

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ojemda 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Flasche Ojemda enthält 300 mg Tovorafenib. Nach Rekonstitution enthält eine Flasche Suspension zum Einnehmen 12 ml Tovorafenib in einer Konzentration von 25 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weißes bis cremefarbenes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ojemda wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind (zur Patientenauswahl auf Grundlage von Biomarkern siehe Abschnitt 4.2.).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tovorafenib sollte von einem qualifizierten Arzt, der Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebserkrankungen hat, begonnen und überwacht werden.

Patientenauswahl

Vor der Einnahme von Tovorafenib muss bei Patienten eine BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder BRAF-V600-Mutation durch ein CE-gekennzeichnetes *in vitro*-Diagnostikum (IVD, Medizinprodukt) mit der entsprechenden Zweckbestimmung bestätigt worden sein. Sollte ein IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar sein, muss der Nachweis einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder BRAF-V600-Mutation durch einen alternativen validierten Test erbracht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tovorafenib ist 380 mg/m² einmal wöchentlich auf Grundlage der Körperoberfläche (KOF). Die maximal empfohlene Dosis ist 600 mg einmal wöchentlich (siehe Tabelle 1).

Tovorafenib kann als Suspension zum Einnehmen (siehe Tabelle 1) oder als schnell freisetzende Tablette (siehe Fachinformation zu Tovorafenib 100 mg Filmtabletten) angewendet werden.

Eine empfohlene Dosis für Patienten mit einer KOF von weniger als 0,3 m² wurde nicht bestimmt.

Siehe Tabelle 1

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Tovorafenib sollte einmal wöchentlich fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet, kein klinischer Nutzen mehr besteht oder eine nicht tolerierbare Toxizität auftritt.

Ausgelassene oder verspätete Dosen

Wenn eine Dosis um 3 Tage oder weniger versäumt wurde, sollte die versäumte Dosis so bald wie möglich eingenommen und die nächste Dosis am regulär geplanten Tag eingenommen werden.

Wenn eine Dosis um mehr als 3 Tage versäumt wurde, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und die nächste Dosis am regulär geplanten Tag eingenommen werden. Zwischen den Dosen sollte ein Mindestabstand von 4 Tagen liegen.

Erbrechen

Wenn unmittelbar nach der Einnahme einer Dosis Erbrechen auftritt, sollte die Einnahme der Dosis wiederholt werden.

Dosisanpassungen

Zur Kontrolle von Nebenwirkungen können eine Dosisreduktion, eine Dosisunterbre-

chung oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein.

Die empfohlenen Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Tovorafenib Suspension zum Einnehmen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Siehe Tabelle 2

Die empfohlenen Dosisanpassungen entsprechend der Nebenwirkungen von Tovorafenib sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht abnormen Leberfunktionstests (definiert als Bilirubin ≤ Obergrenze des Normbereichs [*upper limit of normal*, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] > ULN oder Bilirubin > 1- bis 1,5-fache ULN und jeglicher AST-Wert) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Tovorafenib wurde nicht bei Patienten mit moderat abnormen Leberfunktionstests (definiert als Bilirubin > 1,5- bis 3-fache ULN und jeglicher AST-Wert) oder stark abnormen Leberfunktionstests (definiert als Bilirubin > 3-fache ULN und jeglicher AST-Wert) untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit moderat oder stark abnormen Leberfunktionstests sollten sorgfältig überwacht werden, falls sie mit Tovorafenib behandelt werden.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis auf Grundlage der Körperoberfläche:

Körperoberfläche	Dosierungsvolumen*	Empfohlene Dosis (einmal wöchentlich)
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

* Die maximale Dosis pro Flasche beträgt 300 mg (12 ml).

Tabelle 2: Empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen

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

Tabelle 3: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Dosisanpassung ^b
Hämorrhagie und intratumorale Hämorrhagie	
<ul style="list-style-type: none"> Nicht-tolerierbarer Grad 2 Grad 3 	Behandlung aussetzen. <ul style="list-style-type: none"> Bei Besserung auf Grad 0–1 mit reduzierter Dosis fortsetzen. Wenn keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen erwägen.
<ul style="list-style-type: none"> Erstes Auftreten von Grad 4 jeglicher Art 	Behandlung aussetzen. <ul style="list-style-type: none"> Bei Besserung auf Grad 0–1 mit reduzierter Dosis fortsetzen. Wenn keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen erwägen.
<ul style="list-style-type: none"> Wiederauftreten von Grad 4 	Dauerhaft absetzen.
Hauttoxizität einschließlich Lichtempfindlichkeit	
<ul style="list-style-type: none"> Nicht-tolerierbarer Grad 2 Grad 3 oder 4 	Behandlung aussetzen. <ul style="list-style-type: none"> Bei Besserung auf Grad 0–1 mit reduzierter Dosis fortsetzen. Wenn keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen erwägen.
Leberbezogene Ereignisse	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 AST oder ALT Grad 3 Bilirubin 	Behandlung aussetzen. Bei Besserung auf Grad ≤ 2 oder den Ausgangswert wie folgt fortsetzen: <ul style="list-style-type: none"> Wenn sich die Laborwertabweichung innerhalb von 8 Tagen normalisiert, setzen Sie die Behandlung mit derselben Dosis fort. Wenn sich die Laborwertabweichung nicht innerhalb von 8 Tagen normalisiert, mit einer niedrigeren Dosis fortfahren.
<ul style="list-style-type: none"> Erstes Auftreten von Grad 4 jeglicher Art 	Behandlung aussetzen. <ul style="list-style-type: none"> Bei Besserung auf Grad 0–1 mit reduzierter Dosis fortsetzen. Wenn keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen erwägen.
<ul style="list-style-type: none"> Wiederauftreten von Grad 4 	Dauerhaft absetzen.
Sonstige Nebenwirkungen	
<ul style="list-style-type: none"> Nicht-tolerierbarer Grad 2 Grad 3 	Behandlung aussetzen. <ul style="list-style-type: none"> Bei Besserung auf Grad 0–1 mit reduzierter Dosis fortsetzen. Wenn keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen erwägen.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 4 	Behandlung aussetzen. <ul style="list-style-type: none"> Bei Besserung auf Grad 0–1 mit reduzierter Dosis fortsetzen. Wenn keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen erwägen.

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

^b Siehe Tabelle 2 für empfohlene Dosisreduktionen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² berechnet nach der Schwartz-Gleichung oder der MDRD-Gleichung) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Tovorafenib wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die pädiatrische klinische Erfahrung von Tovorafenib ist begrenzt, vor allem im Altersbereich von 6 Monaten bis 2 Jahren. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tovorafenib bei Kindern unter 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ojemda ist zum Einnehmen.

Wenn der Patient nicht schlucken kann und eine Magensonde hat, kann das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen über die Sonde verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Ojemda kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2) und sollte einmal wöchentlich zu einer festgelegten Zeit eingenommen werden.

