheres grávidas a não ser que o potencial benefício para a mãe seja superior ao possível risco para o feto. As mulheres grávidas devem ser informadas sobre o risco potencial para o feto. Se a doente ficar grávida enquanto está a tomar tovorafenib, a doente deve ser informada do potencial risco para o feto.

Amamentação

Não se sabe se o tovorafenib é excretado no leite humano. Não se pode excluir o risco para o lactente, portanto, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com tovorafenib e nas 2 semanas seguintes à última dose.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos do tovorafenib na fertilidade em humanos. Com base em resultados obtidos em animais, o tovorafenib pode afetar a fertilidade em indivíduos do sexo masculino e feminino com potencial reprodutivo e esse efeito pode não ser reversível (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de tovorafenib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Ao avaliar a capacidade do doente para desempenhar tarefas que exijam discernimento, capacidades motoras ou cognitivas, deve ter-se em consideração o estado clínico do doente e o perfil de reações adversas do tovorafenib. Deve alertar-se os doentes para o potencial do tovorafenib causar fadiga, o que pode afetar estas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do tovorafenib baseia-se em dados agrupados de 137 pacientes com 6 meses de idade ou mais, com glioma pediátrico de baixo grau (LGG) recidivado ou refratário, portadores de alteração no BRAF, num estudo clínico (FIREFLY 1, Braço 1 e 2). A mediana de duração do tratamento foi de 22,5 meses (variação de 0,7 a 32,1 meses). As características da população de segurança foram compostas por doentes com idade mediana de 9 anos (variação de 1 a 24 anos); 3 (2%) doentes tinham entre 6 meses e < 2 anos de idade, 93 (68%) doentes tinham entre 2 anos e < 12 anos de idade e 41 (30%) doentes tinham > 12 anos de idade.

As reações adversas mais frequentes por Termo Preferido do MedDRA foram alterações na cor do cabelo (77,4%), aumento da creatina fosfoquinase no sangue (62,0%), fadiga (60,6%), anemia (60,6%), vômitos (56,2%), hipofosfatemia (52,6%), cefaleia (52,6%), e erupção maculopapular (50,4%), pirexia (46,7%), atraso de crescimento (43,1%), pele seca (40,9%), aumento da aspartato aminotransferase (38,0%), aumento da lactato desidrogenase sanguínea (38,0%), náuseas (37,2%), obstipação (36,5%), infecção do trato respiratório superior (35,8%), dermatite acneiforme (34,3%), epistaxe (32,1%), diminuição do apetite (29,9%) e paroníquia (29,9%).

As reações adversas graves mais frequentes foram atraso do crescimento (6,6%), vômitos (6,6%) e hemorragia tumoral (5,1%).

A reação adversa mais frequentemente notificada que levou à redução da dose de tovorafenib em >5% dos doentes foi erupção maculopapular (5,1%). As reações adversas mais frequentemente notificadas que levaram à interrupção da dose de tovorafenib em >5% dos doentes foram pirexia (13,9%), erupção maculopapular (10,2%), vômitos (10,2%), fadiga (5,8%), náuseas (5,1%), cefaleia (5,1%) e aumento da alanina aminotransferase (5,1%).

As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente do tovorafenib em mais de um doente foram atraso do crescimento (2,9%) e hemorragia tumoral (2,9%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas em doentes tratados em monoterapia com tovorafenib no estudo FIREFLY-1 (n=137) estão listadas na Tabela 4. As reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos MedDRA e pela seguinte convenção de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$) e frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência

Tabela 4: Reações adversas notificadas em doentes pediátricos com LGG no estudo FIREFLY-1 (n=137)

Infeções e infestações	
Muito frequentes	Infeção do trato respiratório superior, paroníquia, infeção viral
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	Anemia ^a
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Diminuição do apetite, hipocaliemia, hipoalbuminemia, hiponatremia
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Dor de cabeça
Afeções oculares	
Frequentes	Blefarite, olho seco
Vasculopatias	
Muito frequentes	Hemorragia ^b , hemorragia intratumoral ^c , rubor
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Vómitos, náuseas, obstipação, dor abdominal ^d , estomatite ^e , diarreia ^f .
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Erupção cutânea ^g , alterações na cor do cabelo, pele seca ^h , dermatite acneiforme ⁱ , prurido, descoloração da pele ^j , alopecia, reação de fotossensibilidade
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	Atraso de crescimento ^k , dor nas extremidades, mialgia, artralgia
Perturbações gerais	
Muito frequentes	Fadiga, pirexia, edema ^l
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	Diminuição do fósforo sanguíneo ^m , aumento da creatina fosfoquinase sanguínea, aumento da lactato desidrogenase sanguínea, aumento da aspartato aminotransferase, diminuição do peso, aumento da alanina aminotransferase, diminuição da contagem de linfócitos, aumento da bilirrubina sanguínea, e diminuição da contagem de glóbulos brancos.
Frequentes	Eosinofilia
^a Inclui o termo hemoglobina diminuída ^b Inclui os termos epistaxe, contusão, sangramento gengival, hematoma, petéquias, hemorragia gastrointestinal, hematótese, hematoquezia, hemorragia do trato gastrointestinal inferior, púrpura, hemorragia subdural e hemorragia vaginal. ^c Inclui os termos hemorragia tumoral, hemorragia tumoral intracraniana ^d Inclui o termo dor abdominal superior ^e Inclui os termos úlcera aftosa, ulceração da boca, queilite, queilite angular, ulceração do lábio ^f Inclui o termo enterocolite ^g Inclui os termos erupção cutânea e maculopapular, eczema, erupção eritematosa, erupção papular, erupção pustulosa, dermatite, erupção medicamentosa, esfoliação da pele, dermatite bolhosa, erupção folicular, erupção macular, erupção pruriginosa, eritema multiforme, erupção vesicular ^h Inclui os termos lábios rachados, lábios secos, xerodermia. ⁱ Inclui o termo acne. ^j Inclui os termos despigmentação da pele, hiperpigmentação da pele, hipopigmentação da pele e nevo melanocítico. ^k Inclui o termo insuficiência de crescimento ^l Inclui os termos edema facial, inchaço da face, edema periorbital, inchaço ocular, edema periférico, inchaço periférico, edema labial, edema vulvar ^m Inclui o termo hipofosfatemia	

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemorragia intratumoral (HIT)

No FIREFLY-1, a hemorragia intratumoral (o que inclui os termos hemorragia tumoral e hemorragia tumoral intracraniana) observou-se em 13,9% dos doentes, 3,6% dos doentes notificaram acontecimentos de Grau ≥ 3 e 0,7% dos doentes notificaram acontecimentos de Grau 5. O tovorafenib foi permanentemente descontinuado devido a acontecimentos de HIT (hemorragia intratumoral) em 2,9% dos doentes. O tempo médio para o início dos sintomas desde o início do tratamento com tovorafenib foi de 239,2 dias (mediana: 206 dias; intervalo: 23-671 dias) e a duração média da ocorrência inicial de HIT foi de 30,8 dias (mediana: 19,5 dias; intervalo: 1 dia a 88 dias).

Outros acontecimentos hemorrágicos

No FIREFLY-1, outros acontecimentos hemorrágicos foram observados em 40,1% dos doentes pediátricos, com acontecimentos de Grau 3 a ocorrer em 2,2% dos doentes. O acontecimento hemorrágico mais frequente (epistaxe) foi notificado em 32,1% dos doentes, sendo a maioria de Grau 1. 1 doente apresentou um acontecimento de epistaxe de Grau 3. O tempo médio para o início dos sintomas desde o início do tratamento com tovorafenib foi de 124,5 dias (mediana: 77 dias; intervalo: 4-617 dias) e a duração média da ocorrência inicial de hemorragia foi de 78,1 dias (mediana: 9 dias; intervalo: 1 dia - 428 dias).

Atraso de crescimento

Os doentes tratados com tovorafenib durante até 24 meses apresentaram reduções nas pontuações Z para a altura em relação aos valores iniciais, comparados com os dados normativos para idade e sexo, embora se possa esperar que as crianças com glioma pediátrico de baixo grau apresentem taxas de crescimento alteradas em comparação com as crianças sem cancro. No FIREFLY-1, foram notificados atrasos de crescimento em 44,5% dos doentes com 18 anos de idade ou menos. O atraso de crescimento resultou na interrupção da dose em 5,1% dos doentes e na redução da dose em 2,2% dos doentes. Entre os doentes que apresentaram atraso de crescimento e que tiveram radiografias das mãos realizadas para avaliar a idade óssea, não houve evidência de fechamento prematuro das placas epifisárias de crescimento ou avanço da idade óssea. O atraso de crescimento resultou na interrupção permanente do tratamento em 2,9% dos doentes. Os doentes acompanhados após a interrupção do tratamento com tovorafenib apresentaram recuperação da velocidade de crescimento e aumento nas pontuações Z.

Acontecimentos relacionados com o fígado

No FIREFLY-1, o aumento da ALT foi notificado em 24,8% dos doentes que tomaram tovorafenib. O aumento da AST ocorreu em 38% dos doentes que tomaram tovorafenib. Foram observados aumentos no Grau ≥ 3 nos níveis de ALT e AST em 5,8% e 2,9% dos doentes, respetivamente. Além disso, foi notificado aumento da bilirrubina em 14,6% dos doentes. O tempo médio para o início do aumento da ALT foi de 215,3 dias (variação de 1 a 672 dias), o aumento da AST foi de 123,4 dias (variação de 12 a 813 dias) e o aumento da bilirrubina foi de 79,6 dias (variação de 13 a 645 dias). O aumento da ALT, levando à interrupção da dose, ocorreu em 5,1% dos doentes e a redução da dose em 1,5% dos doentes, e o aumento da AST levando à interrupção da dose ocorreu em 2,9% dos doentes, e a redução da dose em 0,7% dos doentes. O aumento da bilirrubina que levou à interrupção da dose ocorreu em 0,7% dos doentes, sem necessidade de redução da dose em nenhum doente.

Aumento da creatina fosfoquinase no sangue

No FIREFLY-1, foi notificado um aumento da creatina fosfoquinase no sangue em 62% dos doentes. 12,4% dos doentes notificaram acontecimentos de Grau ≥ 3 . Todos os acontecimentos foram não graves. Dos doentes que notificaram um aumento na CPK, a maioria (61,2%) notificou um aumento nas primeiras 4 semanas após o início do tratamento com tovorafenib. Alguns doentes apresentaram múltiplos episódios. O aumento da CPK levou à interrupção da dose em 3,6% dos doentes. O tempo médio para o início desde o início do tratamento com tovorafenib foi de 98,5 dias (mediana: 29 dias; intervalo: 4 dias a 701 dias). A duração média da ocorrência inicial do acontecimento foi de 238,4 dias (mediana: 122 dias; intervalo: 8 dias - 926 dias).

Anemia

No FIREFLY-1, foi notificada anemia em 61,3% dos doentes. 13,1% dos doentes notificaram acontecimentos de anemia de Grau ≥ 3 . A maioria desses doentes (54,8%) notificou um episódio de anemia nos 60 dias após o início do tratamento com tovorafenib. Um doente sofreu um acontecimento grave. Nenhum doente interrompeu o tratamento devido à anemia; 2,2% dos doentes notificaram anemia que exigiu interrupção ou modificação da dose. O tempo médio para o início desde o início do tratamento com tovorafenib foi de 107,4 dias (mediana: 57 dias; intervalo de 8 dias-737 dias) A duração média do aparecimento inicial da anemia foi de 207,1 dias (mediana de 89,5 dias; intervalo de 1 dia a 826 dias).

Toxicidade cutânea, incluindo fotossensibilidade

No FIREFLY-1, foi notificada erupção cutânea em 83,2% dos doentes. A maioria dos acontecimentos foi leve, com acontecimentos de Grau ≥ 3 notificados em 12,4% dos doentes. A erupção cutânea resultou na interrupção da dose em 16,1% dos doentes e na redução da dose em 8,8% dos doentes, e 1 (0,7%) doente descontinuou o tratamento devido a erupção cutânea pruriginosa. O tempo médio para o início da erupção desde o início do tratamento com tovorafenib foi de 87,6 dias (mediana: 14,5 dias; intervalo: 1 dias-617 dias) e a duração média da ocorrência inicial de erupção foi de 103 dias (mediana: 43 dias; intervalo: 1 dia-777 dias). A fotossensibilidade ocorreu em 14,6% dos doentes, incluindo um acontecimento de Grau 3 num único doente (0,7%) e resultou na interrupção da dose num doente (0,7%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite a monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não há informações sobre sobredosagem com o tovorafenib. Se ocorrer sobredosagem, o tovorafenib deve ser suspenso e o doente deve receber tratamento sintomático adequado como necessário. Como o tovorafenib liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, a hemodiálise provavelmente será ineficaz no tratamento da sobredosagem com tovorafenib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidor da proteína quinase, inibidores da serina-treonina BRaf (RAF) quinase, código ATC: L01EC04

Mecanismo de ação

O tovorafenib é uma molécula pequena seletiva inibidora da quinase RAF do tipo II, penetrante no sistema nervoso central (SNC), que atua sobre a BRAF mutante V600E, a BRAF de tipo selvagem e a CRAF de tipo selvagem, incluindo monómeros e dímeros de RAF, bem como fusões de BRAF, suprimindo a ativação da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) (ver secção 5.3).

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Na dose recomendada de 380 mg/m² de tovorafenib administrado por via oral uma vez por semana (não excedendo 600 mg), não foi observado um aumento médio no intervalo QT superior a 20 milissegundos.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do tovorafenib foi avaliada em doentes a partir de 6 meses de idade num estudo clínico multicêntrico, aberto e de braço único (FIREFLY-1 [Braço 1]). Os doentes elegíveis (n=76), com idades entre 6 meses e 25 anos, deviam apresentar um glioma pediátrico de baixo grau (LGG) recidivado ou refratário com uma alteração ativadora no BRAF, com base em testes laboratoriais locais. Os doentes também precisavam apresentar pelo menos uma lesão mensurável, conforme definido pelos critérios RANO 2010. Todos os doentes haviam recebido pelo menos uma linha de terapêutica sistémica anterior e apresentavam evidências documentadas de progressão radiográfica. Foram excluídos doentes com tumores que apresentassem alterações moleculares ativadoras adicionais (por exemplo, mutações IDH1/2, mutações FGFR) ou doentes com diagnóstico conhecido ou suspeito de neurofibromatose tipo 1 (NF1).

Os doentes receberam tovorafenib em doses de aproximadamente 420 mg/m² por via oral uma vez por semana (intervalo: 290 a 476 mg/m², 0,76-1,25 vezes a dose recomendada) de acordo com a área da superfície corporal, com uma dose máxima de 600 mg até a progressão da doença, perda do benefício clínico ou toxicidade inaceitável.

As avaliações tumorais foram realizadas de 12 em 12 semanas.

Os principais desfechos de eficácia foram a taxa de resposta global (TRG) dos doentes, avaliada por revisão independente com base nos critérios RANO-HGG (Avaliação de Resposta em Neuro-Oncologia para Glioma de Alto Grau), o desfecho principal, e RAPNO-LGG (Avaliação de Resposta em Neuro-Oncologia Pediátrica). As medidas adicionais de eficácia foram a duração da resposta, o tempo para resposta, a taxa de resposta objetiva (TRO) e a sobrevivência livre de progressão (SLP), avaliadas por revisão independente com base nos critérios RANO-LGG (2011).

A idade mediana foi de 8,5 anos (variação de 2 a 21 anos); 14 doentes tinham menos de 6 anos, 42 entre 6 e 12 anos, 15 entre 12 e 16 anos e 6 doentes com mais de 16 anos e menos de 25 anos; 53% eram do sexo masculino; 61% eram brancos e 93% tinham uma taxa de desempenho de Karnofsky/Lansky de 80 a 100. Os doentes receberam uma mediana de 3 regimes sistémicos anteriores (intervalo: 1 a 9), incluindo 22%, 26%, 21% e 30% que receberam 1, 2, 3 e >3 regimes sistémicos anteriores, respetivamente. As terapêuticas sistémicas anteriores mais comuns foram os regimes de quimioterapia (carboplatina e vincristina). 46 doentes (60%) receberam tratamento prévio com um inibidor da via da MAP quinase. As localizações tumorais mais comuns foram a via visual (51%), as estruturas profundas da linha média (12%), o tronco cerebral (8%), o cerebelo (7%) e o hemisfério cerebral (5%). 63 doentes (83%) apresentavam fusão ou rearranjo do gene BRAF e 13 doentes (17%) apresentavam mutação V600.

