

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ojemda 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg tovorafenib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Orangea, ovala filmdragerade tabletter (16 mm långa och 9 mm breda) märkta med "100" på den ena sidan och "D101" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ojemda är avsett som monoterapi för behandling av patienter från 6 månaders ålder med pediatrikt lågradigt gliom (LGG) med BRAF-fusion eller -rearrangemang, eller BRAF V600-mutation, som har progredierat efter en eller flera tidigare systemiska behandlingar (för biomarkörbaserat patienturval, se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen med tovorafenib ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Patienturval

Innan behandling med tovorafenib påbörjas måste förekomst av BRAF-fusion eller -rearrangemang, eller BRAF V600-mutation, bekräftas med en CE-märkt medicinteknisk utrustning för *in vitro*-diagnostik (IVD) som är avsedd för ändamålet. Om CE-märkt IVD inte är tillgänglig, ska bekräftelsen säkerställas med ett alternativt validerat test.

Dosering

Rekommenderad dos tovorafenib baserad på kroppsyta är 380 mg/m² en gång i veckan. Maximal rekommenderad dos är 600 mg en gång i veckan (se tabell 1).

Ojemda kan administreras som tablett med omedelbar frisättning (se tabell 1) eller som oral suspension (se produktresumén för tovorafenib 25 mg/ml pulver till oral suspension).

Rekommenderad dos för patienter med en kroppsyta mindre än 0,3 m² har inte fastställts.

Tabell 1: Rekommenderad dos baserad på kroppsytta

Kroppsytta	Rekommenderad dos (en gång i veckan)
0,30–0,89 m ²	Se produktresumén för tovorafenib pulver till oral suspension
0,90–1,12 m ²	400 mg
1,13–1,39 m ²	500 mg
≥1,40 m ²	600 mg

Behandlingstid

Behandlingen med tovorafenib ska fortsätta en gång i veckan fram till sjukdomsprogression, minskad klinisk nytta eller oacceptabel toxicitet.

Missade eller försenade doser

Om det har gått 3 dagar eller mindre sedan den missade dosen, ska den missade dosen tas så snart som möjligt och nästa dos ska tas på nästa planerade dag.

Om det har gått mer än 3 dagar sedan den missade dosen, ska den missade dosen hoppas över och nästa dos ska tas på nästa planerade dag.

Det ska vara minst 4 dagar mellan doserna.

Kräkningar

Om kräkningar uppkommer omedelbart efter att en dos tagits, ska dosen tas igen.

Dosjusteringar

Det kan bli nödvändigt med dossänkning, behandlingssuppehåll eller att avsluta behandlingen för att hantera biverkningar.

Rekommenderade dossänkningar på grund av biverkningar av tovorafenib tabletter finns i tabell 2.

Tabell 2: Rekommenderade dossänkningar på grund av biverkningar

Kroppsytta	Första dossänkningen	Andra dossänkningen
0,30–1,12 m ²	Administrera den orala suspensionen en gång i veckan (se produktresumén för tovorafenib pulver till oral suspension)	Administrera den orala suspensionen en gång i veckan (se produktresumén för tovorafenib pulver till oral suspension)
1,13–1,39 m ²	400 mg en gång i veckan	Administrera den orala suspensionen en gång i veckan (se produktresumén för tovorafenib pulver till oral suspension)
≥1,40 m ²	500 mg en gång i veckan	400 mg en gång i veckan

Rekommenderade dosjusteringar på grund av biverkningar av tovorafenib finns i tabell 3.

Tabell 3: Rekommenderade dosjusteringar på grund av biverkningar

Biverkningens svårighetsgrad^a	Dosjustering^b
<i>Blödning och intrakraniell tumörblödning</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Ej tolererbar grad 2 Grad 3 	Avbryt administreringen. <ul style="list-style-type: none"> Om förbättring till grad 0–1, återuppta med sänkt dos. Om ingen förbättring, överväg att avsluta permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Första biverkningen av grad 4 	Avbryt administreringen. <ul style="list-style-type: none"> Om förbättring till grad 0–1, återuppta med sänkt dos. Om ingen förbättring, överväg att avsluta permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Återkommande grad 4 	Avsluta permanent.
<i>Hudtoxicitet, inklusive ljuskänslighet</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Ej tolererbar grad 2 Grad 3 eller 4 	Avbryt administreringen. <ul style="list-style-type: none"> Om förbättring till grad 0–1, återuppta med sänkt dos. Om ingen förbättring, överväg att avsluta permanent.
<i>Leverrelaterade biverkningar</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 ASAT eller ALAT Grad 3 bilirubin 	Avbryt administreringen. Om förbättring till grad ≤ 2 eller baslinjen, återuppta enligt följande: <ul style="list-style-type: none"> Om laboratorievärden återgår till det normala inom 8 dagar, återuppta med samma dos. Om laboratorievärden ej återgår till det normala inom 8 dagar, återuppta med sänkt dos.
<ul style="list-style-type: none"> Första biverkningen av grad 4 	Avbryt administreringen. <ul style="list-style-type: none"> Om förbättring till grad 0–1, återuppta med sänkt dos. Om ingen förbättring, överväg att avsluta permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Återkommande grad 4 	Avsluta permanent.
<i>Andra biverkningar</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Ej tolererbar grad 2 Grad 3 	Avbryt administreringen. <ul style="list-style-type: none"> Om förbättring till grad 0–1, återuppta med sänkt dos. Om ingen förbättring, överväg att avsluta permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 4 	Avbryt administreringen. <ul style="list-style-type: none"> Om förbättring till grad 0–1, återuppta med sänkt dos. Om ingen förbättring, överväg att avsluta permanent.

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

^b Se tabell 2 för rekommenderade dossänkningar.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt avvikande leverfunktionsprover (definierat som bilirubin \leq övre normalgränsen [upper limit of normal, ULN] och aspartataminotransferas [ASAT] $>$ ULN eller bilirubin $>$ 1x till 1,5x ULN oavsett ASAT). Tovorafenib har inte studerats hos patienter med måttligt avvikande leverfunktionsprover (definierat som bilirubin $>$ 1,5x till 3x ULN oavsett ASAT) eller gravt avvikande leverfunktionsprover (definierat som bilirubin $>$ 3x ULN oavsett ASAT) (se avsnitt 5.2). Patienter med måttligt eller gravt avvikande leverfunktionsprover ska övervakas noggrant under behandlingen med tovorafenib.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² beräknad med Schwartz formel eller MDRD-formeln). Tovorafenib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Den kliniska erfarenheten av behandling med tovorafenib hos barn är begränsad, särskilt i intervallet 6 månaders till 2 års ålder. Säkerhet och effekt för tovorafenib för barn under 6 månaders ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ojemda är avsett för oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela med vatten och får inte tuggas, delas eller krossas.

Ojemda kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2) och ska tas vid en planerad regelbunden tid en gång i veckan.

Ojemda ska ges till pediatrika patienter under överinseende av en vuxen.

De filmdragerade tabletterna och pulvret till oral suspension kan användas växelvis (se produktresumén för tovorafenib pulver till oral suspension). Oral suspension ska ges till patienter som inte kan svälja tabletter eller som har en kroppsytta på mindre än 0,9 m² (se produktresumén för tovorafenib pulver till oral suspension).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Intrakraniell tumörblödning

Intrakraniell tumörblödning (inkluderar tumörblödning och intrakraniell tumörblödning) har rapporterats som mycket vanlig biverkning hos patienter som behandlas med tovorafenib (se avsnitt 4.8).

Patienter och vårdgivare ska informeras om risken för intrakraniell tumörblödning vid behandling med tovorafenib. Risken för tumörblödning kan öka vid samtidig användning av antikoagulantia och trombocythämmare. Kontroller ska genomföras regelbundet avseende tecken och symtom på blödning, samt utvärdering göras efter kliniskt behov. Blödningshändelser ska hanteras genom att göra dosuppehåll eller avsluta behandlingen (se avsnitt 4.2).

Andra blödningar

Blödningar har rapporterats som mycket vanlig biverkning hos patienter som behandlas med tovorafenib. Om blödning uppstår ska patienter behandlas efter kliniskt behov (se avsnitt 4.8).

Patienter och vårdgivare ska informeras om risken för blödning vid behandling med tovorafenib. Risken för blödning kan öka vid samtidig användning av antikoagulantia och trombocythämmare. Kontroller ska genomföras regelbundet avseende tecken och symtom på blödning, samt utvärdering göras efter kliniskt behov. Blödningshändelser ska hanteras genom att göra dosuppehåll, dossänkning eller genom att avsluta behandlingen (se avsnitt 4.2).

Effekt på tillväxten

Minskning i tillväxthastighet har rapporterats som mycket vanligt hos patienter som behandlas med tovorafenib (se avsnitt 4.8). Patienter och vårdgivare ska informeras om risken för påverkan på tillväxten vid behandling med tovorafenib. Kontroller avseende tillväxt och utveckling ska göras före initiering, rutinmässigt under behandlingen och efter att behandlingen med tovorafenib avslutats.

Leverrelaterade händelser

Leverrelaterade händelser, särskilt ökning av alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och bilirubin har rapporterats som mycket vanligt hos patienter som behandlas med tovorafenib (se avsnitt 4.8).

Kontroller av leverfunktionen genom leverfunktionstester inklusive nivåer av ASAT, ALAT och bilirubin ska utföras före initiering, 1 månad efter initiering och rutinmässigt under behandlingen med tovorafenib. Behandlingen ska avbrytas och återupptas med samma eller sänkt dos vid förbättring, eller avslutas permanent, beroende på svårighetsgrad (se avsnitt 4.2).

Hudtoxicitet, inklusive ljuskänslighet

Hudutslag, inklusive ljuskänslighetsreaktioner, har rapporterats som mycket vanliga hos patienter som behandlas med tovorafenib (se avsnitt 4.8). Patienter ska följas upp avseende nya eller förvärrade hudreaktioner. Dermatologisk undersökning och initiering av stödjande vård ska övervägas efter kliniskt behov. Patienter och vårdgivare ska informeras om risken för hudutslag och ljuskänslighet vid behandling med tovorafenib. Användning av försiktighetsåtgärder mot exponering för ultraviolett strålning såsom användning av solskyddsmedel ($SPF \geq 50$), solglasögon och/eller skyddande kläder under behandlingen med tovorafenib rekommenderas. Behandlingen ska avbrytas, återupptas med sänkt dos, eller avslutas permanent beroende på biverkningens svårighetsgrad (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.8).

Fertila kvinnor/Preventivmedel till kvinnor och män

Innan behandlingen påbörjas hos fertila kvinnor, ska lämplig rådgivning om tillförlitliga preventivmetoder ges. Fertila kvinnor måste använda effektiv icke-hormonell preventivmetod, såsom barriärmetod under behandlingen och i minst 28 dagar efter den sista dosen tovorafenib (se avsnitt 4.5 och 4.6). Manliga patienter med kvinnliga partners som kan bli gravida, måste använda kondom och effektivt preventivmedel under behandlingen med tovorafenib och i 2 veckor efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Neurofibromatos typ 1 (NF1)-associerade tumörer

Baserat på icke kliniska data i NF1-modeller utan BRAF-förändringar, kan tovorafenib bidra till tumörtillväxt hos patienter med NF1-associerade tumörer (se avsnitt 5.3). Belägg för en BRAF-förändring ska säkerställas innan initiering av behandlingen med tovorafenib.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekt på tovorafenib

Tovorafenib är ett substrat till det metaboliserande enzymet CYP2C8.

Starka eller måttliga CYP2C8-hämmare

Starka eller måttliga CYP2C8-hämmare förväntas öka exponeringen för tovorafenib, baserat på en mekanistisk förståelse av dess eliminering, vilket kan öka risken för biverkningar av tovorafenib (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av tovorafenib och en stark eller måttlig CYP2C8-hämmare (t.ex. gemfibrozil) bör undvikas.

Starka eller måttliga CYP2C8-inducerare

Starka eller måttliga CYP2C8-inducerare förväntas minska exponeringen för tovorafenib, baserat på en mekanistisk förståelse av dess eliminering, vilket kan minska effekten av tovorafenib (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av tovorafenib och en stark eller måttlig CYP2C8-inducerare (t.ex. karbamazepin) bör undvikas.

Tovorafenibs effekt på andra läkemedel

CYP3A-substrat

Tovorafenib är en CYP3A-inducerare. Samtidig administrering med tovorafenib förväntas minska exponeringen för vissa CYP3A-substrat, vilket kan minska effekten av dessa substrat (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av tovorafenib och vissa CYP3A-substrat (t.ex. takrolimus) där små koncentrationsförändringar kan leda till allvarliga terapeutiska brister bör undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas, ska patienten övervakas avseende förlust av effekt om inte annat rekommenderas i produktresumén för CYP3A-substratet.

Samtidig administrering med tovorafenib och hormonella preventivmedel (CYP3A-substrat) kan minska effektiviteten av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.4, 4.6 och 5.2). Samtidig administrering av hormonella preventivmedel och tovorafenib bör undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas, ska en effektiv icke-hormonell preventivmetod läggas till under samtidig behandling och i 28 dagar efter utsättning av tovorafenib.

CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8- och CYP2C9-substrat

In vitro-data tyder på att tovorafenib kan ha potential att inducera CYP1A2 och CYP2B6 samt hämma CYP2C8 och CYP2C9. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd. När tovorafenib administreras samtidigt med läkemedel som metaboliseras via dessa enzym, rekommenderas lämplig uppföljning.

Transportörs substrat

In vitro-data tyder på att tovorafenib kan ha potential att hämma BCRP, OATP1B1, OATP1B3 och MATE1. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd. När tovorafenib administreras samtidigt med läkemedel som är substrat till dessa transportörer, rekommenderas lämplig uppföljning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel till kvinnor och män

Fertila kvinnor ska göra ett graviditetstest innan behandlingen med tovorafenib påbörjas. Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i 28 dagar efter utsättning av tovorafenib. Tovorafenib kan minska effektiviteten av hormonella preventivmedel och en effektiv icke-hormonell preventivmetod såsom barriärmetod ska användas (se avsnitt 4.5). Manliga patienter med kvinnliga partners som kan bli gravida, måste använda kondom och effektiv preventivmetod under behandlingen med tovorafenib och i 2 veckor efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av tovorafenib hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Tovorafenib ska inte administreras till gravida kvinnor om inte de potentiella fördelarna för modern överväger den möjliga risken för fostret. Gravida kvinnor ska informeras om den möjliga risken för fostret. Om patienten blir gravid under behandlingen med tovorafenib, ska patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är okänt om tovorafenib utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas, därför ska amning avbrytas under behandlingen med tovorafenib och i 2 veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekterna av tovorafenib på fertiliteten hos människa. Baserat på fynd från djurstudier, kan tovorafenib påverka fertiliteten hos fertila hannar och honor, vilket kanske inte är reversibelt (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tovorafenib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status och tovorafenibs biverkningsprofil bör beaktas vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver omdöme, reaktionsförmåga eller kognitiv förmåga. Patienter bör uppmärksammas på att tovorafenib kan orsaka trötthet, vilket kan påverka dessa aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för tovorafenib är baserad på poolade data från 137 patienter från 6 månaders ålder med återkommande eller refraktär pediatrikt LGG med en BRAF-förändring i en klinisk studie (FIREFLY-1, arm 1 och 2). Median behandlingstid var 22,5 månader (från 0,7 till 32,1 månader). Populationen bestod av patienter med en medianålder på 9 år (från 1 till 24 år), 3 (2 %) patienter var 6 månader till <2 år gamla, 93 (68 %) patienter var 2 år till <12 år gamla och 41 (30 %) patienter var >12 år gamla. De vanligaste biverkningarna per individuell rekommenderad MedDRA-term var förändringar i hårfärg (77,4 %), förhöjt kreatinfosfokinas i blod (62,0 %), utmattning (60,6 %), anemi (60,6 %), kräkningar (56,2 %), hypofosfatemi (52,6 %), huvudvärk (52,6 %), makulopapulärt hudutslag (50,4 %), pyrexia (46,7 %), tillväxtretardation (43,1 %), torr hud (40,9 %), förhöjt arpartataminotransferas (38,0 %), förhöjt blodlaktatdehydrogenas (38,0 %), illamående (37,2 %), förstoppning (36,5 %), övre luftvägsinfektion (35,8 %), akneiform dermatit (34,3 %), epistaxis (32,1 %), minskad aptit (29,9 %) och paronyki (29,9 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var tillväxtretardation (6,6 %), kräkningar (6,6 %) och tumörblödning (5,1 %).

Den vanligaste rapporterade biverkningen som ledde till dosminskning av tovorafenib hos >5 % av patienterna var makulopapulärt hudutslag (5,1 %). De vanligaste rapporterade biverkningarna som ledde till dosavbrott av tovorafenib hos >5 % av patienterna var pyrexia (13,9 %), makulopapulärt hudutslag (10,2 %), kräkningar (10,2 %), utmattning (5,8 %), illamående (5,1 %), huvudvärk (5,1 %) och förhöjt alaninaminotransferas (5,1 %).

