

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spexotras 0,05 mg/ml прах за перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една бутилка съдържа траметиниб диметилсулфоксид, еквивалентен на 4,7 mg траметиниб (trametinib).

Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 0,05 mg траметиниб.

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 100 mg сулфобутилбетадекс натрий, 0,8 mg метилпарахидроксибензоат и 1,98 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорален разтвор

Бял или почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Глиом от ниска степен

Spexotras в комбинация с дабрафениб е показан за лечение на педиатрични пациенти на възраст 1 година и повече с глиом от ниска степен (low-grade glioma, LGG) с BRAF V600E мутация, при които се изисква системна терапия.

Глиом от висока степен

Spexotras в комбинация с дабрафениб е показан за лечение на педиатрични пациенти на възраст 1 година и повече с глиом от висока степен (high-grade glioma, HGG) с BRAF V600E мутация, които са получили поне едно предходно лъчелечение и/или лечение с химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Spexotras трябва да се започва и провежда под наблюдението на лекар специалист с опит в използването на противоракови лекарствени продукти.

Преди да приемат Spexotras, пациентите трябва да имат положителен резултат за наличие на BRAF V600E мутация, получен чрез използване на медицинско изделие за инвитро диагностика (*in vitro* diagnostic, IVD) с „CE“ маркировка със съответстващото предназначение. При липса на IVD с „CE“ маркировка, потвърждение за BRAF V600E трябва да се получи чрез използване на алтернативен валидиран тест.

Spexotras се използва в комбинация с дабрафениб диспергиращи се таблетки. Вижте кратката характеристика на продукта (КХП) за дозировката на дабрафениб диспергиращи се таблетки.

Дозировка

Препоръчителната доза Spexotras веднъж дневно се определя от телесното тегло (Таблица 1).

Таблица 1 **Схема на прилагане според телесното тегло**

Телесно тегло*	Препоръчителна доза	
	Обем перорален разтвор (ml) веднъж дневно	еквивалентен на mg траметиниб
8 kg	6 ml	0,30 mg
9 до 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12 до 13 kg	9 ml	0,45 mg
14 до 17 kg	11 ml	0,55 mg
18 до 21 kg	14 ml	0,70 mg
22 до 25 kg	17 ml	0,85 mg
26 до 29 kg	18 ml	0,90 mg
30 до 33 kg	20 ml	1 mg
34 до 37 kg	23 ml	1,15 mg
38 до 41 kg	25 ml	1,25 mg
42 до 45 kg	28 ml	1,40 mg
46 до 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥51 kg	40 ml	2 mg

*Закръглете телесното тегло до най-близките kg, ако е необходимо.

Препоръчителната доза за пациенти с телесно тегло под 8 kg не е установена.

Моля, направете справка с КХП на дабрафениб диспергиращи се таблетки, „Дозировка“ и „Начин на приложение“, относно указанията за лечение с дабрафениб, когато се използва в комбинация със Spexotras.

Продължителност на лечението

Лечението със Spexotras трябва да продължи до прогресия на заболяването или до развитието на неприемлива токсичност. Има ограничени данни при пациенти на възраст над 18 години с глиом, затова продължаването на лечението след навършване на тази възраст трябва да се базира на ползата и рисковете при отделния пациент, оценени от лекаря.

Пропусната или забавена доза

Ако се пропусне доза Spexotras, тя трябва да се приеме само ако времето до следващата доза по схема е повече от 12 часа. Ако пациентът повърне след прием на Spexotras, не трябва да се приема допълнителна доза, като следващата доза трябва да се приеме при следващия прием по схема.

Коригиране на дозата

Овлабяването на нежелани реакции може да наложи намаляване на дозата, временно прекъсване или преустановяване на лечението (вж. Таблицы 2 и 3).

Ако възникне токсичност, свързана с лечението, то тогава е необходимо едновременно намаляване на дозата и на траметиниб, и на дабрафениб, прекъсване на лечението или спиране на лечението. Изключенията, при които е необходимо намаляване на дозата само на единия от двата продукта, са подробно описани по-долу при увеит, положителни за RAS мутация некожни злокачествени заболявания (свързани предимно с дабрафениб), намаляване на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ), оклузия на ретинална вена (ОРВ), отлепване на пигментния епител на ретината (ОПЕР) и интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит (свързани предимно с траметиниб).

Не се препоръчва коригиране на дозата или временно прекъсване на лечението при нежелани реакции на кожни злокачествени заболявания (за допълнителна информация вижте КХП на дабрафениб диспергиращи се таблетки).

Таблица 2 **Схема за промяна на дозата въз основа на степента на всяка нежелана реакция (с изключение на пирексия)**

Степен (CTCAE)*	Препоръчителна промяна на дозата на траметиниб
Степен 1 или Степен 2 (поносими)	Лечението да се продължи и проследяването да е според клиничните показания.
Степен 2 (непоносими) или Степен 3	Временно да се прекъсне лечението до достигане на Степен на токсичност 0 до 1, като при повторно започване на лечението, дозата да е с едно дозово ниво по-ниска. Направете справка с Таблица 3 относно дозовото ниво.
Степен 4	Лечението да се преустанови окончателно или да се прекъсне временно до достигане на Степен 0 до 1, като при повторно започване на лечението, дозата да е с едно дозово ниво по-ниска. Направете справка с Таблица 3 относно дозовото ниво.
* Интензитетът на клиничните нежелани реакции се степенува според Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)	

Препоръчителните нива за намаляване на дозата до приблизително 75% от препоръчителната доза (първо ниво за намаляване на дозата) и до приблизително 50% от препоръчителната доза (второ ниво за намаляване на дозата) са показани в Таблица 3.

Таблица 3 **Препоръчителни нива за намаляване на дозата при нежелани реакции**

Телесно тегло	Препоръчителна доза	Намалена доза	
	ml разтвор (траметиниб mg) (веднъж дневно)	Доза след първото намаляване (веднъж дневно)	Доза след второто намаляване (веднъж дневно)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9 до 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12 до 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14 до 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18 до 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22 до 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26 до 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30 до 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34 до 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38 до 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42 до 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46 до 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Намаляване на дозата Spexotras под 50% от препоръчителната доза не се препоръчва.			

При ефективно овладяване на нежеланите реакции може да се обмисли повишаване на дозата по същата стъпаловидна схема, която се използва за намаляване. Дозата на траметиниб не трябва да надвишава препоръчителната доза, описана в Таблица 1.

Промени на дозата при избрани нежелани реакции

Пирексия

Ако температурата на пациента е $\geq 38^{\circ}\text{C}$, лечението с траметиниб и дабрафениб трябва да се прекъсне. В случай на рецидив лечението също може да бъде спряно при първия симптом на пирексия. Трябва да се започне лечение с антипиретици като ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол. В случаите, когато прилагането на антипиретици е недостатъчно, трябва да се обмисли употреба на перорални кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат

оценени за признаци и симптоми на инфекция и ако е необходимо да бъдат лекувани в съответствие с местната практика (вж. точка 4.4). Лечението трябва да се поднови, ако при пациента липсват симптоми в рамките на поне 24 часа: или (1) при същото дозово ниво, или (2) с доза, която е с едно дозово ниво по-ниска, в случай че пирексията възниква отново и/или е придружена от други тежки симптоми, включващи дехидратация, хипотония или бъбречна недостатъчност.

Исключения при коригирането на дозата (когато се намалява дозата само на единия от двата продукта) при избрани нежелани реакции

Понижаване на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ)/Левокамерна дисфункция

Лечението с траметиниб трябва да се прекъсне при пациенти, които имат асимптоматично, абсолютно понижение >10% на ЛКФИ в сравнение с изходните стойности, и фракцията на изтласкване е под долната граница на нормата (ДГН) (вж. точка 4.4). Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб. Ако ЛКФИ се възстанови, лечението с траметиниб може да се започне отново, но дозата трябва да се намали с едно дозово ниво и пациентът да се проследява внимателно (вж. точка 4.4).

Лечението с траметиниб трябва да се преустанови окончателно при пациентите с левокамерна дисфункция Степен 3 или Степен 4 или клинично значимо понижаване на ЛКФИ, което не се възстановява в рамките на 4 седмици (вж. точка 4.4).

Оклузия на ретиналната вена (ОРВ) и отлепване на пигментния епител на ретината (ОПЕР)

Ако пациентите съобщят за новопоявили се зрителни нарушения, като намалено централно зрение, замъглено зрение или загуба на зрението по всяко време, докато са на комбинирана терапия с траметиниб и дабрафениб, се препоръчва незабавна консултация с офталмолог. При пациенти, които са диагностицирани с ОРВ, лечението с траметиниб трябва да се преустанови окончателно. Ако се постави диагноза ОПЕР, трябва да се следва схемата за промяна на дозата в Таблица 4 по-долу за траметиниб (вж. точка 4.4). Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб, при потвърдени случаи на ОРВ или ОПЕР.