A mediana de duração do tratamento foi de 23,7 meses (intervalo de 0,7 a 32,1 meses).

De acordo com o protocolo, os doentes também poderiam optar por uma pausa na medicação após completarem 26 ciclos de terapia/24 meses de tratamento e a critério do investigador: 43% (33/76) dos doentes estavam em período de pausa na medicação, 14% (11/76) dos doentes permaneceram em tratamento. Dos doentes que iniciaram uma pausa na medicação, 3 doentes (9,1%) foram tratados novamente com tovorafenib após evidência clínica ou radiográfica de progressão da doença.

Com base nos critérios RANO-HGG, de acordo com a revisão independente, dos 69 doentes avaliáveis, a taxa de resposta objetiva (TRO) foi de 71,0% (58,8; 81,3; IC 95%), sendo que 23,2% dos doentes apresentaram resposta completa, 47,8% resposta parcial e 21,7% doença estável. A mediana de duração da resposta foi de 19,7 meses (IC 95%: 13,7, NE [não estimável]).

Os resultados de eficácia com base nos critérios RAPNO-LGG são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia baseados em revisão independente no estudo FIREFLY-1 (Braço-1)

Parâmetros de eficácia	RAPNO-LGG N=76*
Taxa de resposta global	
TRG (RC+RP+RF), IC 95% ^a	52,6% (40,8; 64,2)
Melhor resposta global	
Resposta completa (RC), n (%)	0 (0)
Resposta parcial (RP), n (%)	29 (38,2%)
Resposta minor (RM), n (%)	11 (14,5%)
Doença estável (DE), n (%)	22 (28,9%)
Doença progressiva (DP), n (%)	13 (17,1%)
Duração da resposta (DdR)	
	N=40
Mediana (IC 95%) ^b , meses	18,0 (12,0; 22,8)
Taxa de DdR em ≥ 12 meses (IC de 95%) ^b	65,0% (48,2%, 77,6%)
Taxa de DdR em ≥ 24 meses (IC de 95%) ^b	25,6% (11,4%, 42,6%)

Abreviações: RAPNO-LGG = Avaliação da Resposta em Neuro-Oncologia Pediátrica em Doentes com Glioma de Baixo Grau; IC = intervalo de confiança.

*Pelo menos uma lesão mensurável pelos critérios de imagem relevantes na avaliação inicial com base no critério RAPNO LGG.

^aCom base no Intervalo de confiança exato de Clopper-Pearson.

^bCom base na estimativa de Kaplan-Meier.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos adiou a obrigação de apresentar os resultados do estudo FIREFLY-2 até julho de 2030 com Ojemda num ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento do glioma pediátrico de baixo grau (ver secção 4.2 para informações sobre o uso pediátrico).

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos do tovorafenib são apresentados como média (CV%) salvo indicação em contrário. Com base em modelagem pop-PK, a concentração máxima no estado de equilíbrio do tovorafenib ($C_{máx}$) é 6,9 µg/ml (23%) e a área sob a curva de concentração em função do tempo (AUC) é de 508 µg.h/ml (31%). O tempo necessário para atingir o estado de equilíbrio do tovorafenib é de 12

dias (33%). A exposição ao tovorafenib aumenta proporcionalmente à dose. Não ocorre acúmulo clinicamente significativo de tovorafenib.

Absorção

Com base num estudo clínico em voluntários saudáveis, o tempo mediano (mínimo, máximo) para o tovorafenib atingir a concentração plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) é de 3 horas (1,5, 4 horas), após uma dose única com comprimidos ou suspensão oral.

Efeito dos alimentos

Com base num estudo clínico em voluntários saudáveis, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na concentração plasmática ($C_{\text{máx}}$) e AUC do tovorafenib após a administração de comprimidos com uma refeição rica em gordura (aproximadamente 859 calorias totais, 54% de gordura) em comparação com o jejum, mas o $T_{\text{máx}}$ foi retardado para 6,5 horas.

Distribuição

Com base na modelagem pop-PK, o volume aparente de distribuição do tovorafenib é de 60 L/m² (23%). Tovorafenib está 97,5% ligado às proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. O tovorafenib apresenta uma elevada ligação proteica à albumina ($\approx 95\%$) e uma ligação moderada à glicoproteína ácida alfa-1 (AAG) ($\approx 42\%$).

Biotransformação

O tovorafenib é metabolizado principalmente pela aldeído oxidase e pelo CYP2C8 *in vitro*. A CYP3A, CYP2C9 e CYP2C19 metabolizam o tovorafenib em menor extensão.

Estudos de interação medicamentosa

Estudos *in vitro*

Enzimas CYP450: O tovorafenib inibe as enzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A, mas não inibe as enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP2D6 potencialmente em concentrações clinicamente relevantes.

O tovorafenib induz as enzimas CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 e CYP2C19 potencialmente em concentrações clinicamente relevantes.

Sistemas de transporte: O tovorafenib não é um substrato da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), da glicoproteína P (P-gp), da OATP1B1 e da OATP1B3. O tovorafenib não foi avaliado como substrato de OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K e OCT2. O tovorafenib inibe a BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e a MATE1 potencialmente em concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

Com base na modelação farmacocinética popPK, a semivida terminal do tovorafenib é de aproximadamente 56 horas (33%) e a depuração aparente é de 0,7 L/h/m² (31%). Com base num estudo clínico realizado em voluntários saudáveis, após uma dose oral única de tovorafenib radiomarcado, 66,1% da dose total radiomarcada foi recuperada nas fezes (8,6% inalterada) e 28,7% da dose foi recuperada na urina (0,2% inalterada).

Populações especiais

População pediátrica

Com base na modelação pop-PK, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do tovorafenib em função da idade (intervalo: 1 a 94 anos). A $C_{\text{máx}}$ e a AUC em doentes pediátricos com idades entre 11 meses e 17 anos situaram-se dentro da faixa de valores observados em adultos que receberam a mesma dose por área de superfície corporal.

Doentes com compromisso renal

Com base na modelação popPK, não foram observadas diferenças clinicamente significativas do tovorafenib em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado ($\text{TFGe} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, calculada pela equação de Schwartz ou pela equação MDRD). O tovorafenib não foi estudado em doentes com compromisso renal grave ($\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Doentes com compromisso hepático

Com base na modelação pop-PK de dados de PK derivados de estudos clínicos, não foram observadas diferenças clinicamente significativas do tovorafenib em doentes com testes de função hepática ligeiramente anormais [definido como bilirrubina $\leq$ limite superior da normalidade (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) $>$ LSN ou bilirrubina > 1 a 1,5 vezes o LSN e qualquer valor de AST]. O tovorafenib não foi estudado em doentes com testes de função hepática moderadamente anormais (definido como bilirrubina $> 1,5x$ a $3x$ LSN e qualquer nível de AST) ou testes de função hepática gravemente anormais (definido como bilirrubina total $> 3x$ LSN e qualquer nível de AST) (ver secção 4.2).

Raça

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do tovorafenib com base na raça (branca, negra, asiática).

Género

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do tovorafenib em função do sexo.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A exposição ao tovorafenib está associada a uma redução dos escores Z de altura para a idade em doentes pediátricos. O risco de baixa estatura para a idade persiste durante o tratamento com tovorafenib. Uma maior exposição ao tovorafenib foi associada a um risco aumentado de reações adversas, como erupções cutâneas e elevação das enzimas hepáticas (AST e ALT) (ver secção 4.8). A relação exposição-resposta para a taxa de resposta global com base no RAPNO-LGG não foi clinicamente significativa na gama de doses de 290 a 476 mg/m² (0,76 a 1,25 vezes a dose recomendada).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

In vitro, o tovorafenib aumentou a fosforilação da quinase regulada por sinal extracelular (ERK) em concentrações clinicamente relevantes em células com perda de função da neurofibromatose tipo 1 (NF1-LOF), sugerindo a ativação, em vez de inibição, da via da MAP quinase. Num modelo de murganho geneticamente modificado para NF1 com neurofibroma plexiforme sem alteração do gene BRAF, o tovorafenib não apresentou atividade antitumoral (ver secção 4.4). Além disso, embora não estatisticamente significativo, observou-se um aumento do volume tumoral em 2 por 12 ratos (aproximadamente 17%).

Nas células HEK293 transfectadas com hERG, o canal hERG foi inibido, indicando potencial para o prolongamento do intervalo QT. A concentração inibitória semi-máxima foi de 8,9 μM , o que é 32 vezes superior à concentração plasmática clínica livre em adultos.

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

O tovorafenib não foi considerado carcinogénico num estudo de 26 semanas (ou 6 meses) em murganhos transgénicos com exposições aproximadamente 0,6 vezes a exposição humana (AUC) na dose humana recomendada. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que o tovorafenib não é considerado genotóxico em exposições clinicamente relevantes.

Num estudo preliminar de desenvolvimento embriofetal em ratos, observou-se perda total da ninhada devido a reabsorções precoces em todas as fêmeas em níveis de exposição inferiores à dose recomendada em humanos. Isso resultou na indisponibilidade de um feto para exame posterior e explica a ausência de estudos adicionais de desenvolvimento (estudos pivotais de desenvolvimento embriofetal e estudos de desenvolvimento pré-natal e pós-natal).

Num estudo sobre a fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial em ratas, o tovorafenib diminuiu o número de gravidezes, corpos lúteos e embriões viáveis, além de aumentar as perdas pós-implantação em doses tão baixas como aproximadamente 0,8 vezes a exposição humana na dose recomendada com base na AUC.

Em estudos de toxicologia de doses repetidas em ratos com duração até 3 meses, os achados relacionados com o tovorafenib em ratas incluíram um aumento reversível da espessura da mucosa vaginal, aumento do tamanho e/ou número de corpos hemorrágicos e hemorragia, e folículos císticos não reversíveis, diminuição dos corpos lúteos e hiperplasia das células intersticiais foram observados nos ovários em doses aproximadamente 0,4 vezes a exposição humana na dose recomendada com base na AUC. Em ratos machos, o tovorafenib reduziu o peso do epidídimo e dos testículos, o que se correlacionou com a degeneração/atrofia tubular reversível dos testículos e com a redução do número de espermatozoides no epidídimo em doses aproximadamente 0,3 vezes a exposição humana na dose recomendada com base na AUC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo do comprimido

Sílica coloidal anidra
Copolivona
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina

Revestimento por película

Hipromelose
Macrogol
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ojemda é fornecido em blisters de PCTFE laminado entre cloreto de polivinila (PVC) e suporte de folha de alumínio, contendo 4, 5 ou 6 comprimidos revestidos por película. Cada caixa contém 16, 20 ou 24 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ojemda 25 mg/ml pó para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco de Ojemda contém 300 mg de tovorafenib. Após a reconstituição, um frasco de suspensão oral fornece 12 ml de tovorafenib a uma concentração de 25 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral.

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ojemda está indicado em monoterapia para o tratamento de doentes a partir dos 6 meses de idade com glioma pediátrico de baixo grau (LGG) que apresente fusão ou rearranjo do BRAF, ou mutação BRAF V600, e que tenham progredido após uma ou mais terapêuticas sistémicas prévias (para a seleção de doentes com base em biomarcadores, ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com tovorafenib deve ser iniciado e supervisionado por um médico qualificado com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Seleção de doentes

Antes de tomar tovorafenib, os doentes têm de ter confirmação da fusão ou rearranjo do BRAF ou da mutação BRAF V600 avaliada por um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE, com a finalidade correspondente. Se não estiver disponível um DIV com marcação CE, a confirmação da fusão ou rearranjo do BRAF ou da mutação BRAF-V600E deve ser avaliada por um teste validado alternativo.

Posologia

A dose recomendada de tovorafenib com base na área de superfície corporal (ASC) é de 380 mg/m² uma vez por semana. A dose máxima recomendada é de 600 mg uma vez por semana (ver Tabela 1). Ojemda pode ser administrado em suspensão oral (ver Tabela 1) ou em comprimido de liberação imediata (ver RCM de tovorafenib 100 mg) comprimidos revestidos por película). A dose recomendada para doentes com uma ASC inferior a 0,3 m² não foi estabelecida.

Tabela 1: Dose recomendada por área da superfície corporal

Área da superfície corporal	Volume da dose*	Dose recomendada (uma vez por semana)
0,30-0,35 m ²	5 ml	125 mg
0,36-0,42 m ²	6 ml	150 mg
0,43-0,48 m ²	7 ml	175 mg
0,49-0,54 m ²	8 ml	200 mg
0,55-0,63 m ²	9 ml	225 mg
0,64-0,77 m ²	11 ml	275 mg
0,78-0,83 m ²	12 ml	300 mg
0,84-0,89 m ²	14 ml	350 mg
0,90-1,05 m ²	15 ml	375 mg
1,06-1,25 m ²	18 ml	450 mg
1,26-1,39 m ²	21 ml	525 mg
≥ 1,40 m ²	24 ml	600 mg

*A dose máxima por frasco é de 300 mg (12 ml).

Duração do tratamento

O tratamento com tovorafenib deve ser continuado uma vez por semana até à progressão da doença, perda do benefício clínico ou toxicidade inaceitável.

Doses omitidas ou em atraso

Se uma dose for esquecida e tiverem passado 3 dias ou menos, a dose esquecida deve ser tomada logo que possível, e a próxima dose deve ser tomada no dia habitual.

Se uma dose for esquecida e tiverem passado mais de 3 dias, a dose esquecida deve ser ignorada e a próxima dose deve ser tomada no dia habitual.

Deve decorrer um intervalo mínimo de 4 dias entre as doses.

Vómitos

Caso ocorram vômitos imediatamente após a administração de uma dose, a dose deve ser repetida.

Modificações de dose

A gestão de reações adversas pode requerer redução da dose, interrupção do tratamento ou descontinuação do tratamento.

As reduções de dose recomendadas para reações adversas para a suspensão oral de tovorafenib são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Recomendação de reduções de dose para reações adversas

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

As modificações de dose recomendadas para reações adversas ao tovorafenib estão na Tabela 3.

Tabela 3: Modificações de dose recomendadas para reações adversas

Gravidade da RAM^a	Modificação de dose^b
<i>Hemorragia e hemorragia intratumoral</i>	
• Grau 2 Intolerável • Grau 3	Suspende a administração - Se melhorar para Grau 0-1, retomar com dose reduzida - Caso não haja melhoria, considerar a interrupção permanente do tratamento
• Primeira ocorrência de qualquer Grau 4	Suspende a administração - Se melhorar para Grau 0-1, retomar com dose reduzida - Caso não haja melhoria, considerar a interrupção permanente do tratamento
• Grau 4 recorrente	Descontinuação permanente
<i>Toxicidade cutânea, incluindo fotossensibilidade</i>	
• Grau 2 Intolerável • Grau 3 ou 4	Suspende a administração - Se melhorar para Grau 0-1, retomar com dose reduzida - Caso não haja melhoria, considerar a interrupção permanente do tratamento
<i>Acontecimentos relacionados com o fígado</i>	
• AST ou ALT de Grau 3 • Bilirrubina de Grau 3	Suspende a administração Se melhorar para Grau ≤ 2 ou nível inicial, retomar da seguinte forma: - Se a anormalidade laboratorial se resolver em 8 dias, retomar à mesma dose - Caso a anormalidade laboratorial não se resolva em 8 dias, retomar o tratamento com uma dose menor
• Primeira ocorrência de qualquer Grau 4	Suspende a administração - Se melhorar para Grau 0-1, retomar com dose reduzida - Caso não haja melhoria, considerar a interrupção permanente do tratamento
• Grau 4 recorrente	Descontinuação permanente
<i>Outras reações adversas</i>	
• Grau 2 Intolerável • Grau 3	Suspende a administração - Se melhorar para Grau 0-1, retomar com dose reduzida - Caso não haja melhoria, considerar a interrupção permanente do tratamento
• Grau 4	Suspende a administração - Se melhorar para Grau 0-1, retomar com dose reduzida - Caso não haja melhoria, considerar a interrupção do tratamento

^a Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (NCI CTCAE), versão 5.0.