Ojemda sollte pädiatrischen Patienten unter Aufsicht von Erwachsenen gegeben werden. Ojemda Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen muss vor der Anwendung rekonstituiert werden (siehe Ab-

schnitt 6.6). Vor der ersten Anwendung der Suspension zum Einnehmen sollten Betreuungspersonen (und gegebenenfalls Patienten) über die richtige Zubereitung, Dosierung und Anwendung von Ojemda unterrichtet werden.

Detaillierte Hinweise zur Zubereitung und Anwendung des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen finden Sie in Abschnitt 6.6 und am Ende der Packungsbeilage.

Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und die Filmtabletten sind gegeneinander austauschbar (siehe Fachinformation zu Tovorafenib 100 mg Filmtabletten). Bei Patienten, die nicht schlucken können oder deren KOF weniger als 0,9 m² beträgt, sollte die Suspension zum Einnehmen gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intratumorale Hämorrhagie

Bei mit Tovorafenib behandelten Patienten wurden intratumorale Blutungen (beinhaltet die Begriffe Tumorblutung und intrakranielle Tumorblutung) sehr häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten und Betreuungspersonen sollten über das Risiko einer intratumoralen Blutung während der Behandlung mit Tovorafenib aufgeklärt werden. Das Risiko einer Tumorblutung kann bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern erhöht sein. Eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Hämorrhagie sowie deren Beurteilung entsprechend klinischer Indikation sollte routinemäßig erfolgen. Das Auftreten von Blutungsereignissen sollte durch eine Unterbrechung der Dosierung oder einen Abbruch der Behandlung kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Andere hämorrhagische Ereignisse

Hämorrhagische Ereignisse wurden sehr häufig bei Patienten unter Tovorafenib berichtet. Wenn Blutungen auftreten, sollten die Patienten entsprechend der klinischen Praxis behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8). Patienten und Betreuungspersonen sollten über das Risiko von Blutungen während der Behandlung mit Tovorafenib aufgeklärt werden. Das Risiko von Blutungen kann bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern erhöht sein. Eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Hämorrhagie sowie deren Beurteilung entsprechend klinischer Indikation sollte routinemäßig erfolgen. Das Auftreten von Blutungsereignissen sollte durch eine Unterbrechung der Dosierung, eine Dosisreduktion oder einen Abbruch der Behandlung kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen auf das Wachstum

Bei Patienten, die mit Tovorafenib behandelt wurden, wurde sehr häufig über eine Verringerung der Wachstumsgeschwindigkeit

berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten und Betreuungspersonen sollten über das Risiko einer Beeinträchtigung des Wachstums während der Behandlung mit Tovorafenib aufgeklärt werden. Das Wachstum und die Entwicklung sollten vor Beginn der Behandlung, sowie regelmäßig während und nach Absetzen der Behandlung mit Tovorafenib überwacht werden.

Leberbezogene Ereignisse

Bei Patienten, die mit Tovorafenib behandelt wurden, wurden sehr häufig leberbezogene Ereignisse berichtet, insbesondere Erhöhungen der Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und des Bilirubins (siehe Abschnitt 4.8).

Die Überwachung der Leberfunktion, einschließlich der AST-, ALT- und Bilirubinwerte, sollte vor Therapiebeginn, 1 Monat nach Beginn und routinemäßig während der Behandlung mit Tovorafenib erfolgen. Die Behandlung sollte unterbrochen und nach Besserung mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen oder je nach Schweregrad dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hauttoxizität, einschließlich Lichtempfindlichkeit

Hautausschlag, einschließlich Lichtempfindlichkeit, wurde sehr häufig bei Patienten unter Behandlung mit Tovorafenib beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf neue oder sich verschlimmernde Hautreaktionen überwacht werden. Eine dermatologische Beratung und die Einleitung einer unterstützenden Behandlung sollten in Betracht gezogen werden, wenn dies klinisch angezeigt ist. Patienten und Betreuungspersonen sollen über das Risiko von Hautausschlag und Lichtempfindlichkeit während der Behandlung mit Tovorafenib aufgeklärt werden. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Tovorafenib Vorsichtsmaßnahmen gegen UV-Strahlung zu treffen, wie z. B. die Verwendung von Sonnenschutzmitteln (LSF \geq 50), Sonnenbrillen und/oder Schutzkleidung. Die Behandlung sollte je nach Schweregrad der Nebenwirkung entweder unterbrochen, mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen oder dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8).

Frauen im gebärfähigen Alter/ Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Bevor eine Therapie bei Frauen im gebärfähigen Alter begonnen werden kann, sollen diese angemessen über wirksame Verhütungsmethoden aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie und für 28 Tage nach der letzten Dosis von Tovorafenib eine wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethode wie eine Barrieremethode verwenden (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.6). Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tovorafenib und für 2 Wochen nach der letzten Dosis Kondome und eine wirksame Verhütungsmethode verwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Neurofibromatose Typ 1 (NF1)-assoziierte Tumoren

Basierend auf nichtklinischen Daten in NF1-Modellen ohne BRAF-Veränderungen kann

Tovorafenib das Tumorwachstum bei Patienten mit NF1-assoziierten Tumoren fördern (siehe Abschnitt 5.3). Der Nachweis einer BRAF-Veränderung soll vor Beginn der Behandlung mit Tovorafenib bestätigt werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Flasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Tovorafenib

Tovorafenib ist ein Substrat des metabolisierenden Enzyms CYP2C8.

Starke oder moderate CYP2C8-Inhibitoren
Aufgrund der Erkenntnisse zum Mechanismus der Elimination von Tovorafenib ist davon auszugehen, dass starke oder moderate CYP2C8-Inhibitoren die Exposition von Tovorafenib erhöhen, was das Risiko von Nebenwirkungen unter Tovorafenib erhöhen kann (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Tovorafenib mit einem starken oder moderaten CYP2C8-Inhibitor (z. B. Gemfibrozil) sollte vermieden werden.

Starke oder moderate CYP2C8-Induktoren
Aufgrund der Erkenntnisse zum Mechanismus der Elimination von Tovorafenib ist davon auszugehen, dass starke oder moderate CYP2C8-Induktoren die Exposition von Tovorafenib verringern, was die Wirksamkeit von Tovorafenib beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Tovorafenib mit einem starken oder moderaten CYP2C8-Induktor (z. B. Carbamazepin) sollte vermieden werden.

Auswirkungen von Tovorafenib auf andere Arzneimittel

CYP3A-Substrate

Tovorafenib ist ein CYP3A-Induktor. Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von Tovorafenib die Exposition bestimmter CYP3A-Substrate verringert, was die Wirksamkeit dieser Substrate beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Tovorafenib mit bestimmten CYP3A-Substraten (z. B. Tacrolimus), bei denen minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegendem Therapieversagen führen können, sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten hinsichtlich mangelnder Wirksamkeit überwacht werden, sofern in der Fachinformation der CYP3A-Substrate nichts anderes empfohlen wird.

Die gleichzeitige Anwendung von Tovorafenib mit hormonellen Kontrazeptiva (CYP3A-Substrate) kann zur Unwirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva führen (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva mit Tovorafenib sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, muss während der gleichzeitigen Anwendung und für 28 Tage nach Absetzen von Tovorafenib eine zusätzliche wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethode verwendet werden.

CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8- und CYP2C9-Substrate

In-vitro-Daten wiesen darauf hin, dass Tovorafenib möglicherweise CYP1A2 und CYP2B6 induzieren sowie CYP2C8 und CYP2C9 inhibieren kann. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Falls Tovorafenib zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die über diese Enzyme metabolisiert werden, wird eine entsprechende Überwachung empfohlen.

Transporter-Substrate

In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Tovorafenib möglicherweise BCRP, OATP1B1, OATP1B3 und MATE1 inhibieren kann. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Falls Tovorafenib zusammen mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, eingenommen wird, wird eine entsprechende Überwachung empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung mit Tovorafenib einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie und für 28 Tage nach Absetzen von Tovorafenib wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Tovorafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern, daher soll eine wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethode wie eine Barrieremethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tovorafenib und für 2 Wochen nach der letzten Dosis Kondome und wirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tovorafenib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Tovorafenib sollte schwangeren Frauen nur gegeben werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt. Schwangere Frauen sollten über das potenzielle Risiko für den Fötus aufgeklärt werden. Wenn eine Patientin während der Einnahme von Tovorafenib schwanger wird, sollte sie über die potenzielle Gefahr für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tovorafenib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte während der Behandlung mit Tovorafenib und für 2 Wochen nach der letzten Dosis nicht gestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Tovorafenib auf die Fertilität beim Menschen vor. Basierend auf Erkenntnissen aus Tierversuchen kann Tovorafenib die Fertilität von Männern und Frauen im gebärfähigen Alter beeinträchtigen, wobei diese Beeinträchtigung möglicherweise nicht reversibel ist (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tovorafenib hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Tovorafenib sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Aufgaben auszuführen, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fähigkeiten erfordern, berücksichtigt werden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Tovorafenib Ermüdung verursachen kann, welche diese Tätigkeiten beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Tovorafenib beruht auf gepoolten Daten von 137 Patienten in einer klinischen Studie (FIREFLY-1, Arm 1 und 2) im Alter von 6 Monaten und älter mit rezidiviertem oder refraktärem pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom (*low-grade glioma*, LGG), die eine BRAF-Veränderung aufweisen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 22,5 Monate (0,7 bis 32,1 Monate). In die Charakteristika der Sicherheitspopulation flossen Patienten mit einem medianen Alter von 9 Jahren (Bereich 1 bis 24 Jahre) ein; 3 (2%) Patienten waren 6 Monate bis < 2 Jahre alt, 93 (68%) Patienten waren 2 Jahre bis < 12 Jahre alt und 41 (30%) Patienten waren > 12 Jahre alt.

Die häufigsten Nebenwirkungen entsprechend des individuellen MedDRA Preferred Terms waren Änderungen der Haarfarbe (77,4%), Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (62,0%), Fatigue (60,6%), Anämie (60,6%), Erbrechen (56,2%), Hypophosphatämie (52,6%), Kopfschmerzen (52,6%), makulo-papulöser Ausschlag (50,4%), Fieber (46,7%), Wachstumsverzögerung (43,1%), trockene Haut (40,9%), Aspartataminotransferase erhöht (38,0%), Laktatdehydrogenase im Blut erhöht (38,0%), Übelkeit (37,2%), Obstipation (36,5%), Infektion der oberen Atemwege (35,8%), Dermatitis akneiform (34,3%), Epistaxis (32,1%), verminderter Appetit (29,9%) und Paronychie (29,9%).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Wachstumsverzögerung (6,6%), Erbrechen (6,6%) und Tumorblutung (5,1%).

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung, die bei mehr als 5% der Patienten zu einer Dosisreduktion von Tovorafenib führte, war makulo-papulöser Ausschlag (5,1%). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mehr als 5% der Patienten zu einer Dosisunterbrechung führten, waren Fieber (13,9%), makulo-papulöser Ausschlag (10,2%), Erbrechen (10,2%), Fatigue (5,8%), Übelkeit (5,1%), Kopfschmerzen (5,1%) und Alaninaminotransferase erhöht (5,1%).

Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Tovorafenib führten, waren Wachstumsverzögerung (2,9%) und Tumorblutung (2,9%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Monotherapie mit Tovorafenib in der FIREFLY-1-Studie (n = 137) berichtet wurden, sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind entsprechend der MedDRA-Systemorganklassen und der folgenden Häufigkeitskonvention aufgelistet: sehr häufig (≥ 1/10) und häufig (≥ 1/100 bis < 1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge, beginnend mit den schwerwiegenden, aufgeführt.

Siehe Tabelle 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Intratumorale Hämorrhagie (ITH)

In der FIREFLY-1-Studie wurden bei 13,9% der Patienten intratumorale Blutungen (enthält die Begriffe Tumorblutung und intrakranielle Tumorblutung) beobachtet, 3,6% der Patienten berichteten Ereignisse des Grades ≥ 3, bei 0,7% der Patienten trat ein Grad-5-Ereignis auf. Bei 2,9% der Patienten wurde Tovorafenib aufgrund von ITH-Ereignissen dauerhaft abgesetzt. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten seit Beginn der Behandlung mit Tovorafenib betrug 239,2 Tage (Median:

Tabelle 4: Nebenwirkungen, die bei pädiatrischen LGG-Patienten in der FIREFLY-1-Studie (n = 137) berichtet wurden

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege, Paronychie, Virusinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetit vermindert, Hypokaliämie, Hypoalbuminämie, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	
Häufig	Blepharitis, trockenes Auge
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Blutung ^b , intratumorale Blutung ^c , Flush
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Abdominalschmerz ^d , Stomatitis ^e , Durchfall ^f
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag ^g , Änderungen der Haarfarbe, trockene Haut ^h , Dermatitis akneiform ⁱ , Pruritus, Hautverfärbung ^j , Alopezie, Lichtempfindlichkeitsreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Wachstumsverzögerung ^k , Schmerzen in den Extremitäten, Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen	
Sehr häufig	Fatigue, Fieber, Ödem ^l
Untersuchungen	
Sehr häufig	Phosphor im Blut erniedrigt ^m , Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gewicht erniedrigt, Alaninaminotransferase erhöht, Lymphozytenzahl erniedrigt, Bilirubin im Blut erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt
Häufig	Eosinophilie
^a Enthält den Begriff Hämoglobin erniedrigt. ^b Enthält die Begriffe Epistaxis, Kontusion, Zahnfleischbluten, Hämatom, Petechien, gastrointestinale Blutung, Hämatemesis, Hämatochezie, Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt, Purpura, subdurale Blutung, vaginale Blutung. ^c Enthält die Begriffe Tumorblutung und intrakranielle Tumorblutung. ^d Enthält den Begriff Schmerzen im Oberbauch. ^e Enthält die Begriffe aphthöses Ulkus, Mundulzeration, Cheilitis, Cheilitis angularis, Lippenulzeration. ^f Enthält den Begriff Enterokolitis. ^g Enthält die Begriffe makulo-papulöser Ausschlag, Ekzem, erythematöser Hautausschlag, papulöser Ausschlag, pustulöser Ausschlag, Dermatitis, Medikamentenausschlag, Exfoliation der Haut, bullöse Dermatitis, follikulärer Ausschlag, makulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, Erythema multiforme, blasiger Hautausschlag. ^h Enthält die Begriffe rissige Lippen, Lippentrockenheit, Xeroderma. ⁱ Enthält den Begriff Akne. ^j Enthält die Begriffe Hautdepigmentierung, Hauthyperpigmentierung, Hauthypopigmentierung, melanozytärer Nävus. ^k Enthält den Begriff Wachstumsstörung. ^l Enthält die Begriffe Gesichtsoedem, Gesichtsschwellung, Periorbitalödem, Schwellung des Auges, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Lippenödem, Vulvaödem. ^m Enthält den Begriff Hypophosphatämie.	