Таблица 4 Препоръчителни промени на дозата траметиниб при ОПЕР

Степен 1 ОПЕР	Продължете лечението при оценка на ретината всеки месец до възстановяване. Ако ОПЕР се влоши, следвайте дадените по-долу указания и временно спрете лечението с траметиниб за период до 3 седмици.
Степен 2 или 3 ОПЕР	Временно спрете лечението с траметиниб за период до 3 седмици.
Степен 2 или 3 ОПЕР с подобрение до Степен 0 или 1 в рамките на 3 седмици	Започнете отново лечение с траметиниб с по-ниска доза (вж. Таблица 3) или преустановете лечението с траметиниб при пациенти, които приемат най-ниската доза.
Степен 2 или 3 ОПЕР без подобрение до поне Степен 1 в рамките на 3 седмици	Преустановете окончателно лечението с траметиниб.

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/Пневмонит

Лечението с траметиниб трябва да се спре временно при пациенти със съмнение за ИББ или пневмонит, включително пациенти с новопоявили се или прогресиращи белодробни симптоми и находки като кашлица, диспнея, хипоксия, плеврален излив или инфилтрати, в процес на провеждане на клинични изследвания. Лечението с траметиниб трябва да се преустанови окончателно при пациенти с диагноза ИББ или пневмонит, свързани с лечението. Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб при наличие на ИББ или пневмонит.

Увеит

Не се изисква коригиране на дозата при наличие на увеит, докато прилагането на ефективно локално лечение е в състояние да контролира очното възпаление. Ако увеитът не се повлиява от локална очна терапия, лечението с дабрафениб трябва временно да се спре, докато очното възпаление отmine, след което лечението с дабрафениб трябва да се започне отново с доза, която е с едно дозово ниво по-ниска. Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб, когато се приема в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.4).

Положителни за RAS мутация некожни злокачествени заболявания

Трябва да се преценят ползите и рисковете преди да се продължи лечението с дабрафениб при пациенти с некожни злокачествени заболявания, които имат RAS мутация. Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб, когато се приема в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.4).

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Наличните данни от едно клинично фармакологично проучване показват ограничено влияние на умерено тежка до тежка степен на чернодробно увреждане върху експозицията на траметиниб (вж. точка 5.2). Траметиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено тежка и тежка степен на чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерено тежка степен на бъбречно увреждане. Липсват данни за траметиниб при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане; затова не може да се определи потенциалната нужда от промяна на дозата (вж. точка 5.2). Траметиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на комбинираното лечение на траметиниб с дабрафениб при деца на възраст под 1 година не са установени. Липсват данни. Проучвания при млади животни с траметиниб са показали ефекти, които не са наблюдавани при възрастни животни (вж. точка 5.3). Дългосрочните данни за безопасност при употреба при педиатрични пациенти към момента са ограничени.

Начин на приложение

Spexotras е за перорално приложение.

Spexotras прах трябва да се реконституира до перорален разтвор от фармацевт преди да се отпусне. Препоръчва се медицинският специалист да обсъди с пациента или болногледача преди прилагане на първата доза как да се прилага предписаната дневна доза перорален разтвор.

Експозицията на Spexotras не се повлиява от храната (вж. точка 5.2). Spexotras трябва да се приема по едно и също време с дабрафениб диспергираща се таблетка, чиято експозиция се намалява с храната. Затова, Spexotras трябва да се приема без храна, поне един час преди или два часа след хранене (вж. точка 5.2). Може да се кърми и/или да се даде адаптирано мляко, ако пациентът не може да понася лекарството на гладно.

Препоръчва се дозата Spexotras да се приема по едно и също време всеки ден, като се използва предоставената спринцовка за перорални форми за многократна употреба. Дозата Spexotras веднъж дневно трябва да се приема по едно и също време всеки ден или със сутрешната, или с вечерната доза дабрафениб.

Ако пациентът не може да преглъща и има поставена назогастрална сонда, може да се приложи Spexotras перорален разтвор чрез сондата.

Указания за приготвяне са дадени в точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Spexotras е предназначен за употреба в комбинация с дабрафениб диспергиращи се таблетки, тъй като данните за ефикасност при монотерапия с траметиниб и при монотерапия с дабрафениб при глиом, положителен за BRAF V600 мутация, са ограничени. Необходима е справка с КХП на дабрафениб диспергиращи се таблетки преди започване на лечението. За допълнителна информация относно предупрежденията и предпазните мерки, свързани с лечението с дабрафениб, моля, направете справка с КХП на дабрафениб диспергиращи се таблетки.

Изследване за BRAF V600E

Ефикасността и безопасността на траметиниб в комбинация с дабрафениб не са установени при пациенти с глиом, който е негативен при тест за BRAF V600E мутация.

Новопоявили се злокачествени заболявания

При прилагане на траметиниб в комбинация с дабрафениб могат да възникнат нови злокачествени заболявания, кожни и некожни.

Кожни злокачествени заболявания

Кожни злокачествени заболявания като кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК), включително кератоакантом и нови първични меланоми, са наблюдавани при възрастни пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.8). Препоръчва се да се направи кожен преглед преди започване на лечение с траметиниб, всеки месец по време на лечението и до шест месеца след лечение. Проследяването трябва да продължи 6 месеца след приключване на лечението с траметиниб или до започване на друга антинеопластична терапия.

Подозрителни кожни лезии трябва да бъдат лекувани с дерматологична ексцизия, като не се изисква коригиране на дозата. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да уведомят незабавно своя лекар при развитие на нови кожни лезии.

Некожни злокачествени заболявания

Въз основа на своя механизъм на действие дабрафениб може да повиши риска от некожни злокачествени заболявания при наличие на RAS мутации. Моля, направете справка с КХП на дабрафениб диспергиращи се таблетки (точка 4.4). Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб при наличие на положителни за RAS мутация злокачествени заболявания, когато се приема в комбинация с дабрафениб.

Кръвоизлив

Хеморагични събития са съобщавани при възрастни и педиатрични пациенти, приемащи комбинацията траметиниб с дабрафениб (вж. точка 4.8). Големи хеморагични събития и хеморагични събития с летален изход са настъпвали при възрастни пациенти, приемащи комбинацията траметиниб с дабрафениб. Възможността за такива събития при пациенти с нисък брой на тромбоцитите ($<75\,000/\text{mm}^3$) не е установена, тъй като тези пациенти са били изключвани от клинични изпитвания. Рискът от кръвоизлив може да се повиши при

съпътстваща употреба на антитромботична или антикоагулантна терапия. Ако настъпи кръвоизлив, пациентите трябва да бъдат лекувани според клиничните показания.

Понижаване на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ)/Левокамерна дисфункция

При прилагане на траметиниб в комбинация с дабрафениб се съобщава, че понижава ЛКФИ при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.8). В клинични изпитвания при педиатрични пациенти медианата на времето до първата поява на понижаване на ЛКФИ е около един месец. В клинични изпитвания при възрастни пациенти медианата на времето до първата поява на левокамерна дисфункция, сърдечна недостатъчност и понижаване на ЛКФИ е между 2 и 5 месеца.

Траметиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с влошена функция на лявата камера. Пациенти с левокамерна дисфункция, със сърдечна недостатъчност клас II, III или IV по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association), с остър коронарен синдром през последните 6 месеца, с клинично значими неконтролирани аритмии и с неконтролирана хипертония, са изключвани от клинични изпитвания. Поради това безопасността при тази популация не е известна. ЛКФИ трябва да се оцени при всички пациенти преди започване на лечение с траметиниб, един месец след започване на терапията и след това на интервали от приблизително 3 месеца, докато продължава лечението (вж. точка 4.2 за коригиране на дозата).

При пациентите, приемащи траметиниб в комбинация с дабрафениб, има епизодични съобщения за остра, тежка левокамерна дисфункция в резултат на миокардит. Наблюдава се пълно възстановяване след спиране на лечението. Лекарите трябва да бъдат внимателни по отношение на възможността за наличие на миокардит при пациенти с новопоявили се или влошаващи се сърдечни признаци или симптоми.

Пирексия

В клиничните изпитвания с траметиниб се съобщава за повишена температура при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.8). Честотата и тежестта на пирексията са повишени при комбинираната терапия (вж. КХП на дабрафениб диспергиращи се таблетки точка 4.4). При пациентите, приемащи траметиниб в комбинация с дабрафениб, пирексията може да бъде придружена от силна треска, дехидратация и хипотония, които в някои случаи могат да доведат до остра бъбречна недостатъчност. Медианата на времето до поява за първи път на пирексия е 1,5 месеца при педиатрични пациенти, приемащи траметиниб в комбинация с дабрафениб.

