

ANEKS I
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 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 100 mg towarafenibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletką).

Pomarańczowe, owalne tabletki powlekane (o długości 16 mm i szerokości 9 mm) z wytłoczonym napisem „100” po jednej stronie i „D101” po przeciwnej stronie.

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 tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (patrz tabela 1) lub w postaci zawiesiny doustnej (patrz ChPL dla towarafenibu 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej).

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

Tabela 1: Zalecana dawka na podstawie powierzchni ciała

Powierzchnia ciała	Zalecana dawka (raz w tygodniu)
0,30–0,89 m ²	Należy zapoznać się z ChPL dla towarafenibu, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
0,90–1,12 m ²	400 mg
1,13–1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

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 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
0,30–1,12 m ²	Zawiesinę doustną należy podawać raz w tygodniu (patrz ChPL dla towarafenibu, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej)	Zawiesinę doustną należy podawać raz w tygodniu (patrz ChPL dla towarafenibu, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej)
1,13–1,39 m ²	400 mg raz w tygodniu	Zawiesinę doustną należy podawać raz w tygodniu (patrz ChPL dla towarafenibu, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej)
≥ 1,40 m ²	500 mg raz w tygodniu	400 mg raz w tygodniu

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>	
<ul style="list-style-type: none">• Nieakceptowalne działanie o nasileniu 2. stopnia• 3. stopnia	Wstrzymać podawanie. <ul style="list-style-type: none">- 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.
<ul style="list-style-type: none">• Pierwsze wystąpienie dowolnego działania o nasileniu 4. stopnia	Wstrzymać podawanie. <ul style="list-style-type: none">- 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.
<ul style="list-style-type: none">• Nawrót działania o nasileniu 4. stopnia	Definitywne zakończenie leczenia.
<i>Toksyczność dla skóry, w tym nadwrażliwość na światło</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Nieakceptowalne działanie o nasileniu 2. stopnia• 3. lub 4. stopnia	Wstrzymać podawanie. <ul style="list-style-type: none">- 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>	
<ul style="list-style-type: none">• 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: <ul style="list-style-type: none">- 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.
<ul style="list-style-type: none">• Pierwsze wystąpienie dowolnego działania o nasileniu 4. stopnia	Wstrzymać podawanie. <ul style="list-style-type: none">- 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.
<ul style="list-style-type: none">• Nawrót działania o nasileniu 4. stopnia	Definitywne zakończenie leczenia.

Stopień nasilenia działania niepożądanego ^a	Modyfikacja dawki ^b
<i>Inne działania niepożądane</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Nieakceptowalne działanie o nasileniu 2. stopnia • 3. stopnia 	<p>Wstrzymać podawanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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.
<ul style="list-style-type: none"> • 4. stopnia 	<p>Wstrzymać podawanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² obliczony z wykorzystaniem równania Schwartz'a lub MDRD). Stosowanie towarafenibu nie było oceniane u pacjentów z ciężkimi (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) 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.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie wolno ich rozgryzać, przecinać ani kruszyć.

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.

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

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).

Toksyczność dla 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 u kobiet 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 tabletkę powlekaną 100 mg, 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 ustaleń 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 u kobiet 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, stłuczenie, krwawienie z dziąseł, krwiak, 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, znamię melanocytowe.

^k Obejmuje termin: zahamowanie wzrostu.

^l Obejmuje następujące terminy: obrzęk twarzy, obrzmienie twarzy, obrzęk okołoczodołowy, 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 wątroba

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 wystąpienia zwiększenia 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 FIREFLY-1 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 [nie do oszacowania]).

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 Kapłana-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 dopuszczenia 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}) wynosi 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 wynosi 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 nerek (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² obliczony z wykorzystaniem równania Schwartz'a 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 nerwiakowłóknaka splotowatego 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

Rdzeń tabletki

Krzemionka koloidalna bezwodna
Kopowidon
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Ojemda jest dostarczany w blistrach z PCTFE zalaminowanego między warstwą polichlorku winylu (PVC) i folii aluminiowej, zawierających 4, 5 lub 6 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 16, 20 lub 24 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

▼ 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>	
<ul style="list-style-type: none"> • Nieakceptowalne działanie o nasileniu 2. stopnia • 3. stopnia 	<p>Wstrzymać podawanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
<ul style="list-style-type: none"> • Pierwsze wystąpienie dowolnego działania o nasileniu 4. stopnia 	<p>Wstrzymać podawanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót działania o nasileniu 4. stopnia 	Definitywne zakończenie leczenia.
<i>Toksyczność dla skóry, w tym nadwrażliwość na światło</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Nieakceptowalne działanie o nasileniu 2. stopnia • 3. lub 4. stopnia 	<p>Wstrzymać podawanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>	
<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie aktywności AspAT lub ALAT o nasileniu 3. stopnia • Zwiększenie stężenia bilirubiny o nasileniu 3. stopnia 	<p>Wstrzymać podawanie.</p> <p>Jeśli dojdzie do zmniejszenia nasilenia do ≤ 2. stopnia lub poziomu wyjściowego, należy wznowić leczenie w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
<ul style="list-style-type: none"> • Pierwsze wystąpienie dowolnego działania o nasileniu 4. stopnia 	<p>Wstrzymać podawanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót działania o nasileniu 4. stopnia 	Definitywne zakończenie leczenia.
<i>Inne działania niepożądane</i>	

<ul style="list-style-type: none"> • Nieakceptowalne działanie o nasileniu 2. stopnia • 3. stopnia 	<p>Wstrzymać podawanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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.
<ul style="list-style-type: none"> • 4. stopnia 	<p>Wstrzymać podawanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² obliczony z wykorzystaniem równania Schwartz'a lub MDRD). Stosowanie towarafenibu nie było oceniane u pacjentów z ciężkimi ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) 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 \geq 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, krwiak, 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, znamię melanocytowe.

^k Obejmuje termin zahamowanie wzrostu.

^l Obejmuje następujące terminy: obrzęk twarzy, obrzmienie twarzy, obrzęk okołoczołowy, 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 nerwiakowłókniałości 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 [nieodszacowania]).

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 dopuszczenia 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 $0,7 \text{ l/h/m}^2$ (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 ($eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ obliczony z wykorzystaniem równania Schwartz lub MDRD). Nie oceniano stosowania towarafenibu u pacjentów z ciężkimi ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 nerwiakowłóknaka splotowatego 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.

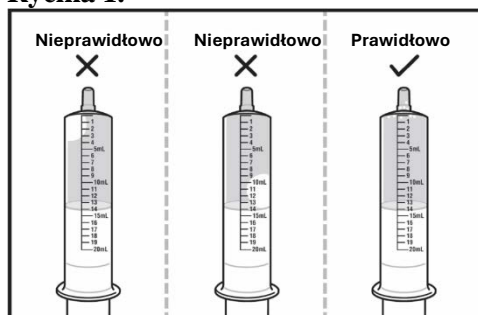
Niniejsza procedura powinna być wykonywana czystymi rękoma na czystej i płaskiej powierzchni roboczej.

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.