206 Tage; Bereich: 23 Tage–671 Tage), und die mittlere Dauer des ersten Auftretens von ITH betrug 30,8 Tage (Median: 19,5 Tage; Bereich: 1 Tag bis 88 Tage).

Andere Blutungsereignisse

In der FIREFLY-1-Studie wurden bei 40,1 % der pädiatrischen Patienten Blutungsereignisse beobachtet, wobei bei 2,2 % Ereignisse mit Grad ≥ 3 auftraten. Das häufigste Blutungsereignis (Epistaxis) wurde bei 32,1 % der Patienten berichtet, wobei es sich in den meisten Fällen um Grad 1 handelte. Bei einem Patienten trat Epistaxis des Grades 3 auf. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten seit Beginn der Behandlung mit Tovorafenib betrug 124,5 Tage (Median: 77 Tage; Bereich: 4 Tage bis 617 Tage), und die mittlere Dauer des ersten Auftretens einer Blutung betrug 78,1 Tage (Median: 9 Tage; Bereich: 1 Tag bis 428 Tage).

Wachstumsverzögerung

Bei Patienten, die bis zu 24 Monate lang mit Tovorafenib behandelt wurden, zeigte sich im Vergleich zu alters- und geschlechtsentsprechenden Normdaten eine Verringerung der Z-Scores für die Körpergröße gegenüber dem Ausgangswert, obwohl bei Kindern mit pädiatrischem LGG im Vergleich zu Kindern ohne Krebskrankung mit veränderten Wachstumsraten zu rechnen ist. In der FIREFLY-1-Studie wurde bei 44,5 % der Patienten im Alter von 18 Jahren oder jünger eine Wachstumsverzögerung berichtet. Eine Wachstumsverzögerung führte bei 5,1 % der Patienten zu einer Dosisunterbrechung und bei 2,2 % der Patienten zu einer Dosisreduktion. Bei den Patienten, bei denen eine Wachstumsverzögerung auftrat und bei denen zur Beurteilung des Knochenalters Röntgenaufnahmen der Hand angefertigt wurden, gab es keine Anzeichen für einen vorzeitigen Verschluss der Epiphysenfugen oder eine vorzeitige Alterung des Knochens. Eine Wachstumsverzögerung führte bei 2,9 % der Patienten zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung. Bei Patienten, die nach Unterbrechung der Behandlung mit Tovorafenib weiter beobachtet wurden, kam es zu einer Normalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit und einem Anstieg der Z-Scores.

Ereignisse im Zusammenhang mit der Leber

In der FIREFLY-1-Studie wurden bei 24,8 % der Patienten, die Tovorafenib einnahmen, erhöhte ALT-Werte berichtet. Bei 38 % der Patienten, die Tovorafenib einnahmen, traten erhöhte AST-Werte auf. Erhöhte ALT- und AST-Werte mit Grad ≥ 3 wurden bei 5,8 % bzw. 2,9 % der Patienten beobachtet. Darüber hinaus wurde bei 14,6 % der Patienten ein Anstieg des Bilirubins berichtet. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten betrug 215,3 Tage (Bereich: 1–672 Tage) für erhöhtes ALT, 123,4 Tage (Bereich: 12–813 Tage) für erhöhtes AST und 79,6 Tage (Bereich: 13–645 Tage) für erhöhtes Bilirubin. Erhöhte ALT-Werte, die zur Dosisunterbrechung führten, traten bei 5,1 % der Patienten auf, und eine Dosisreduktion war bei 1,5 % der Patienten erforderlich. Erhöhte AST-Werte, die zu einer Dosisunterbrechung führten, traten bei 2,9 % der Patienten auf, eine Dosisreduktion war bei 0,7 % der Patienten notwendig. Ein Anstieg des Bilirubins, der

zur Dosisunterbrechung führte, trat bei 0,7 % der Patienten auf, wobei bei keinem Patienten eine Dosisreduktion erforderlich war.

Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut

In der FIREFLY-1-Studie wurden bei 62 % der Patienten erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte (CPK) im Blut berichtet. Bei 12,4 % der Patienten wurden Ereignisse des Grades ≥ 3 berichtet. Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend. Von den Patienten, bei denen eine erhöhte CPK berichtet wurde, wurde bei der Mehrzahl (61,2 %) eine Erhöhung innerhalb der ersten 4 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Tovorafenib berichtet. Bei einigen Patienten traten mehrere Episoden auf. Erhöhte CPK führte bei 3,6 % der Patienten zu einer Dosisunterbrechung. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten seit Beginn der Behandlung mit Tovorafenib betrug 98,5 Tage (Median: 29,0 Tage; Bereich: 4 Tage bis 701 Tage). Die mittlere Dauer des ersten Auftretens des Ereignisses betrug 238,4 Tage (Median: 122 Tage; Bereich: 8 Tage–926 Tage).

Anämie

In der FIREFLY-1-Studie wurde bei 61,3 % der Patienten Anämie berichtet. Bei 13,1 % der Patienten wurde Anämie des Grades ≥ 3 berichtet. Bei der Mehrzahl dieser Patienten (54,8 %) wurde Anämie innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der Behandlung mit Tovorafenib berichtet. Bei einem Patienten trat ein schwerwiegendes Ereignis auf. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Anämie ab; bei 2,2 % der Patienten war eine Dosisunterbrechung oder -anpassung aufgrund der Anämie erforderlich. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten seit Beginn der Behandlung mit Tovorafenib betrug 107,4 Tage (Median: 57 Tage; Bereich: 8 Tage–737 Tage). Die mittlere Dauer des ersten Auftretens der Anämie betrug 207,1 Tage (Median: 89,5 Tage; Bereich: 1 Tag–826 Tage).