^b Consultar a Tabela 2 para as reduções de dose recomendadas.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com testes de função hepática ligeiramente anormais (definido como bilirrubina $\leq$ limite superior do normal [LSN] e aspartato aminotransferase [AST] $>$ LSN ou bilirrubina $> 1x$ a $1,5x$ LSN e qualquer nível de AST). O tovorafenib não foi estudado em doentes com testes de função hepática moderadamente anormais (bilirrubina $> 1,5x$ a $3x$ LSN e qualquer nível de AST) ou testes de função hepática gravemente anormais (bilirrubina $> 3x$ LSN e qualquer nível de AST) (ver secção 5.2). Doentes com testes de função hepática moderada a grave devem ser cuidadosamente monitorizados quando tratados com tovorafenib.

Compromisso renal

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso renal leve a moderado (TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² calculado pela equação de Schwartz ou pela equação MDRD). O tovorafenib não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) (ver secção 5.2).

População pediátrica

A experiência clínica pediátrica com tovorafenib é limitada, particularmente na faixa etária específica dos 6 meses aos 2 anos. A segurança e eficácia do tovorafenib em crianças com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ojemda destina-se a administração oral.

Caso o doente não consiga engolir e tenha um tubo nasogástrico in situ, o pó para suspensão oral pode ser administrado através do tubo (ver secção 6.6).

Ojemda pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2) e deve ser tomado uma vez por semana, a uma hora fixa.

Ojemda deve ser administrado em doentes pediátricos sob supervisão de um adulto.

O pó para suspensão oral de Ojemda deve ser reconstituído antes de ser administrado (ver secção 6.6). Antes da primeira utilização da suspensão oral, os cuidadores (e, se for o caso, os doentes) devem ser instruídos sobre a preparação, a dose e a administração adequadas de Ojemda.

Instruções detalhadas sobre a preparação e administração do pó para suspensão oral são fornecidas na secção 6.6 e no final do folheto informativo.

O pó para suspensão oral e os comprimidos revestidos podem ser usados de forma intercambiável (ver RCM de tovorafenib 100 mg comprimidos revestidos por película). Em doentes que não conseguem engolir ou com uma ASC inferior a 0,9 m² a suspensão oral deve ser fornecida.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hemorragia intratumoral

Foram notificados muito frequentemente casos de hemorragia intratumoral (o que inclui os termos hemorragia tumoral e hemorragia tumoral intracraniana) em doentes tratados com tovorafenib (ver secção 4.8). Os doentes e seus cuidadores devem ser informados sobre o risco de hemorragia intratumoral durante o tratamento com tovorafenib. O risco de hemorragia tumoral pode estar aumentado com a utilização concomitante de anticoagulantes e terapêutica antiplaquetária. A monitorização de sinais e sintomas de hemorragia e a avaliação conforme indicação clínica devem ser

realizados rotineiramente. A ocorrência de acontecimentos hemorrágicos deve ser tratada com a interrupção da dose ou a descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

Outros acontecimentos hemorrágicos

Eventos hemorrágicos têm sido notificados com muita frequência em doentes a tomar tovorafenib. Se ocorrer hemorragia, os doentes devem ser tratados conforme clinicamente indicado (ver secção 4.8). Os doentes e seus cuidadores devem ser informados sobre o risco de hemorragia durante o tratamento com tovorafenib. O risco de hemorragia pode estar aumentado com a utilização concomitante de anticoagulantes e terapêutica antiplaquetária. A monitorização de sinais e sintomas de hemorragia e a avaliação conforme indicação clínica devem ser realizados rotineiramente. A ocorrência de acontecimentos hemorrágicos deve ser tratada com a interrupção da dose, a redução da dose ou a descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

Efeito no crescimento

Reduções na velocidade de crescimento foram notificadas com muita frequência em doentes tratados com tovorafenib (ver secção 4.8). Os doentes e seus cuidadores devem ser informados do risco de efeito no crescimento durante o tratamento com tovorafenib. O acompanhamento do crescimento e desenvolvimento deve ser realizado antes do início, rotineiramente durante e após a interrupção do tratamento com tovorafenib.

Acontecimentos relacionados com o fígado

Acontecimentos relacionados com o fígado, especificamente aumento de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina, foram notificados com muita frequência em doentes tratados com tovorafenib (ver secção 4.8).

A monitorização dos testes da função hepática, nomeadamente AST, ALT e bilirrubina, deve ser realizada antes do início do tratamento, 1 mês após o início e rotineiramente durante o tratamento com tovorafenib. O tratamento deve ser suspenso e retomado na mesma dose ou em dose reduzida após a melhoria, ou interrompido permanentemente dependendo da gravidade (ver secção 4.2).

Toxicidade cutânea, incluindo fotossensibilidade

Erupções cutâneas, incluindo acontecimentos de fotossensibilidade foram notificadas com muita frequência em doentes tratados com tovorafenib (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto ao surgimento ou agravamento de reações cutâneas. A consulta dermatológica e o início de cuidados de suporte devem ser considerados conforme a indicação clínica. Os doentes e seus cuidadores devem ser informados sobre o risco de erupção cutânea e fotossensibilidade durante o tratamento com tovorafenib. Recomenda-se a adoção de medidas de precaução contra a exposição aos raios ultravioleta, como o uso de protetor solar (FPS ≥ 50), óculos de sol e/ou roupas de proteção durante o tratamento com tovorafenib. O tratamento deve ser suspenso, retomado com dose reduzida ou interrompido permanentemente, dependendo da gravidade da reação adversa (ver secções 4.2 e 4.8).

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em mulheres e homens

Antes de iniciar o tratamento em mulheres com potencial para engravidar, deve ser fornecido aconselhamento adequado sobre métodos contraceptivos eficazes. Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos não hormonais eficazes tais como um método de barreira, durante a terapêutica e durante 28 dias após a última dose de tovorafenib (ver secção 4.5 e secção 4.6). Os doentes do sexo masculino com parceiras em idade fértil devem usar preservativo e métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com tovorafenib e durante 2 semanas após a última dose (ver secção 4.6).

Tumores associados à neurofibromatose tipo 1 (NF1)

Com base em dados não clínicos em modelos com NF1 sem alterações no BRAF, o tovorafenib pode promover o crescimento tumoral em doentes com tumores associados à NF1 (ver secção 5.3). É necessário confirmar a presença de uma alteração no BRAF antes do início do tratamento com tovorafenib.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco, ou seja, é praticamente ‘isento de sódio’.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre tovorafenib

O tovorafenib é um substrato para a enzima metabolizadora CYP2C8.

Inibidores fortes ou moderados da CYP2C8

Prevê-se que inibidores fortes ou moderados da CYP2C8 aumentem a exposição ao tovorafenib, com base na compreensão mecanística da sua eliminação, o que pode aumentar o risco de reações adversas com o tovorafenib (ver secção 5.2). A administração concomitante de tovorafenib com um inibidor forte ou moderado da CYP2C8 (por ex. gemfibrozil) deve ser evitada.

Indutores fortes ou moderados da CYP2C8

Prevê-se que indutores fortes ou moderados da CYP2C8 diminuam a exposição ao tovorafenib, com base na compreensão mecanística da sua eliminação, o que pode reduzir a eficácia do tovorafenib (ver secção 5.2). A administração concomitante de tovorafenib com um indutor forte ou moderado da CYP2C8 (por ex. carbamazepina) deve ser evitada.

Efeitos do tovorafenib sobre outros medicamentos

Substratos da CYP3A

O tovorafenib é um indutor da CYP3A. A administração concomitante de tovorafenib pode diminuir a exposição de certos substratos do CYP3A, o que pode reduzir a eficácia desses substratos (ver secção 5.2). A administração concomitante de tovorafenib com certos substratos da CYP3A (como o tacrolimus), em que alterações mínimas na concentração podem levar a falhas terapêuticas graves, deve ser evitada. Caso a administração concomitante seja inevitável, os doentes devem ser monitorizados quanto à perda de eficácia, a menos que haja recomendação contrária no RCM para substratos da CYP3A.

A administração concomitante de tovorafenib com contraceptivos hormonais (substratos da CYP3A) pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes (ver secções 4.4, 4.6 e 5.2). A administração concomitante de contraceptivos hormonais com tovorafenib deve ser evitada. Caso a administração concomitante seja inevitável, um método contraceptivo não hormonal adicional e eficaz deve ser utilizado durante a administração concomitante e por 28 dias após a descontinuação do tovorafenib.

Substratos da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9

Os dados in vitro indicam que o tovorafenib pode ter potencial para induzir o CYP1A2 e o CYP2B6 e para inibir o CYP2C8 e o CYP2C9. A relevância clínica destes achados é desconhecida. Recomenda-se uma monitorização adequada quando o tovorafenib é coadministrado com medicamentos metabolizados por estas enzimas.

Substratos de transportadores

Os dados in vitro indicam que o tovorafenib pode ter potencial para inibir o BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e o MATE1. A relevância clínica destes achados é desconhecida. Recomenda-se uma monitorização adequada quando o tovorafenib é coadministrado com medicamentos que são substratos destes transportadores.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em mulheres e homens

Mulheres em idade fértil devem realizar um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com tovorafenib.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante a terapêutica e durante 28 dias após a descontinuação do tovorafenib. Como o tovorafenib pode diminuir a eficácia dos contraceptivos hormonais, deve-se utilizar um método contraceptivo não hormonal eficaz, tal como um método de barreira (ver secção 4.5). Os doentes do sexo masculino com parceiras em idade fértil devem usar preservativo e métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com tovorafenib e durante 2 semanas após a última dose.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de tovorafenib em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O tovorafenib não deve ser administrado a mulheres grávidas a não ser que o potencial benefício para a mãe seja superior ao possível risco para o feto. As mulheres grávidas devem ser informadas sobre o risco potencial para o feto. Se a doente ficar grávida enquanto está a tomar tovorafenib, a doente deve ser informada do potencial risco para o feto.

Amamentação

Não se sabe se o tovorafenib é excretado no leite humano. Não se pode excluir o risco para o lactente, portanto, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com tovorafenib e nas 2 semanas seguintes à última dose.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos do tovorafenib na fertilidade em humanos. Com base em resultados obtidos em animais, o tovorafenib pode afetar a fertilidade em indivíduos do sexo masculino e feminino com potencial reprodutivo e esse efeito pode não ser reversível (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de tovorafenib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Ao avaliar a capacidade do doente para desempenhar tarefas que exijam discernimento, capacidades motoras ou cognitivas, deve ter-se em consideração o estado clínico do doente e o perfil de reações adversas do tovorafenib. Deve alertar-se os doentes para o potencial do tovorafenib causar fadiga, o que pode afetar estas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do tovorafenib baseia-se em dados agrupados de 137 doentes com 6 meses de idade ou mais, com glioma pediátrico de baixo grau (LGG) recidivado ou refratário, portadores de alteração no BRAF, num estudo clínico (FIREFLY 1, Braço 1 e 2). A mediana de duração do tratamento foi de 22,5 meses (intervalo de 0,7 a 32,1 meses). As características da população de segurança foram compostas por doentes com idade mediana de 9 anos (variação de 1 a 24 anos); 3 (2%) doentes tinham entre 6 meses e < 2 anos de idade, 93 (68%) doentes tinham entre 2 anos e < 12 anos de idade e 41 (30%) doentes tinham > 12 anos de idade.

As reações adversas mais frequentes por Termo Preferido do MedDRA foram alterações na cor do cabelo (77,4%), aumento da creatina fosfoquinase no sangue (62,0%), fadiga (60,6%), anemia (60,6%), vômitos (56,2%), hipofosfatemia (52,6%), cefaleia (52,6%), erupção maculopapular (50,4%), pirexia (46,7%), atraso de crescimento (43,1%), pele seca (40,9%), aumento da aspartato aminotransferase (38,0%), aumento da lactato desidrogenase sanguínea (38,0%), náuseas (37,2%), obstipação (36,5%), infeção do trato respiratório superior (35,8%), dermatite acneiforme (34,3%), epistaxe (32,1%), diminuição do apetite (29,9%) e paroníquia (29,9%).

As reações adversas graves mais frequentes foram atraso do crescimento (6,6%), vômitos (6,6%) e hemorragia tumoral (5,1%).

A reação adversa mais frequentemente notificada que levou à redução da dose de tovorafenib em >5% dos doentes foi erupção maculopapular (5,1%). As reações adversas mais frequentemente notificadas que levaram à interrupção da dose de tovorafenib em >5% dos doentes foram pirexia (13,9%), erupção maculopapular (10,2%), vômitos (10,2%), fadiga (5,8%), náuseas (5,1%), cefaleia (5,1%) e aumento da alanina aminotransferase (5,1%).

As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente do tovorafenib em mais de um doente foram atraso do crescimento (2,9%) e hemorragia tumoral (2,9%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas em doentes tratados em monoterapia com tovorafenib no estudo FIREFLY-1 (n=137) estão listadas na Tabela 4. As reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos MedDRA e pela seguinte convenção de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$) e frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 4: Reações adversas notificadas em doentes pediátricos com LGG no estudo FIREFLY-1 (n=137)

Infeções e infestações	
Muito frequentes	Infeção do trato respiratório superior, paroníquia, infeção viral
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	Anemia ^a
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Diminuição do apetite, hipocaliemia, hipoalbuminemia, hiponatremia
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Dor de cabeça
Afeções oculares	
Frequentes	Blefarite, olho seco
Vasculopatias	

Muito frequentes	Hemorragia ^b , hemorragia intratumoral ^c , rubor
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Vômitos, náuseas, obstipação, dor abdominal ^d , estomatite ^e , diarreia ^f
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Erupção cutânea ^g , alterações na cor do cabelo, pele seca ^h , dermatite acneiforme ⁱ , prurido, descoloração da pele ^j , alopecia, reação de fotossensibilidade
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	Atraso de crescimento ^k , dor nas extremidades, mialgia, artralgia
Perturbações gerais	
Muito frequentes	Fadiga, piroxia, edema ^l
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	Diminuição do fósforo sanguíneo ^m , aumento da creatina fosfoquinase sanguínea, aumento da lactato desidrogenase sanguínea, aumento da aspartato aminotransferase, diminuição do peso, aumento da alanina aminotransferase, diminuição da contagem de linfócitos, aumento da bilirrubina sanguínea, e diminuição da contagem de glóbulos brancos.
Frequentes	Eosinofilia
^a Inclui o termo hemoglobina diminuída ^b Inclui os termos epistaxe, contusão, sangramento gengival, hematoma, petéquias, hemorragia gastrointestinal, hematemese, hematoquezia, hemorragia do trato gastrointestinal inferior, púrpura, hemorragia subdural e hemorragia vaginal ^c Inclui os termos hemorragia tumoral, hemorragia tumoral intracraniana ^d Inclui o termo dor abdominal superior ^e Inclui os termos úlcera aftosa, ulceração da boca, queilite, queilite angular, ulceração do lábio ^f Inclui o termo enterocolite ^g Inclui os termos erupção cutânea e maculopapular, eczema, erupção eritematosa, erupção papular, erupção pustulosa, dermatite, erupção medicamentosa, esfoliação da pele, dermatite bolhosa, erupção folicular, erupção macular, erupção pruriginosa, eritema multifforme, erupção vesicular ^h Inclui os termos lábios rachados, lábios secos, xerodermia ⁱ Inclui o termo acne ^j Inclui os termos despigmentação da pele, hiperpigmentação da pele, hipopigmentação da pele e nevo melanocítico. ^k Inclui o termo insuficiência de crescimento ^l Inclui os termos edema facial, inchaço da face, edema periorbital, inchaço ocular, edema periférico, inchaço periférico, edema labial, edema vulvar ^m Inclui o termo hipofosfatemia	

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemorragia intratumoral (HIT)

No FIREFLY-1, a hemorragia intratumoral (o que inclui os termos hemorragia tumoral e hemorragia tumoral intracraniana) observou-se em 13,9% dos doentes, 3,6% dos doentes notificaram acontecimentos de Grau ≥ 3 e 0,7% dos doentes notificaram acontecimentos de Grau 5. O tovorafenib foi permanentemente descontinuado devido a eventos de HIT (hemorragia intratumoral) em 2,9% dos doentes. O tempo médio para o início dos sintomas desde o início do tratamento com tovorafenib foi de 239,2 dias (mediana: 206 dias; intervalo: 23-671 dias) e a duração média da ocorrência inicial de HIT foi de 30,8 dias (mediana: 19,5 dias; intervalo: 1 dia a 88 dias).