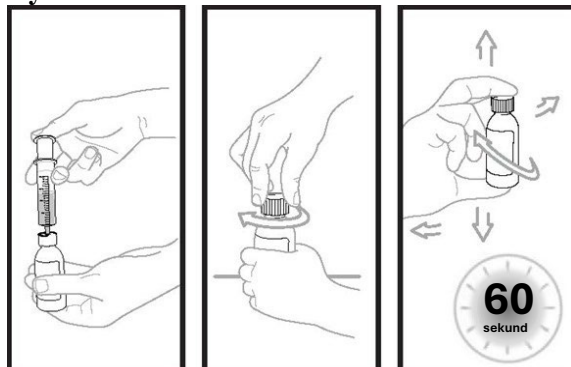


Etap 4: otworzyć butelkę z proszkiem, naciskając mocno zakrętkę i przekręcając ją w lewo (przeciwnie do kierunku ruchu wskazówek zegara). Nie należy używać tego produktu, jeśli butelka jest pęknięta bądź uszkodzona lub jeśli plomba zabezpieczająca pod zakrętką jest uszkodzona lub jej brakuje. **Nie wyrzucać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

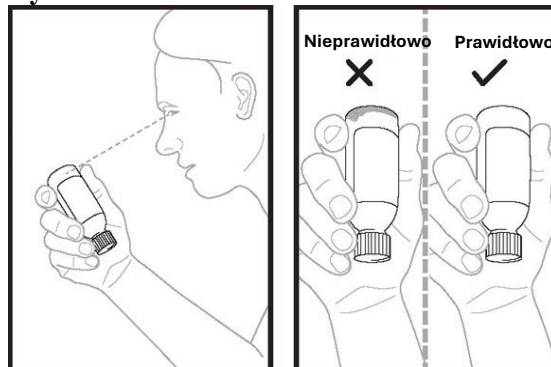
Etap 5: za pomocą doustnej strzykawki dozującej wstrzyknąć dokładnie 14 ml wody do butelki (patrz rycina 2). Natychmiast założyć zakrętkę z powrotem na butelkę, naciskając ją i przekręcając w prawo (zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara). Wstrząsać butelką przez 60 sekund we wszystkich kierunkach.

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



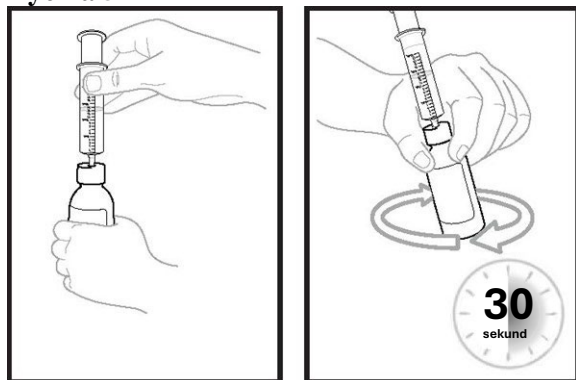
Etap 7: zdecydowanym ruchem wprowadzić adapter do butelki, dociskając go do górnej części butelki. Górna krawędź adaptera butelki powinna być wyrównana z górną częścią butelki.

Nie należy wyjmować adaptera butelki po włożeniu do butelki.

Etap 8: sprawdzić przepisaną dawkę w mililitrach (ml). Nabrać powietrza do doustnej strzykawki dozującej, odciągając 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).

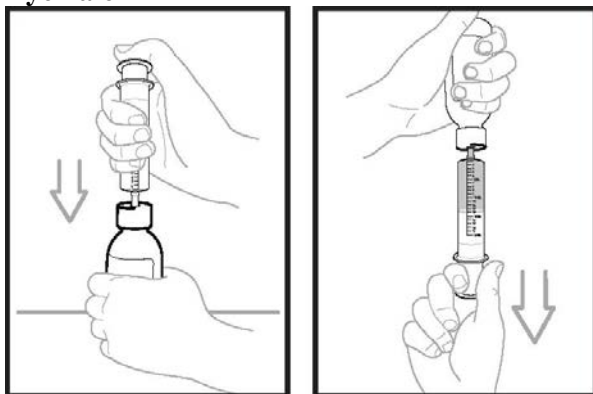
Rycina 5



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 odciągnąć 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**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: DD miesiąc RRRR

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: DD miesiąc RRRR

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

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
<p>W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania towarafenibu w leczeniu pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych z glejakiem wieku dziecięcego o niskim stopniu złośliwości (LGG) z fuzją lub rearanżacją genu BRAF bądź z mutacją BRAF V600 podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić randomizowane badanie fazy III prowadzone w dwóch grupach równoległych (FIREFLY-2), mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania towarafenibu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią będącą standardowym leczeniem (SoC) u pacjentów z glejakiem wieku dziecięcego o niskim stopniu złośliwości, w przypadku którego stwierdzono mutację aktywującą w genie RAF (ang. <i>rapidly accelerated fibrosarcoma</i>), wymagających leczenia ogólnoustrojowego pierwszej linii, a następnie przedłożyć raport końcowy z tego badania.</p>	<p>30 kwietnia 2032 r.</p>
<p>Podmiot odpowiedzialny powinien zebrać i wygenerować dodatkowe dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów w wieku poniżej 2 lat oraz przedłożyć zaktualizowany model farmakokinetyczny populacji uwzględniający te dane, w tym ocenę narażenia ogólnoustrojowego, a w razie potrzeby zmienione zalecenia dotyczące dawkowania dla tej podgrupy pacjentów.</p>	<p>30 kwietnia 2032 r.</p>

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ojemda 100 mg, tabletki powlekane
toworafenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg towarafenibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

16 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
24 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paryż
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2025/001 16 tabletek powlekanych
EU/1/26/2025/002 20 tabletek powlekanych
EU/1/26/2025/003 24 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ojemda 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ojemda 100 mg tabletki
toworafenib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ojemda 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
toworafenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Po rekonstytucji jedna butelka zawiesiny doustnej zawiera 300 mg towarafenibu w 12 ml o stężeniu 25 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Zawiera 1 butelkę, 1 adapter butelki, 1 doustną strzykawkę dozującą.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Zużyć w ciągu 15 minut od rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paryż
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2025/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ojemda 25 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ojemda 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
toworafenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Po rekonstytucji jedna butelka zawiesiny doustnej zawiera 300 mg towarafenibu w 12 ml o stężeniu 25 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.
Do jednorazowego użycia.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Przed rekonstytucją należy zapoznać się z instrukcją użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP
Zużyć w ciągu 15 minut od rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2025/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ojemda 100 mg, tabletki powlekane toworafenib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Informacje zawarte w tej ulotce są przeznaczone dla osoby podającej lek lub jej dziecka, ale w ulotce stosowane jest wyłącznie określenie „dziecko”.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ojemda i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ojemda
3. Jak stosować lek Ojemda
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ojemda
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ojemda i w jakim celu się go stosuje

Lek Ojemda zawiera jako substancję czynną toworafenib i należy do grupy leków nazywanych inhibitorami kinazy białkowej.

Lek jest stosowany u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych w leczeniu glejaka wieku dziecięcego o niskim stopniu złośliwości. Jest to rodzaj guza mózgu, który rozwija się w komórkach glejowych, które wspierają i chronią komórki nerwowe w mózgu i rdzeniu kręgowym. Glejaki są klasyfikowane w stopniach od 1 do 4, które wskazują na agresywność komórek nowotworowych. Stopnie 1 i 2 są uważane za glejaki o niskim stopniu złośliwości.

