

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ojemda 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna butelka produktu leczniczego Ojemda zawiera 300 mg towarafenibu. Po rekonstytucji jedna butelka zawiesiny doustnej zawiera 12 ml o stężeniu towarafenibu 25 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Proszek o barwie białej lub zbliżonej do białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ojemda jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych z glejakiem wieku dziecięcego o niskim stopniu złośliwości (ang. low-grade glioma, LGG) z fuzją lub rearanżacją genu BRAF bądź z mutacją BRAF V600, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej (w celu uzyskania informacji na temat doboru pacjentów na podstawie biomarkerów, patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie towarafenibem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dobór pacjentów

Przed rozpoczęciem przyjmowania towarafenibu u pacjentów konieczne jest potwierdzenie obecności fuzji lub rearanżacji genu BRAF bądź mutacji BRAF V600 z wykorzystaniem wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (IVD) z oznakowaniem CE, którego przeznaczenie odpowiada temu zastosowaniu. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, obecność fuzji lub rearanżacji w genie BRAF bądź mutacji BRAF V600 należy potwierdzić za pomocą alternatywnego zwalidowanego testu.

Dawkowanie

Zalecana dawka towarafenibu ustalona na podstawie powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA) wynosi 380 mg/m² raz w tygodniu. Maksymalna zalecana dawka to 600 mg raz w tygodniu (patrz tabela 1).

Produkt leczniczy Ojemda może być podawany w postaci zawiesiny doustnej (patrz tabela 1) lub w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (patrz ChPL dla towarafenibu 100 mg, tabletki powlekane).

Nie ustalono zalecanej dawki dla pacjentów z BSA mniejszym niż 0,3 m².

Tabela 1: Zalecana dawka na podstawie powierzchni ciała:

Powierzchnia ciała	Objętość dawki*	Zalecana dawka (raz w tygodniu)
0,30–0,35 m ²	5 ml	125 mg
0,36–0,42 m ²	6 ml	150 mg
0,43–0,48 m ²	7 ml	175 mg
0,49–0,54 m ²	8 ml	200 mg
0,55–0,63 m ²	9 ml	225 mg
0,64–0,77 m ²	11 ml	275 mg
0,78–0,83 m ²	12 ml	300 mg
0,84–0,89 m ²	14 ml	350 mg
0,90–1,05 m ²	15 ml	375 mg
1,06–1,25 m ²	18 ml	450 mg
1,26–1,39 m ²	21 ml	525 mg
≥ 1,40 m ²	24 ml	600 mg

* Maksymalna dawka na butelkę wynosi 300 mg (12 ml).

Czas trwania leczenia

Leczenie towarafenibem podawanym raz w tygodniu należy kontynuować do momentu progresji choroby, utraty korzyści klinicznych lub wystąpienia nieakceptowalnych działań toksycznych.

Pominięcie lub opóźnienie dawki

Jeśli od pominięcia dawki nie upłynęły więcej niż 3 dni, pominiętą dawkę należy podać możliwie jak najszybciej, a następną dawkę podać w kolejnym zaplanowanym dniu.

Jeśli od pominięcia dawki leku upłynęły więcej niż 3 dni, nie należy jej podawać, a następną dawkę podać w kolejnym zaplanowanym dniu.

Odstęp pomiędzy dawkami powinien wynosić co najmniej 4 dni.

Wymioty

Jeśli bezpośrednio po przyjęciu dawki wystąpią wymioty, dawkę należy podać ponownie.

Modyfikacje dawki

Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, przerwania lub zaprzestania leczenia.

Zalecane zmniejszenie dawki towarafenibu w postaci zawiesiny doustnej w przypadku wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Powierzchnia ciała	Pierwsze zmniejszenie dawki		Drugie zmniejszenie dawki	
	Objętość	Dawka	Objętość	Dawka
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

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania towarafenibu przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Stopień nasilenia działania niepożądanego^a	Modyfikacja dawki^b
<i>Krwotok i krwotok do guza nowotworowego</i>	
- Nieakceptowalne działanie o nasileniu 2. stopnia 3. stopnia	Wstrzymać podawanie. - Jeśli dojdzie do zmniejszenia nasilenia do stopnia 0.–1., należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. - Jeśli nie dojdzie do zmniejszenia nasilenia, należy rozważyć definitywne zakończenie leczenia.
Pierwsze wystąpienie dowolnego działania o nasileniu 4. stopnia	Wstrzymać podawanie. - Jeśli dojdzie do zmniejszenia nasilenia do stopnia 0.–1., należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. - Jeśli nie dojdzie do zmniejszenia nasilenia, należy rozważyć definitywne zakończenie leczenia.
Nawrót działania o nasileniu 4. stopnia	Definitywne zakończenie leczenia.
<i>Toksyczność dla skóry, w tym nadwrażliwość na światło</i>	
- Nieakceptowalne działanie o nasileniu 2. stopnia 3. lub 4. stopnia	Wstrzymać podawanie. - Jeśli dojdzie do zmniejszenia nasilenia do stopnia 0.–1., należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. - Jeśli nie dojdzie do zmniejszenia nasilenia, należy rozważyć definitywne zakończenie leczenia.
<i>Działania dotyczące wątroby</i>	
- Zwiększenie aktywności AspAT lub ALAT o nasileniu 3. stopnia - Zwiększenie stężenia bilirubiny o nasileniu 3. stopnia	Wstrzymać podawanie. Jeśli dojdzie do zmniejszenia nasilenia do ≤ 2. stopnia lub poziomu wyjściowego, należy wznowić leczenie w następujący sposób: - Jeśli nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych ustąpią w ciągu 8 dni, należy wznowić podawanie leku w tej samej dawce. - Jeśli nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych nie ustąpią w ciągu 8 dni, należy wznowić leczenie w mniejszej dawce.
Pierwsze wystąpienie dowolnego działania o nasileniu 4. stopnia	Wstrzymać podawanie. - Jeśli dojdzie do zmniejszenia nasilenia do stopnia 0.–1., należy wznowić leczenie w mniejszej dawce. - Jeśli nie dojdzie do zmniejszenia nasilenia, należy rozważyć definitywne zakończenie leczenia.
Nawrót działania o nasileniu 4. stopnia	Definitywne zakończenie leczenia.
<i>Inne działania niepożądane</i>	

• Nieakceptowalne działanie o nasileniu 2. stopnia • 3. stopnia	Wstrzymać podawanie. – Jeśli dojdzie do zmniejszenia nasilenia do stopnia 0.–1., należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. – Jeśli nie dojdzie do zmniejszenia nasilenia, należy rozważyć definitywne zakończenie leczenia.
• 4. stopnia	Wstrzymać podawanie. – Jeśli dojdzie do zmniejszenia nasilenia do stopnia 0.–1., należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. – Jeśli nie dojdzie do zmniejszenia nasilenia, należy rozważyć zakończenie leczenia.