Лечението с траметиниб и дабрафениб трябва да бъде прекъснато, ако температурата на пациента е $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (вж. точка 5.1). В случай на рецидив лечението също може да бъде спряно при първия симптом на пирексия. Трябва да се започне лечение с антипиретици като ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол. Трябва да се обмисли употреба на перорални кортикостероиди в тези случаи, в които прилагането на антипиретиците е недостатъчно. Пациентите трябва да бъдат оценени за наличие на признаци и симптоми на инфекция. Лечението може да се поднови при спадане на температурата. Ако повишената температура е свързана с други сериозни признаци или симптоми, лечението трябва да се поднови при намалена доза след спадане на температурата и според клиничните показания (вж. точка 4.2).

Промени в кръвното налягане

Хипертония и хипотония са съобщавани при пациенти в клиничните изпитвания с траметиниб в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.8). Кръвното налягане трябва да се измерва при започване на лечението и да се проследява по време на лечението, като хипертонията се контролира със стандартна терапия, ако е необходимо.

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/Пневмонит

В изпитване фаза III при възрастни пациенти 2,4% (5/211) от пациентите на лечение с траметиниб като монотерапия са развили ИББ или пневмонит. При всичките петима пациенти се е наложила хоспитализация. Медианата на времето до първа поява на ИББ или пневмонит е 160 дни (диапазон: от 60 до 172 дни). В две изпитвания при възрастни пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб, 1% от пациентите развиват пневмонит или ИББ (вж. точка 4.8).

Лечението с траметиниб трябва да се прекъсне при пациенти със съмнение за ИББ или пневмонит, включително пациенти с новопоявили се или прогресиращи белодробни симптоми и находки като кашлица, диспнея, хипоксия, плеврален излив или инфилтрати, на които предстои провеждане на клинични изследвания. Траметиниб трябва да се спре окончателно при пациенти, диагностицирани с ИББ или пневмонит, свързани с лечението (вж. точка 4.2). Лечението с дабрафениб може да продължи със същата доза.

Зрително увреждане

Проблеми, свързани с нарушено зрение, включително ОПЕР и ОРВ, могат да възникнат при лечение с траметиниб, в някои случаи с време до поява няколко месеца. В клинични изпитвания на траметиниб при възрастни са съобщавани симптоми като замъглено зрение, понижена зрителна острота и други зрителни феномени. В клиничните изпитвания също така се съобщава за случаи на увеит и иридоциклит при възрастни и педиатрични пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб.

Траметиниб не се препоръчва при пациенти с анамнеза за ОРВ. Безопасността на траметиниб не е установена при пациенти с предразполагащи фактори за ОРВ, включително неконтролирана глаукома или повишено вътреочно налягане, неконтролирана хипертония, неконтролиран захарен диабет или анамнеза за синдроми на хипервискозитет или хиперкоагулация на кръвта.

Препоръчва се незабавна консултация с офталмолог, ако пациентите съобщят за новопоявили се зрителни нарушения като намалено централно зрение, замъглено зрение или загуба на зрението по всяко време, докато са на лечение с траметиниб. Ако се постави диагноза ОПЕР, трябва да се следва схемата за промяна на дозата в Таблица 4 (вж. точка 4.2); ако се диагностицира увеит, моля, направете справка с КХП на дабрафениб диспергиращи се таблетки (точка 4.4). При пациенти с диагноза ОРВ, лечението с траметиниб трябва да се спре окончателно.

Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб, при диагностициране на ОРВ или ОПЕР. Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб, когато се приема в комбинация с дабрафениб, след диагностициране на увеит.

Обрив

В клиничните изпитвания обрив се наблюдава при 49% от педиатричните пациенти при прилагане на траметиниб в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.8). По-голяма част от тези случаи са Степен 1 или 2 и не са налагали прекъсване на приема или намаляване на дозата.

Тежки кожни нежелани реакции

Съобщават се случаи на тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, по време на лечението с комбинацията траметиниб/дабрафениб при възрастни пациенти. Преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат запознати с признаците и симптомите и да бъдат внимателно проследявани за

кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи SCARs, лечението трябва да се прекрати.

Рабдомиолиза

Рабдомиолиза е съобщавана при възрастни пациенти, приемащи траметиниб. В някои случаи пациентите са били в състояние да продължат приема на траметиниб. При по-сериозни случаи се е налагала хоспитализация, прекъсване или окончателно спиране на лечението с траметиниб. Признаците или симптомите на рабдомиолиза налагат подходяща клинична оценка и лечение според показанията.

Панкреатит

Панкреатит е съобщаван при възрастни и педиатрични пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб, по време на клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Необяснимата коремна болка трябва бързо да се изследва с измерване на серумните амилаза и липаза. Пациентите трябва да се проследяват с повишено внимание при повторно започване на лечение след епизод на панкреатит.

Бъбречна недостатъчност

Бъбречна недостатъчност е установена при $\leq 1\%$ от възрастните пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб. Наблюдаваните случаи при възрастни като цяло са били свързани с пирексия и дехидратация и са се повлияли добре от спиране на лечението и общите поддържащи мерки. Съобщава се също за случаи на грануломатозен нефрит при възрастни пациенти. При пациентите трябва редовно да се проследява нивото на серумния креатинин по време на лечението. При повишаване на креатинина може да се наложи спиране на лечението в зависимост от клиничните показания. Траметиниб не е проучван при пациенти с бъбречна недостатъчност (дефинирана като креатинин $>1,5 \times$ ГГН), поради тази причина е необходимо повишено внимание при такива пациенти (вж. точка 5.2).

Чернодробни събития

В клинични изпитвания с траметиниб в комбинация с дабрафениб са съобщавани чернодробни нежелани реакции при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.8). Препоръчва се при пациентите да се проследява чернодробната функция на всеки четири седмици за 6 месеца след започване на лечение. Проследяването на чернодробната функция след това може да продължи според клиничните показания.

Чернодробно увреждане

Тъй като основните пътища на елиминиране на траметиниб са метаболизма и жлъчната екскреция, приложението на траметиниб при пациенти с умерено тежка до тежка степен на чернодробно увреждане трябва да става с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Дълбока венозна тромбоза/Белодробен емболизъм

Възможно е да възникне белодробен емболизъм или дълбока венозна тромбоза. Ако пациентите получат симптоми на белодробен емболизъм или дълбока венозна тромбоза като задух, болка в гърдите или подуване на ръка или крак, трябва незабавно да потърсят медицинска помощ. Необходимо е окончателно спиране на лечението при поява на животозастрашаващ белодробен емболизъм.

Стомашно-чревни нарушения

Колит и ентероколит се съобщават при педиатрични пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.8). Съобщава се за случаи на колит и стомашно-чревна перфорация, включително с летален изход, при възрастни пациенти. Траметиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с рискови фактори за стомашно-чревна перфорация, включително анамнеза за дивертикулит, метастази по хода на стомашно-чревния тракт и съпътстващо приложение на лекарствени продукти, за които се знае, че са рискови за възникване на стомашно-чревна перфорация.

Саркоидоза

Съобщени са случаи на саркоидоза при възрастни пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб, която засяга основно кожата, белите дробове, очите и лимфните възли. В повечето случаи лечението с траметиниб и дабрафениб е продължено. В случай на диагностициране на саркоидоза трябва да се обмисли съответно лечение.

Жени с детероден потенциал/Фертилитет при мъже

Преди започване на лечението при жени с детероден потенциал, жените трябва да бъдат посъветвани относно ефективни методи за контрацепция. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на 16 седмици след приема на последната доза Spexotras. Пациентите мъже, приемащи траметиниб в комбинация с дабрафениб, трябва да бъдат информирани за потенциалния риск от нарушение на сперматогенезата, което може да бъде необратимо (вж. точка 4.6).

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) при възрастни пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб. Необходимо е повишено внимание, когато траметиниб се прилага в комбинация с дабрафениб. Ако HLH бъде потвърдена, приложението на траметиниб и дабрафениб трябва да се преустанови и да се започне лечение за HLH.

Синдром на туморен лизис (TLS)

Възникването на TLS, който може да бъде с летален изход, се свързва с употребата на траметиниб в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.8). Рисковите фактори за TLS включват голям туморен товар, съществуваща преди това хронична бъбречна недостатъчност, олигурия, дехидратация, хипотония и повишена киселинност на урината. Пациентите с рискови фактори за TLS, трябва да бъдат наблюдавани внимателно и трябва да се обмисли профилактична хидратация. TLS трябва да се лекува незабавно, според клиничните показания.