Lek Ojemda jest stosowany u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych, u których w guzie mózgu:

- stwierdzono nieprawidłowości w genie BRAF (fuzja lub rearanżacja BRAF albo mutacja BRAF V600) i,
- u których nowotwór złośliwy powrócił po wcześniejszym leczeniu lub nie zareagował na wcześniejsze leczenie.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz przeprowadzi badanie, aby upewnić się, że lek Ojemda jest odpowiedni dla dziecka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ojemda

Kiedy nie stosować leku Ojemda

- jeśli dziecko ma uczulenie na towarafenib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed podaniem leku Ojemda należy omówić to z lekarzem dziecka. Lekarz musi wiedzieć, czy dziecko:

- ma **problemy z krwawieniami. Lek Ojemda może powodować problemy z krwawieniami, w tym krwawienie do guza nowotworowego.** Stosowanie leków zapobiegających krzepnięciu krwi, takich jak leki przeciwzakrzepowe lub przeciw płytkowe, może zwiększać ryzyko wystąpienia problemów z krwawieniem podczas leczenia lekiem Ojemda. W przypadku wystąpienia problemów z krwawieniem, lekarz może wstrzymać leczenie, wznowić je w zmniejszonej dawce lub trwale przerwać leczenie lekiem Ojemda, w zależności od ich nasilenia. Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli u dziecka wystąpią następujące objawy:
 - kwawienia z nosa;
 - bóle głowy;
 - odkrztuszanie krwi lub skrzepów krwi;
 - wymioty krwią lub wymioty przypominające fusy z kawy;
 - czerwone lub czarne stolce przypominające smołę;
 - dezorientację;
 - niewyraźną mowę;
 - zawroty głowy;
 - uczucie osłabienia.
- ma **problemy skórne.** Lek Ojemda może powodować wysypkę, w tym nadwrażliwość na światło (stan, w którym skóra staje się bardzo wrażliwa na światło słoneczne lub inne rodzaje światła ultrafioletowego i może łatwo ulec poparzeniom). Należy unikać bezpośredniej ekspozycji dziecka na słońce, ponieważ może to prowadzić do reakcji skórnych. Podczas leczenia lekiem Ojemda należy stosować środki ochronne, takie jak kremy z filtrem przeciwsłonecznym (SPF \geq 50), okulary przeciwsłoneczne i (lub) odzież ochronna. Lekarz może wstrzymać leczenie, zmniejszyć dawkę lub definitywnie zakończyć leczenie w zależności od stopnia nasilenia reakcji. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli u dziecka wystąpią objawy, takie jak:
 - uniesione guzki na przebarwionych obszarach skóry;
 - łuszczenie, zaczerwienienie lub podrażnienie skóry;
 - pęcherze;
 - wysypka.

Co lekarz dziecka będzie sprawdzał przed leczeniem i w jego trakcie?

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ojemda, miesiąc po jego rozpoczęciu oraz regularnie w trakcie leczenia będą wykonywane u dziecka badania krwi w celu sprawdzenia czy dobrze pracuje wątroba. Dzieje się tak, ponieważ lek Ojemda może powodować problemy z wątrobą. W takim przypadku lekarz może wstrzymać lub trwale przerwać leczenie albo zmniejszyć dawkę.
- Lekarz będzie monitorował wzrost dziecka przed rozpoczęciem leczenia, regularnie podczas leczenia oraz po jego zakończeniu. Dzieje się tak, ponieważ Ojemda może spowolnić tempo wzrostu dziecka.

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy

Nie zaleca się stosowania leku Ojemda u dzieci poniżej 6. miesiąca życia. Nie badano leku w tej grupie wiekowej.

Ojemda a inne leki

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ojemda należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które planuje się podawać dziecku, lub może przyjmować jakiegokolwiek inne leki. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty.

Jest to bardzo ważne, ponieważ niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Ojemda lub zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka. Lek Ojemda może również wpływać na działanie niektórych innych leków, takich jak:

- gemfibrozyl, lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu i tłuszczów we krwi;
- karbamazepina, lek stosowany w leczeniu napadów padaczkowych;
- takrolimus: lek stosowany w celu zahamowania układu odpornościowego organizmu lub zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu;
- antykoncepcja: jeśli pacjentka stosuje hormonalne doustne środki antykoncepcyjne, musi również stosować skuteczną barierową metodę antykoncepcji (patrz Ciąża, karmienie piersią i wpływ płodność).

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli dziecko przyjmuje którykolwiek z tych leków (lub jeśli nie ma się co do tego pewności). Lekarz może podjąć decyzję o modyfikacji dawki.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Chociaż lek ten będzie stosowany głównie u małych dzieci, może być również stosowany u starszych pacjentek, które mogą zajść w ciążę. Ten punkt jest skierowany do tych pacjentek.

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, należy poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku. Lek Ojemda może potencjalnie zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego leku, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Dane z badań na zwierzętach wykazały, że lek Ojemda może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, lekarz wykona test, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ojemda

Antykoncepcja

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, musi stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń (antykoncepcję) podczas leczenia lekiem Ojemda i przez co najmniej 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku Ojemda. Metody kontroli urodzeń zawierające hormony (takie jak tabletki antykoncepcyjne, zastrzyki lub plastry) mogą być mniej skuteczne podczas leczenia lekiem Ojemda. Aby uniknąć ryzyka zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku Ojemda, należy stosować skuteczną, niehormonalną, barierową metodę antykoncepcji (np. prezerwatywę). Należy poprosić lekarza lub pielęgniarkę o poradę.

Mężczyźni, zdolni do poczęcia dziecka, powinni stosować skuteczną niehormonalną metodę kontroli urodzeń (antykoncepcję) podczas leczenia lekiem Ojemda i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki leku Ojemda.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek Ojemda może przenikać do mleka matki. Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia i przez 2 tygodnie po jego zakończeniu. Należy porozmawiać z lekarzem o najlepszym sposobie karmienia dziecka w tym czasie.

Płodność

Wpływ leku Ojemda na płodność nie jest znany. Lek ten może potencjalnie wpływać na płodność mężczyzn i kobiet, a wpływ ten może być nieodwracalny. Należy omówić z lekarzem dziecka opcje zwiększenia szans na posiadanie przez dziecko potomstwa w przyszłości.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Ojemda może powodować działania niepożądane, które mogą wpływać na zdolność dziecka do prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze/hulajnodze, obsługi maszyn lub wykonywania innych czynności wymagających czujności. Jeśli u dziecka występują problemy ze wzrokiem lub dziecko odczuwa zmęczenie bądź osłabienie lub jeśli jego poziom energii jest niski, powinno unikać takich aktywności.

Opis tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4.

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Choroba dziecka, występujące u niego objawy oraz sytuacja związana z leczeniem również mogą wpływać na jego zdolność do uczestniczenia w takich czynnościach.

Lek Ojemda zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę 100 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Ojemda

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę należy podawać

Lekarz zdecyduje o odpowiedniej dawce leku Ojemda na podstawie powierzchni ciała dziecka, w tym masy jego ciała i wzrostu.

Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, jeśli u dziecka wystąpią działania niepożądane. Leczenie będzie kontynuowane tak długo, jak długo będzie przynosiło korzyści dziecku i nie wystąpią działania niepożądane nie do zaakceptowania.

Jak podawać lek

Dziecko powinno połykać tabletki w całości, popijając wodą. Tabletek nie wolno rozgryzać, przecinać ani kruszyć. Jeśli dziecko nie może połknąć tabletek, lek Ojemda jest również dostępny w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Lek Ojemda należy podawać raz w tygodniu, podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ojemda

W przypadku podania zbyt dużej dawki leku Ojemda należy **skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką** w celu uzyskania porady. Jeśli to możliwe, należy pokazać im opakowanie leku Ojemda oraz niniejszą ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Ojemda

- Jeśli od pominięcia co tygodniowej dawki leku Ojemda upłynęły mniej niż 3 dni, pominiętą dawkę należy podać jak najszybciej. Następną dawkę należy podać dziecku w kolejnym zaplanowanym dniu.
- Jeśli od pominięcia dawki leku Ojemda minęły więcej niż 3 dni, nie należy jej podawać, a następną dawkę podać dziecku w kolejnym zaplanowanym dniu.