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

^b Zalecane zmniejszenie dawki można znaleźć w tabeli 2.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników badań czynnościowych wątroby (definiowanymi jako stężenie bilirubiny $\leq$ górnej granicy normy [GGN] i aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] $>$ GGN lub stężenie bilirubiny $>$ 1- do 1,5-krotności GGN i dowolna aktywność AspAT). Stosowanie towarafenibu nie było oceniane u pacjentów z umiarkowanymi (definiowanymi jako stężenie bilirubiny $>$ 1,5- do 3-krotności GGN i dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi (definiowanymi jako stężenie bilirubiny $>$ 3-krotności GGN i dowolna aktywność AspAT) nieprawidłowościami wyników badań czynnościowych wątroby (patrz punkt 5.2). Pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi nieprawidłowościami wyników badań czynnościowych wątroby należy uważnie monitorować podczas leczenia towarafenibem.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ obliczony z wykorzystaniem równania Schwartza lub MDRD). Stosowanie towarafenibu nie było oceniane u pacjentów z ciężkimi ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania towarafenibu u dzieci i młodzieży, w szczególności u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat, jest ograniczone. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności towarafenibu u dzieci poniżej 6. miesiąca życia. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ojemda jest przeznaczony do podawania doustnego.

Jeśli pacjent nie jest w stanie połykać i ma założony zgłębnik nosowo-żołądkowy, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej można podawać przez zgłębnik (patrz punkt 6.6).

Produkt leczniczy Ojemda można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2). Należy go przyjmować regularnie, o zaplanowanej porze raz w tygodniu.

Produkt leczniczy Ojemda powinien być podawany dzieciom i młodzieży pod nadzorem osoby dorosłej.

Produkt leczniczy Ojemda w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej wymaga rekonstytucji przed podaniem (patrz punkt 6.6). Przed pierwszym zastosowaniem zawiesiny doustnej

należy poinstruować opiekunów (i w razie potrzeby pacjentów) w zakresie prawidłowego przygotowywania, dawkowania i podawania produktu leczniczego Ojemda.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowywania i podawania proszku do sporządzania zawiesiny doustnej znajdują się w punkcie 6.6 i na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej i tabletki powlekane mogą być stosowane zamiennie (należy zapoznać się z ChPL dla towarafenibu 100 mg, tabletki powlekane). U pacjentów, którzy nie są w stanie połykać tabletek lub których BSA jest mniejsza niż 0,9 m², należy stosować zawiesinę doustną.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwotok do guza nowotworowego

U pacjentów leczonych towarafenibem bardzo często zgłaszano występowanie krwotoku do guza nowotworowego (co obejmowało następujące terminy: krwotok z guza nowotworowego, wewnątrzczaszkowy krwotok z guza nowotworowego) (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów i opiekunów o ryzyku wystąpienia krwotoku do guza nowotworowego podczas leczenia towarafenibem. Ryzyko krwotoku do guza nowotworowego może być zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatek. Należy rutynowo prowadzić obserwację, czy nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe krwotoku, a także dokonywać oceny na podstawie wskazań klinicznych. W przypadku wystąpienia zdarzeń w postaci krwotoku należy przerwać podawanie produktu leczniczego lub zakończyć leczenie (patrz punkt 4.2).

Inne zdarzenia w postaci krwotoku

U pacjentów leczonych towarafenibem bardzo często zgłaszano występowanie krwotoków. W przypadku wystąpienia krwotoku pacjentów należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów i opiekunów o ryzyku wystąpienia krwotoku podczas leczenia towarafenibem. Ryzyko krwotoku może być zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatek. Należy rutynowo prowadzić obserwację, czy nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe krwotoku, a także dokonywać oceny na podstawie wskazań klinicznych. W przypadku wystąpienia krwotoku należy przerwać podawanie produktu leczniczego, zmniejszyć dawkę lub zakończyć leczenie (patrz punkt 4.2).

Wpływ na wzrost

U pacjentów leczonych towarafenibem bardzo często zgłaszano spowolnienie wzrastania (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów i opiekunów o ryzyku wystąpienia wpływu na wzrost podczas leczenia towarafenibem. Przed rozpoczęciem leczenia towarafenibem należy przeprowadzić ocenę wzrostu i rozwoju, którą należy wykonywać regularnie w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu.

Zdarzenia związane z wątrobą

U pacjentów leczonych towarafenibem bardzo często zgłaszano zdarzenia związane z wątrobą, w szczególności zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz zwiększenie stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8). Należy monitorować wyniki badań czynności wątroby, w tym aktywność AspAT, AlAT i stężenie bilirubiny, przed rozpoczęciem leczenia, 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia oraz rutynowo w trakcie

leczenia towarafenibem. Leczenie należy wstrzymać i wznowić w tej samej lub zmniejszonej dawce po ustąpieniu zdarzenia lub definitywnie zakończyć w zależności od stopnia nasilenia (patrz punkt 4.2).

Działania toksyczne w odniesieniu do skóry, w tym nadwrażliwość na światło

U pacjentów leczonych towarafenibem bardzo często zgłaszano wysypkę, w tym nadwrażliwość na światło (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia nowych lub nasilenia istniejących reakcji skórnych. Należy rozważyć konsultację u dermatologa i rozpoczęcie leczenia wspomagającego zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy poinformować pacjentów i opiekunów o ryzyku wystąpienia wysypki i nadwrażliwości na światło podczas leczenia towarafenibem. W trakcie leczenia towarafenibem zaleca się stosowanie środków zapobiegających ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe, takich jak stosowanie kremów z filtrem przeciwsłonecznym (SPF ≥ 50), okularów przeciwsłonecznych i (lub) odzieży ochronnej. Leczenie należy wstrzymać, wznowić w zmniejszonej dawce lub definitywnie zakończyć w zależności od nasilenia działania niepożądanego (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja ukobiet i mężczyzn

Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym należy udzielić odpowiedniej porady dotyczącej skutecznych metod antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji niehormonalnej, takie jak metoda mechaniczna, podczas leczenia oraz przez 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki towarafenibu (patrz punkty 4.5 i 4.6). Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować prezerwatywy i skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia towarafenibem oraz przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Guzy nowotworowe związane z nerwiakowłókniakowatością typu 1 (NF1)

Na podstawie danych z badań nieklinicznych z wykorzystaniem modeli NF1 bez zmian w genie BRAF ustalono, że towarafenib może stymulować wzrost guzów nowotworowych u pacjentów z guzami związanymi z NF1 (patrz punkt 5.3). Należy potwierdzić obecność zmiany w genie BRAF przed rozpoczęciem leczenia towarafenibem.

Zawartość sodu

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na butelkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na towarafenib

Towarafenib jest substratem enzymu metabolizującego CYP2C8.

Silne lub umiarkowane inhibitory CYP2C8

Na podstawie mechanistycznego zrozumienia mechanizmu eliminacji towarafenibu przewiduje się, że silne lub umiarkowane inhibitory CYP2C8 doprowadzą do zwiększenia narażenia na towarafenib, co może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych towarafenibu (patrz punkt 5.2). Należy unikać jednoczesnego podawania towarafenibu z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP2C8 (np. gemfibrozylem).

Silne lub umiarkowane induktory CYP2C8

Na podstawie mechanistycznego zrozumienia mechanizmu eliminacji towarafenibu przewiduje się, że silne lub umiarkowane induktory CYP2C8 doprowadzą do zmniejszenia narażenia na towarafenib, co może prowadzić do zmniejszenia skuteczności towarafenibu (patrz punkt 5.2). Należy unikać jednoczesnego podawania towarafenibu z silnym lub umiarkowanym induktorem CYP2C8 (np. karbamazepiną).