Hauttoxizität, einschließlich Lichtempfindlichkeit

In der FIREFLY-1-Studie trat bei 83,2 % der Patienten Ausschlag auf. Die meisten Ereignisse waren leicht, bei 12,4 % der Patienten wurden Ereignisse des Grades ≥ 3 berichtet. Ausschlag führte bei 16,1 % der Patienten zu einer Dosisunterbrechung und bei 8,8 % der Patienten zu einer Dosisreduktion, und ein (0,7 %) Patient brach die Behandlung aufgrund eines Ausschlags mit Juckreiz ab. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Ausschlags seit Beginn der Behandlung mit Tovorafenib betrug 87,6 Tage (Median: 14,5 Tage; Bereich: 1 Tag–617 Tage), und die mittlere Dauer des ersten Auftretens eines Ausschlags betrug 103 Tage (Median: 43 Tage; Bereich: 1 Tag–777 Tage). Bei 14,6 % der Patienten trat Lichtempfindlichkeit auf, darunter ein Ereignis des Grades 3 bei einem einzelnen Patienten (0,7 %), was bei einem Patienten (0,7 %) zu einer Dosisunterbrechung führte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden

Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

- In Deutschland über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>
- In Österreich über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: <http://basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen zu einer Überdosierung mit Tovorafenib vor. Im Falle einer Überdosierung sollte die Gabe von Tovorafenib ausgesetzt werden, und der Patient sollte unterstützend behandelt und entsprechend, je nach Notwendigkeit, überwacht werden. Da Tovorafenib in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist, ist eine Hämodialyse bei der Behandlung einer Überdosierung mit Tovorafenib wahrscheinlich unwirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, BRAF-Serin-Threoninkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EC04

Wirkmechanismus

Tovorafenib ist ein selektiver, in das zentrale Nervensystem (ZNS) eindringender, niedermolekularer Typ-II-RAF-Kinase-Inhibitor der mutierten BRAF-V600E-, Wildtyp-BRAF- und Wildtyp-CRAF-Kinasen, einschließlich von RAF-Monomeren und -Dimeren sowie der BRAF-Fusion, und supprimiert die Aktivierung des Mitogen-aktivierten Proteinkinase-(MAPK)-Signalwegs (siehe Abschnitt 5.3).

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Bei der empfohlenen Tovorafenib-Dosis von 380 mg/m² einmal wöchentlich eingenommen (maximal 600 mg) wurde kein mittlerer Anstieg des QT-Intervalls von > 20 Millisekunden beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Tovorafenib wurde bei Patienten im Alter von 6 Monaten und älter in einer multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Studie (FIREFLY-1 [Arm 1]) untersucht. Teilnahmeberechtigt waren Patienten (n = 76) im Alter von 6 Monaten bis 25 Jahren mit einem rezidivierten oder refraktären pädiatrischen niedrig-gradig malignem Gliom (*low-grade glioma*, LGG), das gemäß lokaler Labordiagnostik eine aktivierende BRAF-Alteration aufwies. Die Patienten mussten außerdem mindestens eine messbare Läsion gemäß den RANO-Kriterien 2010 (*Response Assessment in Neuro Oncology*) aufweisen. Alle Patienten hatten zuvor mindestens eine systemische Therapie erhalten und wiesen dokumentierte Anzeichen einer radiologischen Progression auf. Patienten mit Tumoren, die zusätzliche aktivierende molekulare Alterationen aufwiesen (z. B. IDH1/2-Mutationen, FGFR-Mutationen), oder Patienten mit bekannter oder vermuteter

Diagnose einer Neurofibromatose Typ 1 (NF1) waren ausgeschlossen.

Die Patienten erhielten Tovorafenib in einer Dosierung von ca. 420 mg/m² einmal wöchentlich zum Einnehmen (Bereich: 290 bis 476 mg/m², 0,76- bis 1,25-fach der empfohlenen Dosis) entsprechend der Körperoberfläche mit einer maximalen Dosis von 600 mg bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis kein klinischer Nutzen mehr vorhanden war oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Die Tumorbewertungen wurden alle 12 Wochen durchgeführt.

Die Hauptwirksamkeitseindpunkte waren die Gesamtansprechraten (ORR) der Patienten, die durch eine unabhängige Bewertung auf der Grundlage der Kriterien RANO-HGG (*Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*) als primärer Endpunkt und RAPNO-LGG (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology*) durchgeführt wurde. Zusätzliche Wirksamkeitseindpunkte waren die Dauer des Ansprechens, die Zeit bis zum Ansprechen, die ORR und das progressionsfreie Überleben (PFS) nach unabhängiger Bewertung auf der Grundlage der RANO-LGG-Kriterien (2011).

Das mediane Alter betrug 8,5 Jahre (Bereich: 2 bis 21 Jahre); 14 Patienten waren unter 6 Jahre alt, 42 zwischen 6 und 12 Jahre alt, 15 zwischen 12 und 16 Jahre alt und 6 Patienten älter als 16 Jahre und unter 25 Jahre alt; 53 % waren männlich; 61 % waren kaukasisch und 93 % hatten einen Karnofsky/Lansky-Leistungsstatus von 80 bis 100. Die Patienten erhielten im Median 3 vorherige systemische Therapien (Bereich: 1 bis 9), darunter waren 22 % mit einer vorherigen systemischen Therapie, 26 % mit zwei, 21 % mit drei und 30 % mit mehr als 3 vorherigen systemischen Therapien. Die häufigsten vorherigen systemischen Therapien waren Chemotherapien (Carboplatin und Vincristin). 46 Patienten (60 %) erhielten zuvor eine Behandlung mit einem MAP-Kinase-Signalweg-Inhibitor. Die häufigsten Tumorlokalisationen waren die Sehbahn (51 %), tiefe Mittellinienstrukturen (12 %), der Hirnstamm (8 %), das Kleinhirn (7 %) und die Großhirnhemisphäre (5 %). 63 Patienten (83 %) wiesen eine BRAF-Fusion oder -Umlagerung auf, und 13 Patienten (17 %) hatten eine V600-Mutation. Die mediane Behandlungsdauer betrug 23,7 Monate (Bereich: 0,7 bis 32,1 Monate). Gemäß Protokoll konnten die Patienten nach Abschluss von 26 Therapiezyklen/24 Monaten Behandlung und nach Ermessen des Prüfarztes auch eine optionale Therapiepause einlegen: 43 % (33/76) der Patienten legten eine Therapiepause ein, 14 % (11/76) der Patienten setzten die Behandlung fort. Von den Patienten, die eine Therapiepause einlegten, wurden 3 Patienten (9,1 %) nach klinischen oder radiologischen Anzeichen einer Krankheitsprogression erneut mit Tovorafenib behandelt.

Auf Grundlage der RANO-HGG Kriterien entsprechend der unabhängigen Bewertung von 69 evaluierbaren Patienten betrug die ORR 71,0 % (58,8; 81,3; 95 % KI), wovon 23,2 % der Patienten ein komplettes Ansprechen zeigten, 47,8 % ein partielles und 21,7 % eine stabile Erkrankung. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 19,7 Monate (95 % KI: 13,7; nicht schätzbar).

Die Wirksamkeitsergebnisse entsprechend RAPNO-LGG sind in Tabelle 5 dargestellt.