Помощни вещества

Сулфобутилбетадекс натрий

Spexotras перорален разтвор съдържа сулфобутилбетадекс натрий (циклодекстрин) (100 mg/ml). Циклодекстрините (cyclodextrins, CD) са помощни вещества, които могат да повлияят на свойствата на активното вещество и други лекарства. При предклинични изпитвания при животни, на които CD са прилагани интравенозно, са наблюдавани бъбречна токсичност и ототоксичност. Аспектите по отношение на безопасността на CD са взети под внимание по време на разработването и оценяването на безопасността на лекарствения продукт. Има ограничени данни за безопасност на CD при деца на възраст <2 години.

Метилпарахидроксибензоат

Този лекарствен продукт съдържа метилпарахидроксибензоат, който може да причини алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 1,98 mg натрий на ml перорален разтвор Spexotras, които са еквивалентни на 4% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен при максимална дневна доза траметиниб 2 mg (40 ml).

Калий

Този лекарствен продукт съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на максимална дневна доза, т.е. практически не съдържа калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Ефекти на други лекарствени продукти върху траметиниб

Тъй като траметиниб се метаболизира главно чрез деацетилиране, медирано от хидролитични ензими (напр. карбоксилестерази), малко вероятно е фармакокинетиката му да се повлияе от други средства чрез метаболитни взаимодействия (вж. точка 5.2). Взаимодействия от типа лекарство-лекарство чрез тези хидролитични ензими не могат да се изключат и могат да повлияят експозицията на траметиниб.

Траметиниб е *in vitro* субстрат на ефлуксияния транспортер P-gr. Тъй като не може да се изключи, че силното инхибиране на чернодробния P-gr може да доведе до повишени нива на траметиниб, необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане на траметиниб с лекарствени продукти, които са силни инхибитори на P-gr (напр. верапамил, циклоспорин, ритонавир, хинидин, итраконазол).

Ефект на траметиниб върху други лекарствени продукти

Според *in vitro* и *in vivo* данни е малко вероятно траметиниб да повлияе значимо фармакокинетиката на други лекарствени продукти чрез взаимодействие с CYP ензими или транспортери (вж. точка 5.2). Траметиниб може да доведе до преходно инхибиране на субстратите на BCRP (напр. питавастатин) в червата, което може да се сведе до минимум като прилагането на тези средства и траметиниб се разпредели във времето (през 2 часа едно от друго).

Въз основа на клиничните данни, не се очаква загуба на ефикасност на хормоналните контрацептиви при едновременно приложение с траметиниб (вж. точка 5.2). Въпреки това употребата с дабрафениб може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви.

Ефект на помощното вещество сулфобутилбетадекс натрий върху други перорални лекарствени продукти с ниска бионаличност и тесен терапевтичен индекс

Траметиниб перорален разтвор съдържа 100 mg/ml сулфобутилбетадекс натрий, който може да има потенциал да повлияе разтворимостта и бионаличността на други перорални лекарствени продукти. Траметиниб перорален разтвор трябва да се приема с повишено внимание, когато се прилага с други перорални лекарствени продукти, които имат ниска бионаличност и тесен терапевтичен индекс (напр. имипрамин, дезипрамин).

Направете също справка за взаимодействията на дабрафениб с други лекарствени продукти в точка 4.4 и 4.5 в КХП на дабрафениб диспергиращи се таблетки.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението с траметиниб и в продължение на 16 седмици след спиране на лечението.

Употребата с дабрафениб може да намали ефикасността на пероралните или на другите системни хормонални контрацептиви, поради което трябва да се използват ефективни алтернативни методи на контрацепция, като бариерен метод, по време на комбинираното лечение с траметиниб/дабрафениб. Моля, направете справка с КХП на дабрафениб диспергиращи се таблетки за допълнителна информация.

Бременност

Липсват данни от употребата на траметиниб при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Траметиниб не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако възможната полза за майката надхвърля евентуалния риск за плода. Ако траметиниб се използва по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечение с траметиниб, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали траметиниб се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Траметиниб не трябва да се прилага при майки, които кърмят. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с траметиниб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни при хора за траметиниб. Не са провеждани проучвания за фертилитета при животни, но са наблюдавани ефекти върху женските репродуктивни органи (вж. точка 5.3). Траметиниб може да увреди фертилитета при хора.

Мъже, приемачи траметиниб в комбинация с дабрафениб

Наблюдавани са ефекти върху сперматогенезата при животни, на които е даван дабрафениб. Пациентите мъже, приемачи траметиниб в комбинация с дабрафениб, трябва да бъдат информирани за потенциалния риск от нарушение на сперматогенезата, което може да е необратимо. Моля, направете справка с КХП на дабрафениб диспергиращи се таблетки за допълнителна информация.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Траметиниб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При определяне на способността за извършване на задачи, които изискват преценка, моторни и когнитивни умения, трябва да се имат предвид клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на траметиниб. Пациентите трябва да бъдат уведомени за възможността тези дейности да се повлияят от умора, замаяност или проблеми с очите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клинични изпитвания при педиатрични пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб, най-честите нежелани реакции (съобщавана честота $\geq 20\%$) са: пирексия (70%), обрив (49%), главоболие (47%), повръщане (40%), умора (36%), суха кожа (35%), диария (34%), кръвоизлив (34%), гадене (29%), акнеiformен дерматит (29%), коремна болка (28%),

неутропения (26%), кашлица (24%) и повишени трансаминази (22%). Най-често съобщаваните сериозни (Степен 3/4) нежелани реакции са: неутропения (15%), пирексия (11%), повишени трансаминази (6%) и повишаване на телесното тегло (5%). Дългосрочните данни за ефекта на лечение върху растежа и костното съзряване при педиатрични пациенти към момента са ограничени (вж. точка 5.3).

Профилът на безопасност при педиатрични пациенти в голяма степен съвпада с профила на безопасност, който вече е установен при възрастни пациенти. Следните допълнителни нежелани реакции засега са съобщавани само при възрастни пациенти, лекувани с траметиниб таблетки и дабрафениб капсули: кожен сквамозноклетъчен карцином, себорейна кератоза, периферна невропатия (включително сетивна и моторна невропатия), лимфедем, сухота в устата, актинична кератоза, бъбречна недостатъчност, потенциране на радиационна токсичност (чести), меланом, акрохордон, сакроидоза, хориоретинопатия, пневмонит, остра бъбречна недостатъчност, нефрит, сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция, интерстициална белодробна болест, рабдомиолиза (нечести), стомашно-чревна перфорация, хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (редки), синдром на тумурен лизис, миокардит, синдром на Stevens-Johnson, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, кожни реакции, свързани с татуировки (с неизвестна честота).

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на траметиниб в комбинация с дабрафениб е оценена в сборния набор от данни за безопасност от 171 педиатрични пациенти в две изпитвания при пациенти, с авансирани солидни тумори, положителни за BRAF V600 мутация. Четирима (2,3%) пациенти са на възраст от 1 до <2 години, 39 (22,8%) пациенти са на възраст от 2 до <6 години, 54 (31,6%) пациенти са на възраст от 6 до <12 години и 74 (43,3%) пациенти са на възраст от 12 до <18 години при включване в изпитването. Средната продължителност на лечение е 2,3 години.

Нежеланите реакции (Таблица 5) са изброени по-долу по системо-органен клас съгласно MedDRA и по честота, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5 Нежелани реакции с траметиниб в комбинация с дабрафениб

Инфекции и инфестации	
Много чести	Паронихия, назофарингит* ¹
Чести	Инфекция на пикочните пътища, целулит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Много чести	Кожна папилома
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Неутропения* ² , анемия, левкопения*
Чести	Тромбоцитопения*
Нарушения на имунната система	
Чести	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Дехидратация, намален апетит
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие, замаяност* ³
Нарушения на очите	
Чести	Замъглено зрение, зрително увреждане, увеит* ⁴
Нечести	Отлепване на ретината, периорбитален оток
Сърдечни нарушения	
Чести	Намалена фракция на изтласкване, брадикардия*
Нечести	Атриовентрикуларен блок ⁵
Съдови нарушения	
Много чести	Хеморагия* ⁶
Чести	Хипертония, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Кашлица*
Чести	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Коремна болка*, запек, диария, гадене, повръщане
Чести	Панкреатит, стоматит
Нечести	Колит*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Акнеiformен дерматит* ⁷ , суха кожа* ⁸ , сърбеж, обрив* ⁹ , еритема
Чести	Генерализиран ексфолиативен дерматит* ¹⁰ , алопеция, синдром на палмаро-плантарна еритродизестезия, фоликулит, кожни лезии, паникулит, хиперкератоза, фоточувствителност* ¹¹
Нечести	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза, кожни фисури, нощно изпотяване, хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Артралгия, болка в крайниците
Чести	Миалгия*, мускулни спазми* ¹²
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия*, умора* ¹³ , повишаване на телесното тегло
Чести	Възпаление на лигавиците, оток на лицето*, втрисане, периферни отоци, грипозно заболяване