Biverkningar som ledde till permanent utsättning av tovorafenib hos mer än en patient var tillväxtretardation (2,9 %) och tumörblödning (2,9 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats hos patienter som behandlades med tovorafenib som monoterapi i FIREFLY-1 (n = 137) finns i tabell 4. Biverkningarna anges efter organsystem och frekvens i enlighet med MedDRA-konventionen: mycket vanliga ($\geq 1/10$) och vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad inom varje frekvens.

Tabell 4: Biverkningar som rapporterats hos patienter med pediatrikt LGG i FIREFLY-1 (n = 137)

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion, paronyki, virusinfektion
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Anemi ^a
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Minskad aptit, hypokalemi, hypoalbuminemi, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Ögon	
Vanliga	Blefarit, torra ögon
Blodkärl	
Mycket vanliga	Blödning ^b , intrakraniell tumörblödning ^c , hudrodnad
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Kräkningar, illamående, förstoppning, buksmärta ^d , stomatit ^e , diarré ^f
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hudutslag ^g , förändrad hårfärg, torr hud ^h , akneiform dermatit ⁱ , pruritus, missfärgning av hud ^j , alopeci, ljuskänslighetsreaktion
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Tillväxtretardation ^k , smärta i extremiteter, myalgi, artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Utmattning, pyrexia, ödem ^l
Undersökningar och provtagningar	
Mycket vanliga	Minskat blodfosfor ^m , förhöjt kreatinfosfokinas i blod, förhöjt blodlaktatdehydrogenas, förhöjt aspartataminotransferas, minskad vikt, förhöjt alaninaminotransferas, minskat lymfocytantal, förhöjt bilirubin i blod, minskat leukocytantal
Vanliga	Eosinofili
^a Inkluderar termen minskat hemoglobin ^b Inkluderar termerna epistaxis, kontusion, blödande tandkött, hematoma, petechier, gastrointestinal blödning, hematemes, hemochezi, blödning i nedre mag-tarmkanalen, purpura, subdural blödning, blödning från slida ^c Inkluderar termerna tumörblödning, intrakraniell tumörblödning ^d Inkluderar termen högt sittande buksmärta ^e Inkluderar termerna aftöst sår, sårbildning i munnen, cheilit, angulär cheilit, sårbildning läpp ^f Inkluderar termen enterokolit ^g Inkluderar termerna makulopapulärt hudutslag, eksem, erytematöst hudutslag, papulärt hudutslag, utslag med varblåsor, dermatit, läkemedelsutslag, hudexfoliation, bullös dermatit, follikulärt hudutslag, makulärt hudutslag, kliande hudutslag, erythema multiforme, vesikulärt hudutslag ^h Inkluderar termerna nariga läppar, torr läpp, xerodermi ⁱ Inkluderar termen akne ^j Inkluderar termen hudpigmentering, hudhyperpigmentering, hudhypopigmentering, melanocytiskt nevus ^k Inkluderar termen utebliven tillväxt ^l Inkluderar termerna ansiktsödem, svullnad i ansiktet, ödem runt ögonhåla, ögonsvullnad, perifert ödem, perifer svullnad, läppödem, blygdödem ^m Inkluderar termen hypofosfatemi	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Intrakraniell tumörblödning

I FIREFLY-1 observerades intrakraniell tumörblödning (inkluderar tumörblödning och intrakraniell tumörblödning) hos 13,9 % av patienterna. 3,6 % av patienterna rapporterade biverkningar av grad ≥ 3 och 0,7 % av patienterna rapporterade biverkningar av grad 5. Tovorafenib utsattes permanent på grund av fall av intrakraniell tumörblödning hos 2,9 % av patienterna. Genomsnittlig tid till debut från initieringen av behandlingen med tovorafenib var 239,2 dagar (median: 206 dagar, intervall: 23-671 dagar) och genomsnittlig varaktighet av den första händelsen av intrakraniell tumörblödning var 30,8 dagar (median: 19,5 dagar, intervall: 1 dag-88 dagar).

Andra blödningshändelser

I FIREFLY-1 observerades andra blödningshändelser hos 40,1 % av de pediatrika patienterna, med biverkningar av grad ≥ 3 hos 2,2 %. Den mest frekvent förekommande blödningsbiverkningen (epistaxis) rapporterades hos 32,1 % av patienterna och majoriteten var av grad 1. 1 patient hade epistaxis av grad 3. Genomsnittlig tid till debut från initieringen av behandlingen med tovorafenib var 124,5 dagar (median: 77 dagar, intervall: 4-617 dagar) och genomsnittlig varaktighet av den första blödningshändelsen var 78,1 dagar (median: 9 dagar, intervall: 1 dag-428 dagar).

Tillväxtretardation

Patienter som behandlades med tovorafenib i upp till 24 månader visade en minskning från baslinjen i z-poäng för längd jämfört med ålders- och könsnormativa data, även om barn med pediatrikt LGG kan förväntas ha en förändrad tillväxthastighet jämfört med barn utan cancer. I FIREFLY-1 rapporterades tillväxtretardation hos 44,5 % av patienterna som var 18 år eller yngre. Tillväxtretardation ledde till dosavbrott hos 5,1 % och dosminskning hos 2,2 % av patienterna. Hos de patienter som upplevde tillväxtretardation och som gjorde handröntgen för att bedöma skelettåldern, sågs inga belägg för prematur epifysslutning eller framskriden skelettålder. Tillväxtretardation ledde till permanent utsättning hos 2,9 % av patienterna. Patienter som följdes efter avbruten behandling med tovorafenib visade en återhämtning av tillväxthastigheten och en ökning av z-poäng.

Leverrelaterade biverkningar

I FIREFLY-1 rapporterades förhöjt ALAT hos 24,8 % av patienterna som tog tovorafenib. Förhöjt ASAT förekom hos 38 % av patienterna som tog tovorafenib. Förhöjning av grad ≥ 3 av ALAT och ASAT observerades hos 5,8 % respektive 2,9 % av patienterna. Dessutom rapporterades förhöjt bilirubin hos 14,6 % av patienterna. Genomsnittlig tid till debut av förhöjt ALAT var 215,3 dagar (intervall: 1 dag-672 dagar), förhöjt ASAT var 123,4 dagar (intervall: 12-813 dagar) och förhöjt bilirubin var 79,6 dagar (intervall: 13-645 dagar). Förhöjt ALAT som ledde till dosavbrott inträffade hos 5,1 % av patienterna och dosminskning hos 1,5 % av patienterna. Förhöjt ASAT som ledde till dosavbrott inträffade hos 2,9 % av patienterna och dosminskning hos 0,7 % av patienterna. Förhöjt bilirubin som ledde till dosavbrott inträffade hos 0,7 % av patienterna och dosminskning behövdes inte hos någon av patienterna.

Förhöjt kreatinfosfokinas i blod

I FIREFLY-1 rapporterade 62 % av patienterna händelser av förhöjt kreatinfosfokinas (CPK) i blod. 12,4 % av patienterna rapporterade händelser av grad ≥ 3 . Alla fall var icke-allvarliga. Av dem som rapporterade förhöjt CPK, rapporterade majoriteten (61,2 %) en ökning inom de första 4 veckorna efter initieringen med tovorafenib. För några patienter inträffade det flera gånger. Förhöjt CPK ledde till dosavbrott hos 3,6 % av patienterna. Genomsnittlig tid till debut från initieringen av behandlingen med tovorafenib var 98,5 dagar (median: 29 dagar, intervall: 4 till 701 dagar). Genomsnittlig varaktighet av den första biverkningshändelsen var 238,4 dagar (median: 122 dagar, intervall: 8-926 dagar).

Anemi

I FIREFLY-1 rapporterades anemi hos 61,3 % av patienterna. 13,1 % av patienterna rapporterade händelser av anemi av grad ≥ 3 . Majoriteten av dessa patienter (54,8 %) rapporterade ett fall av anemi inom 60 dagar efter initieringen med tovorafenib. En patient upplevde biverkningen som allvarlig. Inga patienter avslutade behandlingen på grund av anemi, 2,2 % av patienterna som rapporterade

anemi behövde dosavbrott eller dosjustering. Genomsnittlig tid till debut från initieringen av behandlingen med tovorafenib var 107,4 dagar (median: 57 dagar, intervall: 8-737 dagar). Genomsnittlig varaktighet av det första fallet av anemi var 207,1 dagar (median: 89,5 dagar, intervall: 1 dag-826 dagar).

Hudtoxicitet, inklusive ljuskänslighet

I FIREFLY-1 uppträdde hudutslag hos 83,2 % av patienterna. De flesta fallen var lindriga, fall av grad ≥ 3 rapporterades hos 12,4 % av patienterna. Hudutslag ledde till dosavbrott hos 16,1 % av patienterna, dosminskning hos 8,8 % av patienterna och 1 (0,7 %) patient avslutade behandlingen på grund av kliande hudutslag. Genomsnittlig tid till debut av hudutslag från initieringen av behandlingen med tovorafenib var 87,6 dagar (median: 14,5 dagar, intervall: 1 dag-617 dagar) och genomsnittlig varaktighet av det första fallet av hudutslag var 103 dagar (median: 43 dagar, intervall: 1 dag-777 dagar). Ljuskänslighet inträffade hos 14,6 % av patienterna, inklusive ett fall av grad 3 hos en patient (0,7 %) och ledde till dosavbrott hos en patient (0,7 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Information om överdosering med tovorafenib saknas. Vid överdosering ska behandlingen med tovorafenib avbrytas och understödjande behandling ges till patienten under övervakning när det är nödvändigt. Eftersom tovorafenib i hög grad är bundet till plasmaproteiner, är hemodialys troligtvis ineffektiv som behandling av överdosering med tovorafenib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, B-Raf serin/treonin-kinas (BRAF) hämmare, ATC-kod: L01EC04

Verkningsmekanism

Tovorafenib är en selektiv småmolekyl som penetrerar centrala nervsystemet (CNS) och är en typ II RAF-kinashämmare av muterad BRAF V600E, BRAF vildtyp och CRAF-kinas vildtyp, inklusive RAF-monomerer och -dimerer och BRAF-fusion, som dämpar aktiveringen av den mitogenaktiverade proteinkinase (MAPK)-signalvägen (se avsnitt 5.3).

Farmakodynamisk effekt

Hjärtats elektrofysiologi

Vid den rekommenderade dosen tovorafenib på 380 mg/m² oralt en gång i veckan (utan att överskrida 600 mg), observerades inte någon genomsnittlig ökning av QT-intervallet > 20 millisekunder.

Klinisk effekt och säkerhet

Tovorafenibs effekt utvärderades hos patienter från 6 månaders ålder i en öppen, enarmad klinisk multicenterstudie (FIREFLY-1 [arm 1]). Kvalificerade patienter (n = 76) från 6 månader till 25 år gamla behövde ha återkommande eller refraktär pediatrikt lågradigt gliom (LGG) med en aktiverande BRAF-förändring, påvisat i lokala laboratorietester. Patienterna behövde också ha minst en mätbar lesion, definierad genom RANO 2010-kriterierna. Alla patienter hade fått minst en tidigare systemisk behandling och hade dokumenterade bevis på radiografisk progression. Patienter med

tumörer med ytterligare aktiverande molekyllär(a) förändring(ar) (t.ex. IDH1/2-mutationer, FGFR-mutationer), eller patienter med känd eller misstänkt neurofibromatos typ 1 (NF1)-diagnos, exkluderades.

Patienterna fick cirka 420 mg/m² tovorafenib oralt en gång i veckan (intervall: 290 till 476 mg/m², 0,76-1,25 gånger den rekommenderade dosen) baserat på kroppsytan med en maximal dos på 600 mg till sjukdomsprogression, förlust av klinisk nytta, eller oacceptabel toxicitet.

Tumörutvärdering gjordes var 12:e vecka.

De viktigaste effektmåttarna var total responsfrekvens (ORR) hos patienterna, bedömt genom oberoende granskning baserat på RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma)-kriterierna, det primära effektmåttet, och RAPNO-LGG (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology)-kriterierna. Ytterligare effektmått var responsduration, tid till respons, ORR och progressionsfri överlevnad (PFS) genom oberoende bedömning baserat på RANO-LGG (2011)-kriterierna.

Medianåldern var 8,5 år (intervall: 2 till 21 år), 14 patienter var under 6 år gamla, 42 var mellan 6 och 12 år gamla, 15 var mellan 12 och 16 år gamla och 6 patienter var äldre än 16 och yngre än 25 år, 53 % var män, 61 % var vita och 93 % hade 80–100 på Karnofsky/Lanskys skattningsskala.

Patienterna fick i medianfallet 3 tidigare systemiska behandlingsregimer (intervall: 1 till 9), inkluderande 22 %, 26 %, 21 % och 30 % som fick 1, 2, 3 respektive >3 tidigare systemiska behandlingsregimer. De vanligaste tidigare systemiska behandlingarna var kemoterapi (karboplatin och vinkristin). 46 patienter (60 %) fick tidigare behandling med en hämmare av MAP-kinassignalvägen. De vanligast förekommande ställena där tumörer var lokaliserade var i synbanan (51 %), djupa strukturer i hjärnans mittlinje (12 %), hjärnstammen (8 %), cerebellum (7 %) och hjärnhalvorna (5 %). 63 patienter (83 %) hade BRAF-fusion eller -rearrangemang och 13 patienter (17 %) hade V600-mutation.

Median behandlingstid var 23,7 månader (intervall: 0,7 till 32,1 månader).

Enligt studieprotokollet, och enligt provarens omdöme, kunde patienterna också välja att pausa läkemedelsbehandlingen efter att ha avslutat 26 behandlingscykler/24 månaders behandling: 43 % (33/76) av patienterna pausade läkemedelsbehandlingen, 14 % (11/76) av patienterna stod kvar på behandlingen. Av de patienter som pausade läkemedelsbehandlingen, återupptogs behandlingen med tovorafenib hos 3 patienter (9,1%), efter kliniskt eller radiografiskt bevis på sjukdomsprogression. Av de 69 patienter som kunde utvärderas var ORR 71,0 % (58,8, 81,3, 95 % CI), baserat på RANO-HGG-kriterierna per oberoende granskning, med 23,2 % av patienterna i komplett respons, 47,8 % i partiell respons och 21,7 % i stabil sjukdom. Median responsduration var 19,7 månader (95 % KI: 13,7, NE [ej beräkningsbart]).

Effektresultat baserat på RAPNO-LGG visas i tabell 5.

Tabell 5: Effektergebnat baserat på oberoende granskning i FIREFLY-1 (arm-1)

Effektparameter	RAPNO-LGG N = 76*
Total responsfrekvens	
ORR (CR+PR+MR) 95 % KI ^a	52,6 % (40,8, 64,2)
Bästa totala respons	
Komplett respons (CR), n (%)	0 (0)
Partiell respons (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Minsta respons (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Stabil sjukdom (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Progressiv sjukdom (PD), n (%)	13 (17,1 %)
Responsduration (DoR)	
N = 40	
Median (95 % KI) ^b , månader	18,0 (12,0, 22,8)
DoR-grad vid ≥12 månader (95 % KI) ^b	65,0 % (48,2 %, 77,6 %)
DoR-grad vid ≥24 månader (95 % KI) ^c	25,6 % (11,4 %, 42,6 %)

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

*Minst en mätbar lesion enligt relevanta bilddiagnostikkriterier vid baslinjen baserat på RAPNO-LGG.

^aBaserat på Clopper-Pearsons exakta konfidensintervall.

^bBaserat på Kaplan-Meier-uppskattning.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för FIREFLY-2-studien till juli 2030 med Ojemda f r en eller flera grupper av den pediatrika populationen f r behandling av pediatrikt låggradigt gliom (se avsnitt 4.2 f r information om pediatrik användning).

Villkorat godkännande för försäljning

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé n r så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tovorafenibs farmakokinetiska parametrar presenteras som medelvärdet (CV %) om inget annat anges. Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering  r tovorafenibs maximala koncentration (C_{max}) vid steady state 6,9  g/ml (23 %) och arean under koncentrations-tidskurvan (AUC)  r 508  g h/ml (31 %). Tiden till att uppnå steady state  r för tovorafenib 12 dagar (33 %). Exponeringen av tovorafenib ökar på ett dosproportionerligt sätt. Ingen kliniskt relevant ackumulering av tovorafenib sker.

Absorption

Baserat på en klinisk studie med friska frivilliga,  r mediantiden (minimum, maximum) till maximal plasmakoncentration (T_{max}) f r tovorafenib 3 timmar (1,5, 4 timmar), efter en engångsdos med tabletter eller oral suspension.

Effekt av mat

Baserat på en klinisk studie med friska frivilliga, observerades inga kliniskt signifikanta skillnader i C_{\max} och AUC för tovorafenib efter administrering av tabletter tillsammans med en fettrik måltid (cirka 859 kalorier totalt, 54 % fett) jämfört med fastande förhållanden, men T_{\max} förlängdes till 6,5 timmar.

Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering, är tovorafenibs skenbara distributionsvolym 60 l/m^2 (23 %). Tovorafenib är till 97,5 % bundet till humana plasmaproteiner *in vitro*. Tovorafenib är i hög grad proteinbundet till albumin (≈ 95 %) och i måttlig grad bundet till alfa-1-syra glykoprotein (AAG) (≈ 42 %).