W przypadku wystąpienia u dziecka wymiotów po przyjęciu leku Ojemda

Jeśli u dziecka wystąpią wymioty bezpośrednio po przyjęciu leku Ojemda, dawkę należy podać ponownie. W razie wątpliwości, czy konieczne jest podanie kolejnej dawki, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie przyjmowania leku Ojemda

Lek Ojemda należy podawać przez czas, jaki zaleci lekarz. Nie należy przerywać leczenia, chyba że zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie tego leku i pilnie skontaktować się z lekarzem, jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- silne krwawienie, takie jak krwawienie z nosa, którego nie można zatrzymać.
- objawy krwawienia z guza nowotworowego, takie jak nagłe mrowienie, osłabienie, drętwienie lub nagły i silny ból głowy, nudności lub wymioty, splątanie lub niewyraźna mowa.
- wysypka, wysypka trądzikopodobna, łuszczenie się skóry, zaczerwienienie skóry lub podrażnienie, guzki lub drobne grudki, pęcherze. Mogą to być objawy ciężkich wysypek skórnych.
- oparzenia słoneczne po ekspozycji na słońce. Zaleca się stosowanie środków zapobiegających ekspozycji na promieniowanie słoneczne, takich jak stosowanie kremów z filtrem przeciwsłonecznym (SPF \geq 50), okularów przeciwsłonecznych i (lub) odzieży ochronnej.

Inne możliwe działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zmiany koloru włosów;
- zmęczenie;
- małe stężenie czerwonych krwinek, co może powodować zmęczenie i bladość skóry (niedokrwistość)
- zwiększona aktywność enzymów (zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi) – enzymu uwalnianego do krwi w przypadku uszkodzenia mięśni
- wymioty;
- małe stężenie fosforanów we krwi (hipofosfatemia)
- ból głowy;
- sucha skóra;
- gorączka;
- powolny wzrost (opóźnienie wzrostu);
- trądzik;
- zwiększona aktywność enzymów w wątrobie dziecka (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej);
- zwiększona aktywność enzymów (zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi), co może wskazywać na uszkodzenie tkanek u dziecka.
- nudności;
- zaparcie;
- zakażenie jamy nosowej i gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych);
- obrzęk;
- zakażenie łożyska paznokcia (zanokcica);
- zmniejszony apetyt;
- ból brzucha (ból w jamie brzusznej);
- małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia);
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej);
- świąd skóry;
- biegunka;
- zmniejszenie masy ciała;

- zwiększona aktywność enzymów w wątrobie dziecka (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej)
- ból nóg i ramion (ból kończyny);
- zmiany koloru skóry (przebarwienia skóry);
- wypadanie włosów (łysienie);
- ból mięśni (mialgia);
- zmniejszenie liczby limfocytów, rodzaju białych krwinek;
- zwiększone stężenie produktu rozpadu czerwonych krwinek (zwiększone stężenie bilirubiny we krwi)
- małe stężenie albuminy we krwi (hipoalbuminemia);
- małe stężenie sodu we krwi (hiponatremia);
- ból stawów;
- zakażenie wirusowe;
- zmniejszenie liczby białych krwinek;
- zaczerwienienie skóry (uderzenia gorąca).

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, rodzaju białych krwinek;
- zapalenie brzegów powiek;
- zespół suchego oka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ojemda

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na folii blistra i tekturowym pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Nie należy stosować tego leku w przypadku stwierdzenia, że opakowanie jest uszkodzone lub nosi ślady naruszenia integralności.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ojemda

- Substancją czynną leku jest towarafenib. Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg towarafenibu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: krzemionka, bezwodna koloidalna, kopowidon, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna.
Otoczka: hypromeloza, makrogol, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę 100 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Jak wygląda lek Ojemda i co zawiera opakowanie

Tabletki leku Ojemda 100 mg to pomarańczowe, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „100” po jednej stronie i „D101” po przeciwnej stronie. Są dostarczane w blistrach zawierających 4, 5 lub 6 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 16, 20 lub 24 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paryż
Francja

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ojemda 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej toworafenib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Informacje zawarte w tej ulotce są przeznaczone dla osoby podającej lek lub jej dziecka, ale w ulotce stosowane jest wyłącznie określenie „dziecko”.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ojemda i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ojemda
3. Jak stosować lek Ojemda
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ojemda
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ojemda i w jakim celu się go stosuje

Lek Ojemda zawiera jako substancję czynną towarafenib i należy do grupy leków nazywanych inhibitorami kinazy białkowej.

Lek jest stosowany u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych w leczeniu glejaka wieku dziecięcego o niskim stopniu złośliwości. Jest to rodzaj guza mózgu, który rozwija się w komórkach glejowych, które wspierają i chronią komórki nerwowe w mózgu i rdzeniu kręgowym. Glejaki są klasyfikowane w stopniach od 1 do 4, które wskazują na agresywność komórek nowotworowych. Stopnie 1 i 2 są uważane za glejaki o niskim stopniu złośliwości.

Lek Ojemda jest stosowany u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych, u których w guzie mózgu:

- stwierdzono nieprawidłowości w genie BRAF (fuzja lub rearanżacja BRAF albo mutacja BRAF V600) i,
- u których nowotwór złośliwy powrócił po wcześniejszym leczeniu lub nie zareagował na wcześniejsze leczenie.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz przeprowadzi badanie, aby upewnić się, że lek Ojemda jest odpowiedni dla dziecka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ojemda

Kiedy nie stosować leku Ojemda

- jeśli dziecko ma uczulenie na towarafenib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed podaniem leku Ojemda należy omówić to z lekarzem dziecka. Lekarz musi wiedzieć, czy dziecko:

- ma **problemy z krwawieniami. Lek Ojemda może powodować problemy z krwawieniami, w tym krwawienie do guza nowotworowego.** Stosowanie leków zapobiegających krzepnięciu krwi, takich jak leki przeciwzakrzepowe lub przeciw płytkowe, może zwiększać ryzyko wystąpienia problemów z krwawieniem podczas leczenia lekiem Ojemda. W przypadku wystąpienia problemów z krwawieniem, lekarz może wstrzymać leczenie, wznowić je w zmniejszonej dawce lub trwale przerwać leczenie lekiem Ojemda, w zależności od ich nasilenia. Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli u dziecka wystąpią następujące objawy:
 - kwawienia z nosa;
 - bóle głowy;
 - odkrztuszanie krwi lub skrzepów krwi;
 - wymioty krwią lub wymioty przypominające fusy z kawy;
 - czerwone lub czarne stolce przypominające smołę;
 - dezorientację;
 - niewyraźną mowę;
 - zawroty głowy;
 - uczucie osłabienia.
- ma **problemy skórne.** Lek Ojemda może powodować wysypkę, w tym nadwrażliwość na światło (stan, w którym skóra staje się bardzo wrażliwa na światło słoneczne lub inne rodzaje światła ultrafioletowego i może łatwo ulec poparzeniom). Należy unikać bezpośredniej ekspozycji dziecka na słońce, ponieważ może to prowadzić do reakcji skórnych. Podczas leczenia lekiem Ojemda należy stosować środki ochronne, takie jak kremy z filtrem przeciwsłonecznym (SPF \geq 50), okulary przeciwsłoneczne i (lub) odzież ochronna. Lekarz może wstrzymać leczenie, zmniejszyć dawkę lub definitywnie zakończyć leczenie w zależności od stopnia nasilenia reakcji. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli u dziecka wystąpią objawy, takie jak:
 - uniesione guzki na przebarwionych obszarach skóry;
 - łuszczenie, zaczerwienienie lub podrażnienie skóry;
 - pęcherze;
 - wysypka.

Co lekarz dziecka będzie sprawdzał przed leczeniem i w jego trakcie?

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ojemda, miesiąc po jego rozpoczęciu oraz regularnie w trakcie leczenia, będą wykonywane u dziecka badania krwi w celu sprawdzenia czy dobrze pracuje wątroba. Dzieje się tak, ponieważ lek Ojemda może powodować problemy z wątrobą. W takim przypadku lekarz może wstrzymać lub trwale przerwać leczenie albo zmniejszyć dawkę.
- Lekarz będzie monitorował wzrost dziecka przed rozpoczęciem leczenia, podczas leczenia oraz po jego zakończeniu. Dzieje się tak, ponieważ Ojemda może spowolnić tempo wzrostu dziecka.

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy

Nie zaleca się stosowania leku Ojemda u dzieci poniżej 6. miesiąca życia e. Nie zbadano leku w tej grupie wiekowej.