Outros acontecimentos hemorrágicos

No FIREFLY-1, outros acontecimentos hemorrágicos foram observados em 40,1% dos doentes pediátricos, com acontecimentos de Grau ≥ 3 a ocorrer em 2,2% dos doentes. O acontecimento hemorrágico mais frequente (epistaxe) foi notificado em 32,1% dos doentes, sendo a maioria de Grau 1. 1 doente apresentou um acontecimento de epistaxe de grau 3. O tempo médio para o início dos sintomas desde o início do tratamento com tovorafenib foi de 124,5 dias (mediana: 77 dias; intervalo: 4-617 dias) e a duração média da ocorrência inicial de hemorragia foi de 78,1 dias (mediana: 9 dias; intervalo: 1 dia - 428 dias).

Atraso de crescimento

Os doentes tratados com tovorafenib durante até 24 meses apresentaram reduções nas pontuações Z para a altura em relação aos valores iniciais, comparados com os dados normativos para idade e sexo, embora se possa esperar que as crianças com glioma pediátrico de baixo grau apresentem taxas de crescimento alteradas em comparação com as crianças sem cancro. No FIREFLY-1, foram notificados atrasos de crescimento em 44,5% dos doentes com 18 anos de idade ou menos. O atraso de crescimento resultou na interrupção da dose em 5,1% dos doentes e na redução da dose em 2,2% dos doentes. Entre os doentes que apresentaram atraso de crescimento e que tiveram radiografias das mãos realizadas para avaliar a idade óssea, não houve evidência de fechamento prematuro das placas epifisárias de crescimento ou avanço da idade óssea. O atraso de crescimento resultou na interrupção permanente do tratamento em 2,9% dos doentes. Os doentes acompanhados após a interrupção do tratamento com tovorafenib apresentaram recuperação da velocidade de crescimento e aumento nas pontuações Z.

Acontecimentos relacionados com o fígado

No FIREFLY-1, o aumento da ALT foi notificado em 24,8% dos doentes que tomaram tovorafenib. O aumento da AST ocorreu em 38% dos doentes que tomaram tovorafenib. Foram observados aumentos no Grau ≥ 3 nos níveis de ALT e AST em 5,8% e 2,9% dos doentes, respetivamente. Além disso, foi notificado aumento da bilirrubina em 14,6% dos doentes. O tempo médio para o início do aumento da ALT foi de 215,3 dias (variação de 1 a 672 dias), o aumento da AST foi de 123,4 dias (variação de 12 a 813 dias) e o aumento da bilirrubina foi de 79,6 dias (variação 13 dias a 645 dias). O aumento da ALT, levando à interrupção da dose, ocorreu em 5,1% dos doentes e a redução da dose em 1,5% dos doentes, e o aumento da AST levando à interrupção da dose ocorreu em 2,9% dos doentes, e a redução da dose em 0,7% dos doentes. O aumento da bilirrubina que levou à interrupção da dose ocorreu em 0,7% dos doentes, sem necessidade de redução da dose em nenhum doente.

Aumento da creatina fosfoquinase no sangue

No FIREFLY-1, foi notificado um aumento da creatina fosfoquinase no sangue em 62% dos doentes. 12,4% dos doentes notificaram acontecimentos de Grau ≥ 3 . Todos os acontecimentos foram não graves. Dos doentes que notificaram um aumento na CPK, a maioria (61,2%) notificou um aumento nas primeiras 4 semanas após o início do tratamento com tovorafenib. Alguns doentes apresentaram múltiplos episódios. O aumento da CPK levou à interrupção da dose em 3,6% dos doentes. O tempo médio para o início desde o início do tratamento com tovorafenib foi de 98,5 dias (mediana: 29 dias; intervalo: 4 dias a 701 dias). A duração média da ocorrência inicial do acontecimento foi de 238,4 dias (mediana: 122 dias; intervalo: 8 dias - 926 dias).

Anemia

No FIREFLY-1, foi notificada anemia em 61,3% dos doentes. 13,1% dos doentes notificaram acontecimentos de anemia de Grau ≥ 3 . A maioria desses doentes (54,8%) notificou um episódio de anemia nos 60 dias após o início do tratamento com tovorafenib. Um doente sofreu um acontecimento grave. Nenhum doente interrompeu o tratamento devido à anemia; 2,2% dos doentes notificaram anemia que exigiu interrupção ou modificação da dose. O tempo médio para o início desde o início do tratamento com tovorafenib foi de 107,4 dias (mediana: 57 dias; intervalo de 8 dias-737 dias) A duração média do aparecimento inicial da anemia foi de 207,1 dias (mediana de 89,5 dias; intervalo de 1 dia a 826 dias).

Toxicidade cutânea, incluindo fotossensibilidade

No FIREFLY-1, foi notificada erupção cutânea em 83,2% dos doentes. A maioria dos acontecimentos foi leve, com acontecimentos de Grau ≥ 3 notificados em 12,4% dos doentes. A erupção cutânea resultou na interrupção da dose em 16,1% dos doentes e na redução da dose em 8,8% dos doentes, e 1 (0,7%) doente descontinuou o tratamento devido a erupção cutânea pruriginosa. O tempo médio para o início da erupção desde o início do tratamento com tovorafenib foi de 87,6 dias (mediana: 14,5 dias; intervalo: 1 dia-617 dias) e a duração média da ocorrência inicial de erupção foi de 103 dias (mediana: 43 dias; intervalo: 1 dia - 777 dias). A fotossensibilidade ocorreu em 14,6% dos doentes, incluindo um acontecimento de Grau 3 num único doente (0,7%) e resultou na interrupção da dose num doente (0,7%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite a monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não há informação sobre sobredosagem com o tovorafenib. Se ocorrer sobredosagem, o tovorafenib deve ser suspenso e o doente deve receber tratamento sintomático adequado como necessário. Como o tovorafenib liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, a hemodiálise provavelmente será ineficaz no tratamento da sobredosagem com tovorafenib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidor da proteína quinase, inibidores da serina-treonina B-Raf (RAF) quinase, código ATC: L01EC04

Mecanismo de ação

O tovorafenib é uma molécula pequena seletiva inibidora da quinase RAF do tipo II, penetrante no sistema nervoso central (SNC), que atua sobre a BRAF mutante V600E, a BRAF wild-type e a CRAF tipo selvagem, incluindo monómeros e dímeros de RAF, bem como fusões de BRAF, suprimindo a ativação da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) (ver secção 5.3).

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Na dose recomendada de 380 mg/m² de tovorafenib administrado por via oral uma vez por semana (não excedendo 600 mg), não foi observado um aumento médio no intervalo QT superior a 20 milissegundos.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do tovorafenib foi avaliada em doentes a partir de 6 meses de idade num estudo clínico multicêntrico, aberto e de braço único (FIREFLY-1 [Braço 1]). Os doentes elegíveis (n=76), com idades entre 6 meses e 25 anos, deviam apresentar um glioma pediátrico de baixo grau (LGG) recidivado ou refratário com uma alteração ativadora no BRAF, com base em testes laboratoriais locais. Os doentes também precisavam apresentar pelo menos uma lesão mensurável, conforme definido pelos critérios RANO 2010. Todos os doentes haviam recebido pelo menos uma linha de terapêutica sistémica anterior e apresentavam evidências documentadas de progressão radiográfica. Foram excluídos doentes com tumores que apresentassem alterações moleculares ativadoras adicionais (por exemplo, mutações IDH1/2, mutações FGFR) ou doentes com diagnóstico conhecido ou suspeito de neurofibromatose tipo 1 (NF1).

Os doentes receberam tovorafenib em doses de aproximadamente 420 mg/m² por via oral uma vez por semana (intervalo: 290 a 476 mg/m², 0,76-1,25 vezes a dose recomendada) de acordo com a área da superfície corporal, com uma dose máxima de 600 mg até à progressão da doença, perda do benefício clínico ou toxicidade inaceitável.

As avaliações tumorais foram realizadas de 12 em 12 semanas.

Os principais desfechos de eficácia foram a taxa de resposta global (TRG) dos doentes, avaliada por revisão independente com base nos critérios RANO-HGG (Avaliação de Resposta em Neuro-Oncologia para Glioma de Alto Grau), o desfecho principal e RAPNO-LGG (Avaliação de Resposta em Neuro-Oncologia Pediátrica). As medidas adicionais de eficácia foram a duração da resposta, o tempo para resposta, a taxa de resposta objetiva (TRO) e a sobrevivência livre de progressão (SLP), avaliadas por revisão independente com base nos critérios RANO-LGG (2011).

A idade mediana foi de 8,5 anos (variação de 2 a 21 anos); 14 doentes tinham menos de 6 anos, 42 entre 6 e 12 anos, 15 entre 12 e 16 anos e 6 doentes com mais de 16 anos e menos de 25 anos; 53% eram do sexo masculino; 61% eram brancos e 93% tinham uma taxa de desempenho de Karnofsky/Lansky de 80 a 100. Os doentes receberam uma mediana de 3 regimes sistémicos anteriores (intervalo: 1 a 9), incluindo 22%, 26%, 21% e 30% que receberam 1, 2, 3 e >3 regimes sistémicos anteriores, respetivamente. As terapêuticas sistémicas anteriores mais comuns foram os regimes de quimioterapia (carboplatina e vincristina). 46 doentes (60%) receberam tratamento prévio com um inibidor da via da MAP quinase. As localizações tumorais mais comuns foram a via visual (51%), as estruturas profundas da linha média (12%), o tronco cerebral (8%), o cerebelo (7%) e o hemisfério cerebral (5%). 63 doentes (83%) apresentavam fusão ou rearranjo do gene BRAF e 13 doentes (17%) apresentavam mutação V600.

A mediana de duração do tratamento foi de 23,7 meses (intervalo de 0,7 a 32,1 meses).

De acordo com o protocolo, os doentes também poderiam optar por uma pausa na medicação após completarem 26 ciclos de terapia/24 meses de tratamento e a critério do investigador: 43% (33/76) dos doentes estavam em período de pausa na medicação, 14% (11/76) dos doentes permaneceram em tratamento. Dos doentes que iniciaram uma pausa na medicação, 3 doentes (9,1%) foram tratados novamente com tovorafenib após evidência clínica ou radiográfica de progressão da doença.

Com base nos critérios RANO-HGG, de acordo com a revisão independente, dos 69 doentes avaliáveis, a taxa de resposta objetiva (TRO) foi de 71,0% (58,8; 81,3; IC 95%), sendo que 23,2% dos doentes apresentaram resposta completa, 47,8% resposta parcial e 21,7% doença estável. A mediana de duração da resposta foi de 19,7 meses (IC 95%: 13,7, NE [não estimável]).

Os resultados de eficácia com base no critério RAPNO-LGG são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia baseados em revisão independente no estudo FIREFLY-1 (Braço-1)

Parâmetros de eficácia	RAPNO-LGG N=76*
Taxa de resposta global	
TRG (RC+RP+RF), IC 95% ^a	52,6% (40,8; 64,2)
Melhor resposta global	
Resposta completa (RC), n (%)	0 (0)
Resposta parcial (RP), n (%)	29 (38,2%)
Resposta minor (RM), n (%)	11 (14,5%)
Doença estável (DE), n (%)	22 (28,9%)
Doença progressiva (DP), n (%)	13 (17,1%)
Duração da resposta (DdR)	
Mediana (IC 95%) ^b , meses	18,0 (12,0; 22,8)
Taxa de DdR em ≥ 12 meses (IC de 95%) ^b	65,0% (48,2%, 77,6%)
Taxa de DdR em ≥ 24 meses (IC de 95%) ^b	25,6% (11,4%, 42,6%)

Abreviações: RAPNO LGG = Avaliação da Resposta em Neuro-Oncologia Pediátrica em Doentes com Glioma de Baixo Grau; IC = intervalo de confiança

*Pelo menos uma lesão mensurável pelos critérios de imagem relevantes na avaliação inicial com base no critério RAPNO LGG.

^a Com base no Intervalo de confiança exato de Clopper-Pearson.

^b Com base na estimativa de Kaplan-Meier.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos adiou a obrigação de apresentar os resultados do estudo FIREFLY-2 até julho de 2030 com Ojemda num ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento do glioma pediátrico de baixo grau (ver secção 4.2 para informações sobre o uso pediátrico).

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos do tovorafenib são apresentados como média (CV%) salvo indicação em contrário. Com base em modelagem popPK, a concentração máxima no estado de equilíbrio do tovorafenib ($C_{m\acute{a}x}$) é 6,9 µg/ml (23%) e a área sob a curva de concentração em função do tempo (AUC) é de 508 µg.h/ml (31%). O tempo necessário para atingir o estado de equilíbrio do tovorafenib é de 12 dias (33%). A exposição ao tovorafenib aumenta proporcionalmente à dose. Não ocorre acúmulo clinicamente significativo de tovorafenib.

Absorção

Com base num estudo clínico em voluntários saudáveis, o tempo mediano (mínimo, máximo) para o tovorafenib atingir a concentração plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) é de 3 horas (1,5, 4 horas), após uma dose única com comprimidos ou suspensão oral.

Efeito dos alimentos

Com base num estudo clínico em voluntários saudáveis, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na concentração plasmática ($C_{m\acute{a}x}$) e AUC do tovorafenib após a administração de comprimidos com uma refeição rica em gordura (aproximadamente 859 calorias totais, 54% de gordura) em comparação com o jejum, mas o $T_{m\acute{a}x}$ foi retardado para 6,5 horas.

Distribuição

Com base na modelagem pop-PK, o volume aparente de distribuição do tovorafenib é de 60 L/m² (23%). Tovorafenib está 97,5% ligado às proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. O tovorafenib apresenta uma elevada ligação proteica à albumina ($\approx 95\%$) e uma ligação moderada à glicoproteína ácida alfa-1 (AAG) ($\approx 42\%$).

Biotransformação

O tovorafenib é metabolizado principalmente pela aldeído oxidase e pelo CYP2C8 *in vitro*. A CYP3A, CYP2C9 e CYP2C19 metabolizam o tovorafenib em menor extensão.

Estudos de interação medicamentosa

Estudos in vitro

Enzimas CYP450: O tovorafenib inibe as enzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A, mas não inibe as enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP2D6 potencialmente em concentrações clinicamente relevantes.

O tovorafenib induz as enzimas CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 e CYP2C19 potencialmente em concentrações clinicamente relevantes.

Sistemas de transporte: O tovorafenib não é um substrato da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), da glicoproteína P (P-gp), da OATP1B1 e da OATP1B3. O tovorafenib não foi avaliado como substrato de OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K e OCT2. O tovorafenib inibe a BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e a MATE1 potencialmente em concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

Com base na modelação farmacocinética pop-PK, a semivida terminal do tovorafenib é de aproximadamente 56 horas (33%) e a depuração aparente é de 0,7 L/h/m² (31%). Com base num estudo clínico realizado em voluntários saudáveis, após uma dose oral única de tovorafenib radiomarcado, 66,1% da dose total radiomarcada foi recuperada nas fezes (8,6% inalterada) e 28,7% da dose foi recuperada na urina (0,2% inalterada).