Metabolism

Tovorafenib metaboliseras primärt av aldehydoxidase och CYP2C8 *in vitro*. Tovorafenib metaboliseras i mindre utsträckning av CYP3A, CYP2C9 och CYP2C19.

Läkemedelsinteraktionsstudier

In vitro-studier

CYP450-enzym: Tovorafenib hämmar CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A, men hämmar potentiellt inte CYP1A2, CYP2B6 och CYP2D6 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Tovorafenib inducerar potentiellt CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 och CYP2C19 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Transportörsystem: Tovorafenib är inte ett substrat till bröstcancerresistensprotein (BCRP), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1 och OATP1B3. Tovorafenib har inte utvärderats som ett substrat till OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K och OCT2. Tovorafenib hämmar potentiellt BCRP, OATP1B1, OATP1B3 och MATE1 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering, är tovorafenibs terminala halveringstid cirka 56 timmar (33 %) och skenbar clearance är $0,7 \text{ l/h/m}^2$ (31 %). Baserat på en klinisk studie med friska frivilliga återfanns, efter en oral engångsdos av radioaktivt märkt tovorafenib, 66,1 % av den totala radioaktivt märkta dosen i faeces (8,6 % oförändrad) och 28,7 % av dosen i urin (0,2 % oförändrad).

Särskilda populationer

Pediatrik population

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering, observerades inga kliniskt signifikanta skillnader i tovorafenibs farmakokinetik baserat på ålder (intervall: 1 till 94 år). C_{\max} och AUC var hos patienter i åldrarna 11 månader till 17 år inom det intervall som observerats hos vuxna vid samma dos per kroppsytta.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering, observerades inga kliniskt signifikanta skillnader hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ beräknat med Schwartz- eller MDRD-formeln). Tovorafenib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering, av farmakokinetiska data från kliniska studier, observerades inga kliniskt signifikanta skillnader hos patienter med lätt avvikande

leverfunktionsprover (definierat som bilirubin \leq ULN (upper limit of normal) och aspartataminotransferas (ASAT) $>$ ULN eller bilirubin $>$ 1 till 1,5x ULN och ASAT). Tovorafenib har inte studerats hos patienter med måttligt avvikande leverfunktionsprover (definierat som bilirubin $>$ 1,5x till 3x ULN och ASAT) eller gravt avvikande leverfunktionsprover (definierat som totalt bilirubin $>$ 3x ULN och ASAT) (se avsnitt 4.2).

Etnisk tillhörighet

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för tovorafenib observerades baserat på etnisk tillhörighet (vita, svarta, asiatiska).

Kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för tovorafenib observerades baserat på kön.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Exponering för tovorafenib förknippas med en minskning i z-poäng för längd i förhållande till ålder (height-for-age) hos pediatrika patienter. Minskad längd i förhållande till ålder kvarstår under behandlingen med tovorafenib. En högre exponering för tovorafenib förknippades med en större risk för biverkningar som hudutslag och förhöjda leverenzymmer (ASAT och ALAT) (se avsnitt 4.8). Förhållandet mellan exponering och respons för total responsfrekvens baserat på RAPNO-LGG var inte kliniskt signifikant i dosintervallet 290 till 476 mg/m² (0,76-1,25 gånger den rekommenderade dosen).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

In vitro, ökade tovorafenib fosforyleringen av extracellulärt signalreglerat kinas (ERK) vid kliniskt relevanta koncentrationer i celler med neurofibromatos typ 1-förlust av funktion (NF1-LOF), vilket tyder på aktivering, snarare än inhibering, av MAP-kinassignalvägen. I en NF1-genmodifierad musmodell med plexiforma neurofibrom utan BRAF-förändring, hade tovorafenib inte någon antitumör-aktivitet (se avsnitt 4.4) och en ökning av tumörvolym, även om den inte var statistiskt signifikant, sågs i 2/12 möss (cirka 17 %).

I hERG-transfekterade HEK293-celler, hämmades hERG-kanalen vilket tyder på en möjlighet för QT-förlängning. Halv maximal hämmande koncentration var 8,9 μ M, vilket är 32 gånger högre än klinisk obunden koncentration hos vuxna.

Följande är biverkningar som inte observerats i kliniska studier, men som setts hos djur vid exponeringsnivåer liknande de kliniska exponeringsnivåerna och med möjlig relevans i klinisk användning:

Tovorafenib var inte karcinogent i en 26-veckors (eller 6-månaders)-studie i transgena möss vid exponeringar på cirka 0,6 gånger exponeringen hos människa (AUC) vid den rekommenderade dosen till människa. Baserat på *in vitro*- och *in vivo*-studier, anses inte tovorafenib vara genotoxiskt vid kliniskt relevant exponering. I en preliminär embryofetal utvecklingsstudie hos råttor, observerades total förlust av kullar på grund av tidig resorption hos alla honor vid exponeringsnivåer lägre än den rekommenderade dosen hos människa. Detta resulterade i avsaknad av foster för vidare undersökningar och förklarar frånvaron av fortsatta utvecklingsstudier (pivotala embryofetala utvecklingsstudier och pre- och postnatal utvecklingsstudie).

I en studie om fertilitet och tidig embryoutveckling hos honråttor, minskade tovorafenib antalet dräktigheter, corpora lutea och levande embryon, samt ökade postimplantationsförluster vid doser så låga som cirka 0,8 gånger exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen baserat på AUC.

I toxicitetsstudier som varade i upp till 3 månader med upprepade doser hos råttor, omfattade fynden relaterade till tovorafenib hos honråttor, reversibel förtjockning av vaginala slemhinnan, ökad storlek på och/eller ökat antal corpora haemorrhagicum och blödning och icke-reversibla follikulära cystor, minskade corpora lutea och interstitiell cellhyperplasi observerades i äggstockarna vid doser på cirka 0,4 gånger exponeringen hos människa vid rekommenderad dos baserat på AUC. Tovorafenib

minskade vikten på bitestiklar och testiklar hos hanrättor, vilket korrelerade med reversibel tubulär degeneration/atrofi av testiklarna och minskad sperma i bitestikeln vid doser cirka 0,3 gånger exponeringen hos människa vid rekommenderad dos baserat på AUC.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettinnehåll

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Kopovidon
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Cellulosa, mikrokristallin

Filmdragering

Hypromellos
Makrogol
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ojemda tillhandahålls i PCTFE-blister laminerad mellan polyvinylklorid (PVC) och en baksida av aluminiumfolie, med antingen 4, 5 eller 6 filmdragerade tabletter. Varje kartong innehåller 16, 20 eller 24 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2025/001

EU/1/26/2025/002

EU/1/26/2025/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: DD månad ÅÅÅÅ

Datum för den senaste förnyelsen: DD månad ÅÅÅÅ

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ojemda 25 mg/ml pulver till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska Ojemda innehåller 300 mg tovorafenib. Efter beredning ger varje flaska 12 ml oral suspension med en koncentration på 25 mg tovorafenib per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till oral suspension.

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ojemda är avsett som monoterapi för behandling av patienter från 6 månaders ålder med pediatrikt lågradigt gliom (LGG) med BRAF-fusion eller -rearrangemang, eller BRAF V600-mutation, som har progredierat efter en eller flera tidigare systemiska behandlingar (för biomarkörbaserat patienturval, se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen med tovorafenib ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer.

Patienturval

Innan behandling med tovorafenib påbörjas måste förekomst av BRAF-fusion eller -rearrangemang, eller BRAF V600-mutation, bekräftas med en CE-märkt medicinteknisk utrustning för *in vitro*-diagnostik (IVD) som är avsedd för ändamålet. Om CE-märkt IVD inte är tillgänglig, ska bekräftelsen säkerställas med ett alternativt validerat test.

Dosering

Rekommenderad dos tovorafenib baserad på kroppsyta är 380 mg/m² en gång i veckan. Maximal rekommenderad dos är 600 mg en gång i veckan (se tabell 1).

Ojemda kan administreras som oral suspension (se tabell 1) eller som tablett med omedelbar frisättning (se produktresumén för tovorafenib 100 mg filmdragerade tablett).

Rekommenderad dos för patienter med en kroppsyta mindre än 0,3 m² har inte fastställts.

Tabell 1: Rekommenderad dos baserad på kroppsytta

Kroppsytta	Dosvolym*	Rekommenderad dos (en gång i veckan)
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

*Den maximala dosen per flaska är 300 mg (12 ml).

Behandlingstid

Behandlingen med tovorafenib ska fortsätta en gång i veckan fram till sjukdomsprogression, minskad klinisk nytta eller oacceptabel toxicitet.

Missade eller försenade doser

Om det har gått 3 dagar eller mindre sedan den missade dosen, ska den missade dosen tas så snart som möjligt och nästa dos ska tas på nästa planerade dag.

Om det har gått mer än 3 dagar sedan den missade dosen, ska den missade dosen hoppas över och nästa dos ska tas på nästa planerade dag.

Det ska vara minst 4 dagar mellan doserna.

Kräkningar

Om kräkningar uppkommer omedelbart efter att en dos tagits, ska dosen tas igen.

Dosjusteringar

Det kan bli nödvändigt med dossänkning, behandlingsuppehåll eller att avsluta behandlingen för att hantera biverkningar.

Rekommenderade dossänkningar på grund av biverkningar av tovorafenib oral suspension finns i tabell 2.

Tabell 2: Rekommenderade dossänkningar på grund av biverkningar

Kroppsyta	Första dossänkningen		Andra dossänkningen	
	Volym	Dos	Volym	Dos
0,30–0,35 m ²	4 ml	100 mg	3 ml	75 mg
0,36–0,42 m ²	5 ml	125mg	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

Rekommenderade dosjusteringar på grund av biverkningar av tovorafenib finns i tabell 3.

Tabell 3: Rekommenderade dosjusteringar på grund av biverkningar

Biverkningens svårighetsgrad^a	Dosjustering^b
<i>Blödning och intrakraniell tumörblödning</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Ej tolererbar grad 2 Grad 3 	Avbryt administreringen. <ul style="list-style-type: none"> Om förbättring till grad 0–1, återuppta med sänkt dos. Om ingen förbättring, överväg att avsluta permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Första biverkningen av grad 4 	Avbryt administreringen. <ul style="list-style-type: none"> Om förbättring till grad 0–1, återuppta med sänkt dos. Om ingen förbättring, överväg att avsluta permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Återkommande grad 4 	Avsluta permanent.
<i>Hudtoxicitet inklusive ljuskänslighet</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Ej tolererbar grad 2 Grad 3 eller 4 	Avbryt administreringen. <ul style="list-style-type: none"> Om förbättring till grad 0–1, återuppta med sänkt dos. Om ingen förbättring, överväg att avsluta permanent.
<i>Leverrelaterade biverkningar</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 ASAT eller ALAT Grad 3 bilirubin 	Avbryt administreringen. Om förbättring till grad ≤ 2 eller baslinjen, återuppta enligt följande: <ul style="list-style-type: none"> Om laboratorievärden återgår till det normala inom 8 dagar, återuppta med samma dos. Om laboratorievärden ej återgår till det normala inom 8 dagar, återuppta med sänkt dos.
<ul style="list-style-type: none"> Första biverkningen av grad 4 	Avbryt administreringen. <ul style="list-style-type: none"> Om förbättring till grad 0–1, återuppta med sänkt dos. Om ingen förbättring, överväg att avsluta permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Återkommande grad 4 	Avsluta permanent.
<i>Andra biverkningar</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Ej tolererbar grad 2 Grad 3 	Avbryt administreringen. <ul style="list-style-type: none"> Om förbättring till grad 0–1, återuppta med sänkt dos. Om ingen förbättring, överväg att avsluta permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 4 	Avbryt administreringen. <ul style="list-style-type: none"> Om förbättring till grad 0–1, återuppta med sänkt dos. Om ingen förbättring, överväg att avsluta permanent.

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

^b Se tabell 2 för rekommenderade dossänkningar.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt avvikande leverfunktionsprover (definierat som bilirubin \leq övre normalgränsen [upper limit of normal, ULN] och aspartataminotransferas [ASAT] $>$ ULN eller bilirubin $>$ 1x till 1,5x ULN oavsett ASAT). Tovorafenib har inte studerats hos patienter med måttligt avvikande leverfunktionsprover (definierat som bilirubin $>$ 1,5x till 3x ULN oavsett ASAT) eller gravt avvikande leverfunktionsprover (definierat som bilirubin $>$ 3x ULN oavsett ASAT) (se avsnitt 5.2). Patienter med måttligt eller gravt avvikande leverfunktionsprover ska övervakas noggrant under behandlingen med tovorafenib.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² beräknad med Schwartz formel eller MDRD-formeln). Tovorafenib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Den kliniska erfarenheten av behandling med tovorafenib hos barn är begränsad, särskilt i intervallet 6 månaders till 2 års ålder. Säkerhet och effekt för tovorafenib för barn under 6 månaders ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ojemda är avsett för oral användning.

Om patienten inte kan svälja och har nasogastrisk sond in situ, kan pulver till oral suspension administreras via sonden (se avsnitt 6.6).

Ojemda kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2) och ska tas vid en planerad regelbunden tid en gång i veckan.

Ojemda ska ges till pediatrika patienter under överinseende av en vuxen.

Ojemda pulver till oral suspension måste beredas före administrering (se avsnitt 6.6). Innan den orala suspensionen används för första gången ska vårdgivare (och om lämpligt, patienter) instrueras i hur Ojemda förbereds, doseras och administreras.

Detaljerade instruktioner om beredning och administrering av pulvret till oral suspension finns i avsnitt 6.6 och i slutet av bipacksedeln.

Pulvret till oral suspension och de filmdragerade tablettorna kan användas växelvis (se produktresumén för tovorafenib 100 mg filmdragerade tabletter). Oral suspension ska ges till patienter som inte kan svälja tabletter eller som har en kroppsytta på mindre än 0,9 m².

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Intrakraniell tumörblödning

Intrakraniell tumörblödning (inkluderar tumörblödning och intrakraniell tumörblödning) har rapporterats som mycket vanlig biverkning hos patienter som behandlas med tovorafenib (se avsnitt 4.8). Patienter och vårdgivare ska informeras om risken för intrakraniell tumörblödning vid behandling med tovorafenib. Risken för tumörblödning kan öka vid samtidig användning av antikoagulantia och trombocythämmare. Kontroller ska genomföras regelbundet avseende tecken och symtom på blödning,

samt utvärdering göras efter kliniskt behov. Blödningshändelser ska hanteras genom att göra dosuppehåll eller avsluta behandlingen (se avsnitt 4.2).

Andra blödningar

Blödningar har rapporterats som mycket vanlig biverkning hos patienter som behandlas med tovorafenib. Om blödning uppstår ska patienter behandlas efter kliniskt behov (se avsnitt 4.8). Patienter och vårdgivare ska informeras om risken för blödning vid behandling med tovorafenib. Risken för blödning kan öka vid samtidig användning av antikoagulantia och trombocythämmare. Kontroller ska genomföras regelbundet avseende tecken och symtom på blödning, samt utvärdering göras efter kliniskt behov. Blödningshändelser ska hanteras genom att göra dosuppehåll, dossänkning eller genom att avsluta behandlingen (se avsnitt 4.2).

Effekt på tillväxten

Minskning i tillväxthastighet har rapporterats som mycket vanligt hos patienter som behandlas med tovorafenib (se avsnitt 4.8). Patienter och vårdgivare ska informeras om risken för påverkan på tillväxten vid behandling med tovorafenib. Kontroller avseende tillväxt och utveckling ska göras före initiering, rutinmässigt under behandlingen och efter att behandlingen med tovorafenib avslutats.

Leverrelaterade händelser

Leverrelaterade händelser, särskilt ökning av alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och bilirubin har rapporterats som mycket vanligt hos patienter som behandlas med tovorafenib (se avsnitt 4.8).

Kontroller av leverfunktionen genom leverfunktionstester inklusive nivåer av ASAT-, ALAT- och bilirubin ska utföras före initiering, 1 månad efter initiering och rutinmässigt under behandlingen med tovorafenib. Behandlingen ska avbrytas och återupptas med samma eller sänkt dos vid förbättring, eller avslutas permanent, beroende på svårighetsgrad (se avsnitt 4.2).

Hudtoxicitet, inklusive ljuskänslighet

Hudutslag, inklusive ljuskänslighetsreaktioner, har rapporterats som mycket vanliga hos patienter som behandlas med tovorafenib (se avsnitt 4.8). Patienter ska följas upp avseende nya eller förvärrade hudreaktioner. Dermatologisk undersökning och initiering av stödjande vård ska övervägas efter kliniskt behov. Patienter och vårdgivare ska informeras om risken för hudutslag och ljuskänslighet vid behandling med tovorafenib. Användning av försiktighetsåtgärder mot exponering för ultraviolett strålning såsom användning av solskyddsmedel (SPF \geq 50), solglasögon och/eller skyddande kläder under behandlingen med tovorafenib rekommenderas. Behandlingen ska avbrytas, återupptas med sänkt dos, eller avslutas permanent beroende på biverkningens svårighetsgrad (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.8).