Wpływ towarafenibu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP3A

Toworafenib jest induktorem CYP3A. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie towarafenibu doprowadzi do zmniejszenia narażenia na niektóre substraty CYP3A, co może zmniejszyć skuteczność tych substratów (patrz punkt 5.2). Należy unikać jednoczesnego podawania towarafenibu z niektórymi substratami CYP3A (np. takrolimusem), w przypadku których minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich niepowodzeń terapeutycznych. Jeśli uniknięcie jednoczesnego podawania nie jest możliwe, należy monitorować pacjentów pod kątem utraty skuteczności, chyba że w ChPL dla substratów CYP3A zalecono inaczej.

Jednoczesne podawanie towarafenibu z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi (substratami CYP3A) może powodować brak skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2). Należy unikać jednoczesnego podawania hormonalnych środków antykoncepcyjnych z towarafenibem. Jeśli nie jest możliwe uniknięcie jednoczesnego podawania, należy stosować dodatkową skuteczną metodę antykoncepcji niehormonalnej podczas równoczesnego podawania i przez 28 dni po zakończeniu podawania towarafenibu.

Substraty CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9

Na podstawie danych z badań w warunkach *in vitro* wykazano, że towarafenib może indukować aktywność CYP1A2 i CYP2B6 oraz hamować aktywność CYP2C8, CYP2C9. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane. W przypadku jednoczesnego podawania towarafenibu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane przez te enzymy, zaleca się odpowiednie monitorowanie.

Substraty transporterów

Na podstawie danych z badań w warunkach *in vitro* wykazano, że towarafenib może hamować aktywność BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i MATE1. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane. W przypadku jednoczesnego podawania towarafenibu z produktami leczniczymi, które są substratami tych transporterów, zaleca się odpowiednie monitorowanie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja ukobiet i mężczyzn

U kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia towarafenibem.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez 28 dni po zakończeniu podawania towarafenibu. Toworafenib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych, dlatego należy stosować skuteczną antykoncepcję niehormonalną, taką jak antykoncepcja mechaniczna (patrz punkt 4.5). Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować prezerwatywy i skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia towarafenibem oraz przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania towarafenibu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Toworafenibu nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe zagrożenia dla płodu. Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania towarafenibu, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy towarafenib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią, dlatego należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia towarafenibem i w okresie 2 tygodni po podaniu ostatniej dawki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu towarafenibu na płodność u ludzi. Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że towarafenib może wpływać na płodność samców i samic w wieku rozrodczym, a wpływ ten może być nieodwracalny (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Towarafenib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas oceny zdolności pacjenta do wykonywania czynności wymagających uwagi, zdolności motorycznych lub poznawczych należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych towarafenibu. Pacjentów należy poinformować, że towarafenib może powodować zmęczenie, które może wpływać na zdolność wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa towarafenibu opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 137 pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych z nawrotową lub oporną na leczenie postacią LGG wieku dziecięcego ze zmianą w genie BRAF, które zgromadzono w jednym badaniu klinicznym (FIREFLY-1, ramię 1 i 2). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 22,5 miesiąca (zakres: 0,7 do 32,1 miesiąca). Populacja do oceny bezpieczeństwa obejmowała pacjentów o medianie wieku 9 lat (zakres od 1 do 24 lat); 3 (2%) pacjentów było w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat, 93 (68%) w wieku od 2 do < 12 lat, a 41 (30%) pacjentów — w wieku > 12 lat.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku według poszczególnych terminów preferowanych w słowniku MedDRA były: zmiany koloru włosów (77,4%), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (62,0%), zmęczenie (60,6%), niedokrwistość (60,6%), wymioty (56,2%), hipofosfatemia (52,6%), ból głowy (52,6%), wysypka plamisto-grudkowa (50,4%), gorączka (46,7%), opóźnienie wzrostu (43,1%), suchość skóry (40,9%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (38,0%), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi (38,0%), nudności (37,2%), zaparcie (36,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (35,8%), trądzikopodobne zapalenie skóry (34,3%), krwawienie z nosa (32,1%), zmniejszenie łaknienia (29,9%) i zanokcica (29,9%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi leku były opóźnienie wzrostu (6,6%), wymioty (6,6%) i krwotok z guza nowotworowego (5,1%).

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym prowadzącym do zmniejszenia dawki towarafenibu u > 5% pacjentów była wysypka plamisto-grudkowa (5,1%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania podawania towarafenibu u > 5% pacjentów były gorączka (13,9%), wysypka plamisto-grudkowa (10,2%), wymioty (10,2%), zmęczenie (5,8%), nudności (5,1%), ból głowy (5,1%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (5,1%).

Działania niepożądane, które doprowadziły do definitywnego zakończenia podawania towarafenibu u więcej niż jednego pacjenta, to zahamowanie wzrostu (2,9%) i krwotok z guza nowotworowego (2,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych towarafenibem w monoterapii w badaniu FIREFLY-1 (n = 137) wymieniono w tabeli 4. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA z zastosowaniem następującej konwencji dotyczącej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane wymieniono w kolejności od najcięższych.

Tabela 4: Działania niepożądane leku zgłaszane u pacjentów z LGG wieku dziecięcego w badaniu FIREFLY-1 (n = 137)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zanokcica, zakażenie wirusowe
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niedokrwistość ^a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia, hipoalbuminemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie powiek, suchość oczu
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Krwotok ^b , krwotok do guza nowotworowego ^c , nagłe zaczerwienienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Wymioty, nudności, zaparcie, ból w jamie brzusznej ^d , zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ^e , biegunka ^f
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka ^g , zmiany koloru włosów, suchość skóry ^h , trądzikopodobne zapalenie skóry ⁱ , świąd, zmiana koloru skóry ^j , łysienie, reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Opóźnienie wzrostu ^k , ból kończyny, ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne	
Bardzo często	Zmęczenie, gorączka, obrzęk ^l
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie stężenia fosforu we krwi ^m , zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek
Często	Eozynofilia
^a Obejmuje termin: zmniejszenie stężenia hemoglobiny.	
^b Obejmuje następujące terminy: krwawienie z nosa, sfluczenie, krwawienie z dziąseł, krwaki, wybroczyny, krwotok z przewodu pokarmowego, wymioty krwawe, hematochezja, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, plamica, krwotok podtwardówkowy, krwotok z pochwy.	
^c Obejmuje następujące terminy: krwotok z guza nowotworowego, wewnątrzczaszkowy krwotok z guza nowotworowego.	
^d Obejmuje termin ból w nadbrzuszu.	

