

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr **OJEMDA**^{MC}

Comprimés de tovorafénib
Pour utilisation par voie orale
100 mg de tovorafénib

Tovorafénib pour suspension orale
Pour utilisation par voie orale
Poudre, 300 mg de tovorafénib par flacon (25 mg/mL après reconstitution)

Antinéoplasique

OJEMDA, indiqué :

- en monothérapie pour le traitement des patients âgés de 6 mois ou plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) pédiatrique en rechute ou réfractaire présentant une fusion ou un réarrangement du gène *BRAF*, ou une mutation V600 du gène *BRAF*, qui ont déjà reçu au moins un traitement à action générale.

OJEMDA bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur OJEMDA, veuillez consulter le [site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments](#).

Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.
5050 Satellite Drive, bureau 500
Mississauga, ON L4W 0G1

Date d'approbation :
2026-07-13

Numéro de contrôle : 301603

OJEMDA est une marque de commerce de Day One Biopharmaceuticals Inc.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de haute qualité et présentent un profil d'innocuité acceptable d'après l'évaluation des risques et des avantages. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont démontré un rapport bienfaits-risques significativement meilleur que celui des produits existants. Santé Canada a donc autorisé ce produit à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour confirmer les bienfaits escomptés dans les délais convenus.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Sans objet

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	5
1. Indications.....	5
1.1. Pédiatrie	5
1.2. Gériatrie	5
2. Contre-indications	5
4. Posologie et administration	5
4.1. Considérations posologiques	5
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3. Reconstitution	10
4.4. Administration	10
4.5. Dose oubliée	10
5. Surdose	11
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	11

7. Mises en garde et précautions	12
Généralités	12
Conduite et utilisation de machines.....	12
Système sanguin et lymphatique	12
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	12
Appareil musculosquelettique	13
Santé reproductive	13
Appareil cutané	14
7.1. Populations particulières	14
7.1.1. Grossesse	14
7.1.2. Allaitement.....	14
8. Effets indésirables.....	15
8.1. Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques	15
8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	19
9. Interactions médicamenteuses	20
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3. Interactions médicament-comportement.....	20
9.4. Interactions médicament-médicament	20
9.5. Interactions médicament-aliment	22
9.6. Interactions médicament-plante médicinale	23
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire	23
10. Pharmacologie clinique	23
10.1. Mode d'action	23
10.2. Pharmacodynamie	23
10.3. Pharmacocinétique	24
11. Conservation, stabilité et mise au rebut	25
Partie 2 : Renseignements scientifiques	26
13. Renseignements pharmaceutiques	26
14. Études cliniques.....	26
14.1. Études cliniques par indication	26

Gliome de bas grade pédiatrique	26
15. Microbiologie	29
16. Toxicologie non clinique.....	29
Renseignements destinés aux patient·e·s.....	30

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

OJEMDA (comprimés de tovorafénib et tovorafénib pour suspension orale) est indiqué :

- en monothérapie pour le traitement des patients âgés de 6 mois ou plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) pédiatrique en rechute ou réfractaire présentant une fusion ou un réarrangement du gène *BRAF*, ou une mutation V600 du gène *BRAF*, qui ont déjà reçu au moins un traitement à action générale.

La sélection des patients admissibles au traitement par OJEMDA nécessite la confirmation, par un test validé, de la présence d'une fusion ou d'un réarrangement du gène *BRAF*, ou d'une mutation V600 du gène *BRAF*.

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (< 6 mois) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'efficacité et l'innocuité d'OJEMDA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 mois.

1.2. Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2. Contre-indications

OJEMDA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

Avant l'instauration du traitement par OJEMDA, il convient d'évaluer la fonction hépatique, notamment en mesurant les taux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de bilirubine (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée d'OJEMDA en fonction de la surface corporelle est de 380 mg/m² par voie orale une fois par semaine (la dose maximale recommandée est de 600 mg par voie orale une fois par semaine), jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'un effet toxique inacceptable.

OJEMDA peut être administré sous forme de comprimé à libération immédiate (voir le [Tableau 1](#)) ou de suspension orale (voir le [Tableau 2](#)).

Aucune recommandation de dose n'a été émise chez les patients dont la surface corporelle est inférieure à 0,3 m².

Tableau 1 – Dose recommandée en fonction de la surface corporelle (comprimés)

Surface corporelle	Dose recommandée
0,30-0,89 m ²	Administrer sous forme de suspension orale une fois par semaine (voir le Tableau 2)
0,90-1,12 m ²	400 mg une fois par semaine
1,13-1,39 m ²	500 mg une fois par semaine
≥ 1,40 m ²	600 mg une fois par semaine

Tableau 2 – Dose recommandée en fonction de la surface corporelle (suspension orale)

Surface corporelle	Volume de la dose*	Dose recommandée
0,30-0,35 m ²	5 mL	125 mg une fois par semaine
0,36-0,42 m ²	6 mL	150 mg une fois par semaine
0,43-0,48 m ²	7 mL	175 mg une fois par semaine
0,49-0,54 m ²	8 mL	200 mg une fois par semaine
0,55-0,63 m ²	9 mL	225 mg une fois par semaine
0,64-0,77 m ²	11 mL	275 mg une fois par semaine
0,78-0,83 m ²	12 mL	300 mg une fois par semaine
0,84-0,89 m ²	14 mL	350 mg une fois par semaine
0,90-1,05 m ²	15 mL	375 mg une fois par semaine
1,06-1,25 m ²	18 mL	450 mg une fois par semaine
1,26-1,39 m ²	21 mL	525 mg une fois par semaine
≥ 1,40 m ²	24 mL	600 mg une fois par semaine

* La dose maximale par flacon est de 300 mg (12 mL).

Modifications posologiques en cas d'effets indésirables

La prise en charge des effets indésirables peut commander la réduction de la dose, l'interruption temporaire du traitement ou l'arrêt définitif du traitement.

Le [Tableau 3](#) présente les réductions de la dose recommandées en cas d'effets indésirables liés aux comprimés d'OJEMDA, et le [Tableau 4](#), en cas d'effets indésirables liés à la suspension orale d'OJEMDA.

Tableau 3 – Réductions de la dose recommandées en cas d'effets indésirables (comprimés)

Surface corporelle	Première réduction de la dose	Deuxième réduction de la dose
0,30-1,12 m ²	Administrer sous forme de suspension orale une fois par semaine (voir le Tableau 4)	

Surface corporelle	Première réduction de la dose	Deuxième réduction de la dose
1,13-1,39 m ²	400 mg une fois par semaine	Administrer sous forme de suspension orale une fois par semaine (voir le Tableau 4)
≥ 1,40 m ²	500 mg une fois par semaine	400 mg une fois par semaine

Tableau 4 – Réductions de la dose recommandées en cas d'effets indésirables (suspension orale)

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

Les modifications de la dose recommandées en cas d'effets indésirables liés à OJEMDA sont présentées au [Tableau 5](#).

Tableau 5 – Modifications de la dose recommandées en cas d'effets indésirables

Gravité de l'effet indésirable (EI) ^a	Modification de la dose ^b
<i>Hémorragie</i>	
• EI intolérable de grade 2 • Grade 3	Suspendre le traitement jusqu'à l'amélioration de l'état du patient. En cas de régression au grade 0 ou 1, reprendre le traitement à une dose réduite. En l'absence d'amélioration, envisager l'arrêt définitif du traitement.
• Première occurrence de tout EI de grade 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'amélioration de l'état du patient. En cas de régression au grade 0 ou 1, reprendre le traitement à une dose réduite. En l'absence d'amélioration, arrêter définitivement le traitement.
• EI récurrent de grade 4	Arrêter définitivement le traitement
<i>Toxicité cutanée, y compris photosensibilité</i>	
• EI intolérable de grade 2 • Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'amélioration de l'état du patient. En cas de régression au grade 0 ou 1, reprendre le traitement à une dose réduite. En l'absence d'amélioration, envisager l'arrêt définitif du traitement.
<i>Hépatotoxicité</i>	
• Augmentation des taux d'ASAT ou d'ALAT de grade 3 • Augmentation du taux de bilirubine de grade 3	Suspendre le traitement jusqu'à l'amélioration de l'état du patient. En cas de régression à un grade ≤ 2 ou à la valeur initiale, reprendre le traitement comme suit : • Si les résultats des analyses de laboratoire s'améliorent dans les 8 jours, reprendre le traitement à la même dose. • Si les résultats des analyses de laboratoire ne s'améliorent pas dans les 8 jours, reprendre le traitement à une dose réduite.

Gravité de l'effet indésirable (EI) ^a	Modification de la dose ^b
Première occurrence de tout EI de grade 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'amélioration de l'état du patient. En cas de régression au grade 0 ou 1, reprendre le traitement à une dose réduite. En l'absence d'amélioration, arrêter définitivement le traitement.
EI récurrent de grade 4	Arrêter définitivement le traitement.
<i>Autres effets indésirables</i>	
- EI intolérable de grade 2 - Grade 3	Suspendre le traitement jusqu'à l'amélioration de l'état du patient. En cas de régression au grade 0 ou 1, reprendre le traitement à une dose réduite. En l'absence d'amélioration, envisager l'arrêt définitif du traitement.
Grade 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'amélioration de l'état du patient. En cas de régression au grade 0 ou 1, reprendre le traitement à une dose réduite. En l'absence d'amélioration ou en cas de récurrence, arrêter définitivement le traitement.

Abréviations : ALAT = alanine aminotransférase; ASAT = aspartate aminotransférase; EI = effet indésirable

^a *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE, ou critères terminologiques courants pour les effets indésirables du *National Cancer Institute*), version 5.0.

^b Voir le [Tableau 3](#) et le [Tableau 4](#) pour les réductions de la dose recommandées.

Populations particulières

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine $\leq$ limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [ASAT] $>$ LSN ou bilirubine > 1 à $1,5 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT). OJEMDA n'a pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine $> 1,5$ à $3 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT) ou grave (bilirubine $> 3 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT) (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 30 mL/min/1,73 m², calculé selon la formule de Schwartz ou la formule MDRD). OJEMDA n'a pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.3. Reconstitution

Suspension orale :

OJEMDA en poudre doit être reconstitué en suspension orale avant son administration. Avant l'administration de la suspension orale pour la première fois, il convient d'expliquer aux aidants (et, le cas échéant, aux patients) la posologie et l'administration d'OJEMDA, ainsi que la préparation adéquate de la suspension.

Pour obtenir la suspension orale, reconstituer la poudre contenue dans chaque flacon fourni avec exactement 14 mL d'eau à la température ambiante. Après reconstitution, chaque flacon de suspension orale donne 300 mg d'OJEMDA dans 12 mL (25 mg/mL). Laisser reposer le flacon pendant 60 secondes afin que la mousse se dépose, car la présence de mousse après la reconstitution réduit le volume de médicament disponible.

Pour les doses supérieures à 300 mg, reconstituer deux flacons afin d'atteindre la dose recommandée. Répartir la dose aussi également que possible entre les deux flacons (par exemple, 6 mL et 7 mL pour une dose de 325 mg). Préparer le premier flacon et administrer la dose avant de préparer le second flacon.

La suspension orale d'OJEMDA doit être administrée dans les 15 minutes suivant sa reconstitution. Expliquer au patient que la suspension orale doit être jetée si elle n'est pas administrée dans les 15 minutes suivant sa préparation (voir la section [11 Conservation, stabilité et mise au rebut](#)).