Fertila kvinnor/Preventivmedel till kvinnor och män

Innan behandlingen påbörjas hos fertila kvinnor, ska lämplig rådgivning om tillförlitliga preventivmetoder ges. Fertila kvinnor måste använda effektiv icke-hormonell preventivmetod, såsom barriärmetod under behandlingen och i minst 28 dagar efter den sista dosen tovorafenib (se avsnitt 4.5 och 4.6). Manliga patienter med kvinnliga partners som kan bli gravida, måste använda kondom och effektivt preventivmedel under behandlingen med tovorafenib och i 2 veckor efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Neurofibromatos typ 1 (NF1)-associerade tumörer

Baserat på icke kliniska data i NF1-modeller utan BRAF-förändringar, kan tovorafenib bidra till tumörtillväxt hos patienter med NF1-associerade tumörer (se avsnitt 5.3). Belägg för en BRAF-förändring ska säkerställas innan initiering av behandlingen med tovorafenib.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per flaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekt på tovorafenib

Tovorafenib är ett substrat till det metaboliserande enzymet CYP2C8.

Starka eller måttliga CYP2C8-hämmare

Starka eller måttliga CYP2C8-hämmare förväntas öka exponeringen för tovorafenib, baserat på en mekanistisk förståelse av dess eliminering, vilket kan öka risken för biverkningar av tovorafenib (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av tovorafenib och en stark eller måttlig CYP2C8-hämmare (t.ex. gemfibrozil) bör undvikas.

Starka eller måttliga CYP2C8-inducerare

Starka eller måttliga CYP2C8-inducerare förväntas minska exponeringen för tovorafenib, baserat på en mekanistisk förståelse av dess eliminering, vilket kan minska effekten av tovorafenib (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av tovorafenib och en stark eller måttlig CYP2C8-inducerare (t.ex. karbamazepin) bör undvikas.

Tovorafenibs effekt på andra läkemedel

CYP3A-substrat

Tovorafenib är en CYP3A-inducerare. Samtidig administrering med tovorafenib förväntas minska exponeringen för vissa CYP3A-substrat, vilket kan minska effekten av dessa substrat (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av tovorafenib och vissa CYP3A-substrat (t.ex. takrolimus) där små koncentrationsförändringar kan leda till allvarliga terapeutiska brister bör undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas, ska patienten övervakas avseende förlust av effekt om inte annat rekommenderas i produktresumén för CYP3A-substratet.

Samtidig administrering med tovorafenib och hormonella preventivmedel (CYP3A-substrat) kan minska effektiviteten av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.4, 4.6 och 5.2). Samtidig administrering av hormonella preventivmedel och tovorafenib bör undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas, ska en effektiv icke-hormonell preventivmetod läggas till under samtidig behandling och i 28 dagar efter utsättning av tovorafenib.

CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8- och CYP2C9-substrat

In vitro-data tyder på att tovorafenib kan ha potential att inducera CYP1A2 och CYP2B6 samt hämma CYP2C8 och CYP2C9. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd. När tovorafenib administreras samtidigt med läkemedel som metaboliseras via dessa enzym, rekommenderas lämplig uppföljning.

Transportörs substrat

In vitro-data tyder på att tovorafenib kan ha potential att hämma BCRP, OATP1B1, OATP1B3 och MATE1. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd. När tovorafenib administreras samtidigt med läkemedel som är substrat till dessa transportörer, rekommenderas lämplig uppföljning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel till kvinnor och män

Fertila kvinnor ska göra ett graviditetstest innan behandlingen med tovorafenib påbörjas. Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i 28 dagar efter utsättning av tovorafenib. Tovorafenib kan minska effektiviteten av hormonella preventivmedel och en effektiv icke-hormonell preventivmetod såsom barriärmetod ska användas (se avsnitt 4.5). Manliga

patienter med kvinnliga partners som kan bli gravida, måste använda kondom och effektiv preventivmetod under behandlingen med tovorafenib och i 2 veckor efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av tovorafenib hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Tovorafenib ska inte administreras till gravida kvinnor om inte de potentiella fördelarna för modern överväger den möjliga risken för fostret. Gravida kvinnor ska informeras om den möjliga risken för fostret. Om patienten blir gravid under behandlingen med tovorafenib, ska patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är okänt om tovorafenib utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas, därför ska amning avbrytas under behandlingen med tovorafenib och i 2 veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekterna av tovorafenib på fertiliteten hos människa. Baserat på fynd från djurstudier, kan tovorafenib påverka fertiliteten hos fertila hannar och honor vilket kanske inte är reversibelt (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tovorafenib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status och tovorafenibs biverkningsprofil bör beaktas vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver omdöme, reaktionsförmåga eller kognitiv förmåga. Patienter bör uppmärksammas på att tovorafenib kan orsaka trötthet, vilket kan påverka dessa aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för tovorafenib är baserad på poolade data från 137 patienter från 6 månaders ålder med återkommande eller refraktär pediatrikt LGG med en BRAF-förändring i en klinisk studie (FIREFLY-1, arm 1 och 2). Median behandlingstid var 22,5 månader (från 0,7 till 32,1 månader). Populationen bestod av patienter med en medianålder på 9 år (från 1 till 24 år), 3 (2 %) patienter var 6 månader till <2 år gamla, 93 (68 %) patienter var 2 år till <12 år gamla och 41 (30 %) patienter var >12 år gamla.

De vanligaste biverkningarna per individuell rekommenderad MedDRA-term var förändringar i hårfärg (77,4 %), förhöjt kreatinfosfokinas i blod (62,0 %), utmattning (60,6 %), anemi (60,6 %), kräkningar (56,2 %), hypofosfatemi (52,6 %), huvudvärk (52,6 %), makulopapulärt hudutslag (50,4 %), pyrexia (46,7 %), tillväxtretardation (43,1 %), torr hud (40,9 %), förhöjt arpartataminotransferas (38,0 %), förhöjt blodlaktatdehydrogenas (38,0 %), illamående (37,2 %), förstoppning (36,5 %), övre luftvägsinfektion (35,8 %), akneiform dermatit (34,3 %), epistaxis (32,1 %), minskad aptit (29,9 %) och paronyki (29,9 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var tillväxtretardation (6,6 %), kräkningar (6,6 %) och tumörblödning (5,1 %).

Den vanligaste rapporterade biverkningen som ledde till dosminskning av tovorafenib hos >5 % av patienterna var makulopapulärt hudutslag (5,1 %). De vanligaste rapporterade biverkningarna som ledde till dosavbrott av tovorafenib hos >5 % av patienterna var pyrexia (13,9 %), makulopapulärt hudutslag (10,2 %), kräkningar (10,2 %), utmattning (5,8 %), illamående (5,1 %), huvudvärk (5,1 %) och förhöjt alaninaminotransferas (5,1 %).

Biverkningar som ledde till permanent utsättning av tovorafenib hos mer än en patient var tillväxtretardation (2,9 %) och tumörblödning (2,9 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats hos patienter som behandlades med tovorafenib som monoterapi i FIREFLY-1 (n = 137) finns i tabell 4. Biverkningarna anges efter organsystem och frekvens i enlighet med MedDRA-konventionen: mycket vanliga ($\geq 1/10$) och vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad inom varje frekvens.

Tabell 4: Biverkningar som rapporterats hos patienter med pediatrikt LGG i FIREFLY-1 (n = 137)

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion, paronyki, virusinfektion
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Anemi ^a
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Minskad aptit, hypokalemi, hypoalbuminemi, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Ögon	
Vanliga	Blefarit, torra ögon
Blodkärl	
Mycket vanliga	Blödning ^b , intrakraniell tumörblödning ^c , hudrodnad
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Kräkningar, illamående, förstoppning, buksmärta ^d , stomatit ^e , diarré ^f
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hudutslag ^g , förändrad hårfärg, torr hud ^h , akneiform dermatit ⁱ , pruritus, missfärgning av hud ^j , alopeci, ljuskänslighetsreaktion
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Tillväxtretardation ^k , smärta i extremiteter, myalgi, artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Utmattning, pyrexia, ödem ^l
Undersökningar och provtagningar	
Mycket vanliga	Minskat blodfosfor ^m , förhöjt kreatinfosfokinas i blod, förhöjt blodlaktatdehydrogenas, förhöjt aspartataminotransferas, minskad vikt, förhöjt alaninaminotransferas, minskat lymfocytantal, förhöjt bilirubin i blod, minskat leukocytantal
Vanliga	Eosinofili
^a Inkluderar termen minskat hemoglobin ^b Inkluderar termerna epistaxis, kontusion, blödande tandkött, hematom, petechier, gastrointestinal blödning, hematemes, hematochezi, blödning i nedre mag-tarmkanalen, purpura, subdural blödning, blödning från slida ^c Inkluderar termerna tumörblödning, intrakraniell tumörblödning ^d Inkluderar termen högt sittande buksmärta ^e Inkluderar termerna aftöst sår, sårbildning i munnen, cheilit, angulär cheilit, sårbildning läpp ^f Inkluderar termen enterokolit ^g Inkluderar termerna makulopapulärt hudutslag, eksem, erytematöst hudutslag, papulärt hudutslag, utslag med varblåsor, dermatit, läkemedelsutslag, hudexfoliation, bullös dermatit, follikulärt hudutslag, makulärt hudutslag, kliande hudutslag, erythema multiforme, vesikulärt hudutslag ^h Inkluderar termerna nariga läppar, torr läpp, xerodermi ⁱ Inkluderar termen akne ^j Inkluderar termen huddepigmentering, hudhyperpigmentering, hudhypopigmentering, melanocytiskt nevus ^k Inkluderar termen utebliven tillväxt	

¹ Inkluderar termerna ansiktsödem, svullnad i ansiktet, ödem runt ögonhåla, ögonsvullnad, perifert ödem, perifer svullnad, läppödem, blygdödem
^m Inkluderar termen hypofosfatemi

Beskrivning av utvalda biverkningar

Intrakraniell tumörblödning

I FIREFLY-1 observerades intrakraniell tumörblödning (inkluderar tumörblödning och intrakraniell tumörblödning) hos 13,9 % av patienterna. 3,6 % av patienterna rapporterade biverkningar av grad ≥ 3 och 0,7 % av patienterna rapporterade biverkningar av grad 5. Tovorafenib utsattes permanent på grund av fall av intrakraniell tumörblödning hos 2,9 % av patienterna. Genomsnittlig tid till debut från initieringen av behandlingen med tovorafenib var 239,2 dagar (median: 206 dagar, intervall: 23-671 dagar) och genomsnittlig varaktighet av den första händelsen av intrakraniell tumörblödning var 30,8 dagar (median: 19,5 dagar, intervall: 1 dag-88 dagar).

Andra blödningshändelser

I FIREFLY-1 observerades andra blödningshändelser hos 40,1 % av de pediatrika patienterna, med biverkningar av grad ≥ 3 hos 2,2 %. Den mest frekvent förekommande blödningsbiverkningen (epistaxis) rapporterades hos 32,1 % av patienterna och majoriteten var av grad 1. 1 patient hade epistaxis av grad 3. Genomsnittlig tid till debut från initieringen av behandlingen med tovorafenib var 124,5 dagar (median: 77 dagar, intervall: 4-617 dagar) och genomsnittlig varaktighet av den första blödningshändelsen var 78,1 dagar (median: 9 dagar, intervall: 1 dag-428 dagar).

Tillväxtretardation

Patienter som behandlades med tovorafenib i upp till 24 månader visade en minskning från baslinjen i z-poäng för längd jämfört med ålders- och könsnormativa data, även om barn med pediatrikt LGG kan förväntas ha en förändrad tillväxthastighet jämfört med barn utan cancer. I FIREFLY-1 rapporterades tillväxtretardation hos 44,5 % av patienterna som var 18 år eller yngre. Tillväxtretardation ledde till dosavbrott hos 5,1 % och dosminskning hos 2,2 % av patienterna. Hos de patienter som upplevde tillväxtretardation och som gjorde handröntgen för att bedöma skelettåldern, sågs inga belägg för prematur epifysslutning eller framskriden skelettålder. Tillväxtretardation ledde till permanent utsättning hos 2,9 % av patienterna. Patienter som följdes efter avbruten behandling med tovorafenib visade en återhämtning av tillväxthastigheten och en ökning av z-poäng.

Leverrelaterade biverkningar

I FIREFLY-1 rapporterades förhöjt ALAT hos 24,8 % av patienterna som tog tovorafenib. Förhöjt ASAT förekom hos 38 % av patienterna som tog tovorafenib. Förhöjning av grad ≥ 3 av ALAT och ASAT observerades hos 5,8 % respektive 2,9 % av patienterna. Dessutom rapporterades förhöjt bilirubin hos 14,6 % av patienterna. Genomsnittlig tid till debut av förhöjt ALAT var 215,3 dagar (intervall: 1 dag-672 dagar), förhöjt ASAT var 123,4 dagar (intervall: 12-813 dagar) och förhöjt bilirubin var 79,6 dagar (intervall: 13-645 dagar). Förhöjt ALAT som ledde till dosavbrott inträffade hos 5,1 % av patienterna och dosminskning hos 1,5 % av patienterna. Förhöjt ASAT som ledde till dosavbrott inträffade hos 2,9 % av patienterna och dosminskning hos 0,7 % av patienterna. Förhöjt bilirubin som ledde till dosavbrott inträffade hos 0,7 % av patienterna och dosminskning behövdes inte hos någon av patienterna.

Förhöjt kreatinfosfokinas i blod

I FIREFLY-1 rapporterade 62 % av patienterna händelser av förhöjt kreatinfosfokinas (CPK) i blod. 12,4 % av patienterna rapporterade händelser av grad ≥ 3 . Alla fall var icke-allvarliga. Av dem som rapporterade förhöjt CPK, rapporterade majoriteten (61,2 %) en ökning inom de första 4 veckorna efter initieringen med tovorafenib. För några patienter inträffade det flera gånger. Förhöjt CPK ledde till dosavbrott hos 3,6 % av patienterna. Genomsnittlig tid till debut från initieringen av behandlingen med tovorafenib var 98,5 dagar (median: 29 dagar, intervall: 4 till 701 dagar). Genomsnittlig varaktighet av den första biverkningshändelsen var 238,4 dagar (median: 122 dagar, intervall: 8-926 dagar).

Anemi

I FIREFLY-1 rapporterades anemi hos 61,3 % av patienterna. 13,1 % av patienterna rapporterade händelser av anemi av grad ≥ 3 . Majoriteten av dessa patienter (54,8 %) rapporterade ett fall av anemi inom 60 dagar efter initieringen med tovorafenib. En patient upplevde biverkningen som allvarlig. Inga patienter avslutade behandlingen på grund av anemi, 2,2 % av patienterna som rapporterade anemi behövde dosavbrott eller dosjustering. Genomsnittlig tid till debut från initieringen av behandlingen med tovorafenib var 107,4 dagar (median: 57 dagar, intervall: 8-737 dagar). Genomsnittlig varaktighet av det första fallet av anemi var 207,1 dagar (median: 89,5 dagar, intervall: 1 dag-826 dagar).

Hudtoxicitet, inklusive ljuskänslighet

I FIREFLY-1 uppträdde hudutslag hos 83,2 % av patienterna. De flesta fallen var lindriga, fall av grad ≥ 3 rapporterades hos 12,4 % av patienterna. Hudutslag ledde till dosavbrott hos 16,1 % av patienterna, dosminskning hos 8,8 % av patienterna och 1 (0,7 %) patient avslutade behandlingen på grund av kliande hudutslag. Genomsnittlig tid till debut av hudutslag från initieringen av behandlingen med tovorafenib var 87,6 dagar (median: 14,5 dagar, intervall: 1 dag-617 dagar) och genomsnittlig varaktighet av det första fallet av hudutslag var 103 dagar (median: 43 dagar, intervall: 1 dag-777 dagar). Ljuskänslighet inträffade hos 14,6 % av patienterna, inklusive ett fall av grad 3 hos en patient (0,7 %) och ledde till dosavbrott hos en patient (0,7 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Information om överdosering med tovorafenib saknas. Vid överdosering ska behandlingen med tovorafenib avbrytas och understödande behandling ges till patienten under övervakning när det är nödvändigt. Eftersom tovorafenib i hög grad är bundet till plasmaproteiner, är hemodialys troligtvis ineffektivt som behandling av överdosering med tovorafenib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, B-Raf serin/treonin-kinas (BRAF) hämmare, ATC-kod: L01EC04

Verkningsmekanism

Tovorafenib är en selektiv småmolekyl som penetrerar centrala nervsystemet (CNS) och är en typ II RAF-kinashämmare av muterad BRAF V600E, BRAF vildtyp och CRAF-kinas vildtyp, inklusive RAF-monomerer och -dimerer och BRAF-fusion, som dämpar aktiveringen av den mitogenaktiverade proteinkinase (MAPK)-signalvägen (se avsnitt 5.3).

Farmakodynamisk effekt

Hjärtats elektrofysiologi

Vid den rekommenderade dosen tovorafenib på 380 mg/m² oralt en gång i veckan (utan att överskrida 600 mg), observerades inte någon genomsnittlig ökning av QT-intervallet > 20 millisekunder.