- ^e Obejmuje następujące terminy: owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie warg, zapalenie kącików ust, owrzodzenie wargi.
- ^f Obejmuje termin zapalenie jelit.
- ^g Obejmuje następujące terminy: wysypka plamisto-grudkowa, wyprysk, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, wysypka krostkowa, zapalenie skóry, wysypka polekowa, złuszczenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka okołomieszkowa, wysypka plamista, swędząca wysypka, rumień wielopostaciowy, wysypka pęcherzykowa.
- ^h Obejmuje następujące terminy: spierzchnięte wargi, suchość warg, kserodermia.
- ⁱ Obejmuje termin trądzik.
- ^j Obejmuje następujące terminy: zmniejszenie pigmentacji skóry, hiperpigmentacja skóry, hipopigmentacja skóry, znamie melanocytowe.
- ^k Obejmuje termin zahamowanie wzrostu.
- ^l Obejmuje następujące terminy: obrzęk twarzy, obrzmienie twarzy, obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk oczu, obrzęk obwodowy, obrzmienie obwodowe, obrzęk warg, obrzęk sromu.
- ^m Obejmuje termin hipofosfatemia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwotok do guza nowotworowego (ang. intratumoural haemorrhage, ITH)

W badaniu FIREFLY-1 krwotok do guza nowotworowego (w tym krwotok z guza nowotworowego oraz wewnątrzczaszkowy krwotok z guza nowotworowego) zaobserwowano u 13,9% pacjentów. U 3,6% pacjentów zgłoszono zdarzenia o nasileniu ≥ 3 . stopnia, a u 0,7% pacjentów stwierdzono zdarzenie o nasileniu 5. stopnia. Stosowanie towarafenibu zostało definitywnie zakończone z powodu wystąpienia ITH u 2,9% pacjentów. Średni czas do wystąpienia od rozpoczęcia leczenia towarafenibem wyniósł 239,2 dnia (mediana: 206 dni; zakres 23–671 dni), a średni czas trwania pierwszego zdarzenia ITH wyniósł 30,8 dnia (mediana: 19,5 dnia; zakres: 1–88 dni).

Inne zdarzenia w postaci krwotoku

W badaniu FIREFLY-1 inne zdarzenia w postaci krwotoku zaobserwowano u 40,1% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, przy czym zdarzenia o nasileniu ≥ 3 . stopnia wystąpiły u 2,2% pacjentów. Najczęstsze zdarzenie w postaci krwotoku (krwawienie z nosa) odnotowano u 32,1% pacjentów, a większość z nich miała nasilenie 1. stopnia. U 1 pacjenta wystąpiło krwawienie z nosa o nasileniu 3. stopnia. Średni czas do wystąpienia od rozpoczęcia leczenia towarafenibem wyniósł 124,5 dnia (mediana: 77 dni; zakres 4–617 dni), a średni czas trwania pierwszego zdarzenia w postaci krwotoku wyniósł 78,1 dnia (mediana: 9 dni; zakres: 1–428 dni).

Opóźnienie wzrostu

U pacjentów leczonych towarafenibem przez okres do 24 miesięcy stwierdzono zmniejszenie względem punktu początkowego wskaźnika Z-score dla wzrostu w porównaniu z normatywnymi danymi dopasowanymi pod względem wieku i płci, chociaż u dzieci z LGG wieku dziecięcego można oczekiwać zmienionego tempa wzrostu w porównaniu z dziećmi bez nowotworu złośliwego. W badaniu FIREFLY-1 opóźnienie wzrostu odnotowano u 44,5% pacjentów w wieku 18 lat lub młodszych. Opóźnienie wzrostu doprowadziło do przerwania podawania leku u 5,1% pacjentów oraz do zmniejszenia dawki u 2,2% pacjentów. Wśród pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie wzrostu i u których wykonano zdjęcia rentgenowskie dłoni w celu oceny wieku kostnego, nie stwierdzono dowodów na przedwczesne zamknięcie nasadowych płytek wzrostu ani zwiększenie wieku kostnego. Opóźnienie wzrostu doprowadziło do definitywnego zakończenia leczenia u 2,9% pacjentów. U pacjentów obserwowanych po przerwaniu leczenia towarafenibem wykazano wznowienie wzrostu i zwiększenie wskaźnika Z-score.

Zdarzenia związane z wątrobą

W badaniu FIREFLY-1 zwiększenie aktywności AlAT odnotowano u 24,8% pacjentów przyjmujących towarafenib. Zwiększenie aktywności AspAT wystąpiło u 38% pacjentów przyjmujących towarafenib. Zwiększenie aktywności AlAT oraz AspAT o nasileniu ≥ 3 . stopnia stwierdzono odpowiednio u 5,8% i 2,9% pacjentów. Dodatkowo zwiększenie stężenia bilirubiny stwierdzono u 14,6% pacjentów. Średni czas do wystąpienia zwiększenia aktywności AlAT wyniósł 215,3 dnia (zakres 1–672 dni), do wystąpienia zwiększenia aktywności AspAT 123,4 dnia (zakres 12–813 dni), a do zwiększenia wzrostu stężenia bilirubiny — 79,6 dnia (zakres 13–645 dni). Zwiększenie

aktywności ALAT doprowadziło do przerwania podawania leku u 5,1% pacjentów oraz do zmniejszenia dawki u 1,5% pacjentów, natomiast zwiększenie aktywności AspAT doprowadziło do przerwania podawania leku u 2,9% pacjentów oraz do zmniejszenia dawki u 0,7% pacjentów. Zwiększenie stężenia bilirubiny prowadzące do przerwania podawania leku wystąpiło u 0,7% pacjentów, jednak u żadnego pacjenta nie było konieczne zmniejszenie dawki.

Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi

W badaniu FIREFLY-1 u 62% pacjentów zgłoszono przypadki zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi. U 12,4% pacjentów stwierdzono zdarzenia o nasileniu ≥ 3 . stopnia. Wszystkie zdarzenia nie były ciężkie. Spośród osób, u których odnotowano zwiększenie aktywności CPK, u większości (61,2%) zwiększenie aktywności odnotowano w ciągu pierwszych 4 tygodni od rozpoczęcia stosowania towarafenibu. U niektórych pacjentów wystąpiło kilka epizodów. Zwiększenie aktywności CPK doprowadziło do przerwania podawania leku u 3,6% pacjentów. Średni czas do wystąpienia od rozpoczęcia leczenia towarafenibem wyniósł 98,5 dnia (mediana: 29 dni; zakres: 4–701 dni). Średni czas trwania pierwszego zdarzenia wyniósł 238,4 dnia (mediana: 122 dni; zakres: 8–926 dni).

Niedokrwistość

W badaniu FIREFLY1 niedokrwistość odnotowano u 61,3% pacjentów. U 13,1% pacjentów stwierdzono niedokrwistość o nasileniu ≥ 3 . stopnia. U większości z tych pacjentów (54,8%) zgłoszono wystąpienie zdarzenia w postaci niedokrwistości w ciągu 60 dni od rozpoczęcia stosowania towarafenibu. U jednego pacjenta wystąpiło ciężkie zdarzenie. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. U 2,2% pacjentów stwierdzono niedokrwistość wymagającą przerwania podawania leku lub modyfikacji dawki. Średni czas do wystąpienia od rozpoczęcia leczenia towarafenibem wyniósł 107,4 dnia (mediana: 57 dni; zakres 8–737 dni). Średni czas trwania pierwszego zdarzenia w postaci niedokrwistości wyniósł 207,1 dnia (mediana: 89,5 dnia; zakres: 1–826 dni).