4.4. Administration

OJEMDA est destiné à un usage oral. Les comprimés et la poudre peuvent être utilisés de façon interchangeable.

OJEMDA doit être pris par voie orale une fois par semaine à heure fixe, avec ou sans aliments (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Comprimés

Avalez les comprimés entiers avec de l'eau. Vous ne devez ni mâcher, ni couper, ni broyer les comprimés.

Suspension orale

Administrer la suspension orale à l'aide de la seringue doseuse orale (fournie dans le même emballage), par voie orale ou via une sonde d'alimentation (non incluse, calibre minimum de 12 unités Charrière), immédiatement après sa préparation, conformément au mode d'emploi (voir les [Renseignements destinés aux patient·e·s, MODE D'EMPLOI](#)).

4.5. Dose oubliée

Si au maximum 3 jours se sont écoulés depuis qu'une dose a été oubliée, celle-ci doit être prise dès que possible, et la dose suivante doit être prise le jour prévu selon le calendrier habituel.

Si plus de 3 jours se sont écoulés depuis qu'une dose a été oubliée, celle-ci doit être sautée, et la dose suivante doit être prise le jour prévu selon le calendrier habituel.

Un intervalle minimal de 4 jours doit être respecté entre deux doses.

Si le patient vomit immédiatement après la prise d'une dose, cette dose doit être prise à nouveau.

5. Surdose

Il n'existe aucune donnée sur les surdoses d'OJEMDA. En cas de surdose, il faut interrompre le traitement par OJEMDA, prodiguer des soins de soutien au patient et assurer une surveillance adéquate au besoin. Comme le tovorafénib se lie fortement aux protéines plasmatiques, il est peu probable que l'hémodialyse soit efficace dans le traitement d'une surdose d'OJEMDA.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 6 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Tovorafénib en comprimé de 100 mg	Dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et enrobage orange (hypromellose, polyéthylèneglycol 8000, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge)
Orale	Tovorafénib en poudre à 25 mg/mL	Arôme artificiel de fraise, dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, maltodextrine, mannitol, cellulose microcristalline, siméthicone, laurylsulfate de sodium et sucralose

Comprimés

- Comprimés pelliculés ovales, de couleur orange, portant l'inscription « 100 » gravée d'un côté, et « D101 » de l'autre
- Présentés dans des boîtes de :
 - 16 comprimés pelliculés : 4 plaquettes alvéolées (4 comprimés chacune) par boîte
 - 20 comprimés pelliculés : 5 plaquettes alvéolées (4 comprimés chacune) par boîte ou 4 plaquettes alvéolées (5 comprimés chacune) par boîte
 - 24 comprimés pelliculés : 4 plaquettes alvéolées (6 comprimés chacune) par boîte

Poudre

- Poudre blanche ou blanchâtre
- Présentée dans un flacon en verre transparent de 30 mL avec un bouchon vissable blanc à l'épreuve des enfants, dans un emballage contenant un adaptateur à insérer dans le flacon et une seringue doseuse orale de 20 mL

7. Mises en garde et précautions

Généralités

Tumeurs associées à la neurofibromatose de type 1 (NF1)

D'après les données non cliniques obtenues à partir de modèles de NF1 sans altération du gène *BRAF*, OJEMDA pourrait favoriser la croissance tumorale chez les patients présentant des tumeurs associées à la NF1. Dans l'étude FIREFLY-1, les patients présentant une tumeur dont l'association à la NF1 était connue ou soupçonnée ont été exclus. Il convient de confirmer la présence d'une altération du gène *BRAF* avant d'instaurer un traitement par OJEMDA (voir la section [1 Indications](#)).

Conduite et utilisation de machines

OJEMDA peut causer de la fatigue (voir la section [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Pendant le traitement par OJEMDA, les patients doivent être avisés de ne pas conduire, de ne pas utiliser de machines dangereuses, ni d'exercer des activités exigeant de la vigilance ou une bonne coordination physique s'ils ressentent cet effet.

Système sanguin et lymphatique

Hémorragie

Au cours de l'étude FIREFLY-1 (groupes 1 et 2; N = 137), des événements hémorragiques ont été observés chez 40 % des patients, y compris des événements de grade 3 chez 2 % des patients (voir la section [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Des hémorragies tumorales et des hémorragies tumorales intracrâniennes ont été signalées chez 19 patients (14 %), dont un cas d'hémorragie tumorale de grade 5. L'administration d'OJEMDA a été arrêtée définitivement chez 4 patients (3 %) en raison d'une hémorragie intratumorale ou tumorale.

Informez les patients et leurs aidants du risque d'hémorragie pendant le traitement par OJEMDA. Surveillez l'apparition de signes et symptômes d'hémorragie, y compris d'hémorragie tumorale, et évaluez selon les indications cliniques. En cas d'hémorragie, les patients doivent être pris en charge selon les indications cliniques. Suspendre le traitement puis le reprendre à une dose réduite après l'amélioration de l'état, ou l'arrêter définitivement, selon la gravité de l'effet indésirable (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Hépatotoxicité

Au cours de l'étude FIREFLY-1, des événements indésirables liés à une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été rapportés chez 25 % et 38 % des patients, respectivement. Des augmentations de l'ALAT et de l'ASAT de grade ≥ 3 ont été observées chez 6 % et 3 % des patients, respectivement. Des événements indésirables liés à une augmentation de la bilirubinémie ont été signalés chez 15 % des patients, parmi lesquels 1 patient (1 %) a présenté un événement de grade 3 (voir la section [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). L'augmentation de l'ALAT ou de l'ASAT a entraîné une interruption de l'administration de la dose chez 5 % et 3 % des patients, respectivement, ainsi qu'une réduction de la dose chez 2 % et 1 % des patients, respectivement.

Il faut surveiller les résultats des épreuves de la fonction hépatique, notamment les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine, avant l'instauration d'OJEMDA, un mois après l'instauration du traitement, puis

régulièrement pendant le traitement, selon les indications cliniques. L'administration d'OJEMDA doit être suspendue puis reprise à la même dose ou à une dose réduite en cas d'amélioration de l'état du patient, ou définitivement arrêtée selon la gravité des effets indésirables (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Appareil musculosquelettique

Effet sur la croissance

OJEMDA peut entraîner une diminution de la vitesse de croissance. Dans l'étude FIREFLY-1, une diminution de la vitesse de croissance survenue en cours de traitement a été observée chez 61 patients (45 %) âgés de 1 à 14 ans, et des événements de grade 3 sont survenus chez 33 % des patients (voir la section [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). L'administration d'OJEMDA a été interrompue chez 7 patients (5 %) et arrêtée définitivement chez 4 patients (3 %) en raison d'une diminution de la vitesse de croissance. La variation médiane par rapport à la valeur initiale du percentile de la taille était de -14 (variation du score z de -0,6) chez les patients évaluable ayant participé à l'étude pendant 12 mois (N = 107) et de -20,3 (variation du score z de -0,9) chez les patients évaluable ayant participé à l'étude pendant 18 mois (N = 95).

Une amélioration de la vitesse de croissance a été observée à la suite de l'arrêt définitif ou de l'interruption prolongée du traitement par OJEMDA. Chez les 34 patients évaluable, la vitesse de croissance annualisée médiane a été de 1,8 cm/an pendant la période de traitement actif de 2 ans. Parmi ceux-ci, les patients ayant arrêté le traitement pendant 3 mois (N = 17), 6 mois (N = 9) et 9 mois (N = 7) ont présenté des vitesses de croissance annualisées médianes de 4,2 cm/an, 10,9 cm/an et 5,8 cm/an, respectivement.

Surveiller régulièrement la croissance des patients pendant le traitement par OJEMDA.

Santé reproductive

• **Contraception**

Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant de commencer le traitement par le tovorafénib. Avant d'instaurer le traitement chez les femmes aptes à procréer, il convient de leur prodiguer des conseils appropriés concernant les méthodes de contraception efficaces. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace pendant le traitement et pendant 28 jours après la dernière dose de tovorafénib. Le tovorafénib pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux, une méthode de contraception non hormonale efficace doit être utilisée (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Les hommes ayant des partenaires de sexe féminin aptes à procréer doivent utiliser des préservatifs et une méthode de contraception efficace pendant le traitement par le tovorafénib et pendant 2 semaines après la dernière dose.

• **Fertilité**

Il n'existe pas de données sur les effets du tovorafénib sur la fertilité chez l'humain. D'après les résultats obtenus chez les animaux, le tovorafénib pourrait altérer la fertilité chez les hommes et les femmes aptes à procréer (voir la section [16 Toxicologie non clinique](#)). Selon les données non cliniques, cette altération de la fertilité pourrait être irréversible.

Appareil cutané

Éruption cutanée

OJEMDA peut provoquer des éruptions cutanées. Dans l'étude FIREFLY-1, des éruptions cutanées sont apparues chez 83 % des patients, y compris des éruptions cutanées de grade 3 chez 12 % des patients. Les éruptions cutanées ont mené à une interruption du traitement chez 16 % des patients, à une réduction de la dose chez 9 % des patients et à l'arrêt définitif du traitement chez 1 patient (1 %). Une dermatite acnéiforme est survenue chez 38 % des patients traités par OJEMDA, y compris une dermatite acnéiforme de grade 3 chez 1 patient (1 %) (voir la section [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Il a été nécessaire de réduire la dose chez 2 patients (2 %) en raison d'une dermatite acnéiforme.

Surveiller l'apparition de nouvelles réactions cutanées ou l'aggravation de réactions existantes. Envisager une consultation en dermatologie et instaurer un traitement symptomatique selon les indications cliniques. Suspendre le traitement, réduire la dose ou arrêter définitivement la prise d'OJEMDA, selon la gravité des effets indésirables (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Photosensibilité

Au cours de l'étude FIREFLY-1, une photosensibilité est apparue chez 20 patients (15 %), dont un cas de grade 3 chez 1 patient (1 %). La photosensibilité a mené à une interruption du traitement chez 1 patient (1 %) et à l'arrêt définitif du traitement chez 1 patient (1 %) (voir la section [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre pour limiter l'exposition aux rayons ultraviolets, telles que l'utilisation d'un écran solaire (FPS $\geq$ 50), de lunettes de soleil et/ou de vêtements protecteurs, pendant le traitement par OJEMDA. Suspendre le traitement, réduire la dose ou arrêter définitivement la prise d'OJEMDA, selon la gravité des effets indésirables (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'OJEMDA chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré que le tovorafénib entraînait une létalité embryofœtale chez le rat à des expositions inférieures à celles atteintes chez l'humain à la dose recommandée (voir la section [16 Toxicologie non clinique](#)). Il convient d'informer les femmes enceintes du risque pour le fœtus. Si une patiente devient enceinte au cours du traitement par le tovorafénib, elle doit être informée du risque pour le fœtus (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)).

7.1.2. Allaitement

On ignore si le tovorafénib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque possible pour l'enfant allaité, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par OJEMDA et pendant les 2 semaines qui suivent la dernière dose.