Klinisk effekt och säkerhet

Tovorafenibs effekt utvärderades hos patienter från 6 månaders ålder i en öppen, enarmad klinisk multicenterstudie (FIREFLY-1 [arm 1]). Kvalificerade patienter (n = 76) från 6 månader till 25 år gamla behövde ha återkommande eller refraktär pediatrikt lågradigt gliom (LGG) med en aktiverande BRAF-förändring, påvisat i lokala laboratorietester. Patienterna behövde också ha minst en mätbar lesion, definierad genom RANO 2010-kriterierna. Alla patienter hade fått minst en tidigare systemisk behandling och hade dokumenterade bevis på radiografisk progression. Patienter med tumörer med ytterligare aktiverande molekyler(ar) förändring(ar) (t.ex. IDH1/2-mutationer, FGFR-mutationer), eller patienter med känd eller misstänkt neurofibromatos typ 1 (NF1)-diagnos, exkluderades.

Patienterna fick cirka 420 mg/m² tovorafenib oralt en gång i veckan (intervall: 290 till 476 mg/m², 0,76-1,25 gånger den rekommenderade dosen) baserat på kroppsyta med en maximal dos på 600 mg till sjukdomsprogression, förlust av klinisk nytta, eller oacceptabel toxicitet.

Tumörutvärdering gjordes var 12:e vecka.

De viktigaste effektmåtten var total responsfrekvens (ORR) hos patienterna, bedömt genom oberoende granskning baserat på RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma)-kriterierna, det primära effektmåttet, och RAPNO-LGG (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology)-kriterierna. Ytterligare effektmått var responsduration, tid till respons, ORR och progressionsfri överlevnad (PFS) genom oberoende bedömning baserat på RANO-LGG (2011)-kriterierna.

Medianåldern var 8,5 år (intervall: 2 till 21 år), 14 patienter var under 6 år gamla, 42 var mellan 6 och 12 år gamla, 15 var mellan 12 och 16 år gamla och 6 patienter var äldre än 16 och yngre än 25 år, 53 % var män, 61 % var vita och 93 % hade 80-100 på Karnofsky/Lanskys skattningsskala.

Patienterna fick i medianfallet 3 tidigare systemiska behandlingsregimer (intervall: 1 till 9), inkluderande 22 %, 26 %, 21 % och 30 % som fick 1, 2, 3 respektive >3 tidigare systemiska behandlingsregimer. De vanligaste tidigare systemiska behandlingarna var kemoterapi (karboplatin och vinkristin). 46 patienter (60 %) fick tidigare behandling med en hämmare av MAP-kinassignalvägen. De vanligast förekommande ställena där tumörer var lokaliserade var i synbanan (51 %), djupa strukturer i hjärnans mittlinje (12 %), hjärnstammen (8 %), cerebellum (7 %) och hjärnhalvorna (5 %). 63 patienter (83 %) hade BRAF-fusion eller -rearrangemang och 13 patienter (17 %) hade V600-mutation.

Median behandlingstid var 23,7 månader (intervall: 0,7 till 32,1 månader).

Enligt studieprotokollet, och enligt prövarens omdöme, kunde patienterna också välja att pausa läkemedelsbehandlingen efter att ha avslutat 26 behandlingscykler/24 månaders behandling: 43 % (33/76) av patienterna pausade läkemedelsbehandlingen, 14 % (11/76) av patienterna stod kvar på behandlingen. Av de patienter som pausade läkemedelsbehandlingen, återupptogs behandlingen med tovorafenib hos 3 patienter (9,1 %), efter kliniskt eller radiografiskt bevis på sjukdomsprogression. Av de 69 patienter som kunde utvärderas var ORR 71,0 % (58,8, 81,3, 95 % CI), baserat på RANO-HGG-kriterierna per oberoende granskning, med 23,2 % av patienterna i komplett respons, 47,8 % i partiell respons och 21,7 % i stabil sjukdom. Median responsduration var 19,7 månader (95 % KI 13,7, NE [ej beräkningsbart]).

Effektresultat baserat på RAPNO-LGG visas i tabell 5.

Tabell 5: Effektnresultat baserad på oberoende granskning i FIREFLY-1 (arm-1)

Effektparameter	RAPNO-LGG N = 76*
Total responsfrekvens	
ORR (CR+PR+MR) 95 % KI ^a	52,6 % (40,8, 64,2)
Bästa totala respons	
Komplett respons (CR), n (%)	0 (0)
Partiell respons (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Minsta respons (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Stabil sjukdom (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Progressiv sjukdom (PD), n (%)	13 (17,1 %)
Responsduration (DoR)	
N = 40	
Median (95 % KI) ^b , månader	18,0 (12,0, 22,8)
DoR-grad vid ≥ 12 månader (95 % KI) ^b	65,0 % (48,2 %, 77,6 %)
DoR-grad vid ≥ 24 månader (95 % KI) ^c	25,6 % (11,4 %, 42,6 %)

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

*Minst en mätbar lesion enligt relevanta bilddiagnostikkriterier vid baslinjen baserat på RAPNO-LGG.

^aBaserat på Clopper-Pearsons exakta konfidensintervall.

^bBaserat på Kaplan-Meier-uppskattning.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för FIREFLY-2-studien till juli 2030 med Ojemda för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av pediatrikt lågradigt gliom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Villkorat godkännande för försäljning

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "villkorat godkännande för försäljning". Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tovorafenibs farmakokinetiska parametrar presenteras som medelvärde (CV %) om inget annat anges. Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering är tovorafenibs maximala koncentration (C_{max}) vid steady state 6,9 µg/ml (23 %) och arean under koncentrations-tidskurvan (AUC) är 508 µg·h/ml (31 %). Tiden till att uppnå steady state är för tovorafenib 12 dagar (33 %). Exponeringen av tovorafenib ökar på ett dosproportionerligt sätt. Ingen kliniskt relevant ackumulering av tovorafenib sker.

Absorption

Baserat på en klinisk studie med friska frivilliga, är mediantiden (minimum, maximum) till maximal plasmakoncentration (T_{max}) för tovorafenib 3 timmar (1,5, 4 timmar), efter en engångsdos med tabletter eller oral suspension.

Effekt av mat

Baserat på en klinisk studie med friska frivilliga, observerades inga kliniskt signifikanta skillnader i C_{max} och AUC för tovorafenib efter administrering av tabletter tillsammans med en fettrik måltid (cirka 859 kalorier totalt, 54 % fett) jämfört med fastande förhållanden, men T_{max} förlängdes till 6,5 timmar.

Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering, är tovorafenibs skenbara distributionsvolym 60 l/m^2 (23 %). Tovorafenib är till 97,5 % bundet till humana plasmaproteiner *in vitro*. Tovorafenib är i hög grad proteinbundet till albumin (≈ 95 %) och i måttlig grad bundet till alfa-1-syra glykoprotein (AAG) (≈ 42 %).

Metabolism

Tovorafenib metaboliseras primärt av aldehydoxidase och CYP2C8 *in vitro*. Tovorafenib metaboliseras i mindre utsträckning av CYP3A, CYP2C9 och CYP2C19.

Läkemedelsinteraktionsstudier

In vitro-studier

CYP450-enzym: Tovorafenib hämmar CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A, men hämmar potentiellt inte CYP1A2, CYP2B6 och CYP2D6 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Tovorafenib inducerar potentiellt CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 och CYP2C19 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Transportörsystem: Tovorafenib är inte ett substrat till bröstcancerresistensprotein (BCRP), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1 och OATP1B3. Tovorafenib har inte utvärderats som ett substrat till OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K och OCT2. Tovorafenib hämmar potentiellt BCRP, OATP1B1, OATP1B3 och MATE1 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering, är tovorafenibs terminala halveringstid cirka 56 timmar (33 %) och skenbar clearance är $0,7 \text{ l/h/m}^2$ (31 %). Baserat på en klinisk studie med friska frivilliga återfanns, efter en oral engångsdos av radioaktivt märkt tovorafenib, 66,1 % av den totala radioaktivt märkta dosen i faeces (8,6 % oförändrad) och 28,7 % av dosen i urin (0,2 % oförändrad).

Särskilda populationer

Pediatrik population

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering, observerades inga kliniskt signifikanta skillnader i tovorafenibs farmakokinetik baserat på ålder (intervall: 1 till 94 år). C_{max} och AUC var hos patienter i åldrarna 11 månader till 17 år inom det intervall som observerats hos vuxna vid samma dos per kroppsytta.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering, observerades inga kliniskt signifikanta skillnader hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ($eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ beräknat med Schwartz- eller MDRD-formeln). Tovorafenib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering, av farmakokinetiska data från kliniska studier, observerades inga kliniskt signifikanta skillnader hos patienter med lätt avvikande leverfunktionsprover (definierat som bilirubin \leq ULN (upper limit of normal) och

aspartataminotransferas (ASAT) > ULN eller bilirubin > 1 till 1,5x ULN och ASAT). Tovorafenib har inte studerats hos patienter med måttligt avvikande leverfunktionsprover (definierat som bilirubin > 1,5x till 3x ULN och ASAT) eller gravt avvikande leverfunktionsprover (definierat som totalt bilirubin > 3x ULN och ASAT) (se avsnitt 4.2).

Etnisk tillhörighet

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för tovorafenib observerades baserat på etnisk tillhörighet (vita, svarta, asiatiska).

Kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för tovorafenib observerades baserat på kön.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Exponering för tovorafenib förknippas med en minskning i z-poäng för längd i förhållande till ålder (height-for-age) hos pediatrika patienter. Minskad längd i förhållande till ålder kvarstår under behandlingen med tovorafenib. En högre exponering för tovorafenib förknippades med en större risk för biverkningar som hudutslag och förhöjda leverenzymmer (ASAT och ALAT) (se avsnitt 4.8). Förhållandet mellan exponering och respons för total responsfrekvens baserat på RAPNO-LGG var inte kliniskt signifikant i dosintervallet 290 till 476 mg/m² (0,76-1,25 gånger den rekommenderade dosen).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

In vitro, ökade tovorafenib fosforyleringen av extracellulärt signalreglerat kinas (ERK) vid kliniskt relevanta koncentrationer i celler med neurofibromatos typ 1-förlust av funktion (NF1-LOF) vilket tyder på aktivering, snarare än inhibering, av MAP-kinassignalvägen. I en NF1-genmodifierad musmodell med plexiforma neurofibrom utan BRAF-förändring, hade tovorafenib inte någon antitumör-aktivitet (se avsnitt 4.4) och en ökning av tumörvolym, även om den inte var statistiskt signifikant, sågs i 2/12 möss (cirka 17 %).

I hERG-transfekterade HEK293-celler, hämmades hERG-kanalen vilket tyder på en möjlighet för QT-förlängning. Halv maximal hämmande koncentration var 8,9 µM, vilket är 32 gånger högre än klinisk obunden koncentration hos vuxna.

Följande är biverkningar som inte observerats i kliniska studier, men som setts hos djur vid exponeringsnivåer liknande de kliniska exponeringsnivåerna och med möjlig relevans i klinisk användning:

Tovorafenib var inte karcinogent i en 26-veckors (eller 6-månaders)-studie i transgena möss vid exponeringar på cirka 0,6 gånger exponeringen hos människa (AUC) vid den rekommenderade dosen till människa. Baserat på *in vitro*- och *in vivo*-studier, anses inte tovorafenib vara genotoxiskt vid kliniskt relevant exponering. I en preliminär embryofetal utvecklingsstudie hos råttor, observerades total förlust av kullar på grund av tidig resorption hos alla honor vid exponeringsnivåer lägre än den rekommenderade dosen hos människa. Detta resulterade i avsaknad av foster för vidare undersökningar och förklarar frånvaron av fortsatta utvecklingsstudier (pivotala embryofetala utvecklingsstudier och pre- och postnatal utvecklingsstudie).

I en studie om fertilitet och tidig embryoutveckling hos honråttor, minskade tovorafenib antalet dräktigheter, corpora lutea och levande embryon, samt ökade postimplantationsförluster vid doser så låga som cirka 0,8 gånger exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen baserat på AUC.

I toxicitetsstudier som varade i upp till 3 månader med upprepade doser hos råttor, omfattade fynden relaterade till tovorafenib hos honråttor, reversibel förtjockning av vaginala slemhinnan, ökad storlek på och/eller ökat antal corpora haemorrhagicum och blödning och icke-reversibla follikulära cystor, minskade corpora lutea och interstitiell cellhyperplasi observerades i äggstockarna vid doser på cirka 0,4 gånger exponeringen hos människa vid rekommenderad dos baserat på AUC. Tovorafenib minskade vikten på bitestiklar och testiklar hos hanråttor, vilket korrelerade med reversibel tubulär

degeneration/atrofi av testiklarna och minskad sperma i bitestikeln vid doser cirka 0,3 gånger exponeringen hos människa vid rekommenderad dos baserat på AUC.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kopovidon
Cellulosa, mikrokristallin
Mannitol (E421)
Natriumlaurilsulfat
Simetikon
Maltodextrin
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Sukralos
Syntetisk jordgubbssmak (innehållande maltodextrin, triacetin, syntetiskt smakämne)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Pulver till oral suspension:
3 år.

Beredd oral suspension:
15 minuter.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml klar typ III-glasflaska med induktionsförsegling och vitt polypropenlock.

Varje förpackning innehåller en flaska, en 20 ml oral doseringsspruta och en flaskadapter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

- Bruksanvisningen ska läsas noggrant varje gång innan en dos Ojemda iordningställs.
- Läkaren eller apotekspersonalen ska visa patienten eller vårdgivaren hur en dos Ojemda blandas, mäts upp och ges på rätt sätt.
- Flaskan är gjord av glas. Läkemedlet ska inte användas om flaskan är trasig eller skadad, eller om säkerhetsförseglingen under locket är trasig eller saknas.
- Endast 14 ml rumstempererat vatten ska användas för att blanda Ojemda.
- Endast 12 ml Ojemda från varje förberedd flaska ska användas. Om den ordinerade dosen är mer än 12 ml (300 mg), ska dosen fördelas så jämnt som möjligt från varje förberedd flaska (t.ex. 6 ml och 7 ml för en dos på 325 mg). Dosen från den första flaskan ska blandas och administreras innan den andra flaskan bereds.
- Varje dos måste ges inom 15 minuter efter att läkemedlet har blandats.

Instruktioner för beredning av Ojemda pulver till oral suspension

Observera: om fler än en flaska behövs till den ordinerade dosen, ska flaskorna iordningställas en i taget. Fördela dosen så jämnt som möjligt från varje förberedd flaska.

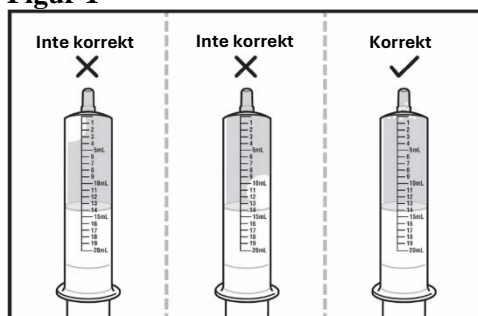
Beredningen ska utföras på en ren och plan arbetsyta med rena händer.

Steg 1: Fyll en kopp till hälften med rumstempererat vatten. **Använd inte kallt vatten.**

Steg 2: Dra upp kolven på den orala doseringssprutan för att dra in vatten tills det når exakt 14 ml-markeringen.

Steg 3: Vänd sprutan med spetsen uppåt och kontrollera om det finns luftbubblor. Om stora luftbubblor syns i sprutan, tryck tillbaka vattnet i koppen och dra sedan upp vattnet i kolven igen, till **14 ml**-markeringen. **Upprepa detta steg** tills det inte finns några stora luftbubblor kvar. Små luftbubblor är okej (se figur 1).

Figur 1

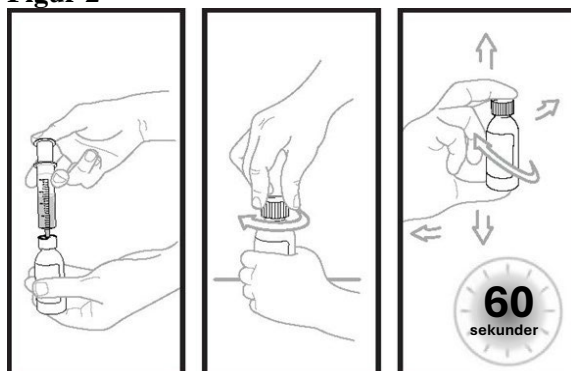


Steg 4: Öppna flaskan med pulver genom att trycka ner locket ordentligt och vrida det åt vänster (moturs). Använd inte läkemedlet om flaskan är trasig, skadad eller om säkerhetsförseglingen under locket är trasig eller saknas. **Kasta inte** bort locket.