Изследвания	
Много чести	Повишени трансаминази* ¹⁴
Чести	Хипонатриемия, хипофосфатемия, хипергликемия, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамил трансфераза, повишена креатинфосфокиназа в кръвта
*Обозначава групиран термин на два или повече предпочитани термини по MedDRA, които се считат за клинично подобни. ¹ назофарингит включва фарингит ² неутропения включва понижен брой неутрофили и фебрилна неутропения ³ замаяност включва вертиго ⁴ увеит включва иридоциклит ⁵ атриовентрикуларен блок включва атриовентрикуларен блок първа степен ⁶ хеморагия включва епистаксис, хематурия, контузия, хематом, повишаване на международното нормализирано съотношение, анален кръвоизлив, кръвоизлив на мястото на поставен катетър, мозъчен кръвоизлив, екхимоза, екстрадурален хематом, стомашно-чревен кръвоизлив, хематохезия, петехии, следоперативно кървене, ректален кръвоизлив, понижен брой на червените кръвни клетки, кръвоизлив в горния отдел на стомашно-чревния тракт, маточен кръвоизлив, обилно менструално кървене и пурпура ⁷ акнеiformен дерматит включва акне и постулозно акне ⁸ суха кожа включва ксероза и ксеродермия ⁹ обрив включва макулопапуларен обрив, пустулозен обрив, еритематозен обрив, папуларен обрив, макуларен обрив ¹⁰ генерализиран ексфолиативен дерматит включва кожна ексфолиация и ексфолиативен дерматит ¹¹ фоточувствителността включва реакция на фоточувствителност и слънчево изгаряне ¹² мускулни спазми включва мускулно-скелетна скованост ¹³ умора включва неразположение и астения ¹⁴ повишени трансаминази включва повишена аспартат аминотрансфераза (AST), повишена аланин аминотрансфераза (ALT) и хипертрансаминаземия	

Описание на избрани нежелани реакции

Повишаване на телесното тегло

Повишаване на телесното тегло се съобщава само при педиатричната популация. Това се съобщава като нежелана реакция при 16% от педиатричните пациенти, включително случаи Степен 3 при 5% от пациентите, като честотата на прекратяване на лечението при пациентите е 0,6%. Медианата на времето до първа поява на съобщение за повишаване на телесното тегло при педиатрични пациенти, приемащи траметиниб в комбинация с дабрафениб, е 3,5 месеца. Повишаване на телесното тегло от изходното ниво с ≥ 2 ИТМ (индекс на телесната маса) за възрастови персентилни категории е наблюдавана при 36% от пациентите.

Кръвоизлив

Случаи на кръвоизлив са наблюдавани при 34% от педиатричните пациенти, като събития от Степен 3 възникват при 1,2% от пациентите. Най-честото хеморагично събитие (епистаксис) е съобщавано при 18% от педиатричните пациенти. Медианата на времето до първа поява на хеморагично събитие при педиатрични пациенти е 2,6 месеца. Хеморагични събития, включително значителни хеморагични събития и хеморагични събития с летален изход, са настъпвали при възрастни пациенти, приемащи траметиниб в комбинация с дабрафениб.

Рискът от кръвоизлив може да се повиши при съпътстваща употреба на антитромботична или антикоагулантна терапия. Ако се появи кръвоизлив, пациентите трябва да се лекуват както е клинично показно (вж. точка 4.4).

Понижаване на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ)/Левокамерна дисфункция

Понижаване на ЛКФИ е съобщено при 5,3% от педиатричните пациенти, като събития Степен 3 възникват при <1% от пациентите. Медианата на времето до първа поява на понижаване на ЛКФИ е около един месец. В клинични изпитвания при възрастни пациенти медианата на времето до първата поява на левокамерна дисфункция, сърдечна недостатъчност и понижаване на ЛКФИ е между 2 и 5 месеца.

Пациенти с ЛКФИ, по-ниска от долната граница на установената норма, не са включвани в клинични изпитвания с траметиниб. Траметиниб в комбинация с дабрафениб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със заболявания, които могат да увредят функцията на лявата камера (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пирексия

В клиничните изпитвания с траметиниб, прилаган като монотерапия или в комбинация с дабрафениб, се съобщава за пирексия; честотата и тежестта на пирексията обаче са повишени при комбинираната терапия (вж. точка 4.4). Пирексия се съобщава при 70% от педиатричните пациенти със събития Степен 3 при 11% от пациентите. Моля, направете справка с КХП на дабрафениб диспергиращи се таблетки.

Чернодробни събития

В клинични изпитвания с траметиниб, прилаган в комбинация с дабрафениб, са съобщавани чернодробни нежелани реакции при възрастни и педиатрични пациенти. В педиатричната популация за безопасност повишаването на ALT и AST са много чести, съобщавани съответно при 13% и 16% от пациентите (вж. точка 4.4). От чернодробните нежелани реакции най-чести са повишаване на ALT и AST при възрастни пациенти, като в по-голяма част от случаите тези събития са били Степен 1 или 2. При лечението с траметиниб като монотерапия, повече от 90% от тези чернодробни събития са наблюдавани през първите 6 месеца на лечение. Чернодробни събития са регистрирани в клинични изпитвания и са проследявани на всеки четири седмици. Препоръчва се при пациентите на лечение с траметиниб да се проследява чернодробната функция на всеки четири седмици в продължение на 6 месеца. Проследяването на чернодробната функция след това може да продължи според клиничните показания (вж. точка 4.4).

Промени в кръвното налягане

Хипертония е съобщена при 2,3% от педиатричните пациенти, като събития Степен 3 възникват при 1,2% от пациентите. Медианата на времето до първа поява на хипертония при педиатрични пациенти е 5,4 месеца.

Хипотония е съобщена при 4,1% от педиатричните пациенти, като събития Степен ≥ 3 възникват при 2,3% от пациентите. Медианата на времето до първа поява на хипотония при педиатрични пациенти е 2,2 месеца.

Кръвното налягане трябва да се измерва при започване на лечението и да се проследява по време на лечението, като хипертонията се контролира със стандартна терапия, както е подходящо (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/Пневмонит

При пациенти на лечение с траметиниб може да се развие ИББ или пневмонит. Лечението с траметиниб трябва да се прекъсне при пациенти със съмнение за ИББ или пневмонит, включително пациенти с новопоявили се или прогресиращи белодробни симптоми и находки, включително кашлица, диспнея, хипоксия, плеврален излив или инфилтрати, при които предстои провеждане на клинични изследвания. Траметиниб трябва да се спре окончателно при пациенти, диагностицирани с ИББ или пневмонит, свързани с лечението (вж. точки 4.2 и 4.4).

Нарушение на зрението

Съобщавани са очни реакции при педиатрични пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб, включващи увеит 3,5% и иридоциклит 1,8%. Увеит Степен 3 е настъпил при 1,8% от педиатричните пациенти. Отлепване на пигментния епител на ретината (ОПЕР) е настъпил при $<1\%$ от педиатричните пациенти. Нарушения, свързани със зрителни нарушения, включващи ОПЕР и ОРВ, са наблюдавани също при лечение с траметиниб при възрастни пациенти. Симптоми като замъглено зрение, понижена зрителна острота и други зрителни нарушения са съобщавани при клинични изпитвания при възрастни с траметиниб (вж. точки 4.2 и 4.4).

Обрив

Обрив е наблюдаван при 49% от педиатричните пациенти в изпитвания с траметиниб в комбинация с дабрафениб в интегрираната популация за безопасност. По-голяма част от тези случаи са Степен 1 или 2 и не са налагали прекъсване на лечението или намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Рабдомиолиза

Рабдомиолиза е съобщавана при възрастни пациенти, приемащи траметиниб. Признаците или симптомите на рабдомиолиза налагат подходяща клинична оценка и лечение според показанията (вж. точка 4.4).

Панкреатит

Панкреатит се съобщава при 1,2% от педиатричните пациенти, като при <1% от пациентите е със Степен на тежест 3. Необяснимата коремна болка трябва да се изследва бързо с измерване на серумните амилаза и липаза. Пациентите трябва да се проследяват с повишено внимание при повторно започване на лечение след епизод на панкреатит (вж. точка 4.4).