Toksyczność dla skóry, w tym nadwrażliwość na światło

W badaniu FIREFLY-1 wysypka wystąpiła u 83,2% pacjentów. Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, a zdarzenia o nasileniu ≥ 3 . stopnia odnotowano u 12,4% pacjentów. Wysypka doprowadziła do przerwania podawania leku u 16,1% pacjentów oraz do zmniejszenia dawki u 8,8% pacjentów, a 1 (0,7%) pacjent przerwał leczenie z powodu swędzącej wysypki. Średni czas do wystąpienia wysypki od rozpoczęcia leczenia towarafenibem wyniósł 87,6 dnia (mediana: 14,5 dnia; zakres 1–617 dni), a średni czas trwania pierwszego zdarzenia w postaci wysypki wyniósł 103 dni (mediana: 43 dni, zakres: 1–777 dni). Nadwrażliwość na światło wystąpiła u 14,6% pacjentów, w tym jedno zdarzenie o nasileniu 3. stopnia u jednego pacjenta (0,7%), i doprowadziła do przerwania podawania leku u jednego pacjenta (0,7%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania towarafenibu. W przypadku przedawkowania należy wstrzymać podawanie towarafenibu i wdrożyć u pacjenta leczenie objawowe wraz z odpowiednim monitorowaniem, jeśli to konieczne. Ponieważ towarafenib w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, hemodializa prawdopodobnie będzie nieskuteczna w leczeniu przedawkowania towarafenibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinazy białkowej, inhibitor kinazy serynowo-treoninowej B-Raf (RAF), kod ATC: L01EC04

Mechanizm działania

Toworafenib jest penetrującym do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), selektywnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy RAF typu II, działającym na zmutowane kinazy BRAF V600E, BRAF typu dzikiego i CRAF typu dzikiego, w tym monomery i dimery RAF oraz białka fuzyjnego BRAF, hamującym aktywację szlaku kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK) (patrz punkt 5.3).

Działania farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Przy zalecanej dawce towarafenibu wynoszącej 380 mg/m² doustnie raz w tygodniu (nieprzekraczającej 600 mg) nie zaobserwowano średniego wydłużenia odstępu QT > 20 milisekund.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność towarafenibu oceniano u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych w wieloośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie (FIREFLY-1 [grupa 1]). U kwalifikujących się pacjentów (n = 76) w wieku od 6 miesięcy do 25 lat musiał występować nawrotowy lub oporny na leczenie glejak wieku dziecięcego o niskim stopniu złośliwości (LGG), w przypadku którego stwierdzono aktywującą zmianę w genie BRAF na podstawie badań w laboratorium lokalnym. U pacjentów musiała również występować co najmniej jedna mierzalna zmiana chorobowa zgodnie z kryteriami RANO 2010. U wszystkich pacjentów zastosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego i udokumentowano progresję radiologiczną. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z guzami nowotworowymi, w których stwierdzono dodatkowe aktywujące zmiany molekularne (np. mutacje IDH1/2, mutacje FGFR) i pacjentów z rozpoznaniem nerwiakowłókniakowości typu 1 (NF1) bądź z podejrzeniem tej choroby.

Pacjenci otrzymywali towarafenib w dawce około 420 mg/m² doustnie raz w tygodniu (zakres: 290 do 476 mg/m², od 0,76- do 1,25-krotności zalecanej dawki) określonej na podstawie powierzchni ciała, z maksymalną dawką wynoszącą 600 mg, do czasu progresji choroby, utraty korzyści klinicznych lub wystąpienia nieakceptowalnych działań toksycznych.

Oceny guza nowotworowego wykonywano co 12 tygodni.

Głównymi punktami końcowymi w ocenie skuteczności był całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) u pacjentów oceniany na podstawie niezależnej oceny z wykorzystaniem kryteriów RANO-HGG (ang. *Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*), który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, oraz kryteriów RAPNO-LGG (ang. *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology*). Dodatkowymi miarami oceny skuteczności były: czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, ORR i czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) na podstawie niezależnej oceny w oparciu o kryteria RANO-LGG (2011 r.).

Mediana wieku wynosiła 8,5 roku (zakres od 2 do 21 lat); 14 pacjentów było w wieku poniżej 6 lat, 42 w wieku od 6 do 12 lat, 15 w wieku od 12 do 16 lat, a 6 pacjentów było w wieku powyżej 16 lat i poniżej 25 lat; 53% pacjentów stanowili mężczyźni; 61% osób było rasy białej, a 93% pacjentów miało stopień sprawności według skali Karnofsky'ego/Lansky'ego wynoszący od 80 do 100.

U pacjentów zastosowano wcześniej średnio 3 schematy leczenia ogólnoustrojowego (zakres: 1 do 9), w tym u 22%, 26%, 21% i 30% pacjentów zastosowano wcześniej odpowiednio 1, 2, 3 i ponad 3 schematy leczenia ogólnoustrojowego. Najczęściej stosowanymi wcześniej terapiami ogólnoustrojowymi były schematy chemioterapii (karboplatyna i winkrystyna). 46 pacjentów (60%)

było wcześniej leczonych inhibitorem szlaku kinazy MAP. Najczęstsze lokalizacje guzów nowotworowych to droga wzrokowa (51%), głębokie struktury linii pośrodkowej (12%), pień mózgu (8%), mózdzek (7%) i półkula mózgu (5%). U 63 pacjentów (83%) stwierdzono fuzję lub rearanżację genu BRAF, a u 13 pacjentów (17%) występowała mutacja V600.

Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 23,7 miesiąca (zakres: 0,7 do 32,1 miesiąca).

Zgodnie z protokołem pacjenci mogli również przejść do opcjonalnego okresu bez leczenia po ukończeniu 26 cykli terapii/24 miesięcy leczenia i na podstawie decyzji badacza: u 43% (33/76) pacjentów zastosowano przerwę w przyjmowaniu leku, a 14% (11/76) pacjentów kontynuowało leczenie. Spośród pacjentów, którzy przeszli do okresu przerwy w leczeniu, u 3 pacjentów (9,1%) zastosowano ponownie towarafenib po stwierdzeniu klinicznych lub radiograficznych dowodów na progresję choroby.

Na podstawie kryteriów RANO-HGG, według niezależnej oceny, w grupie 69 pacjentów, u których było możliwe przeprowadzenie oceny, ORR wyniósł 71,0% (58,8, 81,3; 95% CI), przy czym 23,2% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, 47,8% odpowiedź częściową, a u 21,7% pacjentów uzyskano stabilizację choroby. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 19,7 miesiąca (95% CI: 13,7, NE [niedooszacowania]).

Wyniki dotyczące skuteczności na podstawie kryteriów RAPNO-LGG przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności na podstawie niezależnej oceny w badaniu FIREFLY-1 (grupa 1)

Parametr oceny skuteczności	RAPNO-LGG N = 76*
Odsetek odpowiedzi ogółem	
ORR (CR + PR + MR) 95% CI ^a	52,6% (40,8; 64,2)
Najlepsza odpowiedź ogółem	
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	0 (0)
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	29 (38,2%)
Odpowiedź mniejsza (MR), n (%)	11 (14,5%)
Stabilizacja choroby (SD), n (%)	22 (28,9%)
Progresja choroby (PD), n (%)	13 (17,1%)
Czas trwania odpowiedzi (DoR)	
Mediana (95% CI) ^b , miesiące	18,0 (12,0; 22,8)
Wskaźnik DoR po ≥ 12 miesiącach (95% CI) ^b	65,0% (48,2%; 77,6%)
Wskaźnik DoR po ≥ 24 miesiącach (95% CI) ^b	25,6% (11,4%; 42,6%)

Skróty: RAPNO-LGG = kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w przypadku glejaka o niskim stopniu złośliwości wieku dziecięcego (ang. *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*).