Siehe Tabelle 5

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Ojemda eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zur FIREFLY-2-Studie in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des pädiatrischen niedrig-gradig malignen Glioms bis Juli 2030 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Tovorafenib werden, sofern nicht anders vermerkt, als Mittelwert (CV %) angegeben. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen (Pop-PK) Modellierung beträgt die maximale Konzentration (C_{max}) von Tovorafenib im Steady-State 6,9 µg/ml (23 %) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) 508 µg*h/ml (31 %). Die Zeit bis zum Erreichen des Steady-State von Tovorafenib beträgt 12 Tage (33 %). Die Exposition gegenüber Tovorafenib steigt dosisproportional an. Es tritt keine klinisch signifikante Akkumulation von Tovorafenib auf.

Resorption

Auf Grundlage einer klinischen Studie an gesunden Probanden beträgt die mediane (minimale; maximale) Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max})

von Tovorafenib nach einer Einzeldosis in Form von Tabletten oder als Suspension zum Einnehmen 3 Stunden (1,5; 4 Stunden).

Auswirkung von Nahrungsmitteln

Basierend auf einer klinischen Studie an gesunden Probanden wurden nach der Einnahme von Tabletten zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit (ca. 859 Gesamtkalorien, 54 % Fett) im Vergleich zum nüchternen Zustand keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der C_{max} und AUC von Tovorafenib beobachtet, jedoch verlängerte sich die T_{max} auf 6,5 Stunden.

Verteilung

Basierend auf der Pop-PK-Modellierung beträgt das scheinbare Verteilungsvolumen von Tovorafenib 60 l/m² (23 %). Tovorafenib ist *in vitro* zu 97,5 % an menschliche Plasmaproteine gebunden. Tovorafenib ist stark an Albumin (≈ 95 %) und moderat an saures Alpha-1-Glykoprotein (AGP) (≈ 42 %) gebunden.

Biotransformation

Tovorafenib wird *in vitro* primär durch Aldehydoxidase und CYP2C8 metabolisiert. CYP3A, CYP2C9 und CYP2C19 metabolisieren Tovorafenib in geringem Umfang.

Arzneimittelwechselwirkungsstudien

In-vitro-Studien

CYP450-Enzyme: Tovorafenib hemmt CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A, hemmt jedoch nicht CYP1A2, CYP2B6 und CYP2D6 bei potenziell klinisch relevanten Konzentrationen.

Tovorafenib induziert CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 und CYP2C19 bei potenziell klinisch relevanten Konzentrationen.

Transportersysteme: Tovorafenib ist kein Substrat des BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*), des P-Glykoproteins (P-gp), von OATP1B1 und OATP1B3. Tovorafenib wurde nicht als Substrat von OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K und OCT2 untersucht.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse basierend auf der unabhängigen Beurteilung in FIREFLY-1 (Arm 1)

Wirksamkeitsparameter	RAPNO-LGG N = 76*
Gesamtansprechraten	
ORR (CR+PR+MR) 95 % KI ^a	52,6 % (40,8; 64,2)
Beste Gesamtansprechraten	
Komplettes Ansprechen (CR), n (%)	0 (0)
Partielles Ansprechen (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Geringfügiges Ansprechen (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Stabile Erkrankung (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Progression (PD), n (%)	13 (17,1 %)
Dauer des Ansprechens (DoR)	N = 40
Median (95 % KI) ^b , Monate	18,0 (12,0; 22,8)
DoR-Rate bei ≥ 12 Monaten (95 % KI) ^b	65,0 % (48,2 %; 77,6 %)
DoR-Rate bei ≥ 24 Monaten (95 % KI) ^b	25,6 % (11,4 %; 42,6 %)

Abkürzungen: RAPNO-LGG = Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low Grade Glioma; KI = Konfidenzintervall.

* Mindestens eine messbare Läsion gemäß den relevanten Bildgebungskriterien zu Studienbeginn basierend auf den RAPNO-LGG-Kriterien.

^a Basierend auf dem exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervall.

^b Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.

Tovorafenib hemmt BCRP, OATP1B1, OATP1B3 und MATE1 bei potenziell klinisch relevanten Konzentrationen.

Elimination

Basierend auf einer Pop-PK-Modellierung beträgt die terminale Halbwertszeit von Tovorafenib etwa 56 Stunden (33 %) und die scheinbare Clearance 0,7 l/h/m² (31 %). Basierend auf einer klinischen Studie an gesunden Probanden wurden nach einer einmaligen oralen Gabe von radioaktiv markiertem Tovorafenib 66,1 % der gesamten radioaktiv markierten Dosis im Stuhl (8,6 % unverändert) und 28,7 % der Dosis im Urin (0,2 % unverändert) nachgewiesen.

Besondere Patientengruppen

Pädiatrische Population

Auf Grundlage der Pop-PK-Modellierung wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tovorafenib in Abhängigkeit vom Alter (Bereich: 1 bis 94 Jahre) beobachtet. C_{max} und AUC lagen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 11 Monaten bis 17 Jahren innerhalb des Bereichs, der bei Erwachsenen bei gleicher Dosis pro Körperoberfläche beobachtet wurden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Auf Grundlage der Pop-PK-Modellierung wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede von Tovorafenib bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² berechnet nach der Schwartz-Gleichung oder der MDRD-Gleichung) beobachtet.

Tovorafenib wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) untersucht.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Auf Grundlage der Pop-PK-Modellierung von PK-Daten, die in klinischen Studien erhoben wurden, wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede von Tovorafenib bei Patienten mit leicht abnormen Leberfunktionstests beobachtet [definiert als Bilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Bilirubin > 1 bis 1,5 × ULN und jeglicher AST-Wert]. Tovorafenib wurde nicht bei Patienten mit moderat abnormen Leberfunktionstests (definiert als Bilirubin > 1,5- bis 3-fache ULN und jeglicher AST-Wert) oder stark abnormen Leberfunktionstests (definiert als Gesamtbilirubin > 3-fache ULN und jeglicher AST-Wert) untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tovorafenib in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit (weiß, schwarz, asiatisch) beobachtet.

Geschlecht

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tovorafenib in Abhängigkeit vom Geschlecht beobachtet.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Exposition gegenüber Tovorafenib ist mit einer Verringerung der Z-Scores für die Körpergröße im Verhältnis zum Alter bei pädiatrischen Patienten verbunden. Das Risiko einer verminderten Körpergröße im Verhält-

nis zum Alter besteht während der Behandlung mit Tovorafenib fort. Eine höhere Tovorafenib-Exposition war mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen wie Hautausschlag und erhöhte Leberenzyme (AST und ALT) verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Die Expositions-Wirkungs-Beziehung für die Gesamtansprechrate basierend auf RAPNO-LGG war im Dosisbereich von 290 bis 476 mg/m² (0,76- bis 1,25-fache empfohlene Dosis) klinisch nicht signifikant.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In vitro erhöhte Tovorafenib die Phosphorylierung von ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) bei klinisch relevanten Konzentrationen in Zellen mit Neurofibromatose Typ 1-Funktionsverlust (*NF1 loss of function*, *NF1-LOF*), was eher auf eine Aktivierung als auf eine Hemmung des MAP-Kinase-Signalwegs hindeutet. In einem gentechnisch veränderten *NF1*-Mausmodell mit *plexiformen Neurofibromen* ohne *BRAF*-Veränderung zeigte Tovorafenib keine Antitumoraktivität (siehe Abschnitt 4.4). Obwohl dies statistisch nicht signifikant war, wurde bei 2/12 Mäusen (ca. 17 %) eine Zunahme des Tumorumfanges festgestellt.