Бъбречна недостатъчност

Съобщава се за случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб. Бъбречна недостатъчност, дължаща се на свързана с пирексия преренална азотемия или грануломатозен нефрит, е наблюдавана нечесто при възрастни пациенти. Все пак, траметиниб не е изпитван при пациенти с бъбречна недостатъчност (определена като креатинин >1,5 x ГГН). Необходимо е повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не са съобщавани остри симптоми на предозиране при педиатрични пациенти, които са приемали траметиниб в комбинация с дабрафениб в клиничните изпитвания. Продължително предозиране с траметиниб може да доведе до увеличен обрив, понижена ЛКФИ или нарушения на ретината. Няма специфично лечение при предозиране. В случай на предозиране, пациентите трябва да са на поддържащо лечение с подходящо проследяване според клиничната необходимост.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на протеинкиназата, инхибитори на митоген-активираната протеин киназа (МЕК), АТС код: L01EE01

Механизъм на действие

Траметиниб е обратим, високо селективен, алостеричен инхибитор на активирането и киназната активност на митоген-активираната и регулирана от извънклетъчни сигнали киназа 1 (MEK1) и MEK2 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 (MEK1) and MEK2). MEK протеините са компоненти на пътя на киназата, регулируема от извънклетъчни сигнали (extracellular signal-related kinase, ERK). При рак при хората, този път често се активира от

мутирали форми на BRAF, който активира MEK. Траметиниб инхибира активирането на MEK от BRAF и инхибира активността на MEK киназата.

Комбинация с дабрафениб

Дабрафениб е инхибитор на RAF киназите. Онкогенни мутации в BRAF водят до конститутивно активиране на пътя RAS/RAF/MEK/ERK.

Тъй като траметиниб и дабрафениб инхибират две кинази от този път, MEK и RAF, следователно с комбинацията постига едновременно потискане на сигналния път. Комбинацията траметиниб с дабрафениб показва антитуморна активност при положителни за BRAF V600 мутация ракови клетъчни линии *in vitro* и забавя появата на резистентност при положителни за BRAF V600 мутация ксенографти *in vivo*.

Клинична ефикасност и безопасност

Педиатрична популация

Клиничната ефикасност и безопасност на комбинирана терапия дабрафениб плюс траметиниб при педиатрични пациенти на възраст от 1 до <18 години с глиом, положителен за BRAF V600 мутация, са оценени в многоцентрово, отворено клинично изпитване фаза II (EudraCT 2015-004015-20). Пациентите с глиом от ниска степен (C3O 2016 г., Степен 1 и 2), при които е било необходимо системно лечение, са рандомизирани в съотношение 2:1 на лечение с дабрафениб плюс траметиниб или карбоплатина плюс винкристин, като пациентите с рецидив или рефракторен глиом от висока степен (C3O 2016 г., Степен 3 и 4) са включени в кохорта с едно рамо на лечение с дабрафениб плюс траметиниб.

BRAF мутационният статус е определен проспективно в туморна тъкан чрез локален тест или в централна лаборатория чрез използване на bioMérieux THxID-BRAF кит, когато не е бил наличен локален тест. Допълнително е направено ретроспективно изследване на наличните туморни проби от централната лаборатория, за да се потвърди BRAF V600E мутация.

Прилагането на дабрафениб и траметиниб в клиничните изпитвания е в зависимост от възрастта и теглото на пациентите, като дабрафениб е прилаган перорално в доза 2,625 mg/kg два пъти дневно при възраст на пациентите <12 години и в доза 2,25 mg/kg два пъти дневно при възраст 12 години и повече; траметиниб е прилаган перорално в доза 0,032 mg/kg един път дневно при възраст на пациентите <6 години и 0,025 mg/kg един път дневно при възраст на пациентите 6 години и повече. Дозите на дабрафениб са ограничени до 150 mg два пъти дневно, а дозите на траметиниб до 2 mg веднъж дневно. Карбоплатина и винкристин са дозираны въз основа на възраст и телесна повърхност, съответно в дози 175 mg/m² и 1,5 mg/m², прилагани като инфузии веднъж седмично. Карбоплатина и винкристин са прилагани като еднократен индуциращ 10-седмичен курс на лечение, последван от осем 6-седмични цикли на поддържащо лечение.

Първичната крайна точка за ефикасност в двете кохорти е честотата на общ отговор (Overall Response Rate, ORR, сума от потвърден пълен/CR или частичен отговор/PR) чрез независима оценка, базирана на критериите на RANO (2017 г.) за LGG кохортата и критериите на RANO (2010 г.) за HGG кохортата. Първичният анализ е направен, когато всички пациенти от двете кохорти са имали завършен курс на терапия поне от 32 седмици. Окончателният анализ е направен 2 години след приключване на включването и в двете кохорти.

Педиатрични пациенти с глиом от ниска степен, положителен за BRAF мутация (C3O Степен 1 и 2)

В кохортата с глиом от ниска степен, 110 пациенти са рандомизирани на дабрафениб плюс траметиниб (n=73) или карбоплатина плюс винкристин (n=37). Медианата на възрастта е 9,5 години с 34 пациенти (30,9%) на възраст от 12 месеца до <6 години, 36 пациенти (32,7%) на възраст от 6 до <12 години и 40 пациенти (36,4%) на възраст от 12 до <18 години; 60% са били жени. Повечето пациенти (80%) са с глиом Степен 1 при първоначалната диагноза. Най-честите патологии са пилоцитна астроцитомата (30,9%), ганглиоглиом (27,3%) и други неспецифични

(NOS) LGG (18,2%). Метастази е имало при 9 пациенти (8,2%). Предшестваща хирургична операция е съобщена при 91 пациенти (82,7%), като последната операция е резекция при 28 пациенти (25,5%) от тях. Съобщава се за употреба на системни кортикостероиди при 44 пациенти (41,5%).

По време на първичния анализ, ORR в рамото на дабрафениб плюс траметиниб показва статистическо значимо подобрене спрямо рамото на карбоплатина плюс винкристин. Последващото йерархично тестване също демонстрира статистически значимо подобрене на преживяемостта без прогресия (progression-free survival, PFS) спрямо химиотерапия (Таблица 6).

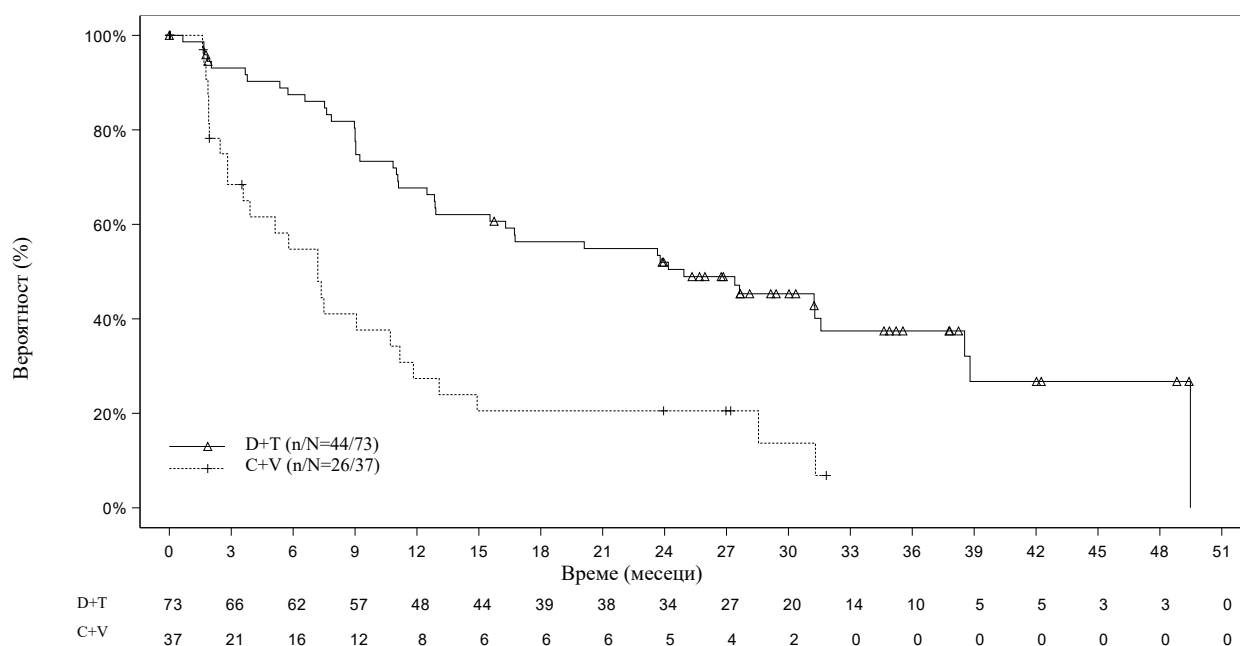
По време на първичния анализ, направен при всички пациенти, завършили поне 32-седмично лечение или прекратили лечението по-рано, данните за обща преживяемост (overall survival, OS) са все още непълни (съобщено е за един смъртен случай в рамото на карбоплатина плюс винкристин (C+V)).