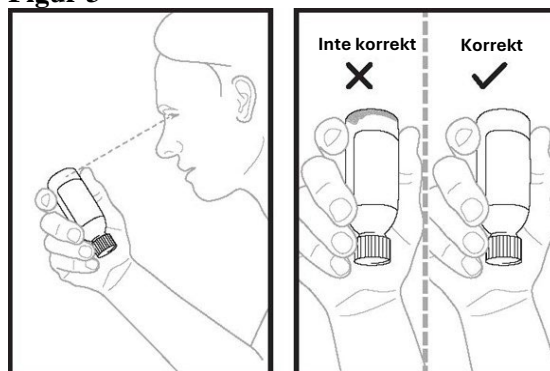
Steg 5: Spruta in exakt 14 ml vatten i flaskan med hjälp av sprutan (se figur 2). Sätt omedelbart tillbaka locket på flaskan genom att trycka ner, medan du vrider locket åt höger (medurs). Skaka flaskan väl i 60 sekunder i alla riktningar.

Vänd flaskan upp och ner för att kontrollera om det finns något pulver som fastnat på insidan av flaskan (se figur 3). Om du fortfarande ser pulver i flaskan, fortsätt att skaka flaskan i ytterligare 15 sekunder tills du inte längre ser pulvret inuti flaskan. **Skaka inte flaskan i mer än totalt 2 minuter.** Om du fortfarande ser pulver i flaskan, be om en ny flaska.

Figur 2



Figur 3



Steg 6: Vänd flaskan upp och ner igen och rotera i en cirkelrörelse i 30 sekunder (se figur 4). Ta bort locket och kontrollera att inga partiklar har fastnat i flaskans hals. Om du ser partiklar i flaskans hals, sätt på locket på flaskan, vänd flaskan upp och ner och rotera i ytterligare 15 sekunder.

Låt flaskan stå i 60 sekunder så att det mesta av skummet har lagt sig. **Obs:** Skum i flaskan minskar mängden Ojemda oral suspension.

Figur 4



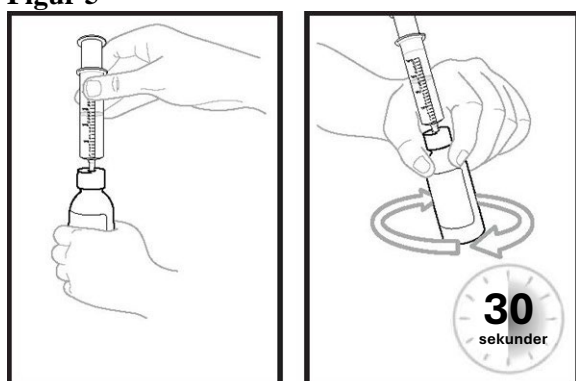
Steg 7: Sätt flaskadaptorn på flaskan genom att trycka in den ordentligt i flaskans öppning. Flaskadaptorns övre kant ska vara i jämnhöjd med flaskans kant.

Ta inte bort flaskadaptorn efter att den har satts på flaskan.

Steg 8: Kontrollera den ordinerade dosen i milliliter (ml). Dra in luft i sprutan genom att dra ut kolven till den ordinerade dosen.

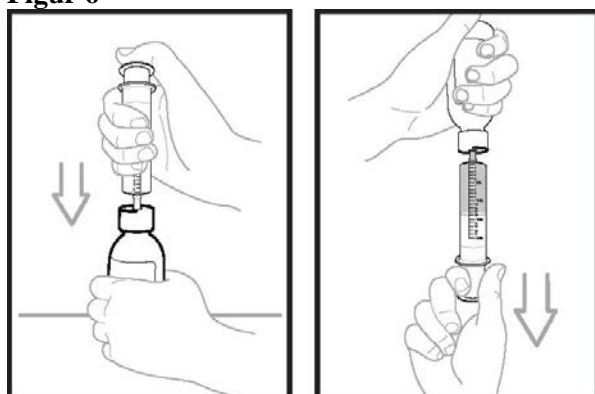
Steg 9: För in sprutans spets i flaskadaptorn. Spetsen på sprutan ska passa tätt i hålet på flaskadaptorn. Med sprutan på plats, håll flaskan där sprutans spets förts in i flaskadaptorn och rotera suspensionen i en cirkelrörelse i 30 sekunder (se figur 5).

Figur 5



Steg 10: Tryck in luften från sprutan i flaskan (se figur 6). Håll sprutan på plats och vänd flaskan upp och ner. För att mäta upp den ordinerade dosen, håll kvar sprutan med spetsen uppåt och dra ut kolven tills övre kanten på kolven är i linje med den ordinerade dosen i milliliter.

Figur 6



Steg 11: Medan sprutan fortfarande sitter i flaskan, ta bort eventuella luftbubblor i sprutan, genom att försiktigt trycka tillbaka Ojemda in i flaskan och sedan dra ut kolven igen för att dra upp din ordinerade dos.

Upprepa detta steg tills du ser att få eller inga luftbubblor finns kvar, eller om du drar upp fel dos i sprutan. Använd endast upp till 12 ml Ojemda från varje förberedd flaska.

Steg 12: Låt sprutan sitta kvar i flaskadaptorn och vänd försiktigt flaskan upprätt. Ställ flaskan på den plana arbetsytan igen. Ta långsamt bort sprutans spets från flaskadaptorn, genom att försiktigt dra den rakt uppåt. **Ojemda är klar för administrering.**

Administrering med oral spruta

Efter att suspensionen iordningsställts, placera sprutans spets mot insidan av ena kinden inuti munnen och tryck sedan långsamt in läkemedlet i munnen genom att trycka ned kolven.

Tryck inte för hårt på kolven. Detta kan leda till att barnet sätter i halsen. Låt barnet svälja under tiden Ojemda ges.

Administrering via matningssond

Använd endast en matningssond med en storlek på minst 12 French. Spola sonden enligt tillverkarens anvisningar innan suspensionen administreras. Använd en ENFit-spruta för att dra upp suspensionen från flaskan och administrera sedan suspensionen i sonden via en ENFit-adapter. Spola till sist sonden efter administreringen enligt tillverkarens anvisningar.

Om 2 flaskor behövs för att bereda den dos som behövs, upprepa steg 1 till 12 och ge den återstående dosen med en gång. Säkerställ att hela dosen Ojemda ges.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2025/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: DD månad ÅÅÅÅ

Datum för den senaste förnyelsen: DD månad ÅÅÅÅ

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4,2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<p>För att säkerställa effekt och säkerhet för tovorafenib vid behandling av patienter från 6 månaders ålder med pediatrikt låggradigt gliom (LGG) med BRAF-fusion eller -rearrangemang, eller BRAF V600-mutation, ska Innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och skicka in den slutliga rapporten från den randomiserade, tvåarmade, parallellgrupp fas III-studien (FIREFLY-2) för utvärdering av effekt och säkerhet för tovorafenib som monoterapi i jämförelse med standardbehandling med kemoterapi hos patienter med pediatrikt låggradigt gliom med en aktiverande snabbt accelererande fibrosarkom (RAF)-förändring som kräver systemisk behandling i första linjen.</p>	30 april 2032
<p>Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska generera ytterligare farmakokinetiska data hos pediatrika patienter under 2 års ålder och lämna in en uppdaterad populationsfarmakokinetisk modell som inkluderar dessa data, inklusive en bedömning av systemisk exponering och, vid behov, reviderade doseringsrekommendationer för denna patientundergrupp.</p>	30 april 2032

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ojemda 100 mg filmdragerade tabletter
tovorafenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg tovorafenib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

16 filmdragerade tabletter
20 filmdragerade tabletter
24 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ojemda 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ojemda 100 mg tablett
tovorafenib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipsen Pharma

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ojemda 25 mg/ml pulver till oral suspension
tovorafenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Efter beredning ger varje flaska 300 mg tovorafenib i 12 ml oral suspension (25 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till oral suspension.
Innehåller 1 flaska, 1 flaskadapter, 1 oral doseringsspruta.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Används inom 15 minuter efter beredning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2025/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ojemda 25 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Ojemda 25 mg/ml pulver till oral suspension
tovorafenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Efter beredning ger varje flaska 300 mg tovorafenib i 12 ml oral suspension (25 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till oral suspension.
För engångsbruk.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Används inom 15 minuter efter beredning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2025/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Ojemda 100 mg filmdragerade tabletter tovorafenib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Informationen i denna bipacksedel är för dig eller ditt barn – men i bipacksedeln står ”ditt barn”.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ojemda är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ger Ojemda
3. Hur du ger Ojemda
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ojemda ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ojemda är och vad det används för

Ojemda innehåller den aktiva substansen tovorafenib och tillhör en grupp läkemedel som kallas proteinkinashämmare.

Det används för patienter från 6 månaders ålder för att behandla pediatrikt lågradigt gliom. Detta är en typ av hjärntumör som bildas i de gliaceller som stödjer och skyddar nervcellerna i hjärnan och ryggmärgen. Gliom tilldelas en grad från 1 till 4, vilket anger hur aggressiva tumörcellerna är. Grad 1 och 2 betraktas som lågradiga gliom.

Ojemda används för patienter från 6 månaders ålder, vars hjärntumör:

- har en avvikelse i BRAF-genen (BRAF-fusion eller -rearrangemang, eller BRAF V600-mutation) och
- har kommit tillbaka efter tidigare behandling, eller som inte har svarat på tidigare behandling.

Läkaren kommer att utföra ett test för att säkerställa att Ojemda är rätt för ditt barn, innan behandlingen påbörjas.

2. Vad du behöver veta innan du ger Ojemda

Ge inte Ojemda:

- om ditt barn är allergiskt mot tovorafenib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du ger Ojemda. Läkaren behöver veta om ditt barn:

- har **blödningsproblem. Ojemda kan orsaka blödningsproblem, inklusive blödning inuti tumören.** Användning av läkemedel som förhindrar blodet från att levra sig (koagulera), såsom blodförtunnande eller trombocythämmande behandling, kan öka risken för dessa blödningsproblem under behandling med Ojemda. Om blödningsproblem uppstår kan läkaren pausa behandlingen med Ojemda, återuppta behandlingen med en lägre dos eller avsluta behandlingen permanent, beroende på hur allvarliga blödningsproblemen är. Tala omedelbart om för läkaren om ditt barn utvecklar symtom, inklusive:
 - näsblod,
 - huvudvärk,
 - hostar upp blod eller blodklumpar,
 - blodiga kräkningar, eller kräkningar som ser ut som kaffesump,
 - röd- eller svartfärgad avföring, som liknar tjära,
 - förvirring,
 - sluddrigt tal,
 - yrsel,
 - svaghetskänsla.
- har **hudproblem.** Ojemda kan orsaka utslag, inklusive ljuskänslighet (ett tillstånd där huden blir mycket känslig för solljus, eller annan form av ultraviolett ljus och lätt kan brännas). Du bör undvika att ditt barn utsätts för direkt sol eftersom det kan orsaka hudreaktioner. Vidta försiktighetsåtgärder såsom att använda solskyddsmedel (SPF ≥ 50), solglasögon och/eller skyddande kläder under behandlingen med Ojemda. Läkaren kan pausa behandlingen, minska dosen eller avsluta behandlingen permanent beroende på hudreaktionens svårighetsgrad. Tala omedelbart om för läkaren om ditt barn utvecklar symtom, inklusive
 - upphöjda knottor på missfärgade hudfläckar,
 - fjällning, rodnad eller hudirritation,
 - blåsor,
 - utslag.

Vad läkaren kommer att kontrollera före och under behandlingen

- Blodprover kommer att tas på ditt barn för att kontrollera hur väl levern fungerar, före behandlingsstart, en månad efter behandlingsstart och regelbundet under behandlingen med Ojemda. Detta beror på att Ojemda kan orsaka leverproblem. Om detta inträffar kan läkaren pausa behandlingen, avsluta den permanent eller sänka dosen.
- Läkaren kommer att kontrollera ditt barns tillväxt före behandlingsstart, regelbundet under behandlingen och efter att behandlingen avslutats. Detta beror på att Ojemda kan bromsa barnets tillväxttakt.

Barn yngre än 6 månader gamla

Ojemda rekommenderas inte för användning hos barn yngre än 6 månader. Det har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Ojemda

Innan behandlingen med Ojemda påbörjas, tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel.

Detta är mycket viktigt eftersom vissa läkemedel kan påverka hur Ojemda fungerar eller öka risken för att ditt barn får biverkningar. Ojemda kan också påverka hur vissa andra läkemedel fungerar.

- gemfibrozil, ett läkemedel som används för att behandla höga kolesterol- och fettnivåer i blodet
- karbamazepin, ett läkemedel som används för att förhindra kramper
- takrolimus, ett läkemedel som används för att dämpa kroppens immunförsvar eller förhindra att kroppen stöter bort ett transplanterat organ

- preventivmedel: om du använder hormonella orala preventivmedel (p-piller) måste du också använda en tillförlitlig barriärmetod (se avsnittet Graviditet, amning och fertilitet)

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om ditt barn tar något annat läkemedel (eller om du är osäker). Läkaren kan besluta att justera dosen.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Även om detta läkemedel huvudsakligen kommer att användas hos små barn, kan det användas hos äldre patienter som kan bli gravida. Detta avsnitt riktar sig till dessa patienter.

- Om du är gravid, eller tror att du kan vara gravid, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel. Ojemda kan potentiellt skada ett ofött barn.
- Om du blir gravid medan du tar detta läkemedel, kontakta läkaren omedelbart. Data från djurstudier har visat att Ojemda kan skada det ofödda barnet.

Om ditt barn kan bli gravid, kommer hon att få göra ett graviditetstest innan behandlingen med Ojemda påbörjas.

Preventivmedel

Om ditt barn kan bli gravid måste hon använda en tillförlitlig preventivmetod under behandlingen med Ojemda och i minst 28 dagar efter den sista dosen av Ojemda.

Preventivmedel som innehåller hormoner (såsom p-piller, injektioner eller plåster) kan fungera sämre under behandlingen med Ojemda. En effektiv icke-hormonell preventivmetod (barriärmetod, t.ex. kondom) bör användas för att undvika risken för graviditet medan Ojemda tas. Rådfråga läkare eller sjuksköterska.

Om ditt barn är en pojke som kan få barn, bör han använda en effektiv icke-hormonell preventivmetod under behandlingen med Ojemda och i 2 veckor efter den sista dosen med Ojemda.

Amning

Det är inte känt om Ojemda kan passera över i bröstmjolk. Ditt barn ska inte amma under behandlingen och i 2 veckor efter att behandlingen avslutats. Tala med läkaren om det bästa sättet att mata spädbarnet under denna tid.

Fertilitet

Effekterna av Ojemda på fertiliteten är inte kända. Detta läkemedel kan potentiellt påverka fertiliteten hos män och kvinnor och eventuellt kvarstår effekterna efter avslutad behandling med Ojemda.

Alternativ som ökar ditt barns möjligheter att få barn i framtiden bör diskuteras med läkaren.

Körförmåga och användning av maskiner

Ojemda kan ge biverkningar som kan påverka ditt barns förmåga att köra bil eller moped, cykla, använda maskiner eller delta i andra aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet. Om ditt barn har problem med synen eller känner sig trött eller svag, eller har låg energinivå, bör barnet undvika sådana aktiviteter.

Beskrivningar av dessa effekter finns i avsnitt 4.

Diskutera med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker på något. Ditt barns sjukdom, symtom och behandlingssituation kan också påverka dess förmåga att delta i sådana aktiviteter.

Ojemda innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du ger Ojemda

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ge

Läkaren kommer att bestämma rätt dos av Ojemda baserat på barnets kroppsstorlek, inklusive dess vikt och längd.

Läkaren kan besluta att ditt barn ska få en lägre dos om det får biverkningar.

Behandlingen kommer att fortsätta så länge barnet har nytta av den och inga oacceptabla biverkningar uppstår.

Hur du ger det

Barnet ska svälja tabletterna hela med vatten. Tabletterna får inte tuggas, delas eller krossas. Om ditt barn inte kan svälja tabletterna finns Ojemda också som pulver till oral suspension.

Ge Ojemda en gång i veckan med eller utan mat.

Om du har gett för stor mängd av Ojemda

Om du har gett för mycket Ojemda, **kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska** för råd. Om möjligt, visa dem Ojemda-förpackningen och denna bipacksedel.

Om du har glömt att ge Ojemda

- Om det har gått 3 dagar eller mindre sedan den missade veckodosen av Ojemda, ge den så snart du kommer ihåg. Ge ditt barn nästa dos på nästa planerade dag.
- Om det har gått mer än 3 dagar sedan den missade dosen Ojemda, hoppa över den och ge ditt barn nästa dos på nästa planerade dag.

Om ditt barn kräks efter att ha tagit Ojemda

Om ditt barn kräks direkt efter att ha tagit Ojemda, ge ditt barn en ny dos. Om du är osäker på om du ska ge en ny dos, kontakta läkaren eller apotekspersonal.

Om du slutar att ge Ojemda

Ge Ojemda så länge som läkaren rekommenderar detta. Sluta inte om inte läkaren råder dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta använda detta läkemedel och sök läkarvård omedelbart om ditt barn har något av följande symtom:

- Svår blödning, såsom näsblod som inte slutar.
- Tecken på tumörblödning, såsom plötsliga stickningar, svaghet, domningar eller plötslig och svår huvudvärk, illamående eller kräkningar, förvirring eller sluddrigt tal.
- Utslag, akneliknande utslag, fjällning, hudrodnad eller irritation, knölar eller små knottor, blåsor. Dessa kan vara tecken på allvarliga hudutslag.
- Solbränna efter solexponering (det rekommenderas att vidta försiktighetsåtgärder mot ljusexponering, såsom användning av solskyddsmedel (SPF \geq 50), solglasögon och/eller skyddande kläder).