Bei *hERG*-transfizierten HEK293-Zellen wurde der *hERG*-Kanal gehemmt, was darauf hindeutet, dass eine QT-verlängernde Wirkung möglich ist. Die halbmaximale Hemmkonzentration betrug 8,9 μM, was 32-mal höher ist als die klinische ungebundene Plasmakonzentration bei Erwachsenen.

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Tovorafenib war in einer 26-wöchigen (oder 6-monatigen) Studie an transgenen Mäusen bei Expositionen, die etwa der 0,6-fachen Exposition beim Menschen (AUC) bei der empfohlenen Dosis beim Menschen entsprachen, nicht kanzerogen. Basierend auf *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien wird Tovorafenib bei klinisch relevanten Expositionen nicht als genotoxisch angesehen.

In einer vorläufigen Studie zur embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten wurde bei allen weiblichen Tieren bei Expositionswerten unterhalb der empfohlenen Dosis für Menschen ein vollständiger Wurfverlust aufgrund früher Resorptionen beobachtet. Dies führte dazu, dass keine Föten für weitere Untersuchungen zur Verfügung standen, was das Fehlen weiterer Entwicklungsstudien (pivotal Studien zur embryo-fetalen Entwicklung sowie pränatale und postnatale Entwicklungsstudien) erklärt.

In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung bei weiblichen Ratten verringerte Tovorafenib die Anzahl der Schwangerschaften, der Gelbkörper und der lebenden Embryonen und erhöhte die Verluste nach Implantation bei Dosen, die nur etwa das 0,8-fache der Exposition beim Menschen bei der empfohlenen Dosis basierend auf der AUC betragen.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten wurden bei weiblichen Ratten

folgende Erkenntnisse im Zusammenhang mit Tovorafenib erzielt: Es wurden reversible Verdickung der Vaginalschleimhaut, vergrößerter und/oder vermehrte Anzahl an Corpus haemorrhagicum und Blutungen sowie irreversible zystische Follikel, verkleinerter Gelbkörper und interstitielle Zellhyperplasie in Eierstöcken bei Dosen beobachtet, die etwa dem 0,4-Fachen der menschlichen Exposition bei der empfohlenen Dosis basierend auf der AUC entsprachen. Bei männlichen Ratten reduzierte Tovorafenib das Gewicht der Nebenhoden und Hoden, was mit einer reversiblen tubulären Degeneration/Atrophie der Hoden und einer Verringerung der Spermienzahl in den Nebenhoden bei Dosen korrelierte, die etwa dem 0,3-Fachen der menschlichen Exposition bei der empfohlenen Dosis basierend auf der AUC entsprachen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Copovidon
Mikrokristalline Cellulose
Mannitol (E 421)
Natriumdodecylsulfat
Simeticon
Maltodextrin
Hochdisperses Siliciumdioxid
Sucralose
Künstliches Erdbeeraroma (enthält Maltodextrin, Triacetin, künstliches Aroma)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:
3 Jahre.

Rekonstituierte Suspension zum Einnehmen:
15 Minuten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 ml durchsichtige Glasflasche vom Typ III mit Induktionssiegel und weißem Polypropylenverschluss.

Jede Packung enthält eine Flasche, eine 20 ml orale Dosierspritze und einen Flaschenadapter.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

- Die Gebrauchsanweisung sollte vor jeder Zubereitung einer Dosis Ojemda sorgfältig gelesen werden.
- Der Arzt oder Apotheker sollte dem Patienten oder der Betreuungsperson zeigen, wie Ojemda richtig zubereitet, dosiert und angewendet wird.
- Die Flasche besteht aus Glas. Dieses Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die Flasche zerbrochen oder beschädigt ist, oder wenn das Sicherheits-

siegel unter der Verschlusskappe beschädigt ist oder fehlt.

- Zur Zubereitung von Ojemda sollte nur Wasser mit Raumtemperatur (14 ml) verwendet werden.
- Verwenden Sie nur bis zu 12 ml Ojemda aus jeder vorbereiteten Flasche. Wenn die verschriebene Dosis mehr als 12 ml (300 mg) beträgt, teilen Sie die Dosis so gleichmäßig wie möglich auf jede vorbereitete Flasche auf (z. B. 6 ml und 7 ml für eine Dosis von 325 mg). Bereiten Sie die erste Flasche vor und verabreichen Sie die Dosis, bevor Sie die zweite Flasche vorbereiten.
- Jede Dosis muss innerhalb von 15 Minuten nach der Zubereitung des Arzneimittels verabreicht werden.

Anleitung zur Rekonstitution von Ojemda Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Hinweis: Wenn für die verschriebene Dosis mehr als eine Flasche benötigt wird, sollten die Flaschen nacheinander rekonstituiert werden. Teilen Sie die Dosis so gleichmäßig wie möglich auf jede vorbereitete Flasche auf.

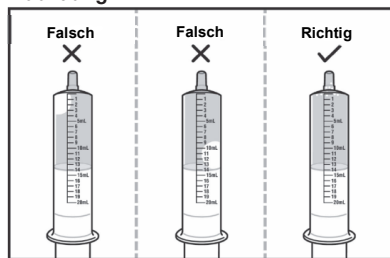
Dieser Vorgang sollte auf einer sauberen und ebenen Arbeitsfläche mit sauberen Händen durchgeführt werden.

Schritt 1: Füllen Sie einen Becher zur Hälfte mit Wasser in Raumtemperatur. **Verwenden Sie kein kaltes Wasser.**

Schritt 2: Ziehen Sie den Kolben der oralen Dosierspritze nach oben, um Wasser bis zur 14- ml-Markierung aufzunehmen.

Schritt 3: Drehen Sie die Spitze der oralen Dosierspritze nach oben und überprüfen Sie sie auf Luftblasen. Wenn in der oralen Dosierspritze große Luftblasen auftreten, drücken Sie das Wasser zurück in den Becher und ziehen Sie das Wasser dann erneut bis zur 14- ml-Markierung auf. **Wiederholen Sie diesen Schritt**, bis keine großen Luftblasen mehr vorhanden sind. Kleine Luftblasen sind in Ordnung (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1



Schritt 4: Öffnen Sie die Flasche mit dem Pulver, indem Sie die Verschlusskappe fest nach unten drücken und nach links (gegen den Uhrzeigersinn) drehen. Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn die Flasche zerbrochen oder beschädigt ist, oder wenn das Sicherheitssiegel unter der Verschlusskappe beschädigt ist oder fehlt. Werfen Sie die Verschlusskappe **nicht** weg.

Schritt 5: Spritzen Sie mit der oralen Dosierspritze exakt 14 ml Wasser in die Flasche (siehe Abbildung 2). Setzen Sie die Verschlusskappe sofort wieder auf die Flasche, indem Sie sie nach unten drücken und dabei nach rechts (im Uhrzeigersinn) drehen. Schütteln Sie die Flasche 60 Sekunden lang gut in alle Richtungen.