Ojemda a inne leki

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ojemda należy powiedzieć lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które planuje się podawać dziecku, lub może przyjmować jakiegokolwiek inne leki. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty.

Jest to bardzo ważne, ponieważ niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Ojemda lub zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka. Lek Ojemda może również wpływać na działanie niektórych innych leków, takich jak:

- gemfibrozyl, lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu i tłuszczów we krwi;
- karbamazepina, lek stosowany w leczeniu napadów padaczkowych ;
- takrolimus: lek stosowany w celu zahamowania układu odpornościowego organizmu lub zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu;
- antykoncepcja: jeśli pacjentka stosuje hormonalne doustne środki antykoncepcyjne, musi również stosować skuteczną barierową metodę antykoncepcji (patrz Ciąża, karmienie piersią i wpływ płodność).

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli dziecko przyjmuje którykolwiek z tych leków (lub jeśli nie ma się co do tego pewności). Lekarz może podjąć decyzję o modyfikacji dawki.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Chociaż lek ten będzie stosowany głównie u małych dzieci, może być również stosowany u starszych pacjentek, które mogą zająć w ciążę. Ten punkt jest skierowany do tych pacjentek.

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, należy poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku. Lek Ojemda może potencjalnie zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego leku, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Dane z badań na zwierzętach wykazały, że lek Ojemda może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Jeśli pacjentka może zająć w ciążę, lekarz wykona test, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ojemda

Antykoncepcja

Jeśli pacjentka może zająć w ciążę, musi stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń (antykoncepcję) podczas leczenia lekiem Ojemda i przez co najmniej 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku Ojemda. Metody kontroli urodzeń zawierające hormony (takie jak tabletki antykoncepcyjne, zastrzyki lub plastry) mogą być mniej skuteczne podczas leczenia lekiem Ojemda. Aby uniknąć ryzyka zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku Ojemda, należy stosować skuteczną, niehormonalną, barierową metodę antykoncepcji (np. prezerwatywę). Należy poprosić lekarza lub pielęgniarkę o poradę.

Mężczyźni, zdolni do poczęcia dziecka, powinni stosować skuteczną niehormonalną metodę kontroli urodzeń (antykoncepcję) podczas leczenia lekiem Ojemda i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki leku Ojemda.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek Ojemda może przenikać do mleka matki. Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia i przez 2 tygodnie po jego zakończeniu. Należy porozmawiać z lekarzem o najlepszym sposobie karmienia dziecka w tym czasie.

Płodność

Wpływ leku Ojemda na płodność nie jest znany. Lek ten może potencjalnie wpływać na płodność mężczyzn i kobiet, a wpływ ten może być nieodwracalny. Należy omówić z lekarzem dziecka opcje zwiększenia szans na posiadanie przez dziecko potomstwa w przyszłości.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Ojemda może powodować działania niepożądane, które mogą wpływać na zdolność dziecka do prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze/hulajnodze, obsługi maszyn lub wykonywania innych czynności wymagających czujności. Jeśli u dziecka występują problemy ze wzrokiem lub dziecko odczuwa zmęczenie bądź osłabienie lub jeśli jego poziom energii jest niski, powinno unikać takich aktywności.

Opis tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4.

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Choroba dziecka, występujące u niego objawy oraz sytuacja związana z leczeniem również mogą wpływać na jego zdolność do uczestniczenia w takich czynnościach.

Lek Ojemda zawiera sól

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

3. Jak stosować lek Ojemda

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę należy podawać

Lekarz zadecyduje o odpowiedniej dawce leku Ojemda na podstawie powierzchni ciała dziecka, w tym masy jego ciała i wzrostu.

Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, jeśli u dziecka wystąpią u niego działania niepożądane.

Leczenie będzie kontynuowane tak długo, jak długo będzie przynosiło korzyści dziecku i nie wystąpią działania niepożądane nie do zaakceptowania.

Jak podawać lek

Należy zapoznać się z instrukcją użycia na końcu tej ulotki, aby uzyskać szczegółowe informacje na temat przygotowywania i podawania proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Lek Ojemda należy podawać raz w tygodniu, podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ojemda

W przypadku podania zbyt dużej dawki leku Ojemda należy **skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką** w celu uzyskania porady. Jeśli to możliwe, należy pokazać im opakowanie leku Ojemda oraz niniejszą ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Ojemda

- Jeśli od pominięcia cotygodniowej dawki leku Ojemda upłynęły mniej niż 3 dni, pominiętą dawkę należy podać jak najszybciej. Następną dawkę należy podać dziecku w kolejnym zaplanowanym dniu.
- Jeśli od pominięcia dawki leku Ojemda minęły więcej niż 3 dni, nie należy jej podawać, a następną dawkę podać dziecku w kolejnym zaplanowanym dniu.

W przypadku wystąpienia u dziecka wymiotów po przyjęciu leku Ojemda

Jeśli u dziecka wystąpią wymioty bezpośrednio po przyjęciu leku Ojemda, dawkę należy podać ponownie. W razie wątpliwości, czy konieczne jest podanie kolejnej dawki, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie przyjmowania leku Ojemda

Lek Ojemda należy podawać przez czas, jaki zaleci lekarz. Nie należy przerywać leczenia, chyba że zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie tego leku i pilnie skontaktować się z lekarzem, jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- silne krwawienie, takie jak krwawienie z nosa, którego nie można zatrzymać.
- objawy krwawienia z guza nowotworowego, takie jak nagłe mrowienie, osłabienie, drętwienie lub nagły i silny ból głowy, nudności lub wymioty, splątanie lub niewyraźna mowa.
- wysypka, wysypka trądzikopodobna, łuszczenie się skóry, zaczerwienienie skóry lub podrażnienie, guzki lub drobne grudki, pęcherze. Mogą to być objawy ciężkich wysypek skórnych.
- oparzenia słoneczne po ekspozycji na słońce. Zaleca się stosowanie środków zapobiegających ekspozycji na promieniowanie słoneczne, takich jak stosowanie kremów z filtrem przeciwsłonecznym (SPF \geq 50), okularów przeciwsłonecznych i (lub) odzieży ochronnej.

Inne możliwe działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zmiany koloru włosów;
- zmęczenie;
- małe stężenie czerwonych krwinek, co może powodować zmęczenie i bladość skóry (niedokrwistość)
- zwiększona aktywność enzymów (zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi) – enzymu uwalnianego do krwi w przypadku uszkodzenia mięśni
- wymioty;
- małe stężenie fosforanów we krwi (hipofosfatemia)
- ból głowy;
- sucha skóra;
- gorączka;
- powolny wzrost (opóźnienie wzrostu);
- trądzik;
- zwiększona aktywność enzymów w wątrobie dziecka (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej);
- zwiększona aktywność enzymów (zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi), co może wskazywać na uszkodzenie tkanek u dziecka.
- nudności;
- zaparcie;
- zakażenie jamy nosowej i gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych);
- obrzęk;
- zakażenie łożyska paznokcia (zanokcica);
- zmniejszony apetyt;
- ból brzucha (ból w jamie brzusznej);
- małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia);
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej);
- świąd skóry;
- biegunka;
- zmniejszenie masy ciała;
- zwiększona aktywność enzymów w wątrobie dziecka (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej)
- ból nóg i ramion (ból kończyny);
- zmiany koloru skóry (przebarwienia skóry);
- wypadanie włosów (łysienie);
- ból mięśni (mialgia);
- zmniejszenie liczby limfocytów, rodzaju białych krwinek;
- zwiększone stężenie produktu rozpadu czerwonych krwinek (zwiększone stężenie bilirubiny we krwi)
- małe stężenie albuminy we krwi (hipoalbuminemia);
- małe stężenie sodu we krwi (hiponatremia);

- ból stawów;
- zakażenie wirusowe;
- zmniejszenie liczby białych krwinek;
- zaczerwienienie skóry (uderzenia gorąca).