* Co najmniej jedna mierzalna zmiana chorobowa w punkcie początkowym badania według odpowiednich kryteriów badań obrazowych na podstawie kryteriów RAPNO-LGG.

^a Na podstawie dokładnego przedziału ufności Cloppera-Pearsona.

^b Na podstawie oszacowania metodą Kaplana-Meiera.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badania FIREFLY-2 dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ojemda w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu glejaka wieku dziecięcego o niskim stopniu złośliwości do lipca 2030 roku (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Warunkowe dopuszczenie do stosowania

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

O ile nie wskazano inaczej, parametry farmakokinetyczne towarafenibu przedstawiono jako wartości średnie (CV%). Na podstawie populacyjnego modelowania farmakokinetycznego ustalono, że maksymalne stężenie towarafenibu w stanie stacjonarnym (C_{max}) wynosiło 6,9 µg/ml (23%), a pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) wynosi 508 µg.h/ml (31%). Czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego w przypadku towarafenibu wynosiło 12 dni (33%). Narażenie na towarafenib zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki. Nie dochodzi do istotnej klinicznie kumulacji towarafenibu.

Wchłanianie

Na podstawie badania klinicznego z udziałem zdrowych ochotników mediana (wartość minimalna, wartość maksymalna) czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia towarafenibu w osoczu (T_{max}) wynosi 3 godziny (1,5; 4 godziny) po podaniu pojedynczej dawki w postaci tabletek lub zawiesiny doustnej.

Wpływ pokarmów

Na podstawie badania klinicznego z udziałem zdrowych ochotników nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w wartościach C_{max} i AUC towarafenibu po podaniu tabletek wraz z posiłkiem wysokotłuszczowym (około 859 kalorii ogółem, 54% tłuszczu) w porównaniu do podania na czczo, ale czas T_{max} był wydłużony do 6,5 godziny.

Dystrybucja

Na podstawie populacyjnego modelowania farmakokinetycznego pozorna objętość dystrybucji towarafenibu wynosi 60 l/m² (23%). W warunkach *in vitro* towarafenib w 97,5% wiąże się z białkami ludzkiego osocza. Towarafenib w znacznym stopniu wiąże się z albuminami (około 95%) i w umiarkowanym stopniu z alfa-1 kwaśną glikoproteiną (AAG) (około 42%).

Metabolizm

W warunkach *in vitro* towarafenib jest metabolizowany głównie przez oksydazę aldehydową i CYP2C8. Enzymy CYP3A, CYP2C9 i CYP2C19 odpowiadają za metabolizm towarafenibu w niewielkim stopniu.

Badania dotyczące interakcji leków

Badania in vitro

Enzymy CYP450: towarafenib hamuje aktywność CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A, jednak nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2B6 i CYP2D6, potencjalnie przy stężeniach istotnych klinicznie. Toworafenib indukuje aktywność CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 i CYP2C19, potencjalnie przy stężeniach istotnych klinicznie.

Układy transporterów: towarafenib nie jest substratem białka oporności raka piersi (BCRP), glikoproteiny P (P-gp), OATP1B1 ani OATP1B3. Toworafenib nie był oceniany jako substrat OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K i OCT2. Toworafenib hamuje aktywność BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i MATE1, potencjalnie przy stężeniach istotnych klinicznie.

Eliminacja

Na podstawie populacyjnego modelowania farmakokinetycznego ustalono, że okres półtrwania towarafenibu w końcowej fazie eliminacji wynosi około 56 godzin (33%), a klirens pozorny wynosi 0,7 l/h/m² (31%). Na podstawie badania klinicznego z udziałem zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej doustnej dawki towarafenibu znakowanego radioizotopem 66,1% całkowitej dawki znakowanej radioizotopem wykryto w kale (8,6% w postaci niezmienionej), a 28,7% — w moczu (0,2% w postaci niezmienionej).

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Na podstawie populacyjnego modelowania farmakokinetycznego nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce towarafenibu w zależności od wieku (zakres: 1–94 lat). Wartości C_{max} i AUC u dzieci i młodzieży w wieku od 11 miesięcy do 17 lat mieściły się w zakresie wartości obserwowanych u osób dorosłych, otrzymujących taką samą dawkę w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Na podstawie populacyjnego modelowania farmakokinetycznego nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce towarafenibu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności (eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m² obliczony z wykorzystaniem równania Schwartz lub MDRD). Nie oceniano stosowania towarafenibu u pacjentów z ciężkimi (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie populacyjnego modelowania farmakokinetycznego danych farmakokinetycznych pochodzących z badań klinicznych nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce towarafenibu u pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami w wynikach badań czynnościowych wątroby (definiowanymi jako stężenie bilirubiny $\leq$ górnej granicy zakresu wartości prawidłowych [GGN] i aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] > GGN lub stężenie bilirubiny > 1- do 1,5-krotności GGN i dowolna aktywność AspAT). Nie oceniano stosowania towarafenibu u pacjentów z umiarkowanymi (definiowanymi jako stężenie bilirubiny > 1,5- do 3-krotności GGN i dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi (definiowanymi jako stężenie bilirubiny > 3-krotności GGN i dowolna aktywność AspAT) nieprawidłowościami w wynikach badań czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.2).

Rasa

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce towarafenibu w zależności od rasy (rasa biała, czarna, żółta).

Płeć

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce towarafenibu w zależności od płci.

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

Narażenie na towarafenib wiąże się ze zmniejszeniem wskaźnika Z-score dla wzrostu w zależności od wieku u dzieci i młodzieży. Podczas leczenia towarafenibem utrzymuje się ryzyko zmniejszenia wzrostu względem prawidłowego dla danego wieku. Większe narażenie na towarafenib wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, takich jak wysypka skórna i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) (patrz punkt 4.8). Zależność odpowiedzi na leczenie od narażenia w przypadku odsetka odpowiedzi ogółem na podstawie kryteriów RAPNO-LGG nie była istotna klinicznie w zakresie dawek od 290 do 476 mg/m² (od 0,76- do 1,25-krotności zalecanej dawki).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W warunkach *in vitro* towarafenib zwiększał fosforylację kinazy regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK) w komórkach neurofibromatozy typu 1 z mutacjami utraty funkcji (NF1-LOF) przy stężeniach istotnych klinicznie, co sugeruje aktywację, a nie hamowanie aktywności szlaku kinazy MAP. W modelu nerwiakówki splotowej bez zmian w genie BRAF, w którym wykorzystano myszy z modyfikacją genetyczną w genie NF1, towarafenib nie wykazywał aktywności przeciwnowotworowej (patrz punkt 4.4), a wzrost objętości guza nowotworowego odnotowano u 2/12 myszy (około 17%), chociaż nie było to istotne statystycznie.

W komórkach HEK293 transfekowanych hERG kanał hERG był hamowany, co wskazuje na potencjalne wydłużenie odstępu QT. Stężenie hamujące w połowie maksymalnego stężenia wynosiło 8,9 µM i jest 32-krotnie wyższe niż kliniczne stężenie niezwiązanego białka w osoczu u dorosłych.