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

Chez les 137 patients atteints d'un GBG pédiatrique traités dans le cadre de l'étude FIREFLY 1 (groupes 1 et 2), les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 % des patients) étaient un rash, un changement de couleur des cheveux ou des poils, une infection virale, un taux de créatine phosphokinase sanguine augmenté, une anémie, une fatigue, des vomissements, une hypophosphatémie, des céphalées, une sécheresse cutanée, de la fièvre, une réduction de la vitesse de croissance, une hémorragie, un taux d'aspartate aminotransférase augmenté, un taux de lactate déshydrogénase sanguine augmenté, une dermatite acnéiforme, des nausées, une constipation, une infection des voies aériennes supérieures, un œdème, un appétit diminué, un périonyxis, une douleur abdominale, une hypokaliémie, une stomatite, un prurit, une diarrhée, une diminution du poids, un taux d'alanine aminotransférase augmenté, une dyschromie cutanée, une alopécie et des extrémités douloureuses.

Des événements indésirables graves ont été signalés chez 56 % des patients. Les événements indésirables graves observés chez ≥ 5 % des patients comprenaient la fièvre (11 %), une réduction de la vitesse de croissance (7 %), des vomissements (7 %) et une hémorragie tumorale (5 %). Une hémorragie tumorale ayant entraîné le décès est survenue chez 1 patient (1 %).

Quatre-vingt-dix patients (66 %) ont présenté des événements indésirables ayant entraîné une interruption de l'administration d'OJEMDA. Les effets indésirables ayant entraîné l'interruption de l'administration du médicament chez ≥ 5 % des patients étaient la fièvre (14 %), un rash maculopapuleux (10 %), des vomissements (10 %), de la fatigue (6 %), des nausées (5 %), des céphalées (5 %) et un taux d'alanine aminotransférase augmenté (5 %).

Quarante-quatre patients (32 %) ont présenté des événements indésirables ayant entraîné la réduction de la dose d'OJEMDA. L'effet indésirable ayant entraîné une réduction de la dose du médicament chez ≥ 5 % des patients était un rash maculopapuleux (5 %).

Quinze patients (11 %) ont arrêté définitivement le traitement par OJEMDA en raison d'événements indésirables. Les effets indésirables ayant mené à l'arrêt définitif du traitement chez plus de 1 patient étaient une réduction de la vitesse de croissance (3 %) et une hémorragie tumorale (3 %).

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Le profil d'innocuité d'OJEMDA est basé sur les données issues de l'étude clinique FIREFLY-1 (groupes 1 et 2) menée chez 137 patients âgés de 11 mois ou plus présentant un GBG pédiatrique en rechute ou réfractaire, porteurs d'une altération activatrice du gène *BRAF* et traités par OJEMDA (voir la section [14.1 Études cliniques par indication](#)), dont 119 patients (87 %) traités pendant au moins 6 mois, 108 patients (79 %), pendant au moins 1 an, 91 patients (66 %), pendant au moins 18 mois, et 27 patients (20 %), pendant au moins 24 mois. La durée médiane du traitement était de 21 mois (plage de 0,7 à 32,1 mois).

L'âge médian de la population incluse dans l'analyse de l'innocuité était de 9 ans (plage de 11 mois à 24 ans); 3 patients (2 %) étaient âgés de 11 mois à < 2 ans, 92 patients (68 %), de 2 ans à < 12 ans, et 41 patients (30 %), de > 12 ans.

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par OJEMDA en monothérapie dans l'étude FIREFLY-1 (n = 137) sont présentés dans le [Tableau 7](#).

Tableau 7 – Effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients atteints d'un GBG pédiatrique traités par OJEMDA dans l'étude FIREFLY-1 (groupes 1 et 2)

Effet indésirable	OJEMDA N = 137	
	Tous les grades n (%)	Grade 3 et grade 4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie ^a	84 (61)	18 (13)
Éosinophilie	11 (8)	0
Affections gastro-intestinales		
Vomissements	77 (56)	9 (7)
Nausée	51 (37)	0
Constipation	50 (36)	1 (1)
Douleur abdominale ^b	40 (29)	1 (1)
Stomatite ^c	39 (28)	0
Diarrhée ^d	36 (26)	2 (1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	83 (61)	6 (4)
Fièvre	64 (47)	9 (7)
Œdème ^e	46 (34)	0
Infections et infestations		
Infection virale ^f	86 (63)	14 (10)
Infection des voies aériennes supérieures	49 (36)	2 (1)
Périonyxis	41 (30)	2 (1)
Investigations		

Effet indésirable	OJEMDA N = 137	
	Tous les grades n (%)	Grade 3 et grade 4 n (%)
Créatine phosphokinase sanguine augmentée	85 (62)	17 (12)
Hypophosphatémie ^g	76 (55)	2 (1)
Aspartate aminotransférase augmentée	52 (38)	4 (3)
Lactate déshydrogénase sanguine augmentée	52 (38)	0
Poids diminué	35 (26)	2 (1)
Alanine aminotransférase augmentée	34 (25)	8 (6)
Numération de lymphocytes diminuée	23 (17)	1 (1)
Bilirubine sanguine augmentée	20 (15)	1 (1)
Globules blancs diminués	16 (12)	2 (1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Appétit diminué	41 (30)	5 (4)
Hypokaliémie	39 (28)	6 (4)
Hypoalbuminémie	20 (15)	1 (1)
Hyponatrémie	19 (14)	3 (2)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Réduction de la vitesse de croissance ^h	61 (45)	46 (34)
Extrémités douloureuses	28 (20)	1 (1)
Myalgie	22 (16)	0
Arthralgie	19 (14)	0
Affections du système nerveux		
Céphalée	72 (53)	3 (2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash ⁱ	114 (83)	17 (12)

Effet indésirable	OJEMDA N = 137	
	Tous les grades n (%)	Grade 3 et grade 4 n (%)
Changement de couleur des cheveux ou des poils	106 (77)	0
Sécheresse cutanée ^j	65 (47)	0
Dermatite acnéiforme ^k	52 (38)	1 (1)
Prurit	38 (28)	2 (1)
Dyschromie cutanée ^l	30 (22)	0
Alopécie	28 (20)	0
Réaction de photosensibilité	20 (15)	1 (1)
Affections vasculaires		
Hémorragie ^m	55 (40)	3 (2)
Hémorragie intratumorale ⁿ	19 (14)	5* (4)
Bouffée congestive	14 (10)	0

Selon la version 23.1 du Dictionnaire médical des affaires réglementaires (MedDRA) et la version 5.0 des critères CTCAE

a Comprend le terme hémoglobine diminuée.

b Comprend le terme douleur abdominale haute.

c Comprend les termes chéilite, chéilite angulaire, ulcère aphteux, ulcération buccale, ulcération labiale.

d Comprend le terme entérocolite.

e Comprend les termes œdème du visage, œdème périorbitaire, œdème périphérique, gonflement périphérique, œdème de la lèvre, gonflement du visage, gonflement oculaire, œdème vulvaire.

f Comprend les termes infection virale, infection à rhinovirus, infection à entérovirus, infection virale des voies respiratoires supérieures, entérocolite virale, herpès buccal, gastro-entérite virale, grippe, maladie pseudo-grippale, infection par le virus respiratoire syncytial, infection à coronavirus, COVID-19, résultat positif au test de dépistage du SRAS-CoV-2, herpès simplex, infection à virus parainfluenza, infection adénovirale des voies respiratoires supérieures, virémie, infection à adénovirus, conjonctivite virale, infection oculaire virale, infection à métapneumovirus, infection à parvovirus, bronchiolite à virus respiratoire syncytial, infection virale des voies respiratoires, pharyngite virale, rhinite virale, amygdalite virale.

g Comprend le terme phosphore sanguin diminué.

h Comprend les termes retard de croissance, défaut de croissance.

i Comprend les termes rash maculopapuleux, eczéma, rash érythémateux, rash papuleux, rash pustuleux, dermatite, éruption d'origine médicamenteuse, exfoliation cutanée, dermite bulleuse, rash folliculaire, rash maculeux, rash prurigineux, érythème polymorphe, rash vésiculeux.

j Comprend les termes gerçures labiales, lèvres sèches, xérodermie.

k Comprend le terme acné.

l Comprend les termes dépigmentation cutanée, hyperpigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée, nævus mélanocytaire, éphélides.

m Comprend les termes épistaxis, contusion, saignement gingival, hématome, pétéchies, hémorragie gastro-intestinale, hématomé, émission de selles sanglantes, hémorragie gastro-intestinale basse, purpura, hémorragie sous-durale, hémorragie vaginale.

n Comprend les termes hémorragie tumorale, hémorragie d'une tumeur intracrânienne.

* Comprend un événement de grade 5.

8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Tableau 8 – Valeurs anormales des paramètres biologiques par rapport aux valeurs initiales chez $\geq 20\%$ des patients atteints de GBG pédiatrique traités par OJEMDA dans l'étude FIREFLY-1 (groupes 1 et 2)

	OJEMDA (N = 137)	
Résultats anormaux aux examens de laboratoire^a	Tous les grades n/N^b évaluable (%)	Grades 3 et 4 n/N^b évaluable (%)
Hématologie		
Hémoglobine diminuée	127/137 (93)	21/137 (15)
Numération de lymphocytes diminuée	70/133 (53)	4/133 (3)
Numération de leucocytes diminuée	47/137 (34)	2/137 (1)
Hémoglobine augmentée	45/137 (33)	0/137 (0)
Numération de lymphocytes augmentée	43/133 (32)	0/133 (0)
Numération de neutrophiles diminuée	38/137 (28)	9/137 (7)
Numération de plaquettes diminuée	29/137 (21)	1/137 (1)
Biochimie clinique		
Phosphate diminué	59/67 (88)	18/67 (27)
Créatine kinase sanguine augmentée	114/132 (86)	17/132 (13)
Aspartate aminotransférase augmentée	117/136 (86)	3/136 (2)
Lactate déshydrogénase augmentée	100/135 (74)	0/135 (0)
Potassium diminué	75/137 (55)	4/137 (3)
Alanine aminotransférase augmentée	70/137 (51)	8/137 (6)
Bicarbonate/CO ₂ total diminué	50/135 (37)	0/135 (0)
Albumine diminuée	43/137 (31)	0/137 (0)
Glucose diminué	42/137 (31)	0/137 (0)
Bilirubine augmentée	31/137 (23)	1/137 (1)
Créatinine augmentée	30/137 (22)	1/137 (1)

	OJEMDA (N = 137)	
Résultats anormaux aux examens de laboratoire^a	Tous les grades n/N^b évaluable (%)	Grades 3 et 4 n/N^b évaluable (%)
Sodium augmenté	29/137 (21)	3/137 (2)
Sodium diminué	28/137 (20)	2/137 (1)
Rapport international normalisé (RIN) de la prothrombine augmenté	10/49 (20)	0/49 (0)

a Les paramètres biologiques ont été classés selon la version 5.0 des CTCAE, le cas échéant; la diminution du taux de phosphate a été classée selon la version 4.03 des CTCAE.

b Le dénominateur pour chaque paramètre biologique est fondé sur le nombre de patients pour lesquels un résultat d'analyse de laboratoire était disponible avant et après le début du traitement; ce nombre variait de 49 à 137 patients.