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, rodzaju białych krwinek;
- zapalenie brzegów powiek;
- zespół suchego oka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ojemda

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i pudełka po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku. Zawiesinę należy użyć w ciągu 15 minut od przygotowania.

Nie należy używać tego leku, jeśli plomba zabezpieczająca pod zakrętką jest uszkodzona lub jej brakuje.

Nie należy stosować tego leku w przypadku stwierdzenia, że opakowanie jest uszkodzone lub nosi ślady naruszenia integralności.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ojemda

- Substancją czynną leku jest towarafenib. Jedna butelka zawiera 300 mg towarafenibu. Po przygotowaniu jedna butelka z zawiesiną doustną zawiera 12 ml o stężeniu towarafenibu 25 mg/ml.
- Pozostałe składniki to: kopowidon, celuloza mikrokrystaliczna, mannitol (E421), sodu laurylosiarczan, symetykon, maltodekstryna, krzemionka koloidalna bezwodna, sukraloza w proszku, sztuczny aromat truskawkowy (zawiera maltodekstrynę, triacetynę, sztuczny aromat).

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

Jak wygląda lek Ojemda i co zawiera opakowanie

Lek Ojemda 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej to proszek o barwie białej lub zbliżonej do białej w butelce z bezbarwnego szkła, w opakowaniu z wciskanym adapterem butelki i doustną strzykawką dozującą o pojemności 20 ml.

Każdy mililitr przygotowanego leku Ojemda, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej o smaku truskawkowym zawiera 25 mg towarafenibu. Po rekonstytucji jedna butelka zawiesiny doustnej zawiera 300 mg towarafenibu w 12 ml o stężeniu 25 mg/ml.

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paryż
Francja

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji


Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>

INSTRUKCJA UŻYCIA

Należy zapoznać się z ulotką przed przeczytaniem niniejszej instrukcji użycia.

Niniejsza instrukcja użycia zawiera ważne informacje dotyczące przygotowania, odmierzenia i podawania dawki leku Ojemda 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

- Niniejszą instrukcję użycia należy uważnie przeczytać przed przygotowaniem, odmierzeniem i podaniem dawki leku Ojemda po raz pierwszy, a także za każdym razem po realizacji kolejnej recepty, ponieważ mogą pojawić się nowe informacje. Niniejsze informacje nie zastępują rozmowy z lekarzem na temat leczenia lub stanu dziecka.
- Lekarz lub farmaceuta powinien pokazać, jak prawidłowo przygotować, odmierzyć i podać dawkę leku Ojemda. W razie pytań należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek Ojemda należy podawać dokładnie według zaleceń lekarza.
- Lek Ojemda zostanie dostarczony w pudełku zawierającym jedną butelkę z proszkiem, doustną strzykawkę dozującą o pojemności 20 ml i adapter butelki. Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli w opakowaniu brakuje co najmniej jednego z tych elementów.
- Butelka jest wykonana ze szkła. Nie stosować leku, jeśli butelka jest pęknięta lub uszkodzona. Nie należy stosować leku Ojemda, jeśli plomba zabezpieczająca pod zakrętką jest uszkodzona lub jej brakuje. Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania nowej butelki.
- Nie stosować leku Ojemda po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po EXP. Należy skontaktować się z farmaceutą, jeśli upłynął termin ważności.
- Do przygotowania leku Ojemda należy używać wyłącznie wody o temperaturze pokojowej.
- Każdą dawkę **należy podać w ciągu 15 minut** od przygotowania leku.
- Każda butelka leku Ojemda, adapter butelki oraz strzykawka są przeznaczone **wyłącznie do jednorazowego użycia**.
- Butelkę, adapter butelki i strzykawkę przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

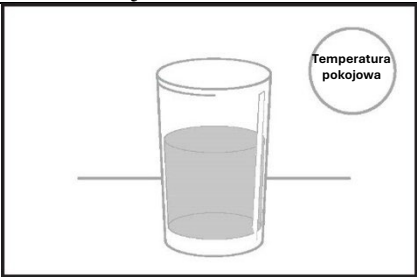
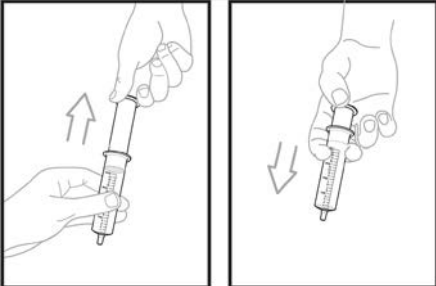
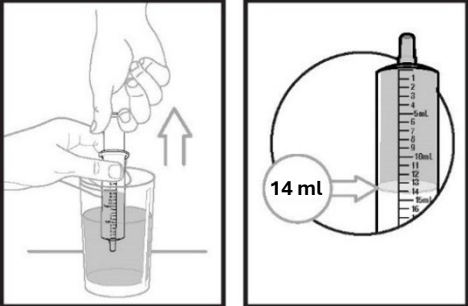
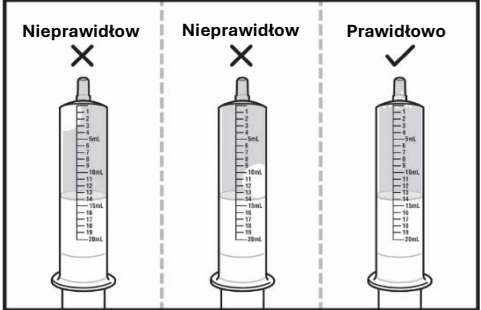
Należy przygotować następujące materiały:	
Dołączone do opakowania:  butelka z zakrętką adapter butelki doustna strzykawka	Niedołączone do opakowania: <ul style="list-style-type: none">• 1 pusty, czysty kubek;• woda o temperaturze pokojowej (15 do 30°C);• strzykawka typu ENFit i adapter ENFit (w przypadku przyjmowania lub podawania leku Ojemda, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej przez zgłębnik).


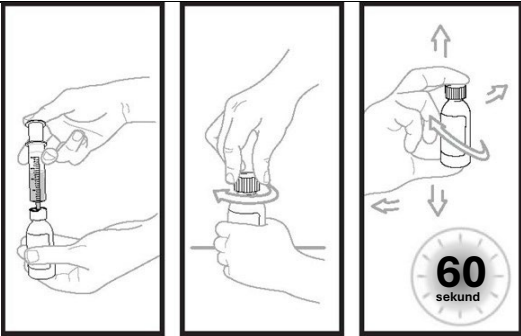
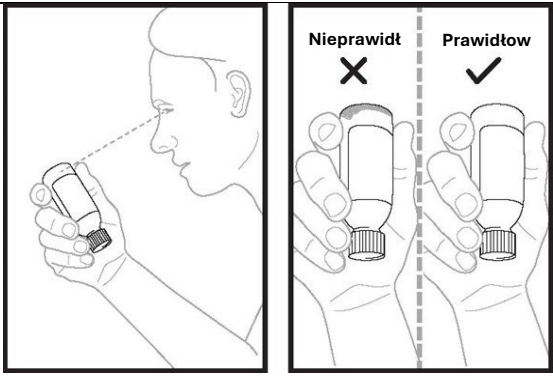
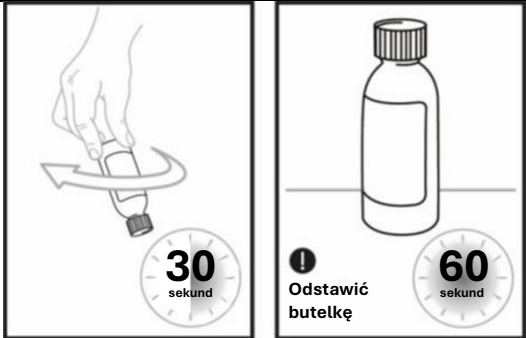
Należy zawsze używać dołączonej doustnej strzykawki dozującej w celu zagwarantowania prawidłowego odmierzenia przepisanej dawki. Na doustnej strzykawce dozującej o pojemności 20 ml znajdują się oznaczenia ułatwiające prawidłowe odmierzenie przepisanej dawki leku Ojemda. Cylinder doustnej strzykawki dozującej ma oznaczenia w mililitrach (ml).