Andra möjliga biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Hårfärgsförändringar

- Trötthet (utmattning)
- Lågt antal röda blodkroppar, vilket kan orsaka trötthet och blek hud (anemi)
- Ökad nivå av enzymer (ökning av kreatinfosfokinas (CPK) i blodet), ett enzym som frisätts i blodet när muskelvävnad skadas
- Kräkningar
- Låga nivåer av fosfat i blodet (hypofosfatemi)
- Huvudvärk
- Torr hud
- Feber (pyrexia)
- Långsam tillväxt (tillväxthämning)
- Akne
- Ökad nivå av enzymer som finns i barnets lever (ökning av aspartataminotransferas)
- Ökad nivå av enzymer (ökning av laktatdehydrogenas i blodet) vilket kan visa att ditt barn har någon typ av vävnadsskada
- Illamående
- Förstoppning
- Infektion i näsa och hals (övre luftvägsinfektion)
- Svullnad (ödem)
- Infektion i nagelbädden (paronyki)
- Minskad aptit
- Magsmärtor
- Låga nivåer av kalium i blodet (hypokalemi)
- Inflammation i munslemhinnan (stomatit)
- Kliande hud (pruritus)
- Diarré
- Viktminskning
- Ökad nivå av enzymer som finns i barnets lever (ökning av alaninaminotransferas)
- Smärta i ben och armar (smärta i extremiteter)
- Förändringar i hudfärg (hudmissfärgning)
- Håravfall (alopeci)
- Muskelvärk (myalgi)
- Minskat antal lymfocyter, en typ av vita blodkroppar
- Ökad nivå av en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar (ökat bilirubin i blodet)
- Låga nivåer av albumin i blodet (hypoalbuminemi)
- Låga nivåer av natrium i blodet (hyponatremi)
- Ledvärk (artralgia)
- Virusinfektion
- Minskat antal vita blodkroppar
- Hudrodnad

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Ökat antal eosinofiler, en typ av vita blodkroppar
- Inflammation i ögonlockskanten (blefarit)
- Torra ögon

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ojemda ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller visar tecken på att ha öppnats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tovorafenib. Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg tovorafenib.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: kolloidal vattenfri kiseldioxid, kopovidon, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa.
Filmdragering: hypromellos, makrogol, titandioxid, gul järnoxid, röd järnoxid.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ojemda 100 mg tabletter är orangea, ovala, filmdragerade tabletter märkta med "100" på ena sidan och "D101" på den andra sidan. De tillhandahålls i blister med vardera 4, 5 eller 6 filmdragerade tabletter. Varje kartong innehåller 16, 20 eller 24 filmdragerade tabletter.

Alla förpackningsstorlekar kommer eventuellt inte att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

España

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till patienten

Ojemda 25 mg/ml pulver till oral suspension tovorafenib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Informationen i denna bipacksedel är för dig eller ditt barn – men i bipacksedeln står ”ditt barn”.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ojemda är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ger Ojemda
3. Hur du ger Ojemda
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ojemda ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ojemda är och vad det används för

Ojemda innehåller den aktiva substansen tovorafenib och tillhör en grupp läkemedel som kallas proteinkinashämmare.

Det används för patienter från 6 månaders ålder för att behandla pediatrikt lågradigt gliom. Detta är en typ av hjärntumör som bildas i de gliaceller som stödjer och skyddar nervcellerna i hjärnan och ryggmärgen. Gliom tilldelas en grad från 1 till 4, vilket anger hur aggressiva tumörcellerna är. Grad 1 och 2 betraktas som lågradiga gliom.

Ojemda används för patienter från 6 månaders ålder, vars hjärntumör:

- har en avvikelse i BRAF-genen (BRAF-fusion eller -rearrangemang, eller BRAF V600-mutation) och
- har kommit tillbaka efter tidigare behandling, eller som inte har svarat på tidigare behandling.

Läkaren kommer att utföra ett test för att säkerställa att Ojemda är rätt för ditt barn, innan behandlingen påbörjas.

2. Vad du behöver veta innan du ger Ojemda

Ge inte Ojemda:

- om ditt barn är allergiskt mot tovorafenib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du ger Ojemda. Läkaren behöver veta om ditt barn:

- har **blödningsproblem. Ojemda kan orsaka blödningsproblem, inklusive blödning inuti tumören.** Användning av läkemedel som förhindrar blodet från att levra sig (koagulera),

såsom blodförtunnande eller trombocythämmande behandling, kan öka risken för dessa blödningsproblem under behandling med Ojemda. Om blödningsproblem uppstår kan läkaren pausa behandlingen med Ojemda, återuppta behandlingen med en lägre dos eller avsluta behandlingen permanent, beroende på hur allvarliga blödningsproblemen är. Tala omedelbart om för läkaren om ditt barn utvecklar symtom, inklusive

- näsblod,
 - huvudvärk,
 - hostar upp blod eller blodklumpar,
 - blodiga kräkningar, eller kräkningar som ser ut som kaffesump,
 - röd- eller svartfärgad avföring, som liknar tjära,
 - förvirring,
 - sluddrigt tal,
 - yrsel,
 - svaghetskänsla.
- har **hudproblem**. Ojemda kan orsaka utslag, inklusive ljuskänslighet (ett tillstånd där huden blir mycket känslig för solljus, eller annan form av ultraviolett ljus och lätt kan brännas). Du bör undvika att ditt barn utsätts för direkt sol eftersom det kan orsaka hudreaktioner. Vidta försiktighetsåtgärder såsom att använda solskyddsmedel (SPF \geq 50), solglasögon och/eller skyddande kläder under behandlingen med Ojemda. Läkaren kan pausa behandlingen, minska dosen eller avsluta behandlingen permanent beroende på hudreaktionens svårighetsgrad. Tala omedelbart om för läkaren om ditt barn utvecklar symtom, inklusive
 - upphöjda knottor på missfärgade hudfläckar,
 - fjällning, rodnad eller hudirritation,
 - blåsor,
 - utslag.

Vad läkaren kommer att kontrollera före och under behandlingen

- Blodprover kommer att tas på ditt barn för att kontrollera hur väl levern fungerar, före behandlingsstart, en månad efter behandlingsstart och regelbundet under behandlingen med Ojemda. Detta beror på att Ojemda kan orsaka leverproblem. Om detta inträffar kan läkaren pausa behandlingen, avsluta den permanent eller sänka dosen.
- Läkaren kommer att kontrollera ditt barns tillväxt före behandlingsstart, regelbundet under behandlingen och efter att behandlingen avslutats. Detta beror på att Ojemda kan bromsa barnets tillväxttakt.

Barn yngre än 6 månader gamla

Ojemda rekommenderas inte för användning hos barn yngre än 6 månader. Det har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Ojemda

Innan behandlingen med Ojemda påbörjas, tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel.

Detta är mycket viktigt eftersom vissa läkemedel kan påverka hur Ojemda fungerar eller öka risken för att ditt barn får biverkningar. Ojemda kan också påverka hur vissa andra läkemedel fungerar.

- gemfibrozil, ett läkemedel som används för att behandla höga kolesterol- och fettnivåer i blodet
- karbamazepin, ett läkemedel som används för att förhindra kramper
- takrolimus, ett läkemedel som används för att dämpa kroppens immunförsvar eller förhindra att kroppen stöter bort ett transplanterat organ
- preventivmedel: om du använder hormonella orala preventivmedel (p-piller) måste du också använda en tillförlitlig barriärmetod (se avsnittet Graviditet, amning och fertilitet)

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om ditt barn tar något annat läkemedel (eller om du är osäker). Läkaren kan besluta att justera dosen.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Även om detta läkemedel huvudsakligen kommer att användas hos små barn, kan det användas hos äldre patienter som kan bli gravida. Detta avsnitt riktar sig till dessa patienter.

- Om du är gravid, eller tror att du kan vara gravid, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel. Ojemda kan potentiellt skada ett ofött barn.
- Om du blir gravid medan du tar detta läkemedel, kontakta läkaren omedelbart. Data från djurstudier har visat att Ojemda kan skada det ofödda barnet.

Om ditt barn kan bli gravid, kommer hon att få göra ett graviditetstest innan behandlingen med Ojemda påbörjas.

Preventivmedel

Om ditt barn kan bli gravid måste hon använda en tillförlitlig preventivmetod, under behandlingen med Ojemda, och i minst 28 dagar efter den sista dosen av Ojemda.

Preventivmedel som innehåller hormoner (såsom p-piller, injektioner eller plåster) kan fungera sämre under behandlingen med Ojemda. En effektiv icke-hormonell preventivmetod (barriärmetod, t.ex. kondom) bör användas för att undvika risken för graviditet medan Ojemda tas. Rådfråga läkare eller sjuksköterska.

Om ditt barn är en pojke som kan få barn, bör han använda en effektiv icke-hormonell preventivmetod under behandlingen med Ojemda och i 2 veckor efter den sista dosen med Ojemda.

Amning

Det är inte känt om Ojemda kan passera över i bröstmjolk. Ditt barn ska inte amma under behandlingen och i 2 veckor efter att behandlingen avslutats. Tala med läkaren om det bästa sättet att mata spädbarnet under denna tid.

Fertilitet

Effekterna av Ojemda på fertiliteten är inte kända. Detta läkemedel kan potentiellt påverka fertiliteten hos män och kvinnor och eventuellt kvarstår effekterna efter avslutad behandling med Ojemda. Alternativ som ökar ditt barns möjligheter att få barn i framtiden bör diskuteras med läkaren.

Körförmåga och användning av maskiner

Ojemda kan ge biverkningar som kan påverka ditt barns förmåga att köra bil eller moped, cykla, använda maskiner eller delta i andra aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet. Om ditt barn har problem med synen eller känner sig trött eller svag, eller har låg energinivå, bör barnet undvika sådana aktiviteter.

Beskrivningar av dessa effekter finns i avsnitt 4.

Diskutera med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker på något. Ditt barns sjukdom, symtom och behandlingssituation kan också påverka dess förmåga att delta i sådana aktiviteter.

Ojemda innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per flaska pulver till oral suspension, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du ger Ojemda

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ge

Läkaren kommer att bestämma rätt dos av Ojemda baserat på barnets kroppsstorlek, inklusive dess vikt och längd.

Läkaren kan besluta att ditt barn ska få en lägre dos om det får biverkningar.

Behandlingen kommer att fortsätta så länge barnet har nytta av den och inga oacceptabla biverkningar uppstår.

Hur du ger det

Läs bruksanvisningen i slutet av denna bipacksedel för information om hur du gör i ordning och ger pulvret till oral suspension.

Ge Ojemda en gång i veckan med eller utan mat.

Om du har gett för stor mängd av Ojemda

Om du har gett för mycket Ojemda, **kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska** för råd.

Om möjligt, visa dem Ojemda-förpackningen och denna bipacksedel.

Om du har glömt att ge Ojemda

- Om det har gått 3 dagar eller mindre sedan den missade veckodosen av Ojemda, ge den så snart du kommer ihåg. Ge ditt barn nästa dos på nästa planerade dag.
- Om det har gått mer än 3 dagar sedan den missade dosen Ojemda, hoppa över den och ge ditt barn nästa dos på nästa planerade dag.

Om ditt barn kräks efter att ha tagit Ojemda

Om ditt barn kräks direkt efter att ha tagit Ojemda, ge ditt barn en ny dos. Om du är osäker på om du ska ge en ny dos, kontakta läkaren eller apotekspersonal.

Om du slutar att ge Ojemda

Ge Ojemda så länge som läkaren rekommenderar detta. Sluta inte om inte läkaren råder dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta använda detta läkemedel och sök läkarvård omedelbart om ditt barn har något av följande symtom:

- Svår blödning såsom näsblod som inte slutar.
- Tecken på tumörblödning, såsom plötsliga stickningar, svaghet, domningar eller plötslig och svår huvudvärk, illamående eller kräkningar, förvirring eller sluddrigt tal.
- Utslag, akneliknande utslag, fjällning, hudrodnad eller irritation, knölar eller små knottor, blåsor. Dessa kan vara tecken på allvarliga hudutslag.
- Solbränna efter solexponering (det rekommenderas att vidta försiktighetsåtgärder mot ljusexponering, såsom användning av solskyddsmedel (SPF \geq 50), solglasögon och/eller skyddande kläder).

Andra möjliga biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Hårfärgsförändringar
- Trötthet (utmattning)
- Lågt antal röda blodkroppar vilket kan orsaka trötthet och blek hud (anemi)

- Ökad nivå av enzymer (ökning av kreatinfosfokinas (CPK) i blodet), ett enzym som frisätts i blodet när muskelvävnad skadas
- Kräkningar
- Låga nivåer av fosfat i blodet (hypofosfatemi)
- Huvudvärk
- Torr hud
- Feber (pyrexia)
- Långsam tillväxt (tillväxthämning)
- Akne
- Ökad nivå av enzymer som finns i barnets lever (ökning av aspartataminotransferas)
- Ökad nivå av enzymer (ökning av laktatdehydrogenas i blodet) vilket kan visa att ditt barn har någon typ av vävnadsskada
- Illamående
- Förstoppning
- Infektion i näsa och hals (övre luftvägsinfektion)
- Svullnad (ödem)
- Infektion i nagelbädden (paronyki)
- Minskad aptit
- Magsmärtor
- Låga nivåer av kalium i blodet (hypokalemi)
- Inflammation i munslemhinnan (stomatit)
- Kliande hud (pruritus)
- Diarré
- Viktminskning
- Ökad nivå av enzymer som finns i barnets lever (ökning av alaninaminotransferas)
- Smärta i ben och armar (smärta i extremiteter)
- Förändringar i hudfärg (hudmissfärgning)
- Håravfall (alopeci)
- Muskelvärk (myalgi)
- Minskat antal lymfocyter, en typ av vita blodkroppar
- Ökad nivå av en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar (ökat bilirubin i blodet)
- Låga nivåer av albumin i blodet (hypoalbuminemi)
- Låga nivåer av natrium i blodet (hyponatremi)
- Ledvärk (artralgi)
- Virusinfektion
- Minskat antal vita blodkroppar
- Hudrodnad

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Ökat antal eosinofiler, en typ av vita blodkroppar
- Inflammation i ögonlockskanten (blefarit)
- Torra ögon

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ojemda ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flasketiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Suspensionen måste användas inom 15 minuter efter blandning.

Använd inte detta läkemedel om säkerhetsförsiglingen under locket på flaskan är bruten eller saknas.

Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller visar tecken på att ha öppnats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tovorafenib. En flaska innehåller 300 mg tovorafenib. Efter beredning ger en flaska 12 ml oral suspension med koncentrationen 25 mg tovorafenib per ml.
- Övriga innehållsämnen är: kopovidon, mikrokristallin cellulosa, mannitol (E421), natriumlaurilsulfat, simetikon, maltodextrin, kolloidal vattenfri kiseldioxid, sukralospulver, syntetisk jordgubbssmak (innehåller maltodextrin, triacetin, syntetiskt smakämne).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per flaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ojemda pulver till oral suspension 25 mg/ml är ett vitt till benvitt pulver i en klar glasflaska, förpackad tillsammans med en flaskadapter och en 20 ml spruta för dosering i munnen.

Varje ml färdigblandad Ojemda pulver till oral suspension med jordgubbssmak, innehåller 25 mg tovorafenib. Efter beredning ger varje flaska 300 mg tovorafenib i 12 ml oral suspension (25 mg/ml).

Innehavare av godkännande för försäljning

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

España

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

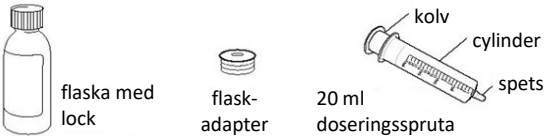
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BRUKSANVISNING

Läs bipacksedeln innan du läser denna bruksanvisning.

Denna bruksanvisning innehåller viktig information om hur du blandar, mäter upp och ger en dos Ojemda 25 mg/ml pulver till oral suspension.

- Läs denna bruksanvisning noggrant innan du blandar, mäter upp och ger en dos Ojemda för första gången och varje gång du får en påfyllning, eftersom det kan finnas ny information. Denna information ersätter inte samtal med läkaren om ditt barns medicinska behandling eller tillstånd.
- Läkaren eller apotekspersonalen ska visa dig hur du blandar, mäter upp och ger en dos Ojemda på rätt sätt. Tala med läkare eller apotekspersonal om du har frågor.
- Ge Ojemda exakt som läkaren anvisar.
- Du får Ojemda i en kartong som innehåller en flaska med pulver, en 20 ml spruta för dosering i munnen och en flaskadapter. Kontakta läkare eller apotekspersonal om du saknar en eller flera av dessa delar.
- Flaskan är gjord av glas. Använd inte flaskan om den är trasig eller skadad. Använd inte Ojemda om säkerhetsförseglingen under locket är trasig eller saknas. Kontakta läkare eller apotekspersonal för att få en ny flaska.
- Använd inte Ojemda efter utgångsdatumet som anges på flaskan och kartongen efter EXP. Kontakta apotekspersonal om utgångsdatumet har passerat.
- Använd endast rumstempererat vatten för att blanda Ojemda.
- Varje dos **måste ges inom 15 minuter** efter att läkemedlet har blandats.
- Varje flaska, flaskadapter och spruta med Ojemda är **endast för engångsbruk**.
- Förvara flaskan med Ojemda, flaskadapter och spruta utom räckhåll för barn.