9. Interactions médicamenteuses

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

Le tovorafénib est un substrat de l'enzyme métabolique CYP2C8. L'administration concomitante avec des inhibiteurs ou des inducteurs modérés ou puissants du CYP2C8 pourrait modifier l'exposition générale au tovorafénib (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). *In vitro*, le tovorafénib inhibe le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A, et induit le CYP3A, le CYP2C8, le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C9 et le CYP2C19, à des concentrations cliniquement pertinentes. L'exposition aux médicaments métabolisés par ces enzymes peut être modifiée en cas d'administration concomitante avec le tovorafénib. Les données issues de modèles prédisent une diminution $\geq 20\%$ de l'exposition au midazolam (substrat du CYP3A4) (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Des études réalisées *in vitro* indiquent que le tovorafénib inhibe la BCRP, le MATE1, l'OATP1B1 et l'OATP1B3 à des concentrations cliniquement pertinentes.

9.3. Interactions médicament-comportement

L'interaction d'OJEMDA avec des comportements individuels à risque (par exemple, tabagisme, consommation de cannabis et/ou d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4. Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau 9 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom du produit médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C8	<i>In vitro</i>	Le tovorafénib est un substrat du CYP2C8. Les inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C8 devraient augmenter l'exposition au tovorafénib, selon la compréhension mécanistique de son élimination, ce qui pourrait accroître le risque de réactions indésirables liées au tovorafénib.	Éviter l'administration concomitante du tovorafénib et d'un inhibiteur modéré ou puissant du CYP2C8
Inducteurs modérés ou puissants du CYP2C8	<i>In vitro</i>	Le tovorafénib est un substrat du CYP2C8. Les inducteurs modérés ou puissants du CYP2C8 devraient diminuer l'exposition au tovorafénib, selon la compréhension mécanistique de son élimination, ce qui pourrait réduire l'efficacité du tovorafénib.	Éviter l'administration concomitante du tovorafénib et d'un inducteur modéré ou puissant du CYP2C8

Nom du produit médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Substrats du CYP3A	<i>In vitro</i>	Le tovorafénib est un inducteur du CYP3A. L'administration concomitante du tovorafénib devrait diminuer l'exposition à certains substrats du CYP3A, ce qui pourrait réduire leur efficacité. L'administration concomitante du tovorafénib et de contraceptifs hormonaux (substrats du CYP3A) pourrait rendre les contraceptifs hormonaux inefficaces.	Éviter l'administration concomitante du tovorafénib et de certains substrats du CYP3A lorsque de faibles variations de concentration peuvent entraîner de graves échecs thérapeutiques. Si l'administration concomitante est inévitable, surveiller les patients pour repérer un éventuel manque d'efficacité, sauf indication contraire dans la monographie des substrats du CYP3A. Éviter l'administration concomitante de contraceptifs hormonaux et du tovorafénib. Si l'administration concomitante est inévitable, utiliser une méthode contraceptive non hormonale efficace supplémentaire pendant l'administration concomitante et durant les 28 jours suivant l'arrêt du tovorafénib.

Approches fondées sur des modèles

Substrats du CYP3A : La C_{max} et l'ASC à l'état d'équilibre du midazolam (substrat du CYP3A4) devraient diminuer d'au moins 20 % après l'administration concomitante avec le tovorafénib.

Études *in vitro*

Enzymes du CYP450 : Le tovorafénib inhibe le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A, mais n'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2B6 ni le CYP2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes. Le tovorafénib induit le CYP3A, le CYP2C8, le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C9 et le CYP2C19 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Systèmes de transporteurs : Le tovorafénib n'est pas un substrat de la BCRP, de la glycoprotéine P (P-gp), de l'OATP1B1 ni de l'OATP1B3. Le tovorafénib n'a pas été évalué comme substrat de l'OAT1, de l'OAT3, du MATE1, du MATE2-K et de l'OCT2. Le tovorafénib inhibe la BCRP, le MATE1, l'OATP1B1 et l'OATP1B3 à des concentrations cliniquement pertinentes.

9.5. Interactions médicament-aliment

L'administration concomitante des comprimés avec un repas riche en lipides (environ 859 calories au total, dont 54 % de matières grasses) a retardé d'environ 3 heures l'atteinte de la concentration

plasmatique maximale du tovorafénib comparativement à la prise des comprimés à jeun, sans toutefois entraîner de modification cliniquement significative de l'exposition au tovorafénib (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

OJEMDA peut être pris avec ou sans aliments.

9.6. Interactions médicament- plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les résultats des examens de laboratoire n'ont pas été établies.

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

Le tovorafénib est un inhibiteur des protéines kinases RAF de type II ciblant les kinases mutantes BRAF V600E, les kinases BRAF de type sauvage et les kinases CRAF de type sauvage (avec des concentrations inhibitrices médianes $[IC_{50}]$ *in vitro* de 7,1, 10,1 et 0,7 nM, respectivement), ainsi que les protéines de fusion BRAF.

Le tovorafénib a démontré une activité antitumorale dans des cellules en culture et dans des modèles de tumeurs xénogreffées portant les mutations V600E et V600D du gène *BRAF*. Le tovorafénib a également démontré une activité antitumorale dans des cellules en culture et dans des modèles de tumeurs xénogreffées avec fusion de BRAF, en supprimant l'activation de la voie des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK).

10.2. Pharmacodynamie

Relation exposition-réponse

L'exposition au tovorafénib est associée à une réduction des scores Z de la taille en fonction de l'âge chez les enfants. Le risque de taille réduite en fonction de l'âge persiste pendant le traitement par le tovorafénib.

Une exposition plus élevée au tovorafénib est associée à un risque accru d'éruption cutanée, d'élévation des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) et d'élévation de la créatine phosphokinase.

La relation exposition-réponse pour le taux de réponse global selon les critères RAPNO-LGG (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*, ou évaluation de la réponse en neuro-oncologie pédiatrique pour les gliomes de bas grade) et RANO-LGG (*Response Assessment in Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*, ou évaluation de la réponse en neuro-oncologie pour les gliomes de bas grade) n'était pas cliniquement significative dans la plage de doses de 290 à 476 mg/m² (0,76 à 1,25 fois la dose recommandée).

Électrophysiologie cardiaque

À la dose de tovorafénib recommandée de 380 mg/m² par voie orale une fois par semaine (sans dépasser 600 mg), aucune augmentation moyenne de l'intervalle QT > 20 millisecondes n'a été observée.

10.3. Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du tovorafénib sont présentés sous forme de moyennes (CV en %) sauf indication contraire. La concentration maximale ($C_{\max}$) de tovorafénib à l'état d'équilibre est de 6,8 µg/mL (23 %), et l'aire sous la courbe (ASC) concentration-temps est de 500 µg*h/mL (32 %). Le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre du tovorafénib est de 12 jours (33 %). L'exposition au tovorafénib augmente de manière proportionnelle à la dose. Aucune accumulation cliniquement significative du tovorafénib n'est observée lors d'une administration une fois par semaine.

Tableau 10 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du tovorafénib chez les patients atteints d'un GBG pédiatrique

	$C_{\max}$, état d'équilibre (µg/mL) (N = 142)	ASC _{état d'équilibre} (µg × h/mL)	CL/F (L/h/m ²)	Vc/F (L/m ²)
Moyenne géométrique après doses multiples	6,8	500	0,75	60,6

$C_{\max}$, état d'équilibre : concentration plasmatique maximale observée à l'état d'équilibre; ASC_{état d'équilibre} : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps à l'état d'équilibre durant un intervalle posologique; CL/F : clairance orale apparente normalisée en fonction de la surface corporelle; Vc/F : volume central apparent de distribution normalisé en fonction de la surface corporelle

Absorption : Le temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale ($T_{\max}$) du tovorafénib est de 3 heures, après une dose unique sous forme de comprimés ou de suspension orale.

Effet des aliments

Aucune différence cliniquement significative sur le plan de la $C_{\max}$ et de l'ASC du tovorafénib n'a été observée après l'administration de comprimés avec un repas riche en lipides, comparativement à la prise des comprimés à jeun, mais le $T_{\max}$ a été allongé d'environ 3 heures comparativement à la prise des comprimés à jeun.

Distribution : Le volume de distribution apparent du tovorafénib est de 60,6 L/m² (23 %). Le tovorafénib se lie à 97,5 % aux protéines plasmatiques humaines *in vitro*.

Métabolisme : Le tovorafénib est principalement métabolisé par l'aldéhyde oxydase et le CYP2C8 *in vitro*. Le CYP3A, le CYP2C9 et le CYP2C19 métabolisent le tovorafénib dans une moindre mesure.

Élimination : La demi-vie terminale du tovorafénib est d'environ 56 heures (33 %) et la clairance apparente est de 0,75 L/h/m² (32 %). Après une dose orale unique de tovorafénib radiomarqué, 65 % de la dose totale radiomarquée a été retrouvée dans les fèces (dont 8,6 % sous forme inchangée) et 27 % de la dose a été retrouvée dans l'urine (dont 0,2 % sous forme inchangée).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents** : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée en fonction de l'âge (plage de 1 à 94 ans) avec le tovorafénib. La C_{max} et l'ASC chez les enfants et les adolescents âgés de 11 mois à 17 ans se situaient dans la plage des valeurs observées chez les adultes recevant la même dose en fonction de la surface corporelle.
- **Sexe** : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée quant à la pharmacocinétique du tovorafénib en fonction du sexe.
- **Origine ethnique** : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée en fonction de la race avec le tovorafénib. Une analyse pharmacocinétique de population n'a pas fait ressortir de différences cliniquement pertinentes en fonction de la race (blanche, noire, asiatique) pour ce qui est de la pharmacocinétique du tovorafénib.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine $\leq$ limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [ASAT] $>$ LSN ou bilirubine > 1 à $1,5 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT). Le tovorafénib n'a pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine $> 1,5$ à $3 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT) ou grave (bilirubine totale $> 3 \times$ LSN, quel que soit le taux d'ASAT).
- **Insuffisance rénale** : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée ($DFGe \geq 30$ mL/min/1,73 m², calculé selon la formule de Schwartz ou la formule MDRD). Le tovorafénib n'a pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ($DFGe < 30$ mL/min/1,73 m²).

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Garder hors de la portée des enfants. Conserver à température ambiante (de 15 à 30 °C). Tout produit pharmaceutique inutilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Comprimés : Délivrer le produit dans son emballage d'origine. Les comprimés ne doivent être retirés des plaquettes alvéolées qu'au moment de leur utilisation.

Poudre : La suspension doit être utilisée dans les 15 minutes suivant sa reconstitution.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

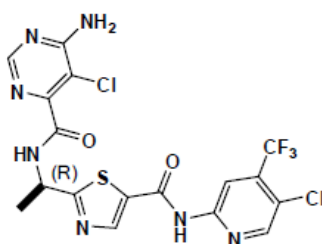
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : tovorafénib

Nom chimique : 6-amino-5-chloro-N-[(1R)-1-[5-[[[5chloro-4-(trifluorométhyl)-2-pyridinyl]amino]carbonyl]-2-thiazolyl]éthyl]-4-pyrimidinecarboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{12}Cl_2F_3N_7O_2S$, 506,29 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le tovorafénib est un inhibiteur de kinases, sous forme de poudre blanche à blanchâtre. La solubilité du tovorafénib à 37 °C est ≤ 3 microgrammes/mL à un pH de 1,2 à 8 en milieu aqueux.