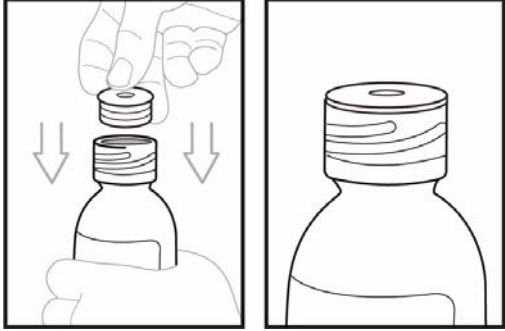
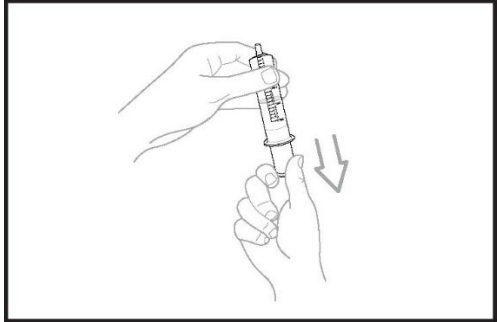
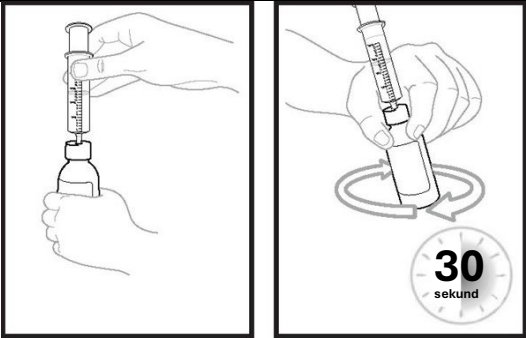
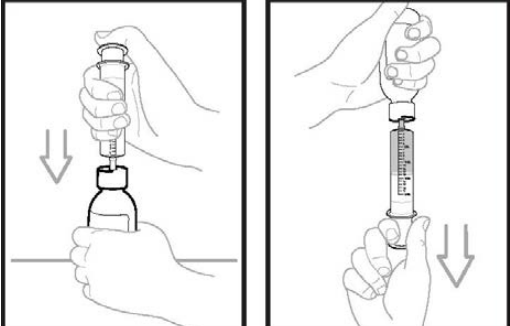
Uwaga: przepisana dawka leku Ojemda może wymagać przygotowania 2 butelek proszku.

Jeśli potrzebne są 2 butelki:

- zawsze dodawać dokładnie 14 ml wody o temperaturze pokojowej do każdej butelki **oraz**
- przygotować i podać dawkę leku Ojemda z pierwszej butelki, a następnie powtórzyć te same czynności w celu przygotowania i podania dawki leku Ojemda z drugiej butelki.
- Lek Ojemda można podawać doustnie za pomocą doustnej strzykawki dozującej o pojemności 20 ml lub przez zgłębnik o **minimalnym** rozmiarze 12 French przy użyciu strzykawki typu ENFit.
 - Jeśli lek Ojemda jest podawany **doustnie**, należy postępować zgodnie z częścią A, **etapy od 1 do 19**.
 - Jeśli lek Ojemda jest podawany **przez zgłębnik**, należy postępować zgodnie z częścią B, **etapy od 20 do 25**.

CZEŚĆ A: PODAWANIE ZA POMOCĄ STRZYKAWKI DOUSTNEJ	
Etap 1. Umyć i osuszyć ręce przed przygotowaniem, odmierzeniem i podaniem dawki leku Ojemda.	
Etap 2. Umieścić materiały na czystej, płaskiej powierzchni roboczej.	
Etap 3. Napełnić kubek do połowy wodą o temperaturze pokojowej (około 15°C do 30°C). Nie należy stosować zimnej wody.	
Etap 4. Usunąć powietrze z doustnej strzykawki dozującej. Odciągnąć tłok z doustnej strzykawki dozującej do oporu, a następnie wcisnąć go z powrotem do samego końca do doustnej strzykawki dozującej. Ułatwi to usunięcie całego powietrza z wnętrza strzykawki.	
Etap 5. Umieścić końcówkę doustnej strzykawki dozującej w wodzie. Odciągnąć tłok, aby pobrać wodę do doustnej strzykawki dozującej do oznaczenia 14 ml.	
Etap 6. Wyjąć doustną strzykawkę dozującą z kubka. 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 odciągnąć tłok w celu pobrania wody do oznaczenia 14 ml .	

<p>Powtarzać czynności z etapu 6 do momentu, gdy nie będą obecne duże pęcherzyki powietrza. Małe pęcherzyki powietrza nie stanowią problemu. Odłożyć doustną strzykawkę dozującą na bok.</p>	
<p>Etap 7. Otworzyć butelkę z proszkiem, naciskając mocno zakrętkę i przekręcając ją w lewo (przeciwnie do kierunku ruchu wskazówek zegara).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie wyrzucać zakrętki. • Usunąć plombę zabezpieczającą. <p>Nie należy używać butelki z proszkiem, jeśli plomba zabezpieczająca pod zakrętką jest uszkodzona lub jej brakuje. Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli plomba zabezpieczająca jest uszkodzona.</p>	
<p>Etap 8. Wprowadzić końcówkę doustnej strzykawki dozującej do otworu butelki. Nacisnąć tłok i wstrzyknąć dokładnie 14 ml wody do butelki.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyjąć końcówkę opróżnionej doustnej strzykawki dozującej z butelki i odłożyć ją na bok. • 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. 	
<p>Etap 9: Odwrócić butelkę do góry dnem, aby sprawdzić, czy proszek nie przykleił się do wnętrza butelki.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Sprawdzić butelkę, aby upewnić się, że nie widać jakichkolwiek pozostałości proszku. • Jeśli w butelce nadal znajduje się proszek, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą i poprosić o nową butelkę. 	
<p>Etap 10. Ponownie odwrócić butelkę do góry dnem i obracać nią przez 30 sekund.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umieścić butelkę na płaskiej, czystej powierzchni roboczej. • Zdjąć zakrętkę i sprawdzić, czy w szyjce butelki nie utknęły żadne cząstki stałe. • Jeśli w szyjce butelki będą widoczne cząstki stałe, należy ponownie zamknąć butelkę, odwrócić ją do góry dnem i obracać przez dodatkowe 15 sekund. 	