Populações especiais

População pediátrica

Com base na modelação pop-PK, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do tovorafenib em função da idade (intervalo: 1 a 94 anos). A $C_{\text{máx}}$ e a AUC em doentes pediátricos com idades entre 11 meses e 17 anos situaram-se dentro da faixa de valores observados em adultos que receberam a mesma dose por área de superfície corporal.

Doentes com compromisso renal

Com base na modelação pop-PK, não foram observadas diferenças clinicamente significativas do tovorafenib em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado ($\text{TFGe} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, calculada pela equação de Schwartz ou pela equação MDRD). O tovorafenib não foi estudado em doentes com compromisso renal grave ($\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Doentes com compromisso hepático

Com base na modelação pop-PK de dados de PK derivados de estudos clínicos, não foram observadas diferenças clinicamente significativas do tovorafenib em doentes com testes de função hepática ligeiramente anormais [definido como bilirrubina $\leq$ limite superior da normalidade (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) $>$ LSN ou bilirrubina > 1 a 1,5 vezes o LSN e qualquer valor de AST]. O tovorafenib não foi estudado em doentes com testes de função hepática moderadamente anormais (definido como bilirrubina $> 1,5x$ a $3x$ LSN e qualquer nível de AST) ou testes de função hepática gravemente anormais (definido como bilirrubina total $> 3x$ LSN e qualquer nível de AST) (ver secção 4.2).

Raça

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do tovorafenib com base na raça (branca, negra, asiática).

Género

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do tovorafenib em função do sexo.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A exposição ao tovorafenib está associada a uma redução dos escores Z de altura para a idade em doentes pediátricos. O risco de baixa estatura para a idade persiste durante o tratamento com tovorafenib. Uma maior exposição ao tovorafenib foi associada a um risco aumentado de reações adversas, como erupções cutâneas e elevação das enzimas hepáticas (AST e ALT) (ver secção 4.8). A relação exposição-resposta para a taxa de resposta global com base no RAPNO-LGG não foi clinicamente significativa na gama de doses de 290 a 476 mg/m² (0,76 a 1,25 vezes a dose recomendada).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

In vitro, o tovorafenib aumentou a fosforilação da quinase regulada por sinal extracelular (ERK) em concentrações clinicamente relevantes em células com perda de função da neurofibromatose tipo 1 (NF1-LOF), sugerindo a ativação, em vez de inibição, da via da MAP quinase. Num modelo de murganho geneticamente modificado para NF1 com neurofibroma plexiforme sem alteração do gene BRAF, o tovorafenib não apresentou atividade antitumoral (ver secção 4.4). Além disso, embora não estatisticamente significativo, observou-se um aumento do volume tumoral em 2 por 12 ratos (aproximadamente 17%).

Nas células HEK293 transfectadas com hERG, o canal hERG foi inibido, indicando potencial para o prolongamento do intervalo QT. A concentração inibitória semi-máxima foi de 8,9 μM , o que é 32 vezes superior à concentração plasmática clínica livre em adultos.

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

O tovorafenib não foi considerado carcinogénico num estudo de 26 semanas (ou 6 meses) em murganhos transgénicos com exposições aproximadamente 0,6 vezes a exposição humana (AUC) na dose humana recomendada. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que o tovorafenib não é considerado genotóxico em exposições clinicamente relevantes.

Num estudo preliminar de desenvolvimento embriofetal em ratos, observou-se perda total da ninhada devido a reabsorções precoces em todas as fêmeas em níveis de exposição inferiores à dose recomendada em humanos. Isso resultou na indisponibilidade de um feto para exame posterior e explica a ausência de estudos adicionais de desenvolvimento (estudos pivotais de desenvolvimento embriofetal e estudos de desenvolvimento pré-natal e pós-natal).

Num estudo sobre a fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial em ratas, o tovorafenib diminuiu o número de gravidezes, corpos lúteos e embriões viáveis, além de aumentar as perdas pós-implantação em doses tão baixas como aproximadamente 0,8 vezes a exposição humana na dose recomendada com base na AUC.

Em estudos de toxicologia de doses repetidas em ratos com duração até 3 meses, os achados relacionados com o tovorafenib em ratas incluíram um aumento reversível da espessura da mucosa vaginal, aumento do tamanho e/ou número de corpos hemorrágicos e hemorragia, e folículos císticos não reversíveis, diminuição dos corpos lúteos e hiperplasia das células intersticiais foram observados nos ovários em doses aproximadamente 0,4 vezes a exposição humana na dose recomendada com base na AUC. Em ratos machos, o tovorafenib reduziu o peso do epidídimo e dos testículos, o que se correlacionou com a degeneração/atrofia tubular reversível dos testículos e com a redução do número de espermatozoides no epidídimo em doses aproximadamente 0,3 vezes a exposição humana na dose recomendada com base na AUC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Copovidona

Celulose microcristalina

Manitol (E421)

Laurilsulfato de sódio

Simeticone

Maltodextrina

Sílica coloidal anidra

Sucralose

Aroma artificial de morango (contendo maltodextrina, triacetina, aroma artificial)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Pó para suspensão oral:

3 anos

Suspensão oral reconstituída:

15 minutos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro transparente tipo III de 30 ml com selo de indução e tampa de polipropileno branca.

Cada embalagem contém um frasco, uma seringa doseadora oral de 20 ml e um adaptador para frasco.

6.6 Precauções especiais para eliminação e manuseamento

- As instruções de uso devem ser lidas atentamente antes de preparar cada dose de Ojemda.
- O médico ou farmacêutico deve mostrar ao doente ou ao cuidador como preparar, medir e administrar corretamente uma dose de Ojemda.
- O frasco é fabricado em vidro. Este medicamento não deve ser utilizado se o frasco estiver partido ou danificado, ou se o selo de segurança sob a tampa estiver rompido ou ausente.
- Para preparar o Ojemda, deve-se usar apenas 14 ml de água à temperatura ambiente.
- Utilizar apenas até 12 ml de Ojemda de cada frasco preparado. Se a dose prescrita for superior a 12 ml (300 mg), dividir a dose da forma mais igualitária possível entre cada frasco preparado (por ex., 6 ml e 7 ml para uma dose de 325 mg). Preparar o primeiro frasco e administrar a dose antes de preparar o segundo frasco.
- Cada dose deve ser administrada em até 15 minutos após preparar o medicamento.

Instruções para reconstituição de Ojemda pó para suspensão oral

Nota: se for necessária mais de um frasco para a dose prescrita, os frascos devem ser preparados uma de cada vez. Dividir a dose da forma mais igualitária possível por cada frasco preparado.

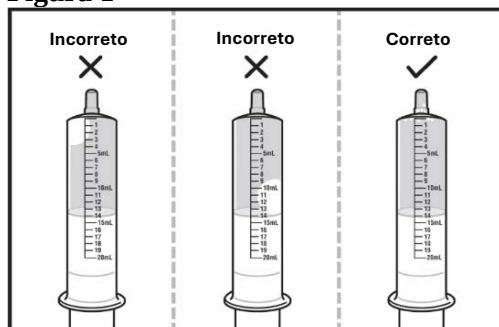
Este procedimento deve ser realizado numa superfície de trabalho limpa e plana, com as mãos limpas.

Passo 1: Encher metade de um copo com água à temperatura ambiente. **Não utilizar água fria.**

Passo 2: Puxar o êmbolo da seringa doseadora para aspirar água até a marca exata de 14 ml.

Passo 3: Girar a ponta da seringa doseadora para cima e verificar se há bolhas de ar. Se aparecerem bolhas de ar grandes na seringa doseadora oral, empurrar a água de volta para o copo e, em seguida, aspirar a água novamente até à marca dos **14 ml**. **Repetir este passo** até não haver mais bolhas de ar grandes presentes. Pequenas bolhas de ar são aceitáveis (ver Figura 1)

Figura 1



Passo 4: Abrir o frasco com o pó pressionando firmemente a tampa e girando-a para a esquerda (sentido anti-horário). Não usar o medicamento se o frasco estiver partido ou danificado, ou se o selo de segurança sob a tampa estiver rompido ou ausente. **Não** deitar a tampa fora.

Passo 5: Com a seringa doseadora oral, injetar exatamente 14 ml de água no frasco (ver Figura 2). Recolocar imediatamente a tampa no frasco pressionando para baixo enquanto gira a tampa para a direita (sentido horário). Agitar bem o frasco durante 60 segundos em todas as direções. Virar o frasco de cabeça para baixo para verificar se há algum pó aderido à parte interna do frasco (veja a Figura 3). Se ainda houver pó no frasco, continuar a agitar durante mais 15 segundos até não ver mais pó dentro do frasco. **Não agitar o frasco durante mais de 2 minutos no total.** Se ainda houver pó no frasco, peça um novo.

Figura 2

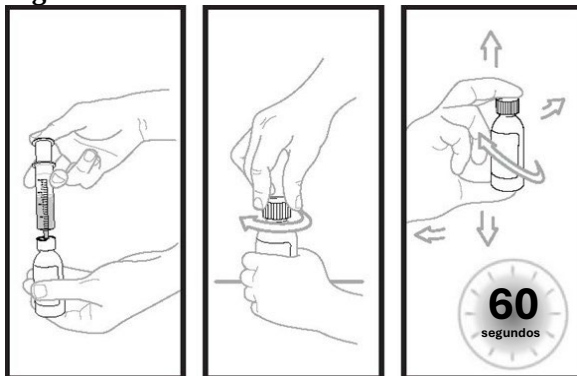
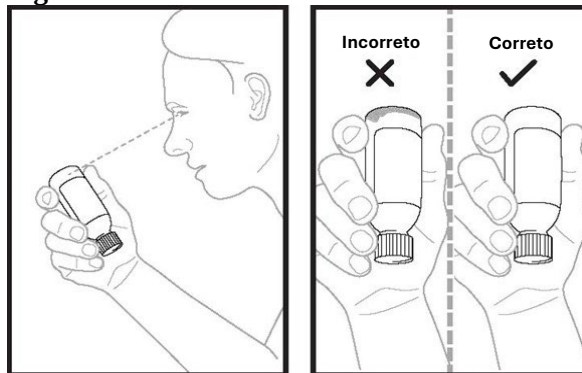


Figura 3



Passo 6: Virar o frasco de cabeça para baixo novamente e agitar durante 30 segundos (ver Figura 4). Retirar a tampa e verificar se não há resíduos sólidos presos no gargalo do frasco. Se observar resíduos sólidos no gargalo do frasco ao remover a tampa, colocar novamente a tampa, virar o frasco de cabeça para baixo e agitar por mais 15 segundos.

Deixar o frasco repousar durante 60 segundos para que a maior parte da espuma assente. **Nota:** A formação de espuma no frasco reduzirá a quantidade de Ojemda para suspensão oral.

Figura 4



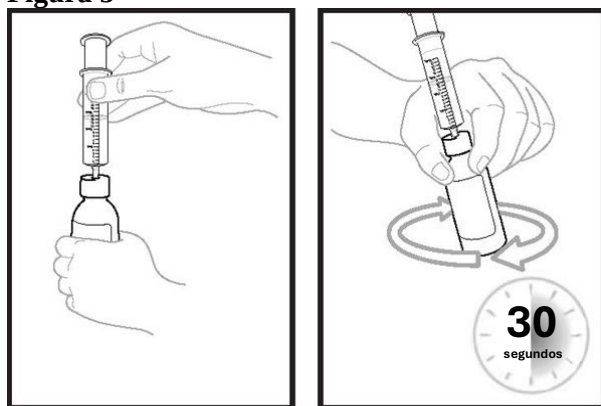
Passo 7: Inserir firmemente o adaptador no frasco, pressionando-o com força na parte superior do frasco. A borda superior do adaptador deve ficar alinhada com o gargalo do frasco.

Não remover o adaptador após inseri-lo no frasco.

Passo 8: Verificar a dose prescrita em mililitros (ml). Aspirar o ar para dentro da seringa doseadora puxando o êmbolo até atingir a dose prescrita.

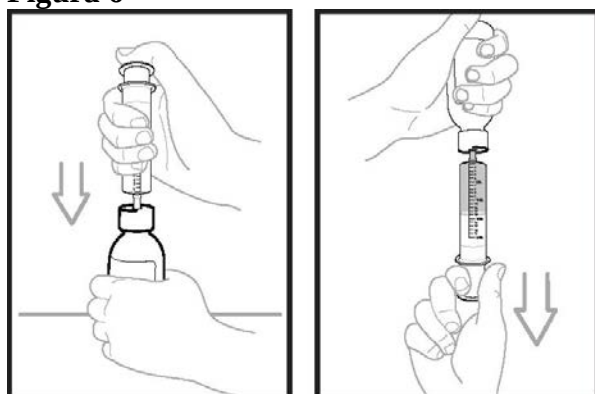
Passo 9: Inserir a ponta da seringa doseadora oral no adaptador do frasco. A ponta da seringa doseadora deve encaixar-se perfeitamente no orifício do adaptador. Com a seringa doseadora posicionada e segurando o frasco de forma que a ponta da seringa se encaixe no adaptador, agitar suavemente a suspensão oral durante 30 segundos (ver Figura 5).

Figura 5



Passo 10: Injetar o ar da seringa doseadora no frasco (ver Figura 6). Segurar a seringa doseadora no lugar e virar o frasco de cabeça para baixo. Para medir a dose prescrita, manter a ponta da seringa doseadora voltada para cima e puxar o êmbolo para baixo até que a parte superior do êmbolo esteja alinhada com a dose prescrita em mililitros.

Figura 6



Passo 11: Com a seringa ainda inserida no adaptador dentro do frasco, remover quaisquer bolhas de ar da seringa doseadora, empurrando suavemente o Ojemda de volta para o frasco e, em seguida, puxando o êmbolo novamente para aspirar a dose prescrita.

Repetir este passo até verificar que restam poucas ou nenhuma bolha de ar, ou se aspirar a dose errada na seringa doseadora. Utilizar apenas até 12 ml de Ojemda de cada frasco preparado.

Passo 12: Deixar a ponta da seringa doseadora oral no adaptador do frasco e girar o frasco cuidadosamente para a posição vertical. Colocar o frasco novamente sobre uma superfície plana. Remover lentamente a ponta da seringa doseadora do adaptador do frasco, puxando-a suavemente para cima. **Ojemda está pronto para a administração.**

Administração com seringa oral

Após a preparação da suspensão, posicionar a ponta da seringa doseadora oral em direção à parte interna da boca, tocando na parte interna de uma das bochechas, e empurrar lentamente o medicamento para dentro da boca, pressionando o êmbolo.

Não empurrar o êmbolo com força. Tal pode causar asfixia. Deixar a criança engolir enquanto Ojemda é administrado.

Administração com sonda de alimentação

Utilizar apenas uma sonda de alimentação com um calibre mínimo de 12 French. Lavar a sonda de alimentação de acordo com as instruções do fabricante antes de administrar a suspensão. Utilizar uma seringa ENFit para aspirar a suspensão do frasco e, em seguida, dispensá-la na sonda de alimentação com um adaptador ENFit. Por fim, lavar a sonda de alimentação após a administração, de acordo com as instruções do fabricante.