14. Études cliniques

14.1. Études cliniques par indication

Gliome de bas grade pédiatrique

Tableau 9 – Résumé des données démographiques des patients dans l'étude clinique pivot portant sur le GBG pédiatrique en rechute ou en progression après un ou plusieurs traitements à action générale antérieurs

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
FIREFLY-1	Étude multicentrique de phase II ouverte, à plusieurs groupes et non contrôlée, menée chez des patients atteints d'un GBG pédiatrique en	420 mg/m ² par voie orale une fois par semaine (plage* : 290 à 476 mg/m ²) en fonction de la surface corporelle, à raison d'une dose maximale de	Groupe 1 : 77 Groupe 2 : 60	Groupe 1 : médiane de 8 ans (2–21) Groupe 2 : médiane de 9,5 ans (11 mois–24 ans)	Groupe 1 : masculin, 52 %; féminin, 48 % Groupe 2 : masculin, 55 %;

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
	rechute ou en progression présentant une altération activatrice du gène <i>BRAF</i> , et ayant déjà reçu au moins un traitement à action générale	600 mg, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'un effet toxique inacceptable			féminin, 45 %

Abréviations : GBG = gliome de bas grade

* Plage des doses réellement administrées découlant de la dose maximale, des tranches de surface corporelle et de l'arrondissement des doses.

L'efficacité d'OJEMDA a été évaluée dans le groupe 1 de l'étude FIREFLY-1. La présence d'une altération admissible du gène *BRAF* a été confirmée par une analyse de laboratoire locale. Les patients devaient également avoir au moins une lésion mesurable selon les critères RANO-HGG (*Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma* ou évaluation de la réponse en neuro-oncologie pour les gliomes de haut grade). Tous les patients avaient reçu au moins un schéma de traitement à action générale antérieur et présentaient une progression de la maladie documentée à la radiographie. Les patients dont les tumeurs comportaient une ou plusieurs altérations moléculaires activatrices supplémentaires (par exemple, mutations d'*IDH1/2*, mutations de *FGFR*) ou ceux ayant un diagnostic connu ou soupçonné de neurofibromatose de type 1 (NF1) ont été exclus de l'étude.

Les patients ont reçu OJEMDA à raison d'environ 420 mg/m² par voie orale une fois par semaine (plage de 290 à 476 mg/m²) en fonction de la surface corporelle, à raison d'une dose maximale de 600 mg, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'un effet toxique inacceptable. Bien que les doses d'OJEMDA administrées dans l'étude FIREFLY-1 (groupe 1) aient été comprises entre 290 et 476 mg/m², la dose recommandée d'OJEMDA est de 380 mg/m² par voie orale une fois par semaine, car cette dose a été établie comme étant sûre et efficace pour le traitement des patients âgés de 6 mois ou plus atteints d'un GBG pédiatrique en rechute ou réfractaire présentant une fusion ou un réarrangement du gène *BRAF*, ou une mutation V600 du gène *BRAF* (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 12 semaines.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse global (TRG), défini comme la proportion de patients présentant une réponse complète (RC), une réponse partielle (RP) ou une réponse minimale (RM), selon l'évaluation par un comité indépendant en fonction des critères RAPNO-LGG (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*, ou évaluation de la réponse en neuro-oncologie pédiatrique pour les gliomes de bas grade). Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient la durée de la réponse, le temps écoulé avant l'apparition d'une réponse et le taux de réponse global évalué par un comité indépendant selon les critères RANO-LGG et RANO-HGG.

La population de l'analyse de l'efficacité comprenait 76 patients du groupe 1 présentant une maladie mesurable au départ et ayant reçu un traitement par OJEMDA. Au total, 61 % des patients étaient de race blanche et 93 % présentaient un indice fonctionnel de Karnofsky/Lansky compris entre 80 et 100.

Les patients avaient reçu une médiane de 3 schémas à action générale antérieurs (plage de 1 à 9); 22 %, 26 %, 21 % et 30 % avaient reçu respectivement 1, 2, 3 et plus de 3 schémas à action générale antérieurs. Quarante-six (46) patients (60 %) avaient reçu un traitement antérieur par inhibiteur de la voie des MAP kinases. Les sièges tumoraux les plus fréquents étaient la voie optique (51 %), les structures médianes profondes (12 %), le tronc cérébral (8 %), le cervelet (7 %) et l'hémisphère cérébral (5 %). Cinquante-six (56) patients (73 %) présentaient une fusion *KIAA1549:BRAF*, 13 patients (17 %) présentaient une mutation V600E et 8 patients (10 %) présentaient une altération du gène *BRAF* classée dans la catégorie « autre », notamment une duplication ou un réarrangement du gène *BRAF*.

La durée médiane du traitement a été de 23,7 mois (plage de 0,7 à 32,1 mois).

Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au [Tableau](#) .

Tableau 10 – Résultats relatifs à l'efficacité d'après l'évaluation par un comité indépendant fondée sur les critères RAPNO-LGG dans l'étude FIREFLY-1 (groupe 1)

Critère d'évaluation de l'efficacité	OJEMDA N = 76*
Taux de réponse global	
TRG (RC + RP + RM), IC à 95 % ^a	52,6 % (40,8; 64,2)
Réponse complète (RC), n (%)	0 (0)
Réponse partielle (RP), n (%)	29 (38,2)
Réponse minimale (RM), n (%)	11 (14,5)
Durée de la réponse (DR)	N = 40
Médiane (IC à 95 %) ^b , mois	18,0 (12,0; 22,8)
Taux de DR à 12 mois ^b	65,0 %
Taux de DR à 24 mois ^b	25,6 %

Abréviations : IC = intervalle de confiance; RAPNO-LGG = *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma* (évaluation de la réponse en neuro-oncologie pédiatrique pour les gliomes de bas grade)

* Au moins une lésion mesurable selon les critères d'imagerie pertinents au départ, d'après les critères RAPNO-LGG.

^a Basé sur l'intervalle de confiance exact de Clopper-Pearson.

^b Basé sur l'estimation de Kaplan-Meier.

Selon les critères RAPNO-LGG, parmi les répondeurs, le temps médian écoulé avant l'apparition d'une réponse était de 5,4 mois (plage de 1,6 à 17,5 mois). Selon des analyses exploratoires de sous-groupes, le TRG était de 53,1 % (IC à 95 % : 40,2; 65,7) chez les patients présentant une fusion ou un réarrangement du gène *BRAF* (n = 64) et de 50,0 % (IC à 95 % : 21,1; 78,9) chez les patients présentant une mutation V600E du gène *BRAF* (n = 12). Le TRG était de 51,1 % (IC à 95 % : 35,8; 66,3) chez les patients ayant reçu un traitement antérieur ciblant la voie MAPK (n = 45) et de 54,8 % (IC à 95 % : 36,0; 72,7) chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur ciblant la voie MAPK (n = 31).

Selon les critères RANO-LGG (N = 76), le TRG était de 53,9 % (IC à 95 % : 42,1; 65,5). Aucun patient n'a présenté une RC, 30,3 % ont présenté une RP et 23,7 %, une RM.

Selon les critères RANO-HGG (N = 69), le TRG était de 71,0 % (IC à 95 % : 58,9; 81,3), dont 23,2 % de RC et 47,8 % de RP. Toutefois, les réponses évaluées selon les critères RANO-HGG étaient fondées sur des lésions rehaussées en T1 et doivent être interprétées avec prudence.

Conformément au protocole, un congé thérapeutique facultatif était autorisé. Durant cette période, les patients pouvaient reprendre le traitement par OJEMDA en cas de progression clinique ou radiographique de la maladie. Dans le groupe 1, 33 patients (43 %) ont été en congé thérapeutique

après avoir terminé 26 cycles de traitement (24 mois de traitement), et 11 patients (14 %) recevaient toujours le traitement à la date limite de collecte des données.

15. Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16. Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Au cours d'études de toxicologie à doses répétées chez le rat d'une durée allant jusqu'à 3 mois, le tovorafénib a notamment entraîné une atrophie persistante des cellules folliculaires de la glande thyroïde chez les rats mâles et femelles à des doses ≥ 150 mg/kg administrées tous les deux jours (soit environ 0,3 et 0,7 fois l'exposition humaine à la dose recommandée selon l'ASC chez les mâles et les femelles, respectivement). Au cours d'études de toxicologie à doses répétées chez le singe d'une durée allant jusqu'à 3 mois, le tovorafénib a notamment entraîné une augmentation réversible du rapport entre les cellules myéloïdes et érythroïdes dans la moelle osseuse sternale des singes mâles et femelles à des doses ≥ 3 mg/kg administrées tous les deux jours (soit environ 0,3 et 0,2 fois l'exposition humaine à la dose recommandée selon l'ASC chez les mâles et les femelles, respectivement).

Cancérogénicité

Le tovorafénib n'a pas été cancérogène au cours d'une étude de 26 semaines (ou 6 mois) menée chez des souris transgéniques rasH2 après l'administration par voie orale de doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour, produisant des expositions correspondant à environ 0,6 fois l'exposition humaine (ASC) à la dose recommandée chez l'humain.

Génotoxicité

Le tovorafénib n'a pas été mutagène lors du test de mutation bactérienne inverse *in vitro* (test d'Ames). Le tovorafénib n'a pas été génotoxique dans des lymphocytes humains cultivés sans activation métabolique. Le tovorafénib a induit des aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains cultivés avec activation métabolique à une concentration unique *in vitro*. Le tovorafénib n'a pas été génotoxique lors d'un test *in vivo* de micronoyau sur cellules de moelle osseuse de rat.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez la rate, le tovorafénib a réduit le nombre de gestations, de corps jaunes et d'embryons vivants, tout en augmentant les pertes post-implantation à des doses aussi faibles que 37,5 mg/kg/jour (soit environ 0,8 fois l'exposition humaine à la dose recommandée, basée sur l'ASC).

Au cours d'études de toxicologie à doses répétées chez le rat d'une durée allant jusqu'à 3 mois, les observations liées au tovorafénib chez les rates comprenaient : un épaissement réversible de la muqueuse vaginale, une augmentation de la taille et/ou du nombre de corps hémorragiques et des hémorragies, ainsi que des follicules kystiques non réversibles, une diminution des corps jaunes et une hyperplasie des cellules interstitielles dans les ovaires à des doses ≥ 50 mg/kg tous les deux jours (soit environ 0,4 fois l'exposition humaine à la dose recommandée, basée sur l'ASC). Chez les rats mâles, le tovorafénib a réduit le poids de l'épididyme et des testicules, ce qui correspond à une dégénérescence/atrophie tubulaire réversible des testicules et une diminution de la numération des spermatozoïdes dans l'épididyme à des doses ≥ 50 mg/kg tous les deux jours (soit environ 0,3 fois l'exposition humaine à la dose recommandée, basée sur l'ASC).

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **OJEMDA**^{MC}

Comprimés de tovorafénib

Tovorafénib pour suspension orale

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **OJEMDA**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**OJEMDA**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert **OJEMDA** :

Pour l'indication ci-dessous, **OJEMDA** a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit peut être vendu et acheté au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le produit agit bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- **OJEMDA** est utilisé chez les patients âgés de 6 mois ou plus pour traiter un type de tumeur cérébrale appelée gliome de bas grade pédiatrique. Le gliome :
 - doit déjà avoir été traité par au moins un autre traitement, et
 - est réapparu après un traitement antérieur ou n'a pas répondu à celui-ci.

OJEMDA doit uniquement être utilisé chez les personnes dont la tumeur présente une certaine modification dans un gène appelé « *BRAF* ». Avant de prendre **OJEMDA**, votre tumeur devra être soumise à un test visant à détecter cette modification.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent être prometteurs sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les produits existants.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs observations à Santé Canada.