Działania niepożądane, których nie zaobserwowano w badaniach klinicznych, ale które stwierdzono u zwierząt przy poziomach narażenia podobnych do poziomów narażenia klinicznego i które mogą mieć znaczenie dla stosowania klinicznego, były następujące:

Nie stwierdzono, aby towarafenib wykazywał działanie rakotwórcze, w trwającym 26 tygodni (czyli 6 miesięcy) badaniu z wykorzystaniem transgenicznych myszy przy narażeniu odpowiadającym około 0,6-krotności narażenia u ludzi (AUC) po zastosowaniu dawki zalecanej u ludzi. Na podstawie badań w warunkach *in vitro* i *in vivo* towarafenib nie jest uważany za genotoksyczny przy narażeniu istotnym klinicznie.

We wstępnym badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu u szczurów zaobserwowano całkowitą utratę miotu z powodu wczesnej resorpcji u wszystkich samic przy poziomach narażenia mniejszych niż po zalecanej dawce u ludzi. Doprowadziło to do tego, że żaden płód nie był dostępny do dalszych badań, i wyjaśnia brak dalszych badań dotyczących wpływu na rozwój (kluczowe badania dotyczące rozwoju zarodka i płodu oraz badanie dotyczące rozwoju w okresie prenatalnym i postnatalnym). W badaniu dotyczącym płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego u samic szczura podawanie towarafenibu powodowało zmniejszenie liczby ciąży, ciałek żółtych i żywych zarodków, a także prowadziło do zwiększenia częstości strat po implantacji przy dawkach nieprzekraczających 0,8-krotności narażenia u ludzi przy zalecanej dawce na podstawie AUC.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów, trwających do 3 miesięcy, wpływ towarafenibu u samic szczura obejmował odwracalne zwiększenie grubości błony śluzowej pochwy, zwiększenie rozmiaru i (lub) liczby ciałek krwotocznych i krwotok, a w jajnikach obserwowano nieodwracalne torbiele pęcherzykowe, zmniejszenie ciałek żółtych i hiperplazję komórek śródmiąższowych po dawkach odpowiadających około 0,4-krotności narażenia u ludzi przy zalecanej dawce na podstawie AUC. U samców szczura podawanie towarafenibu prowadziło do zmniejszenia masy najądrzy i jąder, co było skorelowane z odwracalnym zwyrodnieniem/atrofią kanalików jąder i zmniejszeniem liczby plemników w najądrzach po dawkach odpowiadających około 0,3-krotności narażenia u ludzi przy zalecanej dawce na podstawie AUC.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kopowidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol (E421)
Sodu laurylosiarczan
Symetykon
Maltodekstryna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sukraloza
Sztuczny aromat truskawkowy (zawierający maltodekstrynę, triacetynę, sztuczny aromat)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej:
3 lata.

Rekonstruowana zawiesina doustna:
15 minut

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z przezroczystego szkła typu III o pojemności 30 ml z plombą zgrzewaną indukcyjnie i białą zakrętką polipropylenową.

Każde opakowanie zawiera jedną butelkę, doustną strzykawkę dozującą o pojemności 20 ml i adapter butelki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

- Przed przygotowaniem dawki produktu leczniczego Ojemda należy każdorazowo uważnie przeczytać instrukcję użycia.
- Lekarz lub farmaceuta powinien pokazać pacjentowi lub opiekunowi, jak prawidłowo przygotować, odmierzyć i podać dawkę produktu leczniczego Ojemda.
- Butelka jest wykonana ze szkła. Nie należy stosować tego leku, jeśli butelka jest pęknięta bądź uszkodzona lub jeśli plomba zabezpieczająca pod zakrętką jest uszkodzona lub jej brakuje.
- Do przygotowania produktu leczniczego Ojemda należy użyć tylko 14 ml wody o temperaturze pokojowej.
- Z każdej przygotowanej butelki należy zużyć maksymalnie 12 ml produktu leczniczego Ojemda. Jeśli przepisana dawka przekracza 12 ml (300 mg), należy podzielić dawkę możliwie jak najbardziej równo pomiędzy każdą przygotowywaną butelkę (np. 6 ml i 7 ml w przypadku dawki 325 mg). Należy przygotować pierwszą butelkę i podać dawkę przed przygotowaniem drugiej butelki.

- Każdą dawkę należy podać w ciągu 15 minut od przygotowania leku.

Instrukcja rekonstrukcji produktu leczniczego Ojemda, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Uwaga: jeśli do podania przepisanej dawki potrzebna jest więcej niż jedna butelka, kolejną butelkę należy przygotować dopiero po podaniu zawartości poprzedniej. Dawkę należy podzielić możliwie jak najbardziej równo pomiędzy każdą przygotowywaną butelkę.

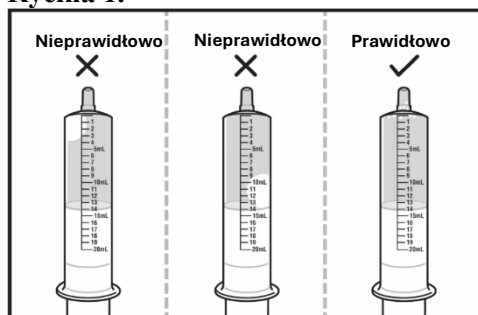
Niniejsza procedura powinna być wykonywana czystymi rękoma na czystej i płaskiej powierzchni roboczej.

Etap 1: napełnić kubek do połowy wodą o temperaturze pokojowej. **Nie należy stosować zimnej wody.**

Etap 2: odciągnąć tłok doustnej strzykawki dozującej, aby pobrać wodę dokładnie do oznaczenia 14 ml.

Etap 3: obrócić końcówkę doustnej strzykawki dozującej do góry i sprawdzić, czy nie ma pęcherzyków powietrza. Jeśli w doustnej strzykawce dozującej widoczne są duże pęcherzyki powietrza, należy wycisnąć wodę z powrotem do kubka, a następnie ponownie ją pobrać do oznaczenia **14 ml**. Należy **powtarzać te czynności** do momentu, gdy nie będą obecne duże pęcherzyki powietrza. Małe pęcherzyki powietrza nie stanowią problemu (patrz rycina 1).

Rycina 1.

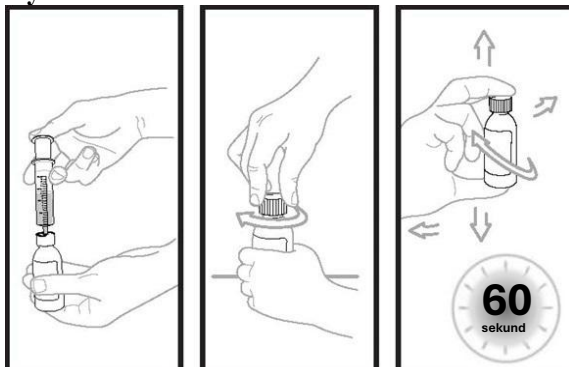


Etap 4: otworzyć butelkę z proszkiem, naciskając mocno zakrętkę i przekręcając ją w lewo (przeciwnie do kierunku ruchu wskazówek zegara). Nie należy używać tego produktu, jeśli butelka jest pęknięta bądź uszkodzona lub jeśli plomba zabezpieczająca pod zakrętką jest uszkodzona lub jej brakuje. **Nie wyrzucać zakrętki.**

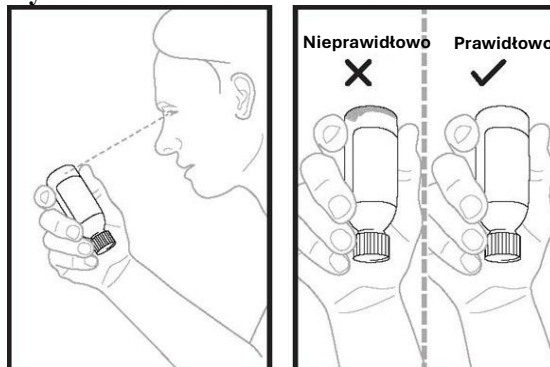
Etap 5: za pomocą doustnej strzykawki dozującej wstrzyknąć dokładnie 14 ml wody do butelki (patrz rycina 2). Natychmiast założyć zakrętkę z powrotem na butelkę, naciskając ją i przekręcając w prawo (zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara). Wstrząsać butelką przez 60 sekund we wszystkich kierunkach.