Ta fram följande tillbehör:	
Inkluderat i kartongen:	Ej inkluderat i kartongen:
 <p>flaska med lock flask-adaptör 20 ml doseringsspruta</p> <p>kolv cylinder spets</p>	<ul style="list-style-type: none">• 1 tom ren kopp• rumstempererat vatten (15 °C till 30 °C)• ENFit-spruta och ENFit-adaptör (om du tar eller ger Ojemda pulver till oral suspension genom sondmatning)

Använd alltid den spruta för dosering i munnen som följer med förpackningen för att vara säker på att korrekt dos mäts upp som ordinerats. 20 ml-sprutan för dosering i munnen är uppmärkt för att hjälpa dig att mäta upp korrekt dos av Ojemda. Sprutans cylinder har markeringar i milliliter (ml).

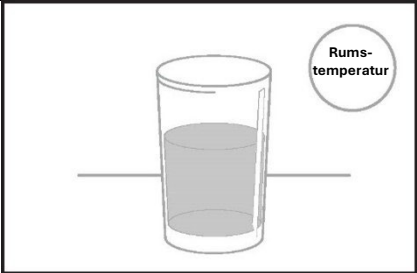
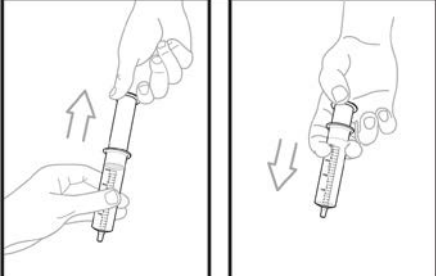
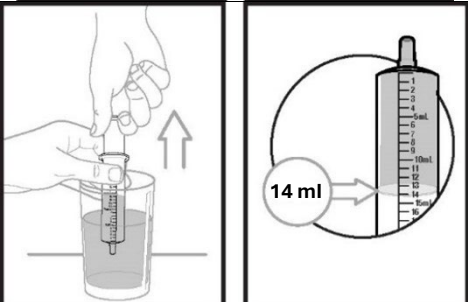
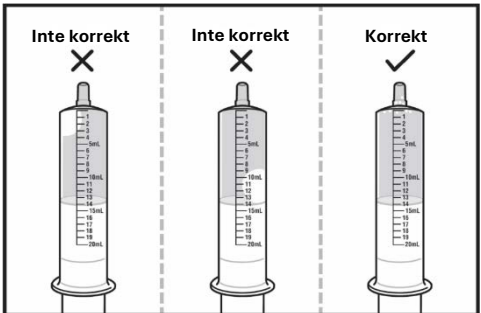

Observera: 2 flaskor med pulver kan behöva göras i ordning beroende på vilken dos som ordinerats. Om 2 flaskor behövs:

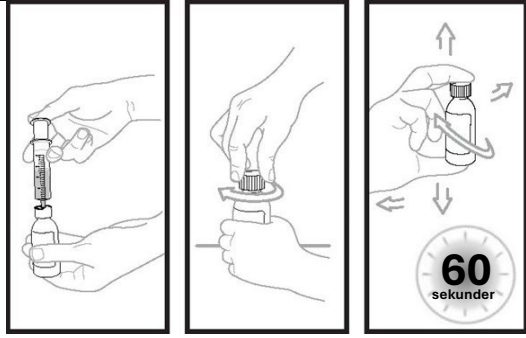
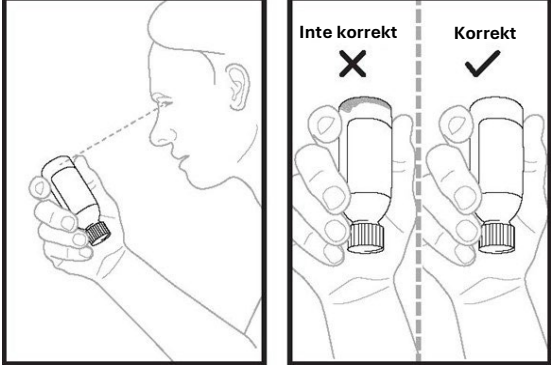

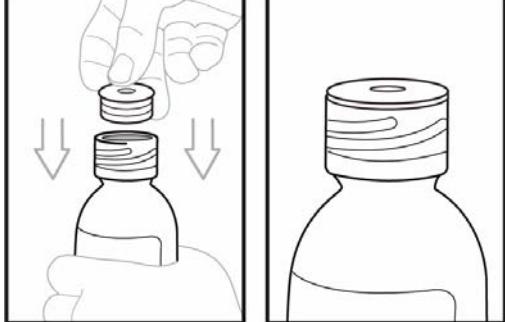
- tillsätt alltid exakt 14 ml rumstempererat vatten till varje flaska, **och**
- blanda och ge dosen med Ojemda från den första flaskan och upprepa sedan samma steg för att blanda och ge dosen med Ojemda från den andra flaskan.
- Ojemda kan ges genom att använda 20 ml-sprutan för dosering i munnen, eller genom matningssond med en storlek på **minst** 12 French, med en ENFit-spruta.
 - Om du ger Ojemda **via munnen**, följ Avsnitt A, **steg 1 till 19**.
 - Om du ger Ojemda **via matningssond**, följ Avsnitt B, **steg 20 till 25**.


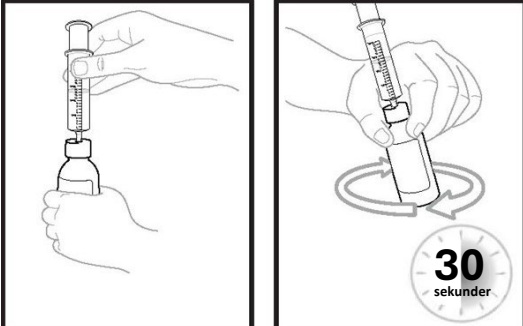
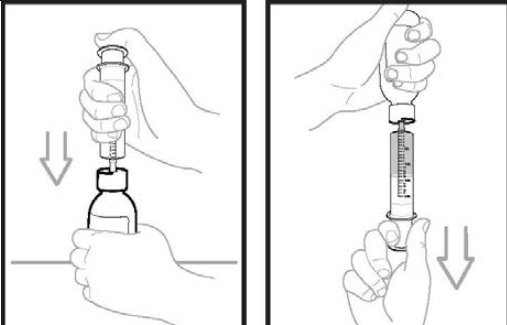
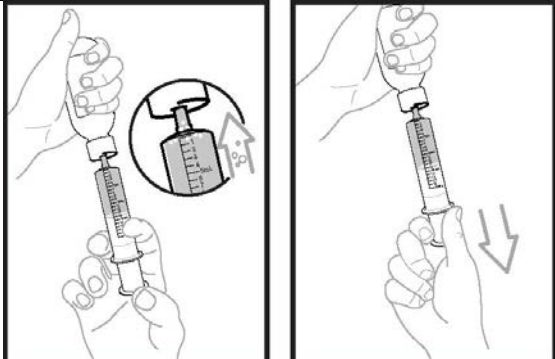
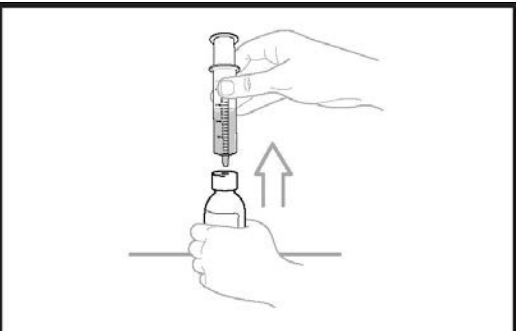
AVSNITT A: GE VIA MUNNEN MED SPRUTA

Steg 1. Tvätta och torka händerna innan du blandar, mäter upp och ger en dos Ojemda.

Steg 2. Placera de olika delarna på en ren, plan arbetsyta.

<p>Steg 3. Fyll en kopp till hälften med rumstempererat vatten (cirka 15 °C till 30 °C). Använd inte kallt vatten.</p>	
<p>Steg 4. Avlägsna luften från sprutan. Dra kolven uppåt i sprutan, så långt det går, och tryck sedan tillbaka kolven ner i sprutan, så långt det går. Detta hjälper till att avlägsna all luft inuti.</p>	
<p>Steg 5. Placera spetsen på sprutan i vattnet. Dra upp kolven för att dra in vatten i sprutan, tills det når 14 ml-markeringen.</p>	
<p>Steg 6. Ta bort sprutan ur koppen. Vänd sprutan med spetsen uppåt och kontrollera om det finns luftbubblor. Om stora luftbubblor syns i sprutan, tryck tillbaka vattnet i koppen och dra sedan upp vattnet i kolven igen, till 14 ml-markeringen.</p> <p>Upprepa steg 6 tills det inte finns några stora luftbubblor kvar. Små luftbubblor är okej. Lägg sprutan åt sidan.</p>	
<p>Steg 7. Öppna flaskan med pulver genom att trycka ner locket ordentligt och vrida det åt vänster (moturs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kasta inte bort locket. • Ta bort säkerhetsförseglingen. <p>Använd inte flaskan med pulver om säkerhetsförseglingen under locket är bruten eller saknas. Kontakta läkare eller apotekspersonal om säkerhetsförseglingen är bruten.</p>	

<p>Steg 8. För in sprutans spets i flaskans öppning. Tryck ner kolven och spruta in exakt 14 ml vatten i flaskan.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ta bort den tömda sprutan från flaskan och lägg den åt sidan. • Sätt omedelbart tillbaka locket på flaskan genom att trycka ner, medan du vrider locket åt höger (medurs). • Skaka flaskan väl i 60 sekunder i alla riktningar. 	
<p>Steg 9: Vänd flaskan upp och ner för att kontrollera om det finns något pulver som fastnat på insidan av flaskan.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Om du fortfarande ser pulver i flaskan, fortsätt att skaka flaskan i ytterligare 15 sekunder tills du inte längre ser pulvret inuti flaskan. • Skaka inte flaskan i mer än totalt 2 minuter. • Kontrollera flaskan för att se till att inget pulver längre syns. • Om du fortfarande ser pulver i flaskan, kontakta läkare eller apotekspersonal och be om en ny flaska. 	
<p>Steg 10. Vänd flaskan upp och ner igen och rotera i en cirkelrörelse i 30 sekunder.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placera flaskan på en plan, ren arbetsyta. • Ta bort locket och kontrollera att inga partiklar har fastnat i flaskans hals. • Om du ser partiklar i flaskans hals, sätt på locket på flaskan, vänd flaskan upp och ner och rotera i ytterligare 15 sekunder. • Låt flaskan stå i 60 sekunder så att det mesta av skummet har lagt sig. <p>Obs: Skum i flaskan minskar mängden Ojemda oral suspension.</p>	
<p>Steg 11. Öppna flaskan genom att trycka ner locket ordentligt och vrida det åt vänster (moturs). Kasta inte bort locket. Sätt flaskadaptern på flaskan genom att trycka in den ordentligt i flaskans öppning. Flaskadapterns övre kant ska vara i jämnhöjd med flaskans kant.</p> <p>Ta inte bort flaskadaptern efter att den har satts på flaskan.</p>	

<p>Steg 12. Kontrollera dosen i milliliter (ml) som din läkare ordinerat. Ta upp sprutan igen. Varje markering på sprutan motsvarar 1 ml. Dra in luft i sprutan genom att dra ut kolven till den ordinerade dosen. Om den ordinerade dosen till exempel är 12 ml, drar du ut kolven i sprutan till 12 ml-markeringen.</p>	
<p>Steg 13. För in sprutans spets i flaskadaptorn.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spetsen på sprutan ska passa tätt i hålet på flaskadaptorn. • Håll sprutan fäst vid flaskan. Med sprutan på plats, håll flaskan där sprutans spets förts in i flaskadaptorn och rotera suspensionen i en cirkelrörelse i 30 sekunder. 	
<p>Steg 14. Tryck in luften från sprutan i flaskan. Håll sprutan på plats och vänd flaskan upp och ner. För att mäta upp den ordinerade dosen, håll kvar sprutan med spetsen uppåt och dra ut kolven tills övre kanten på kolven är i linje med den ordinerade dosen i milliliter.</p>	
<p>Steg 15. Medan sprutan fortfarande sitter i flaskan, ta bort eventuella luftbubblor i sprutan, genom att försiktigt trycka tillbaka Ojemda in i flaskan och sedan dra ut kolven igen för att dra upp din ordinerade dos.</p> <p>Upprepa steg 15 tills du ser att få eller inga luftbubblor finns kvar, eller om du drar upp fel dos i sprutan.</p> <p>Obs: Använd endast max 12 ml Ojemda från varje förberedd flaska.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Om den ordinerade dosen är mer än 12 ml (300 mg), fördela dosen så jämnt som möjligt från varje förberedd flaska. • Om dosen till exempel är 13 ml, dra upp 6 ml från den första förberedda flaskan och 7 ml från den andra förberedda flaskan. 	
<p>Steg 16: Låt sprutan sitta kvar i flaskadaptorn och vänd försiktigt flaskan upprätt. Ställ flaskan på den plana arbetsytan igen. Ta långsamt bort sprutans spets från flaskadaptorn, genom att försiktigt dra den rakt uppåt. Håll inte i sprutans kolv, eftersom kolven kan lossna.</p>	

Steg 17: Kontrollera igen att övre kanten på sprutans kolv är vid markeringen för din ordinerade dos. Om det inte är rätt ordinerad dos i ml, upprepa **steg 15 till 17**.
Om du ger en dos Ojemda **via munnen, fortsätt till steg 18**.
Om du ger en dos Ojemda via matningssond, gå till **Avsnitt B**.
Ojemda **måste ges inom 15 minuter** efter att den har förberetts.

Steg 18. Ditt barn ska sitta upprätt när det tar eller får en dos Ojemda. Placera sprutans spets mot insidan av kinden inuti munnen.

- Tryck långsamt in läkemedlet i munnen genom att trycka ner kolven.
- **Tryck inte** för hårt på kolven. Detta kan leda till att barnet sätter i halsen.
- Låt barnet svälja under tiden det får Ojemda. Barnet kan dricka vätska direkt efter att ha svält Ojemda.
- Se till att ge hela dosen Ojemda.
- Om 2 flaskor Ojemda behövs för att förbereda din ordinerade dos, upprepa **Avsnitt A, steg 1 till 18** för den andra flaskan.
- Kasta den färdigblandade Ojemda oral suspension, om den inte ges inom 15 minuter.



Steg 19: Se **Avsnitt C** för instruktioner om **”Hur man kastar använda, utgångna eller oanvända flaskor med Ojemda, samt sprutor”**.

AVSNITT B: GE VIA MATNINGSSOND

Innan du ger en dos Ojemda **oral suspension** via en matningssond, läs följande information och tala med barnets läkare innan du fortsätter till **steg 20**:

- Ojemda kan ges via en sond enligt anvisningar från läkare.
- Använd endast en matningssond **med en storlek på minst 12 French**.
- Använd alltid sprutan för dosering i munnen på 20 ml (som medföljer förpackningen) för att förbereda varje dos Ojemda i flaskan.
- Använd alltid en 20 ml ENFit-spruta och en ENFit-adapter (ingen av dem medföljer i förpackningen) för att mäta upp och ge varje dos Ojemda via sonden.

Steg 20. Spola sonden enligt tillverkarens anvisningar innan du ger en dos Ojemda.

Steg 21: Följ **steg 1 till 11** i **Avsnitt A** för att blanda Ojemda med hjälp av 20 ml-sprutan. Följ sedan **steg 12 till 17** i **Avsnitt A** för att dra upp barnets dos av Ojemda med hjälp av ENFit-sprutan och ENFit-adaptorn.

Steg 22: Fäst 20 ml ENFit-sprutan som innehåller Ojemda till sonden.

Steg 23: Tryck ordentligt på kolven för att ge hela dosen Ojemda genom sonden.

Steg 24: Spola sonden efter varje dos Ojemda enligt tillverkarens anvisningar. Om 2 flaskor behövs, **upprepa steg 21** och ge resten av dosen direkt.

Steg 25: Gå till **Avsnitt C** för instruktioner om **”Hur man kastar använda, utgångna eller oanvända flaskor med Ojemda, samt sprutor”**.

Avsnitt C: Hur man kastar använda, utgångna eller oanvända flaskor med Ojemda, samt sprutor

Släng inte läkemedel i avloppet eller bland hushållsavfallet. Fråga apotekspersonalen hur du ska kasta läkemedel som du inte längre använder. Dessa åtgärder bidrar till att skydda miljön.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.