Comment fonctionne OJEMDA :

OJEMDA cible les tumeurs au cerveau. Il agit en bloquant certaines protéines responsables de la multiplication des cellules cancéreuses. Cela aide à ralentir ou à arrêter la croissance de la tumeur.

Les ingrédients d'OJEMDA sont :

Ingrédient médicamenteux : tovorafénib

Ingrédients non médicamenteux :

Pour les comprimés : copovidone, dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et enrobage orange (hypromellose, polyéthylène glycol 8000, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer orange).

Pour la poudre : arôme artificiel de fraise, dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, maltodextrine, mannitol, cellulose microcristalline, siméthicone, laurylsulfate de sodium et sucralose.

OJEMDA se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 100 mg

Poudre : 25 mg/mL

N'utilisez pas OJEMDA dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au tovorafénib;
- vous êtes allergique à l'un des autres ingrédients d'OJEMDA ou à l'un des composants du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser OJEMDA, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de saignement;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de peau;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes au foie.

Autres mises en garde :

Hémorragie (problèmes de saignement graves, y compris saignements tumoraux) : OJEMDA peut provoquer de graves problèmes de saignement. Cela comprend des saignements dans le cerveau. Votre professionnel de la santé surveillera l'apparition de tout signe de saignement.

Problèmes au foie : OJEMDA peut causer des problèmes au foie. Des analyses sanguines seront effectuées avant le début du traitement par OJEMDA et pendant celui-ci. Ces analyses permettront à votre professionnel de la santé d'évaluer le fonctionnement de votre foie.

Problèmes de peau, y compris photosensibilité : OJEMDA peut causer des problèmes de peau, comme des éruptions cutanées et de l'acné. Votre professionnel de la santé examinera votre peau pendant le traitement. OJEMDA peut également rendre votre peau plus sensible à la lumière (photosensibilité). Utilisez un écran solaire (FPS 50 ou plus) et portez des lunettes de soleil et des vêtements de protection pendant le traitement par OJEMDA.

Ralentissement de la croissance : OJEMDA peut ralentir la croissance des enfants. Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre croissance ou celle de votre enfant pendant le traitement par OJEMDA. La croissance peut reprendre après l'interruption ou l'arrêt du traitement. Consultez

votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements dans votre croissance ou celle de votre enfant.

Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard » ci-après pour obtenir plus d'information sur ces effets secondaires et d'autres effets secondaires graves.

Grossesse et allaitement :

Patientes de sexe féminin :

- Si vous êtes enceinte, pouvez le devenir ou pensez l'être, il y a des mises en garde particulières dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas prendre OJEMDA si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. OJEMDA pourrait nuire à votre bébé à naître.
- Si vous pouvez devenir enceinte :
 - Votre professionnel de la santé s'assurera que vous n'êtes pas enceinte avant que vous commenciez à prendre OJEMDA.
 - Utilisez une méthode de contraception efficace pendant la prise d'OJEMDA et pendant les 28 jours qui suivront l'arrêt du traitement. Vous devrez utiliser une méthode de contraception non hormonale, comme des condoms. Si vous utilisez une méthode de contraception hormonale, vous devrez également utiliser une méthode de contraception non hormonale. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les méthodes de contraception efficaces.
 - Si vous devenez enceinte ou pensez l'être pendant votre traitement par OJEMDA, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas allaiter votre enfant pendant que vous prenez OJEMDA et pendant les 2 semaines qui suivront l'arrêt du traitement.

Patients de sexe masculin :

- Pendant votre traitement par OJEMDA, utilisez un condom chaque fois que vous avez des relations sexuelles avec une femme qui est enceinte, qui pourrait l'être ou qui pourrait le devenir. Continuez d'utiliser des condoms pendant les 2 semaines suivant votre dernière dose.
- Si votre partenaire sexuelle devient enceinte ou pense l'être pendant votre traitement par OJEMDA, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Fertilité :

- Le traitement par OJEMDA peut affecter votre capacité à procréer. Si vous avez des questions à ce sujet, consultez votre professionnel de la santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : OJEMDA peut causer de la fatigue. Si vous vous sentez fatigué pendant le traitement par OJEMDA, vous ne devez pas conduire, utiliser de la machinerie ni effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec OJEMDA :

- Le gemfibrozil, un médicament utilisé pour traiter un taux élevé de cholestérol
- Le méthotrexate, un médicament utilisé pour traiter divers cancers, l'arthrite et les problèmes de peau
- Les médicaments utilisés pour traiter divers cancers, comme le topotécan et l'irinotécan

- Les méthodes de contraception hormonale
- Le clopidogrel, un médicament utilisé pour prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux
- Le déférasirox, un médicament utilisé pour réguler le taux de fer dans le sang
- Le tériflunomide, un médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques, une maladie qui touche le cerveau et la moelle épinière
- La rifampine, un médicament utilisé pour traiter la tuberculose, une maladie causée par une bactérie qui touche les poumons
- La phénytoïne, un médicament utilisé pour traiter les crises convulsives

Comment utiliser OJEMDA :

- Votre professionnel de la santé vous prescrira, à vous ou à votre enfant, des comprimés OJEMDA ou OJEMDA pour suspension orale.
- Prenez OJEMDA exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez prendre OJEMDA avec ou sans nourriture.
- Pour les comprimés OJEMDA : Avalez les comprimés entiers avec de l'eau. Vous ne devez ni mâcher, ni couper, ni broyer les comprimés.
- OJEMDA pour suspension orale :
 - OJEMDA en poudre pour suspension orale doit être reconstitué/préparé avant son utilisation pour obtenir une suspension orale.
 - La suspension doit être utilisée dans les 15 minutes suivant sa reconstitution.
 - Consultez le mode d'emploi pour savoir comment préparer, mesurer et prendre ou administrer une dose d'OJEMDA pour suspension orale. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient à prendre une fois par semaine.

Votre professionnel de la santé pourrait réduire votre dose, interrompre votre traitement pendant un certain temps ou recommander l'arrêt définitif du traitement. Cette situation pourrait se produire :

- si vous présentez des effets secondaires graves ou incommodes, ou
- si votre maladie s'aggrave.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez utilisé trop d'OJEMDA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose hebdomadaire d'OJEMDA et que vous vous en rendez compte :

- **3 jours plus tard ou moins :** Prenez la dose oubliée dès que vous y pensez. Prenez la prochaine dose d'OJEMDA le jour prévu

- **Plus de 3 jours plus tard** : Sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose d'OJEMDA le jour prévu.

Si vous vomissez immédiatement après avoir pris OJEMDA, vous devez prendre une autre dose. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'OJEMDA :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous utilisez OJEMDA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Malaise (vomissements), mal de cœur (nausées)
- Constipation
- Perte d'appétit
- Diarrhée
- Peau sèche ou qui démange
- Fièvre
- Symptômes du rhume (irritation de la gorge, nez qui coule)
- Changements capillaires (couleur, texture et perte de cheveux)
- Céphalée
- Douleur articulaire
- Douleur musculaire
- Infection du lit de l'ongle
- Infection du nez ou de la gorge
- Douleur dans les jambes ou les bras
- Rougeur de la peau (bouffées de chaleur)
- Changement de couleur de la peau
- Douleur dans la bouche, rougeur et enflure dans la bouche
- Mal de ventre
- Enflure
- Fatigue
- Perte de poids

OJEMDA peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de santé vous prescrira des analyses sanguines pendant votre traitement. Celles-ci lui permettront de déterminer l'effet d'OJEMDA sur votre sang et votre foie.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Problèmes sanguins (diminution ou augmentation du nombre de globules blancs et/ou rouges ou de plaquettes) : sensation de fatigue ou de faiblesse, peau pâle, ecchymoses (« bleus ») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, infections fréquentes ou récurrentes, tendance à tomber facilement malade, fièvre, frissons, battements cardiaques irréguliers, essoufflement, démangeaisons de la peau ou urticaire, symptômes semblables à ceux de l'asthme (respiration sifflante, toux), congestion nasale, diarrhée, fièvre, enflure, faiblesse musculaire.		X	
Hémorragie (problèmes de saignement graves, y compris de saignement de la tumeur) : picotements soudains, faiblesse, engourdissement ou maux de tête soudains et intenses, nausées ou vomissements, convulsions, confusion, perte de connaissance, effondrement physique soudain, sensation de déséquilibre, étourdissements ou difficultés à parler.			X
Problèmes au foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement dans la partie supérieure droite de l'abdomen, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle,		X	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
perte d'appétit inexpliquée, urine foncée, selles pâles, fatigue, confusion, perte de connaissance, démangeaisons sans éruption cutanée.			
Vomissements graves	X		
Problèmes de peau, y compris photosensibilité (sensibilité à la lumière du soleil) : sensation de brûlure, démangeaisons ou picotements de la peau après une exposition au soleil, apparition de plaques rouges ou de cloques, sensibilité accrue au soleil ou changements inhabituels de la pigmentation des zones exposées, éruption cutanée.	X		
Ralentissement de la croissance : croissance lente, croissance retardée.		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver à température ambiante (de 15 à 30 °C). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur OJEMDA :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant (www.ipsen.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-215-2288.

Le présent feuillet a été rédigé par Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.

Date d'approbation : 2026-07-13

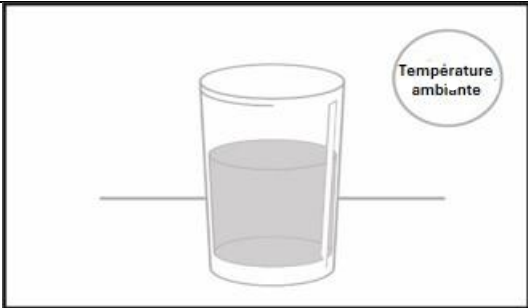
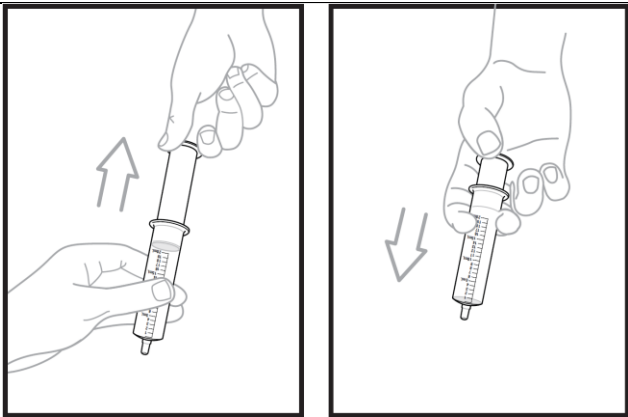
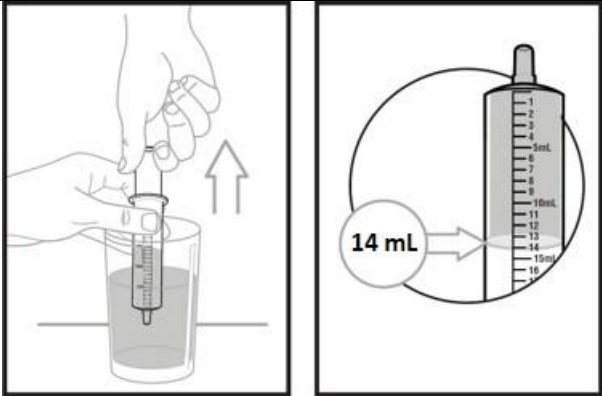
MODE D'EMPLOI : OJEMDA pour suspension orale

Lisez attentivement ce mode d'emploi.