Odwrócić butelkę do góry dnem, aby sprawdzić, czy proszek nie przykleił się do wnętrza butelki (patrz rycina 3). Jeśli w butelce nadal widoczny jest proszek, należy potrząsać butelką przez kolejne 15 sekund, aż proszek przestanie być widoczny wewnątrz butelki. **Nie wstrząsać butelką dłużej niż 2 minuty łącznie.** Jeśli w butelce nadal znajduje się proszek, należy poprosić o nową butelkę.

Rycina 2



Rycina 3



Etap 6: ponownie odwrócić butelkę do góry dnem i obracać nią przez 30 sekund (patrz rycina 4). Zdjąć zakrętkę i sprawdzić, czy w szyjce butelki nie utknęły żadne cząstki stałe. Jeśli po zdjęciu zakrętki w szyjce butelki będą widoczne cząstki stałe, należy ponownie zamknąć butelkę, odwrócić ją do góry dnem i obracać przez dodatkowe 15 sekund. Pozostawić butelkę na 60 sekund, aby większość piany opadła. **Uwaga:** spienienie zawartości butelki spowoduje zmniejszenie ilości produktu leczniczego Ojemda do sporządzania zawiesiny doustnej.

Rycina 4



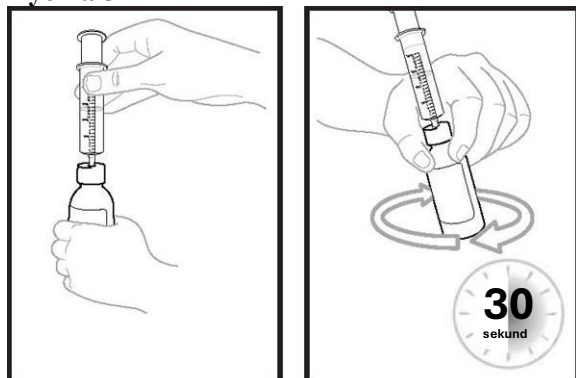
Etap 7: zdecydowanym ruchem wprowadzić adapter do butelki, dociskając go do górnej części butelki. Górna krawędź adaptera butelki powinna być wyrównana z górną częścią butelki.

Nie należy wyjmować adaptera butelki po włożeniu do butelki.

Etap 8: sprawdzić przepisaną dawkę w mililitrach (ml). Nabrać powietrza do doustnej strzykawki dozującej, odcinając tłok do osiągnięcia przepisanej dawki.

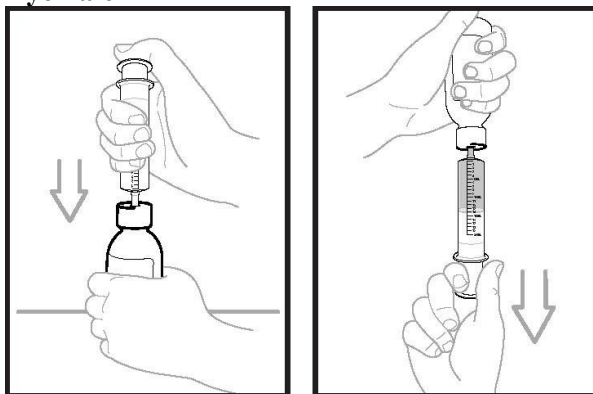
Etap 9: włożyć końcówkę doustnej strzykawki dozującej do adaptera butelki. Końcówka doustnej strzykawki dozującej powinna ściśle przylegać do otworu adaptera butelki. Przytrzymać butelkę z doustną strzykawką dozującą w miejscu, w którym końcówka doustnej strzykawki dozującej wchodzi do adaptera butelki, i mieszać zawiesinę doustną kolistymi ruchami przez 30 sekund (patrz rycina 5).

Rycina 5



Etap 10: wstrzyknąć powietrze z doustnej strzykawki dozującej do butelki (patrz rycina 6). Przytrzymać doustną strzykawkę dozującą i odwrócić butelkę do góry dnem. Aby odmierzyć przepisaną dawkę, należy trzymać końcówkę doustnej strzykawki dozującej skierowaną do góry i odcinając tłok do momentu, aż górna część tłoka zrówna się z przepisaną dawką w mililitrach.

Rycina 6



Etap 11: bez wyjmowania strzykawki z adaptera butelki usunąć wszelkie pęcherzyki powietrza w doustnej strzykawce dozującej, delikatnie wprowadzając produkt leczniczy Ojemda z powrotem do butelki, a następnie ponownie odciągając tłok w celu pobrania przepisanej dawki.

Czynności te należy powtarzać do momentu, gdy w doustnej strzykawce dozującej nie będzie już pęcherzyków powietrza lub będą one nieliczne, lub gdy do doustnej strzykawki dozującej zostanie pobrana niewłaściwa dawka. Z każdej przygotowanej butelki należy zużyć maksymalnie 12 ml produktu leczniczego Ojemda.

Etap 12: pozostawić końcówkę doustnej strzykawki dozującej w adapterze butelki i ostrożnie obrócić butelkę do pozycji pionowej. Ponownie umieścić butelkę na płaskiej powierzchni roboczej. Powoli wyjąć końcówkę doustnej strzykawki dozującej z adaptera butelki, delikatnie pociągając ją prosto do góry. **Produkt leczniczy Ojemda jest gotowy do podania.**

Podawanie za pomocą strzykawki doustnej

Po przygotowaniu zawiesiny należy umieścić końcówkę doustnej strzykawki dozującej we wnętrzu jamy ustnej, tak aby końcówka dotykała wewnętrznej strony jednego z policzków, a następnie powoli podać lek do jamy ustnej, naciskając tłok.

Nie naciskać tłoka z dużą siłą. Może to spowodować zadławienie. Należy pozwolić dziecku przełykać podczas podawania produktu leczniczego Ojemda.

Podawanie za pomocą zgłębnika

Należy korzystać wyłącznie ze zgłębnika o minimalnym rozmiarze 12 French. Przed podaniem zawiesiny należy przepłukać zgłębnik zgodnie z instrukcjami producenta. Użyć strzykawki typu ENFit, aby pobrać zawiesinę z butelki, a następnie podać zawiesinę do zgłębnika za pomocą adaptera ENFit. Po zakończeniu podawania należy przepłukać zgłębnik zgodnie z instrukcjami producenta.

Jeśli do przygotowania wymaganej dawki potrzebne są 2 butelki, należy powtórzyć czynności z etapów od 1 do 12 i od razu podać pozostałą część dawki. Należy dopilnować podania całej dawki produktu leczniczego Ojemda.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paryż
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2025/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

21.04.2026

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

21.04.2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.