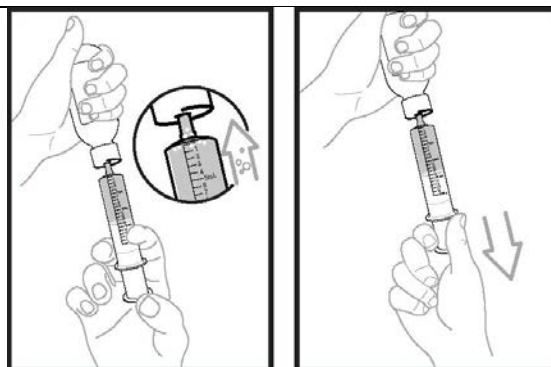
<ul style="list-style-type: none"> • Pozostawić butelkę na 60 sekund, aby większość piany opadła. <p>Uwaga: spienienie zawartości butelki spowoduje zmniejszenie ilości produktu leczniczego Ojemda do sporządzania zawiesiny doustnej.</p>	
<p>Etap 11. Otworzyć butelkę, naciskając mocno zakrętkę i przekręcając ją w lewo (przeciwnie do kierunku ruchu wskazówek zegara).</p> <p>Nie wyrzucać zakrętki.</p> <p>Zdecydowanym ruchem wprowadzić adapter do butelki, dociskając go do górnej części butelki. Górna krawędź adaptera butelki powinna być wyrównana z górną częścią butelki.</p> <p>Nie należy wyjmować adaptera butelki po włożeniu do butelki.</p>	
<p>Etap 12. Sprawdzić dawkę w mililitrach (ml) przepisaną przez lekarza. Ponownie podnieść doustną strzykawkę dozującą. Każde oznaczenie na doustnej strzykawce dozującej odpowiada 1 ml. Nabrać powietrza do doustnej strzykawki dozującej, odcinając tłok do poziomu przepisanej dawki. Na przykład, jeśli przepisana dawka to 12 ml, należy pobrać powietrze do doustnej strzykawki dozującej, odcinając tłok do oznaczenia 12 ml.</p>	
<p>Etap 13. Włożyć końcówkę doustnej strzykawki dozującej do adaptera butelki.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Końcówka doustnej strzykawki dozującej powinna ściśle przylegać do otworu adaptera butelki. • Pozostawić doustną strzykawkę dozującą dołączoną do 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. 	
<p>Etap 14. Wstrzyknąć powietrze z doustnej strzykawki dozującej do butelki. Przytrzymać doustną strzykawkę dozującą i odwrócić butelkę do góry dnem. Aby odmierzyć przepisaną dawkę, należy trzymać końcówkę doustnej strzykawki dozującej skierowaną do góry i odciągnąć tłok do momentu, aż górna część tłoka zrówna się z przepisaną dawką w mililitrach.</p>	

Etap 15. Bez wyjmowania strzykawki z adaptera butelki usunąć wszelkie pęcherzyki powietrza z doustnej strzykawki dozującej, delikatnie wprowadzając lek Ojemda z powrotem do butelki, a następnie ponownie odciągając tłok w celu pobrania przepisanej dawki.

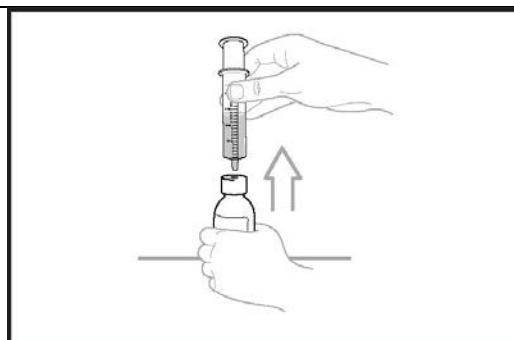
Powtarzać czynności z **etapu 15** do momentu, gdy w doustnej strzykawce dozującej nie będzie już pęcherzyków powietrza lub będą one nieliczne, lub gdy do doustnej strzykawki dozującej zostanie pobrana niewłaściwa dawka.

Uwaga: 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.
- Na przykład, jeśli dawka to 13 ml, należy pobrać 6 ml z pierwszej przygotowanej butelki i 7 ml z drugiej przygotowanej butelki.



Etap 16: 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. **Nie** trzymać doustnej strzykawki dozującej za tłok, ponieważ tłok może wypaść.



Etap 17: Należy ponownie sprawdzić, czy górna część tłoka doustnej strzykawki dozującej znajduje się na poziomie przepisanej dawki w ml. Jeśli dawka nie odpowiada przepisanej dawce w mililitrach, należy powtórzyć czynności z **etapów od 15 do 17**.

Jeśli dawka leku Ojemda jest podawana **doustnie**, należy przejść do **etapu 18**.

Jeśli dawka leku Ojemda jest podawana przez zgłębnik, należy przejść do **części B**.

Lek Ojemda **należy podać w ciągu 15 minut** od przygotowania.

Etap 18: Podczas przyjmowania lub podawania dawki leku Ojemda dziecko powinno siedzieć w pozycji wyprostowanej. Umieścić końcówkę doustnej strzykawki dozującej we wnętrzu jamy ustnej, skierowaną w stronę wewnętrznej ściany policzka.

- Powoli podać lek do jamy ustnej, naciskając tłok.
- **Nie** naciskać tłoka z dużą siłą. Może to spowodować zadławienie.
- Należy pozwolić dziecku przełykać podczas podawania leku Ojemda. Dziecko może pić płyny bezpośrednio po połyknięciu leku Ojemda.
- Należy dopilnować podania całej dawki leku Ojemda.
- Jeśli do przygotowania przepisanej dawki potrzebne są 2 butelki leku Ojemda, należy



<p>powtórzyć czynności z części A, etapy od 1 do 18, w przypadku drugiej butelki.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy wyrzucić przygotowaną zawiesinę doustną leku Ojemda, jeśli nie zostanie podana w ciągu 15 minut. 	
<p>Etap 19: należy zapoznać się z częścią C, aby uzyskać instrukcje dotyczące wyrzucania zużytych, przeterminowanych lub niewykorzystanych butelek leku Ojemda i doustnych strzykawk dozujących.</p>	

<p>CZĘŚĆ B: PODAWANIE PRZEZ ZGŁĘBNIK</p>	
<p>Przed podaniem dawki leku Ojemda w postaci zawiesiny doustnej przez zgłębnik należy zapoznać się z poniższymi informacjami i porozmawiać z lekarzem dziecka przed przejściem do ETAPU 20:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lek Ojemda można podawać przez zgłębnik, zgodnie z zaleceniami lekarza. • Należy używać wyłącznie zgłębnika o minimalnym rozmiarze 12 French. • Do przygotowania każdej dawki leku Ojemda w butelce należy zawsze używać doustnej strzykawki dozującej o pojemności 20 ml (dołączonej do opakowania). • Do odmierzenia i podawania każdej dawki leku Ojemda przez zgłębnik należy zawsze używać strzykawki typu ENFit o pojemności 20 ml i adaptera ENFit (nie są one dołączone do opakowania). 	
<p>Etap 20. Przed podaniem dawki leku Ojemda należy przepłukać zgłębnik zgodnie z instrukcjami producenta.</p>	
<p>Etap 21: Należy wykonać czynności z etapów od 1 do 11 w części A, aby przygotować lek Ojemda przy użyciu doustnej strzykawki dozującej o pojemności 20 ml. Następnie wykonać czynności z etapów od 12 do 17 w części A, aby pobrać dawkę leku Ojemda dla dziecka przy użyciu strzykawki typu ENFit i adaptera ENFit.</p>	
<p>Etap 22: Podłączyć strzykawkę typu ENFit o pojemności 20 ml zawierającą lek Ojemda do zgłębnika.</p>	
<p>Etap 23: Wywierać stały nacisk na tłok, aby podać całą dawkę leku Ojemda przez zgłębnik.</p>	
<p>Etap 24: Po podaniu każdej dawki leku Ojemda należy przepłukać zgłębnik zgodnie z instrukcjami producenta. Jeśli potrzebne są 2 butelki, powtórzyć czynności z etapu 21 i od razu podać pozostałą część dawki.</p>	
<p>Etap 25: Należy zapoznać się z częścią C, aby uzyskać instrukcje dotyczące wyrzucania zużytych, przeterminowanych lub niewykorzystanych butelek leku Ojemda i doustnych strzykawk dozujących.</p>	

<p>Część C: Sposób wyrzucania zużytych, przeterminowanych lub niewykorzystanych butelek leku Ojemda i doustnych strzykawk dozujących</p>	
<p>Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.</p>	

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE UDZIELENIA WARUNKOWEGO POZWOLENIA NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

CHMP po rozpatrzeniu wniosku uznaje, że bilans ryzyka i korzyści jest korzystny i zaleca przyznanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jak wyjaśniono szczegółowo w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.