Caso sejam necessários 2 frascos para preparar a dose necessária, repetir os passos de 1 a 12 e administrar o resto da dose de imediato. Certificar-se de que a dose completa de Ojemda é administrada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2025/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: DD mês AAAA
Data da última renovação: DD mês AAAA

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver Anexo 1: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a submissão de PSURs para este medicamento estão definidos no Artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, consequentemente, o titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deverá submeter os PSURs a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para confirmar a eficácia e a segurança do tovorafenib no tratamento de doentes a partir de 6 meses de idade com glioma pediátrico de baixo grau (LGG) com fusão ou rearranjo do gene BRAF, ou mutação V600 do BRAF, o titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deverá conduzir e submeter o relatório final do estudo de fase III, randomizado, de grupos paralelos e com dois braços (FIREFLY-2), para avaliar a eficácia e a segurança da monoterapia com tovorafenib versus quimioterapia padrão (SoC) em doentes com glioma pediátrico de baixo grau que apresentam uma alteração ativadora do gene RAF (gene do fibrossarcoma rapidamente acelerado) e que necessitam de terapêutica sistémica de primeira linha.	30 de abril de 2032
O Titular de AIM deverá gerar dados adicionais de farmacocinética em doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos e submeter um modelo farmacocinético populacional atualizado que incorpore esses dados, incluindo uma avaliação da exposição sistémica e, se necessário, recomendações posológicas revistas para este subgrupo de doentes.	30 de abril de 2032

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ojemda 100 mg comprimidos revestidos por película
tovorafenib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de tovorafenib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

16 comprimidos revestidos por película

20 comprimidos revestidos por película

24 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2025/001 16 comprimidos revestidos por película
EU/1/26/2025/002 20 comprimidos revestidos por película
EU/1/26/2025/003 24 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE**

Ojemda 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ojemda 100 mg comprimidos
tovorafenib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ojemda 25 mg/ml pó para suspensão oral
tovorafenib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após a reconstituição, um frasco de suspensão oral fornece 300 mg de tovorafenib em 12 ml a uma concentração de 25 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para suspensão oral.

Contém 1 frasco, 1 adaptador para frasco e 1 seringa doseadora oral.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Para administração única apenas

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Utilizar nos 15 minutos após a reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2025/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE

Ojemda 25 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ojemda 25 mg/ml pó para suspensão oral
tovorafenib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após a reconstituição, um frasco de suspensão oral fornece 300 mg de tovorafenib em 12 ml a uma concentração de 25 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para suspensão oral.
Para administração única.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Leia as instruções de utilização antes da reconstituição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Utilizar nos 15 minutos após a reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2025/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ojemda 100 mg comprimidos revestidos por película tovorafenib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que a sua criança tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes da sua criança começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para a sua criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença da sua criança.
- Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- A informação neste folheto destina-se a si ou à sua criança – mas no folheto apenas constará “a sua criança”.

O que contém este folheto:

1. O que é Ojemda e para que é administrado
2. O que precisa de saber antes de administrar Ojemda
3. Como administrar Ojemda
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ojemda
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ojemda e para que é utilizado

Ojemda contém a substância ativa tovorafenib e pertence a um grupo de medicamentos designados por inibidores da proteína cinase.

É utilizado em doentes a partir dos 6 meses de idade para tratar o glioma pediátrico de baixo grau. Trata-se de um tipo de tumor cerebral que se forma nas células da glia, as quais sustentam e protegem as células nervosas do cérebro e da medula espinal. Os gliomas são classificados por graus de 1 a 4, o que indica o nível de agressividade das células tumorais. Os graus 1 e 2 são considerados gliomas de baixo grau.

Ojemda é utilizado em doentes com idade igual ou superior a 6 meses cujo tumor cerebral:

- apresenta uma alteração no gene BRAF (fusão ou rearranjo do BRAF, ou mutação BRAF V600); e
- reapareceu após tratamento anterior ou não respondeu a tratamento anterior.

Antes de iniciar o tratamento, o médico realizará um exame para garantir que Ojemda é o medicamento certo para o seu filho.

2. O que precisa de saber antes de administrar Ojemda

Não administre Ojemda

- se a sua criança tem alergia ao tovorafenib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o médico do seu filho antes de administrar Ojemda. O médico precisa de saber se a sua criança:

- tem **problemas de sangramento. Ojemda pode causar problemas de sangramento, incluindo sangramento dentro do tumor.** A utilização de medicamentos que impedem a coagulação do sangue, como os anticoagulantes ou a terapêutica antiplaquetária, pode aumentar o risco destes problemas de sangramento durante o tratamento com Ojemda. Se ocorrerem problemas de sangramento, o médico poderá suspender temporariamente o tratamento com Ojemda, retomá-lo com uma dose reduzida ou interrompê-lo permanentemente, dependendo da gravidade. Informe imediatamente o médico se o seu filho desenvolver sintomas, incluindo:
 - sangramentos nasais;
 - dores de cabeça;
 - tosse com sangue ou com coágulos de sangue;
 - vômito com sangue ou vômito com aspeto de borra de café;
 - fezes vermelhas ou negras com aspeto de alcatrão;
 - confusão;
 - fala arrastada;
 - tonturas;
 - sensação de fraqueza.
- tem **problemas de pele.** Ojemda pode causar erupção cutânea, incluindo fotossensibilidade (uma condição em que a pele se torna muito sensível à luz solar ou a outras formas de radiação ultravioleta e pode queimar-se facilmente). Deve procurar evitar que o seu filho seja exposto diretamente ao sol, pois tal pode provocar reações cutâneas. Recomenda-se a adoção de medidas de precaução como o uso de protetor solar (FPS ≥ 50), óculos de sol e/ou roupas de proteção durante o tratamento com Ojemda. O médico pode suspender o tratamento, reduzir a dose ou interrompê-lo permanentemente, dependendo da gravidade da reação. Informe imediatamente o médico se o seu filho desenvolver sintomas, incluindo:
 - saliências em áreas descoloradas da pele
 - descamação, vermelhidão ou irritação da pele;
 - bolhas;
 - erupção cutânea.

O que o médico do seu filho irá verificar antes e durante o tratamento.

- O seu filho irá realizar análises ao sangue para verificar como funciona o fígado antes de iniciar o tratamento, um mês após o início e regularmente durante o tratamento com Ojemda. Isto deve-se ao facto de Ojemda poder causar problemas no fígado. Se isso acontecer, o médico poderá suspender temporariamente ou permanentemente o tratamento, ou reduzir a dose.
- O médico irá acompanhar o crescimento do seu filho antes de iniciar o tratamento, regularmente durante o tratamento e após a sua interrupção. Isto deve-se ao facto de Ojemda poder retardar a taxa de crescimento do seu filho.

Crianças com menos de 6 meses de idade

Ojemda não é recomendado em crianças com idade inferior a 6 meses. Não foi estudado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Ojemda

Antes de iniciar o tratamento com Ojemda, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se o seu filho estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem prescrição médica.

Isto é muito importante pois alguns medicamentos podem afetar a maneira como Ojemda funciona ou podem aumentar a probabilidade da sua criança ter efeitos indesejáveis. Ojemda pode também afetar a forma como alguns medicamentos funcionam.

- gemfibrozil: um medicamento utilizado para tratar níveis elevados de colesterol e de gorduras no sangue
- carbamazepina: um medicamento usado para prevenir crises epilépticas
- tacrolimus: um medicamento utilizado para suprimir o sistema imunitário do seu corpo ou para evitar que o seu corpo rejeite um transplante de órgão
- anticoncecionais: se estiver a utilizar contraceptivos orais hormonais, deve também usar um método de barreira fiável (ver Gravidez, amamentação e fertilidade). Ojemda pode também afetar a forma como alguns medicamentos funcionam.

Informe o médico, farmacêutico ou enfermeiro se a sua criança estiver a tomar qualquer um destes medicamentos (ou se não tem a certeza). O médico pode decidir ajustar a dose.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Embora este medicamento seja principalmente utilizado em crianças pequenas, poderá ser utilizado em doentes com mais idade que tenham capacidade de conceber. Esta secção destina-se a estes doentes.

- Se está grávida ou se pensa estar grávida, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento. Ojemda pode potencialmente prejudicar o feto.
- Se ficar grávida enquanto está a tomar este medicamento, informe o médico imediatamente. Dados de estudos em animais mostraram que Ojemda pode causar danos ao feto.

Se a sua filha pode engravidar, o médico fará um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Ojemda.

Contraceção

Caso sua filha possa engravidar, ela deve usar um método contraceptivo confiável durante o tratamento com Ojemda e durante pelo menos 28 dias após a última dose de Ojemda.

Métodos contraceptivos que contenham hormonas (como pílulas contraceptivas, injeções ou adesivos) podem não ser eficazes durante o tratamento com Ojemda. Deve ser utilizado um método contraceptivo eficaz de barreira não hormonal (p. ex., preservativo) para evitar o risco de gravidez durante o tratamento com Ojemda. Fale com o médico ou enfermeiro para que a aconselhem.

Se o seu filho tiver potencial reprodutivo, deverá utilizar um método contraceptivo eficaz não hormonal durante o tratamento com Ojemda e durante 2 semanas após a última dose.

Amamentação

Desconhece-se se Ojemda passa para o leite materno. A sua filha não deve amamentar durante o tratamento e nas 2 semanas após o término do tratamento. Fale com o médico sobre a melhor forma de alimentar o bebé durante este período.

Fertilidade

Os efeitos de Ojemda na fertilidade são desconhecidos. Este medicamento pode afetar potencialmente a fertilidade de homens e mulheres, e os efeitos podem não ser reversíveis. As opções para que o seu filho possa vir a ter filhos no futuro devem ser discutidas com o médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Ojemda pode ter efeitos indesejáveis que podem afetar a capacidade da sua criança de conduzir, andar de bicicleta/motorizada, utilizar máquinas ou tomar parte noutras atividades que requeiram atenção. Se a sua criança tem problemas com a sua visão ou se sentir cansaço ou fraqueza, ou se os seus níveis de energia forem baixos, deve evitar estas atividades.

As descrições destes efeitos podem ser encontradas na secção 4.

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se não tem a certeza sobre qualquer assunto. A doença da sua criança, sintomas e a situação do tratamento podem também afetar a sua capacidade de tomar parte nestas atividades.

Ojemda contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio em cada comprimido de 100 mg, ou seja, é praticamente ‘isento de sódio’.

3. Como administrar Ojemda

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto administrar

O médico irá decidir a dose correta de Ojemda com base no tamanho corporal da sua criança, incluindo o peso e a altura.

O médico poderá decidir que o seu filho deve receber uma dose mais baixa, caso este apresente efeitos indesejáveis.

O tratamento continuará enquanto a sua criança beneficiar dele e não surgirem efeitos indesejáveis inaceitáveis.

Como administrar

O seu filho deve engolir os comprimidos inteiros com água. Os comprimidos não devem ser mastigados, cortados ou esmagados. Se o seu filho não conseguir engolir os comprimidos, Ojemda está também disponível em pó para suspensão oral.

Administre Ojemda uma vez por semana, com ou sem alimentos.

Se administrar mais Ojemda do que deveria

Se administrar mais Ojemda do que deveria, **contacte o médico, farmacêutico ou enfermeiro para aconselhamento**. Se possível, mostre-lhes a embalagem de Ojemda e este folheto.

Caso se tenha esquecido de administrar Ojemda

- Se ainda não passaram mais de 3 dias desde a dose semanal esquecida, administre-a assim que se lembre. Administre a próxima dose ao seu filho no próximo dia programado.
- Se a dose semanal de Ojemda tiver sido esquecida há mais de 3 dias, ignore-a e administre a próxima dose ao seu filho no dia previsto à administração regular.

Se a sua criança vomitar após tomar Ojemda

Se o seu filho vomitar logo após tomar Ojemda, administre-lhe a dose novamente. Se não tiver a certeza se deve administrar outra dose, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de administrar Ojemda

Administre Ojemda durante o período de tempo recomendado pelo médico. Não pare o tratamento, a não ser por indicação do médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de administrar este medicamento e procure ajuda médica urgente se a sua criança tiver algum dos seguintes sintomas:

- Sangramento grave, como um sangramento do nariz que não para.
- Sinais de sangramento tumoral, como formigamento repentino, fraqueza, dormência ou dor de cabeça súbita e intensa, náuseas ou vômitos, confusão ou fala arrastada.
- Erupção cutânea, erupção cutânea semelhante à acne, descamação, vermelhidão ou irritação da pele, caroços ou pequenas pápulas, bolhas. Podem ser sinais de erupções cutâneas graves.
- Queimadura solar após exposição ao sol. Recomenda-se o uso de medidas preventivas contra a exposição à luz, como o uso de protetor solar ($FPS \geq 50$), óculos de sol e/ou roupas de proteção.

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*)

- Alterações na cor do cabelo
- Fadiga (cansaço)
- Níveis baixos de glóbulos vermelhos, que podem causar cansaço e pele pálida (anemia)
- Aumento do nível de enzimas (elevação da creatina-fosfoquinase no sangue), uma enzima libertada no sangue quando há danos musculares
- Enjoo (vômitos)
- Níveis baixos de fosfato no sangue (hipofosfatemia).
- Dor de cabeça
- Pele seca
- Febre (pirexia).
- Crescimento lento (atraso de crescimento)
- Acne
- Aumento dos níveis de enzimas no fígado do seu filho (elevação da aspartato aminotransferase)
- Aumento dos níveis de enzimas (elevação da lactato desidrogenase no sangue), o que pode indicar que o seu filho apresenta algum tipo de lesão tecidular.
- Sensação de mal-estar (náuseas)
- Obstipação
- Infecção no nariz e na garganta (infecção do trato respiratório superior)
- Inchaço (edema)
- Infecção na base da unha (paroníquia)
- Diminuição do apetite
- Dor na barriga (dor abdominal)
- Níveis baixos de potássio no sangue (hipopotassemia)
- Inflamação da mucosa da boca (estomatite)
- Comichão na pele (prurido)
- Diarreia
- Perda de peso (diminuição de peso)
- Aumento dos níveis de enzimas do fígado do seu filho (elevação da alanina aminotransferase)
- Dor nas pernas e nos braços (dor nas extremidades)
- Alterações na cor da pele (descoloração da pele)
- Queda de cabelo (alopecia)
- Dor muscular (mialgia)
- Diminuição da contagem de linfócitos, um tipo de glóbulo branco.

- Aumento dos níveis de um produto da degradação dos glóbulos vermelhos (elevação da bilirrubina no sangue)
- Níveis baixos de albumina no sangue (hipoalbuminemia)
- Níveis baixos de sódio no sangue (hiponatremia)
- Dor nas articulações (artralgia)
- Infecção viral
- Diminuição na contagem de glóbulos brancos
- Vermelhidão da pele (rubor)

Frequentes (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- Aumento da contagem de eosinófilos, um tipo de glóbulo branco.
- Inflamação das margens das pálpebras (blefarite)
- Olho seco

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ojemda

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem cartonada, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se notar que embalagem selo de segurança sob a tampa do frasco está danificada ou em falta.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ojemda

- A substância ativa é tovorafenib. Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de tovorafenib.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: sílica coloidal anidra, copovidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina.
Revestimento por película: hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

Qual o aspeto de Ojemda e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de 100 mg de Ojemda são cor-de-laranja, ovais, com a inscrição “100” num dos lados e “D101” do outro. São fornecidos em blisters de 4, 5 ou 6 comprimidos revestidos por película. Cada caixa contém 16, 20 ou 24 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Escritório de representação da Ipsen Pharma
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 SA
Tel: + 351 21 412 3550

España

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

România

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Ojemda 25 mg/ml pó para suspensão oral tovorafenib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que a sua criança tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes da sua criança começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para a sua criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença da sua criança.
- Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- A informação neste folheto destina-se a si ou à sua criança – mas no folheto apenas constará “a sua criança”.

O que contém este folheto:

1. O que é Ojemda e para que é administrado
2. O que precisa de saber antes de administrar Ojemda
3. Como administrar Ojemda
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ojemda
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ojemda e para que é utilizado

Ojemda contém a substância ativa tovorafenib e pertence a um grupo de medicamentos designados por inibidores da proteína cinase.

É utilizado em doentes a partir dos 6 meses de idade para tratar o glioma pediátrico de baixo grau. Trata-se de um tipo de tumor cerebral que se forma nas células da glia, as quais sustentam e protegem as células nervosas do cérebro e da medula espinal. Os gliomas são classificados por graus de 1 a 4, o que indica o nível de agressividade das células tumorais. Os graus 1 e 2 são considerados gliomas de baixo grau.

Ojemda é utilizado em doentes com idade igual ou superior a 6 meses cujo tumor cerebral:

- apresenta uma alteração no gene BRAF (fusão ou rearranjo do BRAF, ou mutação BRAF V600); e
- reapareceu após tratamento anterior ou não respondeu a tratamento anterior.

Antes de iniciar o tratamento, o médico realizará um exame para garantir que Ojemda é o medicamento certo para o seu filho.