Drehen Sie die Flasche auf den Kopf, um zu überprüfen, ob Pulver an der Innenseite der Flasche haftet (siehe Abbildung 3). Wenn Sie noch Pulver in der Flasche sehen, schütteln Sie die Flasche weitere 15 Sekunden lang, bis Sie kein Pulver mehr in der Flasche sehen. **Schütteln Sie die Flasche nicht länger als insgesamt 2 Minuten.** Wenn Sie noch Pulver in der Flasche sehen, bitten Sie um eine neue Flasche.

Abbildung 2

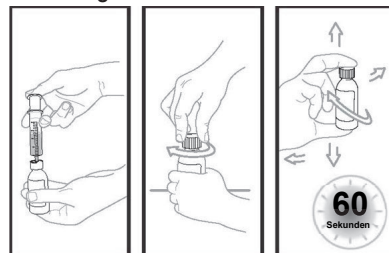
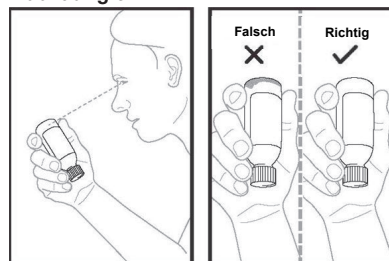


Abbildung 3



Schritt 6: Drehen Sie die Flasche erneut auf den Kopf und schwenken Sie sie 30 Sekunden lang (siehe Abbildung 4). Entfernen Sie die Verschlusskappe und stellen Sie sicher, dass keine Feststoffe im Flaschenhals hängen geblieben sind. Wenn Sie beim Entfernen der Verschlusskappe Feststoffe im Flaschenhals sehen, verschließen Sie die Flasche wieder, drehen Sie sie auf den Kopf und schwenken Sie sie weitere 15 Sekunden lang.

Lassen Sie die Flasche 60 Sekunden lang stehen, damit sich der Schaum weitgehend absetzen kann. **Hinweis:** Durch die Schaumbildung in der Flasche verringert sich die Menge an Ojemda für die Suspension zum Einnehmen.

Abbildung 4

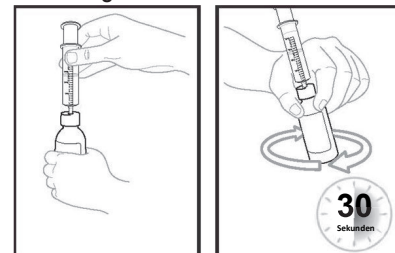


Schritt 7: Stecken Sie den Flaschenadapter fest in die Flasche, indem Sie ihn fest in den Flaschenhals drücken. Die Oberkante des Flaschenadapters sollte bündig mit dem Flaschenhals abschließen.

Entfernen Sie den Flaschenadapter **nicht**, nachdem er in die Flasche eingeführt wurde. **Schritt 8:** Überprüfen Sie die verschriebene Dosis in Millilitern (ml). Ziehen Sie Luft in die orale Dosierspritze, indem Sie den Kolben herausziehen, bis die verschriebene Dosis erreicht ist.

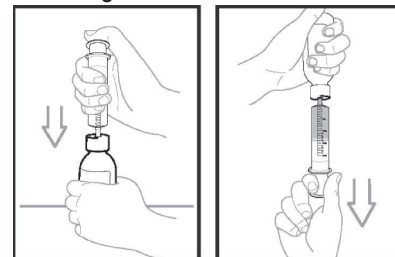
Schritt 9: Führen Sie die Spitze der oralen Dosierspritze in den Flaschenadapter ein. Die Spitze der oralen Dosierspritze sollte genau in die Öffnung des Flaschenadapters passen. Halten Sie die Flasche an der Stelle fest, an der die Spitze der oralen Dosierspritze in den Flaschenadapter eingeführt ist, und schwenken Sie die Suspension zum Einnehmen 30 Sekunden lang (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5



Schritt 10: Drücken Sie die Luft aus der oralen Dosierspritze in die Flasche (siehe Abbildung 6). Halten Sie die orale Dosierspritze fest und drehen Sie die Flasche auf den Kopf. Um die verschriebene Dosis abzumessen, halten Sie die Spitze der oralen Dosierspritze nach oben und ziehen Sie den Kolben nach unten, bis die Oberseite des Kolbens der verschriebenen Dosis in Millilitern entspricht.

Abbildung 6



Schritt 11: Während die Spritze noch in den Adapter der Flasche eingeführt ist, entfernen Sie alle Luftblasen in der oralen Dosierspritze, indem Sie die Ojemda Suspension vorsichtig zurück in die Flasche drücken und dann den Kolben erneut nach unten ziehen, um die verschriebene Dosis aufzunehmen. Wiederholen Sie diesen Schritt, bis nur noch wenige oder keine Luftblasen mehr zu sehen sind oder wenn Sie die falsche Dosis in die orale Dosierspritze aufgezogen haben. Verwenden Sie aus jeder vorbereiteten Flasche nur bis zu 12 ml Ojemda.

Schritt 12: Lassen Sie die Spitze der oralen Dosierspritze im Flaschenadapter und drehen Sie die Flasche vorsichtig aufrecht. Stellen Sie die Flasche wieder auf eine ebene Arbeitsfläche. Entfernen Sie die Spitze der oralen Dosierspritze langsam aus dem Flaschenadapter, indem Sie sie vorsichtig gerade nach oben ziehen. **Ojemda ist nun zur Anwendung bereit.**

Anwendung mit einer oralen Dosierspritze: Sobald die Suspension vorbereitet ist, führen Sie die Spitze der oralen Dosierspritze in den Mund ein, sodass die Spitze die Innenseite einer der Wangen berührt, und drücken Sie dann langsam den Kolben nach unten, um das Arzneimittel in den Mund zu spritzen. Drücken Sie den Kolben nicht mit Gewalt nach unten. Dies kann zu Erstickengefahr

führen. Lassen Sie das Kind schlucken, während Sie Ojemda geben.

Verabreichung über eine Ernährungssonde
Verwenden Sie nur eine Ernährungssonde mit einer Mindestgröße von 12 French. Spülen Sie die Ernährungssonde vor der Verabreichung der Suspension gemäß den Anweisungen des Herstellers. Ziehen Sie die Suspension mit einer ENFit-Spritze aus der Flasche auf und geben Sie sie dann mit einem ENFit-Adapter in die Ernährungssonde. Spülen Sie die Ernährungssonde nach der Verabreichung gemäß den Anweisungen des Herstellers.

Wenn zur Vorbereitung der benötigten Dosis 2 Flaschen erforderlich sind, wiederholen Sie die Schritte 1 bis 12 und verabreichen Sie den Rest der Dosis sofort. Achten Sie darauf, die gesamte Dosis von Ojemda zu verabreichen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/26/2025/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. April 2026

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Deutschland: VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Österreich: REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

KONTAKTADRESSE

Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstraße 174
D-81677 München
Tel.: +49 89 2620 43 289

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