Votre professionnel de la santé vous montrera comment préparer, mesurer et prendre ou administrer correctement une dose d'OJEMDA pour suspension orale. Utilisez toujours OJEMDA pour suspension orale exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions.

- Vous recevrez OJEMDA pour suspension orale dans une boîte contenant un flacon de poudre, une seringue pour administration orale de 20 mL et un adaptateur pour le flacon. Contactez votre professionnel de la santé si un ou plusieurs de ces éléments sont manquants. Chaque flacon est à usage unique.
- Le flacon est en verre. N'utilisez pas le flacon s'il est brisé ou endommagé. N'utilisez pas OJEMDA si le sceau de sécurité sous le capuchon est brisé ou manquant. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir un nouveau flacon.
- N'utilisez pas OJEMDA après la date de péremption indiquée après les lettres « EXP » figurant sur le flacon et la boîte. Communiquez avec votre professionnel de la santé si la date de péremption est dépassée.

Préparez le matériel suivant :	
Ce que la boîte d'OJEMDA pour suspension orale contient :	Ce que la boîte ne contient pas :
 Flacon avec capuchon Adaptateur pour le flacon Seringue pour administration orale de 20 mL Piston Corps Embout	• 1 gobelet vide propre • Eau à la température ambiante • Seringue ENFIT et adaptateur ENFIT (si la suspension orale OJEMDA est prise ou administrée au moyen d'une sonde d'alimentation)
• Utilisez toujours la seringue pour administration orale fournie pour mesurer la dose. • La seringue pour administration orale de 20 mL est graduée pour vous aider à mesurer correctement la dose. Elle est graduée en millilitres (mL). • Ajoutez exactement 14 mL d'eau à la température ambiante dans le flacon pour préparer la suspension orale OJEMDA. Seuls 12 mL seront pris ou administrés à partir de chaque flacon préparé. • Chaque dose doit être administrée dans les 15 minutes suivant la préparation du médicament. Remarque : Vous devrez peut-être préparer 2 flacons pour administrer la dose de suspension orale OJEMDA. Si 2 flacons sont nécessaires : ▪ ajoutez toujours exactement 14 mL d'eau à la température ambiante dans chaque flacon; ▪ préparez et prenez ou administrez la dose contenue dans le premier flacon. Répétez les mêmes étapes pour préparer et prendre ou administrer la dose contenue dans le deuxième flacon. • Prenez ou administrez la suspension orale OJEMDA par voie orale au moyen de la seringue pour	

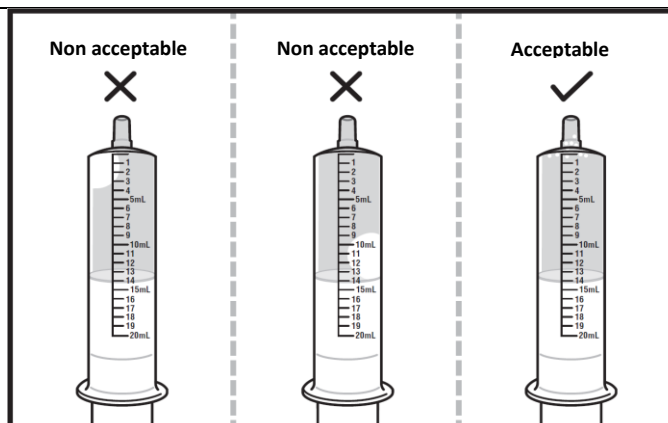
administration orale de 20 mL ou dans une sonde d'alimentation ayant un calibre minimal de 12 unités Charrière au moyen d'une seringue ENFIT. - Si vous prenez ou administrez la suspension orale OJEMDA par la bouche, suivez les étapes 1 à 19 de la section A. - Si vous prenez ou administrez la suspension orale OJEMDA par sonde d'alimentation, suivez les étapes 20 à 25 de la section B.	
Section A : Préparer, mesurer et prendre ou administrer correctement une dose de la suspension orale OJEMDA	
Étape 1 : Lavez-vous et séchez-vous les mains avant de préparer, de mesurer et de prendre ou d'administrer une dose d'OJEMDA.	
Étape 2 : Placez votre matériel sur une surface de travail propre et plane.	
Étape 3 : Remplissez un gobelet à moitié avec de l'eau à température ambiante. N'utilisez pas d'eau froide.	
Étape 4 : Retirez l'air de la seringue pour administration orale. Tirez le piston au maximum vers le haut dans la seringue, puis repoussez-le vers le bas dans la seringue jusqu'à qu'il soit complètement enfoncé. Cela aidera à éliminer tout l'air de la seringue.	
Étape 5 : Placez l'embout de la seringue pour administration orale dans l'eau. Tirez sur le piston pour aspirer de l'eau dans la seringue jusqu'à la marque de 14 mL. Remarque : Ajoutez exactement 14 mL d'eau dans le flacon contenant la poudre.	

Étape 6 : Retirez la seringue pour administration orale du gobelet. Tournez l'embout de la seringue vers le haut et vérifiez s'il y a des bulles d'air.

Si vous voyez de grosses bulles d'air dans la seringue, rejetez l'eau dans le gobelet, puis tirez à nouveau sur le piston pour aspirer l'eau jusqu'à la marque de **14 mL**.

Répétez l'étape 6 jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de grosses bulles d'air. Les petites bulles d'air ne posent pas de problème.

Mettez la seringue de côté.



Étape 7 : Ouvrez le flacon contenant la poudre en appuyant fermement sur le capuchon et en le tournant vers la gauche (dans le sens inverse des aiguilles d'une montre).

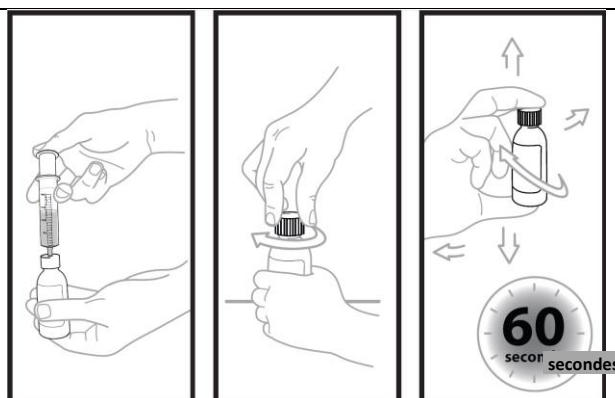
- **Ne jetez pas** le capuchon.
- Retirez le sceau de sécurité.

N'utilisez pas le flacon contenant la poudre si le sceau de sécurité sous le capuchon est brisé ou manquant. Appelez votre professionnel de la santé si le sceau de sécurité est brisé.



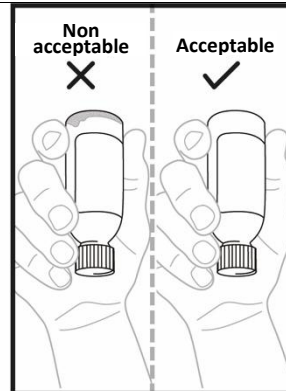
Étape 8 : Insérez l'embout de la seringue pour administration orale dans l'ouverture du flacon. Appuyez sur le piston et injectez les 14 mL d'eau dans le flacon.

- Retirez l'embout de la seringue vide du flacon et mettez la seringue de côté.
- Remettez immédiatement le capuchon sur le flacon en appuyant dessus tout en le tournant vers la droite (dans le sens des aiguilles d'une montre).
- Agitez bien le flacon pendant 60 secondes dans toutes les directions.



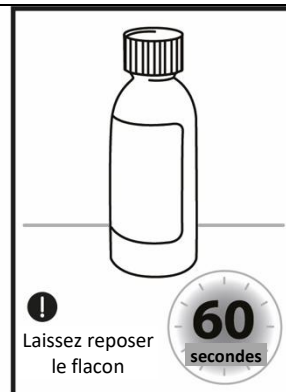
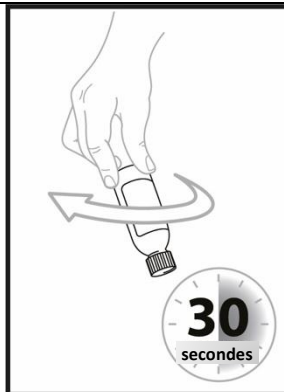
Étape 9 : Retournez le flacon pour vérifier s'il reste de la poudre collée à l'intérieur.

- Si vous voyez encore de la poudre dans le flacon, continuez à agiter le flacon pendant 15 secondes supplémentaires jusqu'à ce que vous ne voyiez plus de poudre à l'intérieur.
- **N'agitez pas le flacon pendant plus de 2 minutes au total.**
- Vérifiez le flacon pour vous assurer qu'il ne reste plus de poudre visible.
- Si vous voyez encore de la poudre dans le flacon, contactez votre professionnel de la santé et demandez un nouveau flacon.

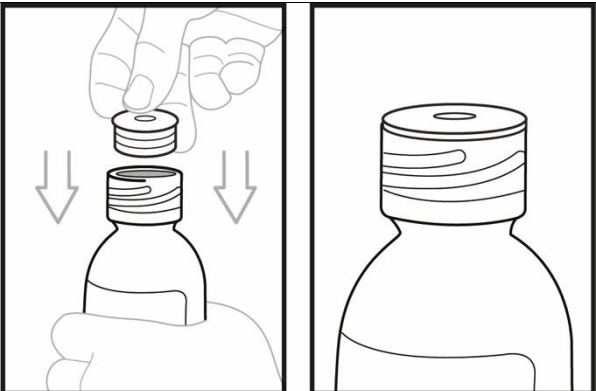
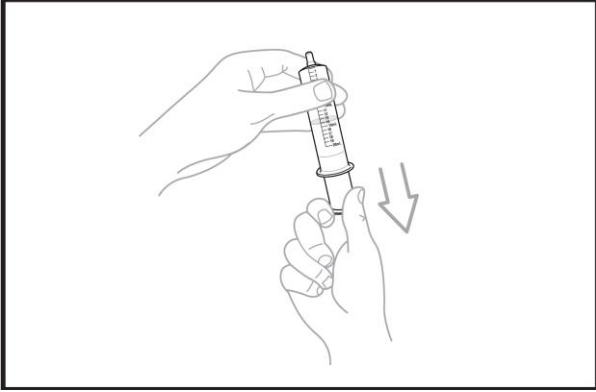
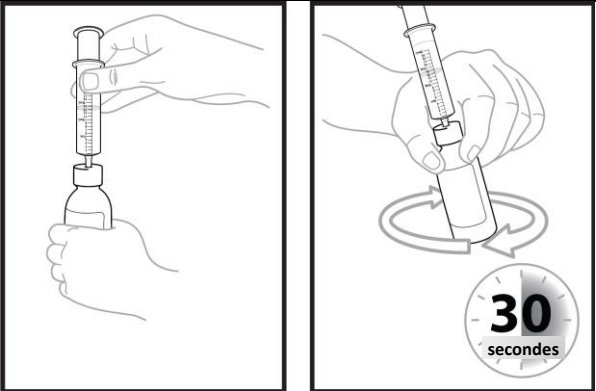