2. O que precisa de saber antes de administrar Ojemda

Não administre Ojemda

- se a sua criança tem alergia ao tovorafenib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o médico do seu filho antes de administrar Ojemda. O médico precisa de saber se a sua criança:

- tem **problemas de sangramento. Ojemda pode causar problemas de sangramento, incluindo sangramento dentro do tumor.** A utilização de medicamentos que impedem a coagulação do sangue, como os anticoagulantes ou a terapêutica antiplaquetária, pode aumentar o risco destes problemas de sangramento durante o tratamento com Ojemda. Se ocorrerem problemas de sangramento, o médico poderá suspender temporariamente o tratamento com Ojemda, retomá-lo com uma dose reduzida ou interrompê-lo permanentemente, dependendo da gravidade. Informe imediatamente o médico se o seu filho desenvolver sintomas, incluindo:
 - sangramentos nasais;
 - dores de cabeça;
 - tosse com sangue ou com coágulos de sangue;
 - vômito com sangue ou vômito com aspeto de borra de café;
 - fezes vermelhas ou negras com aspeto de alcatrão;
 - confusão;
 - fala arrastada;
 - tonturas;
 - sensação de fraqueza.
- tem **problemas de pele.** Ojemda pode causar erupção cutânea, incluindo fotossensibilidade (uma condição em que a pele se torna muito sensível à luz solar ou a outras formas de radiação ultravioleta e pode queimar-se facilmente). Deve procurar evitar que o seu filho seja exposto diretamente ao sol, pois tal pode provocar reações cutâneas. Recomenda-se a adoção de medidas de precaução como o uso de protetor solar (FPS ≥ 50), óculos de sol e/ou roupas de proteção durante o tratamento com Ojemda. O médico pode suspender o tratamento, reduzir a dose ou interrompê-lo permanentemente, dependendo da gravidade da reação. Informe imediatamente o médico se o seu filho desenvolver sintomas, incluindo:
 - saliências em áreas descoloradas da pele;
 - descamação, vermelhidão ou irritação da pele;
 - bolhas;
 - erupção cutânea.

O que o médico do seu filho irá verificar antes e durante o tratamento.

- O seu filho irá realizar análises ao sangue para verificar como funciona o fígado antes de iniciar o tratamento, um mês após o início e regularmente durante o tratamento com Ojemda. Isto deve-se ao facto de Ojemda poder causar problemas no fígado. Se isso acontecer, o médico poderá suspender temporariamente ou permanentemente o tratamento, ou reduzir a dose.
- O médico irá acompanhar o crescimento do seu filho antes de iniciar o tratamento, regularmente durante o tratamento e após a sua interrupção. Isto deve-se ao facto de Ojemda poder retardar a taxa de crescimento do seu filho.

Crianças com menos de 6 meses de idade

Ojemda não é recomendado em crianças com idade inferior a 6 meses. Não foi estudado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Ojemda

Antes de iniciar o tratamento com Ojemda, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se o seu filho estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem prescrição médica.

Isto é muito importante pois alguns medicamentos podem afetar a maneira como Ojemda funciona ou podem aumentar a probabilidade da sua criança ter efeitos indesejáveis. Ojemda pode também afetar a forma como alguns medicamentos funcionam.

- gemfibrozil: um medicamento utilizado para tratar níveis elevados de colesterol e de gorduras no sangue
- carbamazepina: um medicamento usado para prevenir crises epilépticas
- tacrolimus: um medicamento utilizado para suprimir o sistema imunitário do seu corpo ou para evitar que o seu corpo rejeite um transplante de órgão
- anticoncecionais: se estiver a utilizar contraceptivos orais hormonais, deve também usar um método de barreira fiável (ver Gravidez, amamentação e fertilidade). Ojemda pode também afetar a forma como alguns medicamentos funcionam.

Informe o médico, farmacêutico ou enfermeiro se a sua criança estiver a tomar qualquer um destes medicamentos (ou se não tem a certeza). O médico pode decidir ajustar a dose.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Embora este medicamento seja principalmente utilizado em crianças pequenas, poderá ser utilizado em doentes com mais idade que tenham capacidade de conceber. Esta secção destina-se a estes doentes.

- Se está grávida ou se pensa estar grávida, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento. Ojemda pode potencialmente prejudicar o feto.
- Se ficar grávida enquanto está a tomar este medicamento, informe o médico imediatamente. Dados de estudos em animais mostraram que Ojemda pode causar danos ao feto.

Se a sua filha pode engravidar, o médico fará um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Ojemda.

Contraceção

Caso sua filha possa engravidar, ela deve usar um método contraceptivo confiável durante o tratamento com Ojemda e durante pelo menos 28 dias após a última dose de Ojemda.

Métodos contraceptivos que contenham hormonas (como pílulas contraceptivas, injeções ou adesivos) podem não ser eficazes durante o tratamento com Ojemda. Deve ser utilizado um método contraceptivo eficaz de barreira não hormonal (p. ex., preservativo) para evitar o risco de gravidez durante o tratamento com Ojemda. Fale com o médico ou enfermeiro para que a aconselhem.

Se o seu filho tiver potencial reprodutivo, deverá utilizar um método contraceptivo eficaz não hormonal durante o tratamento com Ojemda e durante 2 semanas após a última dose.

Amamentação

Desconhece-se se Ojemda passa para o leite materno. O seu filho não deve amamentar durante o tratamento e nas 2 semanas após o término do tratamento. Fale com o médico sobre a melhor forma de alimentar o bebé durante este período.

Fertilidade

Os efeitos de Ojemda na fertilidade são desconhecidos. Este medicamento pode afetar potencialmente a fertilidade de homens e mulheres, e podem não ser reversíveis. As opções para que o seu filho possa vir a ter filhos no futuro devem ser discutidas com o médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Ojemda pode ter efeitos indesejáveis que podem afetar a capacidade da sua criança de conduzir, andar de bicicleta/motorizada, utilizar máquinas ou tomar parte noutras atividades que requeiram atenção. Se a sua criança tem problemas com a sua visão ou se sentir cansaço ou fraqueza, ou se os seus níveis de energia forem baixos, deve evitar estas atividades.

As descrições destes efeitos podem ser encontradas na secção 4.

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se não tem a certeza sobre qualquer assunto. A doença da sua criança, sintomas e a situação do tratamento podem também afetar a sua capacidade de tomar parte nestas atividades.

Ojemda contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) por frasco de pó para suspensão oral, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como administrar Ojemda

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto administrar

O médico irá decidir a dose correta de Ojemda com base no tamanho corporal da sua criança, incluindo o peso e a altura.

O médico poderá decidir que o seu filho deve receber uma dose mais baixa, caso este apresente efeitos indesejáveis.

O tratamento continuará enquanto a sua criança beneficiar dele e não surgirem efeitos indesejáveis inaceitáveis.

Como administrar

Por favor leia as Instruções de Utilização no final deste folheto para detalhes de como preparar e administrar o pó para suspensão oral.

Administre Ojemda uma vez por semana, com ou sem alimentos.

Se administrar mais Ojemda do que deveria

Se administrar mais Ojemda do que deveria, **contacte o médico, farmacêutico ou enfermeiro para aconselhamento**. Se possível, mostre-lhes a embalagem de Ojemda e este folheto.

Caso se tenha esquecido de administrar Ojemda

- Se ainda não passaram mais de 3 dias desde a dose semanal esquecida, administre-a assim que se lembre. Administre a próxima dose ao seu filho no próximo dia programado.
- Se a dose semanal de Ojemda tiver sido esquecida há mais de 3 dias, ignore-a e administre a próxima dose ao seu filho no dia previsto à administração regular.

Se a sua criança vomitar após tomar Ojemda

Se o seu filho vomitar logo após tomar Ojemda, administre-lhe a dose novamente. Se não tiver a certeza se deve administrar outra dose, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de administrar Ojemda

Administre Ojemda durante o período de tempo recomendado pelo médico. Não pare o tratamento, a não ser por indicação do médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de administrar este medicamento e procure ajuda médica urgente se a sua criança tiver algum dos seguintes sintomas:

- Sangramento grave, como um sangramento do nariz que não para.
- Sinais de sangramento tumoral, como formigamento repentino, fraqueza, dormência ou dor de cabeça súbita e intensa, náuseas ou vômitos, confusão ou fala arrastada.
- Erupção cutânea, erupção cutânea semelhante à acne, descamação, vermelhidão ou irritação da pele, caroços ou pequenas pápulas, bolhas. Podem ser sinais de erupções cutâneas graves.
- Queimadura solar após exposição ao sol (recomenda-se o uso de medidas preventivas contra a exposição à luz, como o uso de protetor solar ($FPS \geq 50$), óculos de sol e/ou roupas de proteção).

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*)

- Alterações na cor do cabelo
- Fadiga (cansaço)
- Níveis baixos de glóbulos vermelhos, que podem causar cansaço e pele pálida (anemia)
- Aumento do nível de enzimas (elevação da creatina-fosfoquinase no sangue), uma enzima libertada no sangue quando há danos musculares
- Enjoo (vômitos)
- Níveis baixos de fosfato no sangue (hipofosfatemia).
- Dor de cabeça
- Pele seca
- Febre (pirexia).
- Crescimento lento (atraso de crescimento)
- Acne
- Aumento dos níveis de enzimas no fígado do seu filho (elevação da aspartato aminotransferase)
- Aumento dos níveis de enzimas (elevação da lactato desidrogenase no sangue), o que pode indicar que o seu filho apresenta algum tipo de lesão tecidular.
- Sensação de mal-estar (náuseas)
- Obstipação
- Infecção no nariz e na garganta (infecção do trato respiratório superior)
- Inchaço (edema)
- Infecção na base da unha (paroníquia)
- Diminuição do apetite
- Dor na barriga (dor abdominal)
- Níveis baixos de potássio no sangue (hipopotassemia)
- Inflamação da mucosa da boca (estomatite)
- Comichão na pele (prurido)
- Diarreia
- Perda de peso (diminuição de peso)
- Aumento dos níveis de enzimas do fígado do seu filho (elevação da alanina aminotransferase)
- Dor nas pernas e nos braços (dor nas extremidades)
- Alterações na cor da pele (descoloração da pele)
- Queda de cabelo (alopecia)
- Dor muscular (mialgia)
- Diminuição da contagem de linfócitos, um tipo de glóbulo branco.

- Aumento dos níveis de um produto da degradação dos glóbulos vermelhos (elevação da bilirrubina no sangue)
- Níveis baixos de albumina no sangue (hipoalbuminemia)
- Níveis baixos de sódio no sangue (hiponatremia)
- Dor nas articulações (artralgia)
- Infecção viral
- Diminuição na contagem de glóbulos brancos
- Vermelhidão da pele (rubor)

Frequentes (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- Aumento da contagem de eosinófilos, um tipo de glóbulo branco.
- Inflamação das margens das pálpebras (blefarite)
- Olho seco

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no **Apêndice V**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ojemda

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. A suspensão deve ser utilizada nos 15 minutos após a reconstituição.

Não utilize o pó de Ojemda 25 mg/ml suspensão oral se o selo de segurança sob a tampa estiver rompido ou ausente.

Não utilize este medicamento se notar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ojemda

- A substância ativa é tovorafenib. Um frasco contém 300 mg de tovorafenib. Após a reconstituição, um frasco de suspensão oral fornece 12 ml de tovorafenib a uma concentração de 25 mg/ml.
- Os outros ingredientes são: copovidona, celulose microcristalina, manitol (E421), laurilsulfato de sódio, simeticona, maltodextrina, sílica coloidal anidra, sucralose em pó, aroma artificial de morango (contém maltodextrina, triacetina, aroma artificial).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Qual o aspeto de Ojemda e conteúdo da embalagem

Ojemda 25 mg /ml pó para suspensão oral é um pó branco a esbranquiçado num frasco de vidro transparente, embalado com um adaptador de frasco e seringa doseadora oral de 20 ml.

Cada ml de Ojemda 25 mg/ml pó para suspensão oral reconstituído contém 25 mg de tovorafenib.

Após a reconstituição, um frasco de suspensão oral fornece 300 mg de tovorafenib em 12 ml a uma concentração de 25 mg/ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Ipsen Pharma

70 rue Balard

75015 Paris

França

Fabricante

Ipsen Pharma Biotech

Parc d'Activites Du Plateau De Signes,

Chemin Departemental 402

Signes 83870

França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Escritório de representação da Ipsen Pharma
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 SA
Tel: + 351 21 412 3550

España

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

România

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Leia primeiro o folheto informativo antes de ler estas Instruções de Utilização.

Estas Instruções de Utilização contêm informações importantes sobre como preparar, medir e administrar uma dose de Ojemda 25 mg/ml pó para suspensão oral.

- Leia atentamente estas Instruções de Utilização antes de preparar, medir e administrar uma dose de Ojemda pela primeira vez, e sempre que receber uma nova embalagem, pois podem haver novas informações. Esta informação não substitui a conversa com o médico sobre o tratamento ou condição médica do seu filho.
- O médico ou farmacêutico deve mostrar-lhe como preparar, medir e administrar corretamente uma dose de Ojemda. Fale com o médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
- Administre Ojemda exatamente como o médico o orientou.
- Receberá Ojemda numa caixa contendo um frasco com o pó, uma seringa doseadora oral de 20 ml e um adaptador de frasco. Contacte o seu médico ou farmacêutico se não tiver um ou mais desses itens..
- O frasco é fabricado em vidro. Não utilize o frasco se estiver partido ou danificado. Não utilize Ojemda 25 mg/ml pó para suspensão oral se o selo de segurança sob a tampa estiver rompido ou ausente. Contacte o médico ou farmacêutico para obter um novo frasco.
- Não utilize Ojemda após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem cartonada, após “EXP”. Se o prazo de validade tiver expirado, contacte o seu farmacêutico.
- Utilize apenas água à temperatura ambiente para preparar o Ojemda.
- Cada dose deve ser administrada nos 15 minutos após preparar o medicamento.
- Cada frasco, adaptador de frasco e seringa de Ojemda são **de uso único**.
- Mantenha o frasco, o adaptador e a seringa fora do alcance das crianças.