Таблица 6 Отговор и преживяемост без прогресия в основното изпитване G2201 (LGG кохорта, първичен анализ) въз основа на независима оценка

	Дабрафениб + Траметиниб (D+T) N=73	Карбоплатина + Винкристин (C+V) N=37
Най-добър общ отговор		
Пълен отговор (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Частичен отговор (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Стабилно заболяване (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Прогресиращо заболяване (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Неизвестно, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Честота на общ отговор		
ORR (CR+PR), (95% CI)	46,6% (34,8 - 58,6%)	10,8% (3,0 - 25,4%)
Съотношение на шансовете ² , p-стойност	7,19 (2,3 - 22,4), p<0,001	
Разлика в риска	35,8% (20,6 - 51,0)	
Преживяване без прогресия (PFS)		
Медиана (месеци), (95% CI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 - 11,8)
Коефициент на риска (95% CI), p-стойност	0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001	
NE=не е оценимо		
¹ 4 пациенти, рандомизирани на C+V, са прекратили участие преди да получат лечение.		
² Съотношение на шансовете (D+T спрямо C+V) и 95% CI са от логистична регресия при лечение, която е единствената ковариата, т.е. това е разлика от наблюдавания отговор в рамото на D+T в сравнение с разликата от наблюдавания отговор в рамото на C+V. Съотношение на шансовете е >1 е в полза на D+T.		

По време на окончателния анализ (медиана на продължителност на проследяването: 39,0 месеца), ORR въз основа на независима оценка е 54,8% в рамото D+T и 16,2% в рамото C+V с коефициент на шансовете 6,26. Анализът също потвърждава подобрене на PFS спрямо химиотерапия въз основа на независима оценка с приблизително 64% намаление на риска при прогресия/смърт (коефициент на риска 0,36). Медианата на PFS е 24,9 месеца в рамото на D+T и 7,2 месеца в рамото на C+V. Не са съобщавани допълнителни смъртни случаи в нито едно от двете рамена по време на окончателния анализ.

Фигура 1 Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия в основното изпитване G2201 (LGG кохорта, окончателен анализ), въз основа на независима оценка



Педиатрични пациенти с глиом от висока степен, положителен за BRAF мутация (C3O Степен 3 и 4)

В единичното рамо на кохортата с глиом от висока степен, 41 пациенти с рецидив или рефракторен HGG са включени в изпитването и са лекувани с дабрафениб плюс траметиниб. Медианата на възрастта е 13,0 години с 5 пациенти (12,2%) на възраст от 12 месеца до <6 години, 10 пациенти (24,4%) на възраст от 6 до <12 години и 26 пациенти (63,4%) на възраст от 12 до <18 години; 56% са жени. Хистологичната степен при първоначалната диагноза е Степен 4 при 20 пациенти (48,8%), Степен 3 при 13 пациенти (31,7%), Степен 2 при 4 пациенти (9,8%), Степен 1 при 3 пациенти (7,3%) и липсваща при 1 пациент (2,4%). Най-честите патологии са мултиформен глиобластом (31,7%), апластична плеоморфна ксантоастроцитом (14,6%), HGG NOS (9,8%) и плеоморфна ксантоастроцитом (9,8%). Предшестваща хирургична операция е съобщена при 40 пациенти (97,6%), като последната операция е била резекция при 24 пациенти (58,5%) от тях. Предшестваща антинеопластична химиотерапия се съобщава при 33 пациенти (80,5%). Предшестваща лъчетерапия е съобщавана при 37 пациенти (90,2%). Съобщава се за употреба на системни кортикостероиди по време на изпитването при 24 пациенти (58,5%).

По време на окончателния анализ (медиана на продължителност на проследяването: 45,2 месеца), ORR въз основа на независима оценка е 56,1% (23/41), (95% CI: 39,7, 71,5); CR при 14 пациенти (34,1%) и PR при 9 пациенти (22,0%). Медианата на продължителност на отговора (DoR) е 27,4 месеца (95% CI: 9,2, NE).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на траметиниб са определени предимно при възрастни пациенти при използване на твърда лекарствена форма (таблетка). Фармакокинетиката на траметиниб след единична доза или многократно прилагане, базирани на телесното тегло, е оценена също при 244 педиатрични пациенти. Фармакокинетичните характеристики (степен на абсорбция на лекарството и клирънс на лекарството) на траметиниб при педиатрични пациенти са сравними с тези при възрастни. Установено е, че телесното тегло повлиява пероралния клирънс на траметиниб, докато възрастта няма влияние. Фармакокинетичната експозиция на траметиниб при препоръчителната доза, базирана на телесното тегло, при педиатрични пациенти е в рамките на тази, наблюдавана при възрастни.

Абсорбция

Траметиниб перорален разтвор се абсорбира бързо с медиана на времето за постигане на пикова плазмена концентрация (T_{max}) 1 час след прием на дозата. Средната абсолютна бионаличност след перорално приложение на траметиниб таблетки е 72%. В проучване на относителната бионаличност, сравняващо пероралния разтвор и таблетната лекарствена форма след прилагане на единична доза на гладно при възрастни, прилагането на пероралния разтвор води до съответно 12%, 10% и 71% по-висока $AUC_{(0-inf)}$, $AUC_{(0-last)}$ и C_{max} в сравнение с таблетната лекарствена форма.

Експозицията на траметиниб се повишава пропорционално на дозата между 0,125 mg и 4 mg след многократно прилагане веднъж дневно.

В основното педиатрично изпитване, средногеометричната стойност в стационарно състояние (%CV) на C_{max} и AUC_{tau} е 22,7 ng/ml (41,1%) и 339 ng*hr/ml (22,2%) в кохортата с LGG и 21,3 ng/ml (36,3%) и 307 ng*hr/ml (22,8%) в кохортата с HGG.

При многократно ежедневно прилагане траметиниб кумулира. Наблюдава се среден индекс на кумулиране 6,0 при таблетната лекарствена форма при доза 2 mg веднъж дневно. Стационарно състояние се достига до ден 15.

Ефект на храната

Прилагането на единична доза 2 mg траметиниб перорален разтвор с храна с ниско съдържание на мазнини и ниско съдържание на калории води до понижаване с 12% на C_{max} в сравнение с прием на гладно, което не се счита за клинично значимо. AUC_{last} остава непроменена.

Разпределение

Свързването на траметиниб с човешките плазмени протеини е 97,4%. Обемът на разпределение на траметиниб, определен след интравенозно приложение на микродоза от 5 µg, е приблизително 1 200 l.

Биотрансформация

In vitro и *in vivo* проучвания са показали, че траметиниб се метаболизира главно само чрез деацетилиране или в комбинация с моноокисление. Деацетилираните метаболити се метаболизират по-нататък чрез глюкурониране. CYP3A4 окислението се счита за второстепенен път на метаболизиране. Деацетилирането се медира от карбоксилестеразите 1b, 1c и 2, с възможното участие и на други хидролитични ензими.

След единични и многократни дози траметиниб, главният циркулиращ компонент в плазмата е изходното съединение траметиниб.

Елиминиране

Средният терминален полуживот на траметиниб е 127 часа (5,3 дни) след прилагане на единична доза. Привидният клирънс на траметиниб при педиатрични пациенти (медиана на телесното тегло: 32,85 kg) е 3,44 l/h (CV 20%).

Възстановяването на общата доза е ниско след 10-дневен период на събиране на проби (<50%) след прилагане на единична перорална доза радиоизотопно маркиран траметиниб като разтвор, поради дългия елиминационен полуживот. Свързан с траметиниб материал се екскретира предимно във фецеса (>80% от възстановената радиоактивност) и в минимална степен в урината (≤19%). По-малко от 0,1% от екскретираната доза е възстановена като изходно съединение в урината.

Взаимодействия с лекарствени продукти

Ефекти на траметиниб върху лекарствометаболизиращи ензими и върху транспортери

In vitro и *in vivo* данни предполагат, че е малко вероятно траметиниб да повлияе фармакокинетиката на други лекарствени продукти. Според *in vitro* изпитвания траметиниб не е инхибитор на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 и CYP3A4. Според *in vitro* изпитвания, траметиниб е инхибитор на CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, индуктор на CYP3A4 и инхибитор на транспортерите OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-гр и BCRP. Въпреки това, поради ниската доза и ниската клинична системна експозиция, в сравнение със силата при *in vitro* инхибиране или индукция, се приема, че траметиниб не е *in vivo* инхибитор или индуктор на тези ензими или транспортери, въпреки че може да се наблюдава преходно инхибиране на субстратите на BCRP в червата (вж. точка 4.5).

Ефекти на други лекарствени продукти върху траметиниб

In vivo и *in vitro* данни показват, че е малко вероятно фармакокинетиката на траметиниб да се повлияе от други лекарствени продукти. Траметиниб не е субстрат на CYP ензимите или на транспортерите BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 и MATE1. Траметиниб е *in vitro* субстрат на BSEP и на ефлуксияния транспортер P-гр. Въпреки че е малко вероятно експозицията на траметиниб да бъде повлияна от инхибирането на BSEP, не може да се изключи повишаване на нивата на траметиниб при прилагане на силни инхибитори на чернодробния P-гр (вж. точка 4.5).