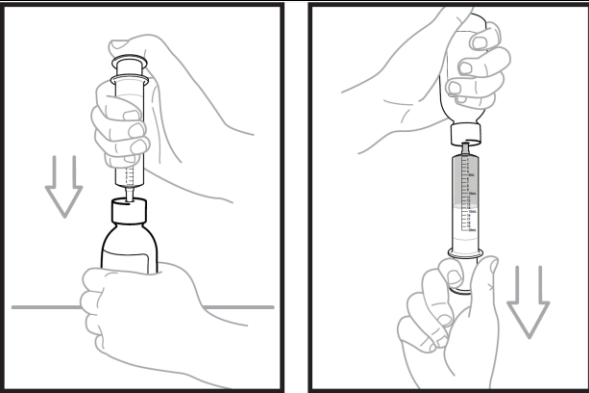
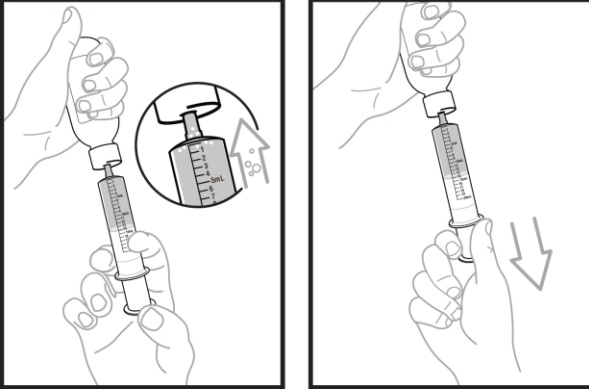
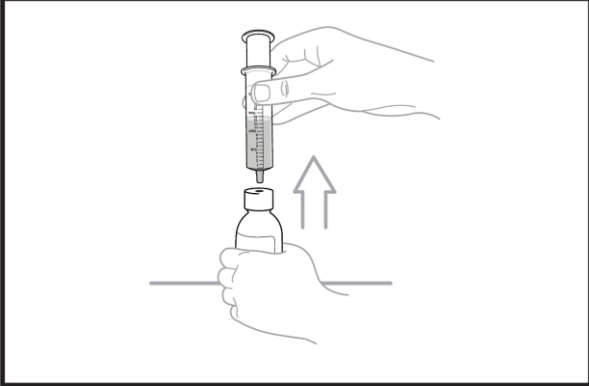
Étape 10 : Retournez à nouveau le flacon et faites-le tourner pendant 30 secondes.

- Placez le flacon sur une surface plane et propre.
- Retirez le capuchon et vérifiez qu'aucun résidu solide n'est collé dans le goulot.
- Si vous voyez des résidus solides dans le goulot, rebouchez le flacon, retournez-le et faites-le tourner pendant 15 secondes supplémentaires.
- Laissez reposer le flacon pendant 60 secondes afin que la mousse se dépose.



Remarque : La présence de mousse dans le flacon réduira la quantité d'OJEMDA pour suspension orale.

Étape 11 : Ouvrez le flacon en appuyant fermement sur le capuchon et en le tournant vers la gauche (dans le sens inverse des aiguilles d'une montre). Ne jetez pas le capuchon. Insérez fermement l'adaptateur dans le flacon en le poussant bien à fond dans le haut du flacon. Le bord supérieur de l'adaptateur doit être aligné avec le haut du flacon. Ne retirez pas l'adaptateur une fois qu'il est inséré dans le flacon.	 The diagram consists of two panels. The left panel shows a hand pressing down on the cap of a bottle, with two downward arrows indicating the direction of pressure. The right panel shows the cap removed and the adapter inserted into the neck of the bottle, with the top of the adapter aligned with the top of the bottle.
Étape 12 : Vérifiez la dose en millilitres (mL) prescrite par votre professionnel de la santé pour vous ou votre enfant. Reprenez la seringue pour administration orale. Chaque marque sur cette seringue correspond à 1 mL. Aspirez de l'air dans la seringue en tirant le piston jusqu'à la dose prescrite. Par exemple, si la dose est de 12 mL, vous devez tirer le piston jusqu'à la marque de 12 mL.	 The diagram shows a hand holding a syringe and pulling the plunger back. A downward arrow indicates the direction of the plunger's movement.
Étape 13 : Insérez l'embout de la seringue pour administration orale dans l'adaptateur du flacon. • L'embout de la seringue doit s'insérer parfaitement dans l'orifice de l'adaptateur du flacon. • Maintenez la seringue fixée au flacon. Tenez le flacon là où l'embout de la seringue s'insère dans l'adaptateur du flacon. Faites tourner la suspension orale pendant 30 secondes en maintenant la seringue en place.	 The diagram consists of two panels. The left panel shows the syringe tip being inserted into the adapter of the bottle. The right panel shows the syringe held in place within the adapter, with a circular arrow indicating the mixing motion. A clock icon with the number '30' and the word 'secondes' indicates the required mixing time.

Étape 14 : Injectez l'air de la seringue pour administration orale dans le flacon. Maintenez la seringue en place et retournez le flacon à l'envers. Pour mesurer la dose, maintenez l'embout de la seringue vers le haut et tirez sur le piston jusqu'à ce que le haut du piston soit aligné avec la dose prescrite en mL.	
Étape 15 : Éliminez les bulles d'air de la seringue : • Pendant que la seringue est encore dans le flacon, repoussez doucement la suspension dans le flacon, puis tirez à nouveau sur le piston pour aspirer la dose. Répétez l'étape 15 jusqu'à ce qu'il ne reste plus ou presque plus de bulles d'air, ou si vous aspirez une dose incorrecte dans la seringue. Remarque : Si 2 flacons sont nécessaires : N'utilisez que 12 mL d'OJEMDA au maximum dans chaque flacon préparé. • Si la dose est supérieure à 12 mL (300 mg) : répartissez-la de manière aussi égale que possible entre les flacons préparés. • Par exemple, si votre dose est de 13 mL, prélevez 6 mL dans le premier flacon préparé et 7 mL dans le deuxième flacon préparé.	
Étape 16 : Laissez l'embout de la seringue pour administration orale dans l'adaptateur du flacon et remettez délicatement le flacon à l'endroit. Reposez le flacon sur votre surface de travail plane. Retirez lentement l'embout de la seringue de l'adaptateur du flacon en tirant doucement le corps de la seringue vers le haut. Ne tenez pas la seringue par le piston, car celui-ci pourrait sortir.	

Étape 17 : Vérifiez à nouveau que le piston de la seringue est bien aligné avec la marque correspondant à la dose prescrite en mL sur le corps de la seringue. Si ce n'est pas le cas, répétez les **étapes 15 à 17**.

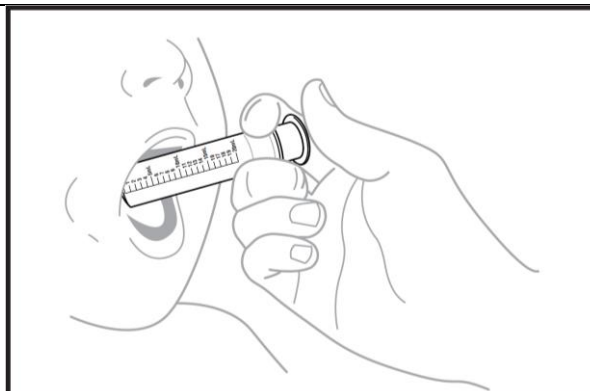
Si vous prenez ou administrez une dose d'OJEMDA **par la bouche, passez à l'étape 18**.

Si vous prenez ou administrez une dose d'OJEMDA par sonde d'alimentation, passez à la **section B**.

La suspension orale OJEMDA **doit être administrée dans les 15 minutes** suivant sa préparation.

Étape 18 : Vous ou votre enfant devez vous asseoir bien droit pour prendre ou administrer une dose d'OJEMDA. Placez l'embout de la seringue pour administration orale vers l'intérieur de la joue, dans votre bouche ou celle de votre enfant.

- Injectez lentement le médicament dans la bouche en appuyant sur le piston.
- **Ne** poussez **pas** le piston avec force. Cela pourrait provoquer un étouffement.
- Laissez l'enfant avaler pendant que vous lui administrez OJEMDA. Vous ou votre enfant pouvez boire un liquide immédiatement après avoir avalé la suspension orale OJEMDA.
- Veillez à prendre ou à administrer la dose complète d'OJEMDA.
- Si 2 flacons d'OJEMDA sont nécessaires pour prendre ou administrer la dose prescrite, répétez les **étapes 1 à 18 de la section A** pour le deuxième flacon.
- Jetez la suspension orale d'OJEMDA préparée si elle n'est pas prise ou administrée dans les 15 minutes.



Étape 19 : Voir la **section C** intitulée « **Comment jeter les flacons usagés, la suspension orale OJEMDA périmée ou inutilisée et les seringues pour administration orale** ».

Section B : Prendre ou administrer une dose d'OJEMDA par sonde d'alimentation

Avant d'administrer une dose d'OJEMDA par sonde d'alimentation, lisez les renseignements suivants et consultez votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant avant de passer à l'ÉTAPE 20 : • OJEMDA peut être administré par sonde d'alimentation, selon les instructions de votre professionnel de la santé. • Utilisez uniquement une sonde d'alimentation d'une taille minimale de 12 unités Charrière. • Utilisez toujours la seringue pour administration orale de 20 mL (fournie dans la boîte) pour <u>préparer</u> chaque dose d'OJEMDA. • Utilisez toujours une seringue ENFIT de 20 mL et un adaptateur ENFIT (non fournis dans la boîte) pour <u>mesurer</u> chaque dose d'OJEMDA et l'<u>administrer</u> par la sonde d'alimentation.
Étape 20 : Rincez la sonde d'alimentation conformément aux instructions du fabricant avant d'administrer une dose d'OJEMDA.
Étape 21 : Suivez les étapes 1 à 11 de la section A pour préparer OJEMDA à l'aide de la seringue pour administration orale de 20 mL. Suivez les étapes 12 à 17 de la section A pour prélever la dose d'OJEMDA destinée à votre enfant ou à vous-même à l'aide de la seringue ENFIT et de l'adaptateur ENFIT.
Étape 22 : Fixez la seringue ENFIT de 20 mL contenant OJEMDA à la sonde d'alimentation.
Étape 23 : Appliquez une pression constante sur le piston pour administrer toute la dose d'OJEMDA dans le tube d'alimentation.
Étape 24 : Rincez la sonde d'alimentation après avoir administré chaque dose d'OJEMDA conformément aux instructions du fabricant. Si 2 flacons sont nécessaires, répétez l'étape 21 et administrez immédiatement le reste de la dose.
Étape 25 : Allez à la section C intitulée « Comment jeter les flacons usagés, la suspension orale OJEMDA périmée ou inutilisée et les seringues pour administration orale ».
Section C : Comment jeter les flacons usagés, la suspension orale OJEMDA périmée ou inutilisée et les seringues pour administration orale
• Jetez vos flacons usagés, la suspension orale OJEMDA périmée ou inutilisée et les seringues pour administration orale dans vos ordures ménagères. • Ne réutilisez pas les seringues pour administration orale.
• Comment dois-je conserver OJEMDA?
• Conservez le flacon en verre contenant OJEMDA pour suspension orale à température ambiante (de 15 à 30 °C). • Gardez OJEMDA pour suspension orale et la seringue pour administration orale hors de la portée des enfants.