Prepare os seguintes materiais:

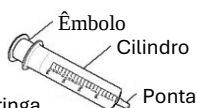
Incluído na caixa:



frasco com tampa



adaptador de frasco



seringa doseadora oral de 20 ml

Não incluído da caixa:

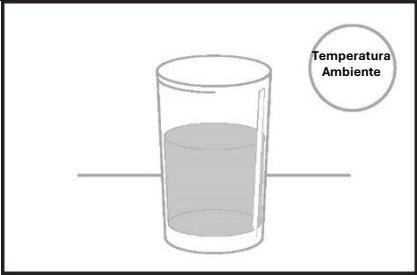
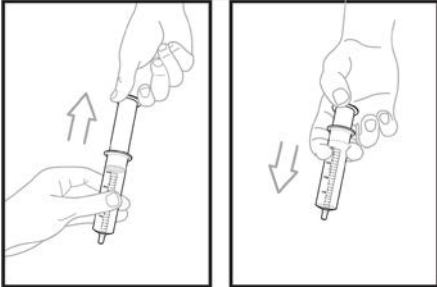
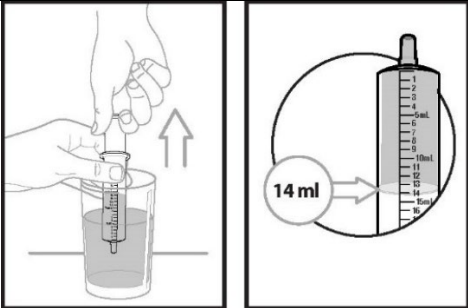
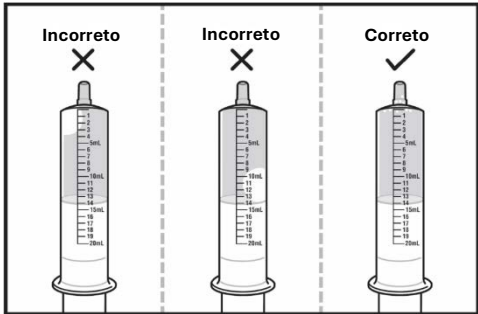
- 1 copo limpo e vazio
- água à temperatura ambiente (15 a 30°C)
- Seringa ENFit e adaptador ENFit (caso esteja a administrar Ojemda pó para suspensão oral através de uma sonda de alimentação)

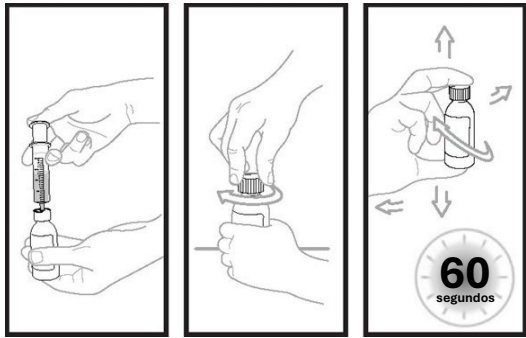
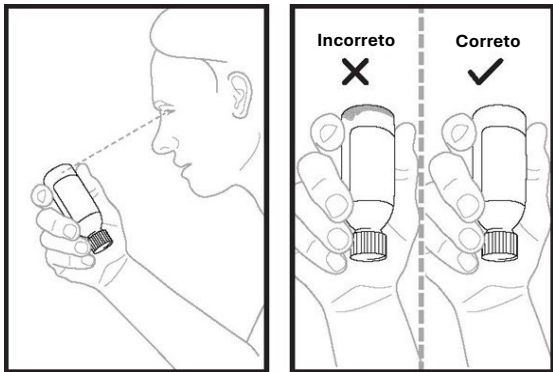
Utilize sempre a seringa doseadora oral fornecida para garantir que mede a dose prescrita corretamente. A seringa doseadora oral de 20 ml está marcada para ajudá-lo a medir corretamente a dose prescrita de Ojemda. O cilindro da seringa doseadora oral tem marcações em mililitros (ml).

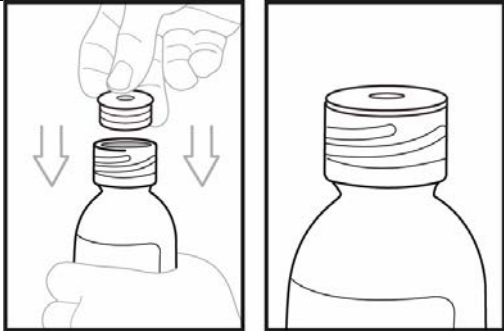
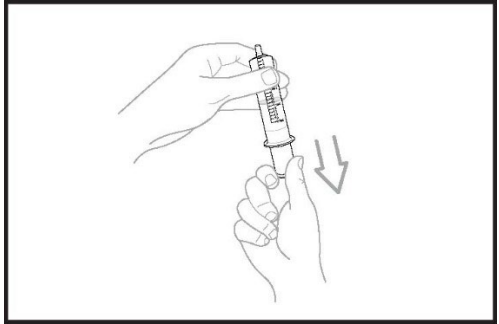
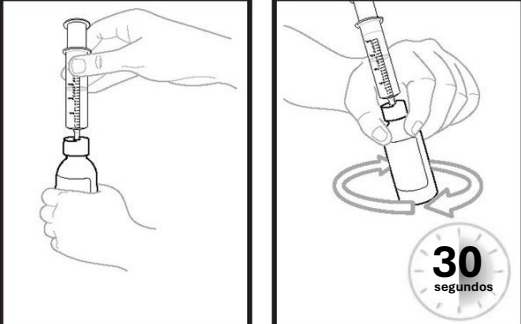
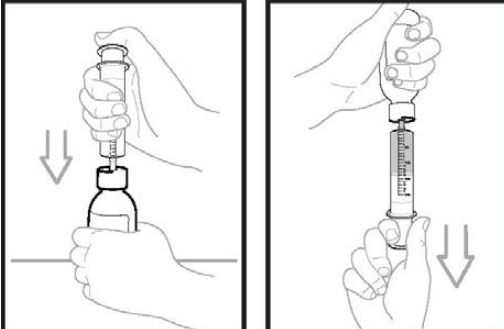
Nota: A dose prescrita de Ojemda pode exigir a preparação de 2 frascos de pó. Caso sejam necessários 2 frascos:

- o adicione sempre exatamente 14 ml de água à temperatura ambiente em cada frasco, e

- prepare e administre a dose de Ojemda do primeiro frasco e, em seguida, repita os mesmos passos para preparar e administrar a dose de Ojemda do segundo frasco.
- Ojemda pode ser administrado por via oral utilizando a seringa doseadora oral de 20 ml, ou através de uma sonda de alimentação de tamanho 12 French no **mínimo** utilizando uma seringa ENFIT.
 - Se estiver a administrar Ojemda **por via oral**, siga a Secção A, **Passos 1 a 19**.
 - Se estiver a administrar Ojemda **através de um tubo de alimentação**, siga a Secção B, **Passos 20 a 25**.

SECÇÃO A: ADMINISTRAÇÃO ATRAVÉS DE SERINGA ORAL	
Passo 1. Lavar e seque as mãos antes de preparar, medir e administrar uma dose de Ojemda.	
Passo 2. Colocar os materiais numa superfície de trabalho limpa e plana.	
Passo 3. Encher um copo até meio com água à temperatura ambiente (aprox. 15 a 30°C). Não utilizar água fria.	
Passo 4. Remover o ar da seringa doseadora oral. Puxar o êmbolo para cima na seringa doseadora oral até o final e, em seguida, empurrar o êmbolo para baixo na seringa doseadora oral até o final. Tal ajudará a remover o ar do interior da seringa.	
Passo 5. Colocar a ponta da seringa doseadora oral na água. Puxar o êmbolo para cima para aspirar água para dentro da seringa doseadora oral até a marca de 14 ml.	
Passo 6. Retirar a seringa doseadora oral do copo. Girar a ponta da seringa doseadora para cima e verificar se há bolhas de ar. Se aparecerem bolhas de ar grandes na seringa de dosagem oral, empurrar a água de volta para o copo e puxar o êmbolo novamente para aspirar a água até à marca de 14 ml . Repetir este passo 6 até não haver mais bolhas de ar grandes presentes. Pequenas bolhas de ar são aceitáveis. Reservar a seringa doseadora oral.	

Passo 7. Abrir o frasco com o pó pressionando firmemente a tampa e girando-a para a esquerda (sentido anti-horário). • Não deitar a tampa fora. • Remover o selo de segurança. Não utilizar o frasco com o pó se o selo de segurança sob a tampa estiver rompido ou ausente. Se o selo de segurança estiver danificado, contacte o médico ou o farmacêutico.	
Passo 8. Inserir a ponta da seringa doseadora na abertura do frasco. Pressionar o êmbolo e injetar exatamente 14 ml de água no frasco. • Retirar a ponta da seringa doseadora oral vazia do frasco e reserve-a. • Recolocar imediatamente a tampa no frasco pressionando para baixo enquanto gira a tampa para a direita (sentido horário). • Agitar bem o frasco durante 60 segundos em todas as direções.	
Passo 9. Virar o frasco de cabeça para baixo para verificar se há algum pó aderido à parte interna do frasco. • Se ainda houver pó no frasco, continuar a agitar durante mais 15 segundos até não ver mais pó dentro do frasco. • Não agitar o frasco durante mais de 2 minutos no total. • Verificar o frasco para garantir que todo o pó não esteja mais visível. • Se ainda houver pó no frasco, entre em contato com o médico ou farmacêutico e peça um novo frasco.	
Passo 10. Virar o frasco de cabeça para baixo novamente e agitar durante 30 segundos. • Colocar o frasco sobre uma superfície plana e limpa. • Retirar a tampa e verificar se não há resíduos sólidos presos no gargalo do frasco. • Se se observar resíduos sólidos no gargalo do frasco ao remover a tampa, colocar novamente a tampa, virar o frasco de cabeça para baixo e agitar por mais 15 segundos. • Deixar o frasco repousar durante 60 segundos para que a maior parte da espuma assente. Nota: A formação de espuma no frasco reduzirá a quantidade de Ojemda para suspensão oral.	

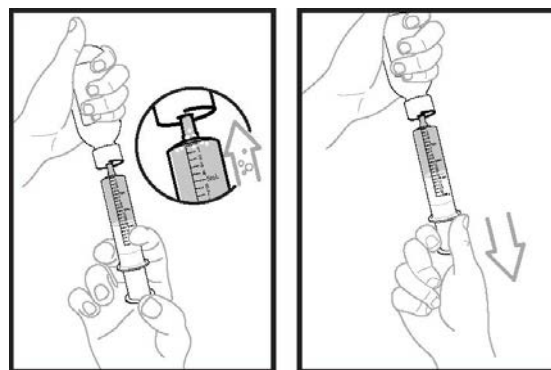
Passo 11. Abrir o frasco pressionando firmemente a tampa e girando-a para a esquerda (sentido anti-horário). Não deitar a tampa fora. Inserir firmemente o adaptador no frasco, pressionando-o com força na parte superior do frasco. A borda superior do adaptador deve ficar alinhada com o gargalo do frasco. Não remover o adaptador após inseri-lo no frasco.	
Passo 12. Verificar a dose em mililitros (ml) conforme prescrito pelo seu médico. Pegar novamente na seringa doseadora oral. Cada marca na seringa doseadora oral corresponde a 1 ml. Aspirar o ar para dentro da seringa doseadora puxando o êmbolo até atingir a dose prescrita. Por exemplo, se a dose prescrita for de 12 ml, aspirar o conteúdo da seringa doseadora oral puxando o êmbolo até a marca de 12 ml.	
Passo 13. Inserir a ponta da seringa doseadora no adaptador do frasco. • A ponta da seringa doseadora deve encaixar-se perfeitamente no orifício do adaptador. • Mantenha a seringa de dosagem oral acoplada ao frasco. Com a seringa doseadora posicionada e segurando o frasco de forma que a ponta da seringa se encaixe no adaptador, agitar a suspensão oral durante 30 segundos.	
Passo 14. Injetar o ar da seringa doseadora no frasco. Segurar a seringa doseadora no lugar e virar o frasco de cabeça para baixo. Para medir a dose prescrita, manter a ponta da seringa doseadora voltada para cima e puxar o êmbolo para baixo até que a parte superior do êmbolo esteja alinhada com a dose prescrita em mililitros.	

Passo 15. Com a seringa ainda inserida no frasco, remover quaisquer bolhas de ar da seringa doseadora, empurrando suavemente o Ojemda de volta para o frasco e, em seguida, puxando o êmbolo novamente para aspirar a dose prescrita.

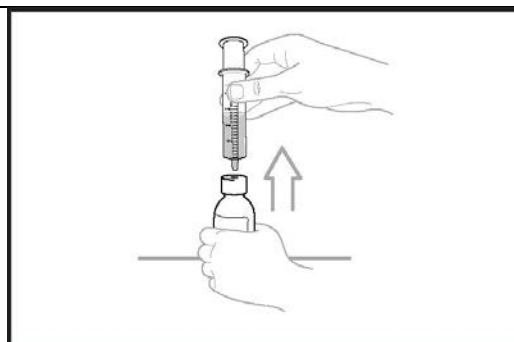
Repetir o passo 15 até verificar que restam poucas ou nenhuma bolha de ar, ou se aspirar a dose errada na seringa doseadora.

Nota: Utilizar apenas até 12 ml de Ojemda de cada frasco preparado.

- Se a dose prescrita for superior a 12 ml (300 mg), dividir a dose da forma mais igualitária possível entre cada frasco preparado
- Por exemplo, se a dose for de 13 ml, retire 6 ml do primeiro frasco preparado e 7 ml do segundo frasco preparado.



Passo 16. Deixar a ponta da seringa doseadora oral no adaptador do frasco e girar o frasco cuidadosamente para a posição vertical. Colocar o frasco novamente sobre uma superfície plana. Remover lentamente a ponta da seringa doseadora do adaptador do frasco, puxando-a suavemente para cima. **Não** segurar a seringa doseadora oral pelo êmbolo, pois pode soltar-se.



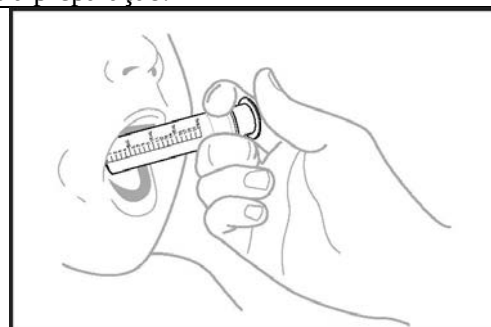
Passo 17. Verificar novamente para garantir que a parte superior do cilindro da seringa doseadora oral está na marca da dose prescrita em ml. Se a dose correta prescrita em ml não estiver correta, repetir os **Passos 15 a 17**.

Se está a administrar uma dose de Ojemda **por via oral, continue para o Passo 18**.

Se está a administrar uma dose de Ojemda através de uma sonda de alimentação, siga a **Secção B**. Ojemda **deve ser administrado nos 15 minutos** após a preparação.

Passo 18. A sua criança deve sentar-se ereta para tomar ou receber uma dose de Ojemda. Posicionar a ponta da seringa doseadora oral em direção à parte interna da bochecha, dentro da boca.

- Empurrar lentamente o medicamento para dentro da boca pressionando o êmbolo.
- **Não** empurrar o êmbolo com força. Tal pode causar engasgamento.
- Deixar a criança engolir enquanto Ojemda é administrado. O seu filho pode ingerir líquidos imediatamente após engolir Ojemda.
- Certificar-se de administrar a dose completa de Ojemda.
- Se forem necessários 2 frascos de Ojemda para preparar a dose prescrita, repetir a **Secção A, Passos 1 a 18** para o segundo frasco.
- Descartar a suspensão oral de Ojemda preparada se não for administrada em 15 minutos.



Passo 19. Ver **Secção C** para obter instruções sobre “**Como descartar frascos de Ojemda utilizados, expirados ou não utilizados, e seringas doseadoras orais.**”

SECTION B: ADMINISTRAÇÃO ATRAVÉS DE SONDA DE ALIMENTAÇÃO

Antes de administrar uma dose de Ojemda **para suspensão oral** através de uma sonda de alimentação, leia as seguintes informações e converse com o médico da criança antes de prosseguir.

PASSO 20:

- Ojemda pode ser administrado através de sonda de alimentação, conforme orientação médica.
- Utilizar apenas sonda de alimentação **com um tamanho mínimo de 12 French**.
- Utilizar sempre a seringa doseadora oral de 20 ml (incluída na caixa) para preparar cada dose de Ojemda no frasco.
- Utilizar sempre uma seringa ENFit de 20 ml e um adaptador ENFit (nenhum dos dois incluído na caixa) para medir e administrar cada dose de Ojemda através da sonda de alimentação.

Passo 20. Lavar o tubo de alimentação de acordo com as instruções do fabricante antes de administrar uma dose de Ojemda.

Passo 21.

Seguir **Passos 1 a 11 na Secção A** para preparar Ojemda utilizando a seringa doseadora oral de 20 ml.

Em seguida, seguir os **Passos 12 a 17 na Secção A** para preparar a dose de Ojemda do seu filho usando a seringa ENFit e o adaptador ENFit.

Passo 22. Conectar a seringa ENFit de 20 ml que contém Ojemda ao tubo de alimentação.

Passo 23. Aplicar pressão constante no êmbolo para administrar toda a dose de Ojemda através da sonda de alimentação.

Passo 24. Lavar o tubo de alimentação após cada dose de Ojemda, seguindo as instruções do fabricante. Se forem necessários 2 frascos, **repetir o Passo 21** e administrar a dose restante imediatamente.

Passo 25. Ver **Secção C** para obter instruções sobre “**Como descartar frascos de Ojemda utilizados, expirados ou não utilizados, e seringas doseadoras orais.**”

Secção C: Como descartar frascos de Ojemda utilizados, expirados ou não utilizados, e seringas doseadoras orais.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.