Ефекти на траметиниб върху други лекарствени продукти

Ефектът на траметиниб при многократно прилагане върху фармакокинетиката в стационарното състояние на комбинирания перорални контрацептиви норетиндрон и етинилестрадиол е оценен в клинично изпитване, включващо 19 пациентки със солидни тумори. Експозицията на норетиндрон е увеличена с 20%, а експозицията на етинилестрадиол е сходна при едновременно приложение с траметиниб. Въз основа на тези резултати, не се очаква загуба на ефикасност на хормоналните контрацептиви при едновременно приложение с траметиниб.

Специални популации пациенти

Чернодробно увреждане

Популационни фармакокинетични анализи и данни от едно клинично фармакологично проучване при възрастни пациенти с нормална чернодробна функция или с леко, умерено или значително повишени стойности на билирубин и/или AST (според класификацията на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI) показват, че чернодробната функция не повлиява значимо пероралния клирънс на траметиниб.

Бъбречно увреждане

Малко вероятно е бъбречното увреждане да има клинично значим ефект върху фармакокинетиката на траметиниб, като се има предвид ниската степен на бъбречна екскреция на траметиниб. Фармакокинетиката на траметиниб е характеризирана при 223 възрастни пациенти, включени в клинични изпитвания с траметиниб, които са имали лека степен на бъбречно увреждане и 35 възрастни пациенти с умерено тежка степен на бъбречно увреждане, като е използван популационен фармакокинетичен анализ. Леката и умерено тежката степен на бъбречно увреждане не са имали ефект върху експозицията на траметиниб (<6% за всяка група). Няма налични данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Раса

Няма достатъчно данни, за да се оцени потенциалният ефект на расата върху фармакокинетиката на траметиниб, тъй като клиничният опит е ограничен до пациенти от европеидната раса.

Пол

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи при възрастни и педиатрични пациенти е установено, че полът повлиява пероралния клирънс на траметиниб. Въпреки че се предполага, че пациентите от женски пол ще имат по-висока експозиция в сравнение с пациентите от мъжки пол, е малко вероятно тези разлики да имат клинична значимост и не се налага коригиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за канцерогенност не са провеждани с траметиниб. Траметиниб не е бил генотоксичен в проучвания, оценяващи обратни мутации при бактерии, хромозомни аберации в клетки на бозайници и микроядра в костен мозък на плъхове.

Траметиниб може да увреди фертилитета при жени, тъй като при проучвания с многократно прилагане при женски плъхове са наблюдавани повишения на кистозните фоликули и понижаване на броя на жълтите тела при експозиции, по-ниски от клиничната експозиция при хора въз основа на AUC.

Освен това при ювенилни плъхове, при които се прилага траметиниб, се наблюдава намалено тегло на яйчниците, леко забавяне на появата на белезите на полова зрялост при женските индивиди (вагинален отвор и повишена честота на проминиращи зърна на млечните жлези) и лека хипертрофия на повърхностния епител на матката. Всички тези ефекти са обратими при спиране на лечението и са свързани с фармакологичното действие. При проучвания за токсичност при плъхове и кучета с продължителност до 13 седмици обаче не са наблюдавани ефекти от третирането върху мъжките репродуктивни тъкани.

В проучвания за токсичност за ембриофеталното развитие при плъхове и зайци траметиниб е индуцирал токсичност при майката и токсичност за развитието. При плъхове са наблюдавани понижаване на феталното тегло и повишаване на постимплантационната загуба при експозиции под или малко над клиничната експозиция при хора въз основа на AUC. В проучване за токсичност за ембриофеталното развитие при зайци са наблюдавани понижено фетално телесно тегло, повишаване на абортите, повишена честота на непълна осификация и скелетни малформации при субклинични експозиции въз основа на AUC.

В проучвания с многократно прилагане ефекти след експозиция на траметиниб са наблюдавани главно от страна на кожата, стомашно-чревния тракт, кръвта и кръвотворните органи, костите и черния дроб. Повечето от находките са обратими след възстановяване до състояние на пълно очистване от лекарството. При плъхове са наблюдавани хепатоцелуларна некроза и повишаване на трансминазите след 8 седмици при $\geq 0,062$ mg/kg/ден (приблизително 0,8 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC).

При мишки са наблюдавани по-ниски сърдечна честота, тегло на сърцето и функция на лявата камера без сърдечни хистологични промени след 3 седмици на траметиниб $\geq 0,25$ mg/kg/ден (приблизително 3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC) до 3 седмици. При възрастни плъхове минерализирането на множество органи е свързано с повишен серумен фосфор и е тясно свързано с некроза на сърцето, черния дроб и бъбреците и кръвоизлив в белите дробове при експозиции, сравними с клиничната експозиция при хора. При плъхове са наблюдавани хипертрофия на растежната плочка и повишен костен метаболизъм. При плъхове и кучета, на които е прилаган траметиниб при дози, осигуряващи нивата на клинична експозиция при хора или под нея, са наблюдавани некроза на костния мозък, лимфоидна атрофия в тимуса и GALT и лимфоидна некроза в лимфните възли, слезката и тимуса, които имат потенциал да увредят имунната функция. При ювенилни плъхове се наблюдава повишаване на теглото на сърцето без хистопатологични промени при доза 0,35 mg/kg/ден (приблизително 2 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC).

Траметиниб е показал фототоксичност при *in vitro* тест върху миши фибробласти 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) при концентрации, значително по-високи от клиничната експозиция (IC_{50} при 2,92 $\mu\text{g/ml}$, ≥ 130 пъти над клиничната експозиция при хора въз основа на C_{max}), което показва, че има малък риск за фототоксичност при пациенти, приемащи траметиниб.

Комбинация с дабрафениб

В проучване при кучета, при които траметиниб и дабрафениб са прилагани в комбинация в продължение на 4 седмици, признаците на гастроинтестинална токсичност и понижен брой на лимфните клетки в тимуса се наблюдават при по-ниска експозиция, отколкото при самостоятелно прилагане на траметиниб при кучета. Иначе се наблюдава подобна токсичност, както при сравними проучвания при монотерапия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сулфобутилбетадекс натрий

Сукралоза (E 955)

Лимонена киселина монохидрат (E 330)

Динатриев фосфат (E 339)

Калиев сорбат (E 202)

Метилпарахидроксибензоат (E 218)

Аромат на ягода (арабска гума, триацетин, изкуствени аромати)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Прах за перорален разтвор

3 години

Реконституиран перорален разтвор

Да се съхранява под 25°C.

Да не се замразява.

Изхвърлете неизползваното количество от разтвора 35 дни след реконституиране.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка 180 ml от тъмно стъкло със защитена от деца капачка на винт, съдържаща 12 g прах.

Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка, един адаптор, който се поставя в бутилката, и една спринцовка 20 ml за перорални форми за многократна употреба, градуирана с деления по 0,5 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Spexotras прах трябва да се реконституира до перорален разтвор от фармацевт преди да се отпусне на пациента.

Указания за реконституиране (само за фармацевти):

1. Измийте и подсушете ръцете си.
2. Проверете срока на годност на бутилката с прах.
3. Почукайте бутилката, за да се разрохка праха.
4. Отстранете капачката и добавете 90 ml дестилирана или пречистена вода към праха в бутилката.
5. Поставете капачката и обръщайте бутилката многократно в продължение на 5 минути, докато прахът се разтвори напълно. Може също леко да се разклати.
Забележка: В крайния реконституиран разтвор може да се виждат бели плаващи частици, които са присъщи на продукта.
6. Отделете адаптора за бутилка от спринцовката за перорални форми. Отстранете капачката на бутилката и поставете адаптора за бутилката в гърлото на бутилката. Натиснете силно, докато адапторът за бутилка влезе изцяло. Адапторът за бутилка трябва да е напълно изравнен с гърлото на бутилката.
7. Запишете датата на приготвяне върху картонената опаковка. Срокът на годност на разтвора изтича 35 дни след приготвянето.
8. Информирайте пациента за дозата и за датата, на която е приготвен разтвора.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1781/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

05 януари 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr.7A
540472 Targu Mures
Румъния

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spexotras 0,05 mg/ml прах за перорален разтвор
траметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една бутилка съдържа 4,7 mg траметиниб (като траметиниб диметилсулфоксид). След разтваряне с 90 ml вода, разтворът съдържа 0,05 mg/ml траметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа циклодекстрин, натрий, Е 218. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорален разтвор

1 бутилка + 1 адаптор за бутилка + 1 спринцовка за перорални форми

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Поставете изцяло адаптора в бутилката след разтваряне.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте до 35 дни след разтваряне.
Разтворът е приготвен на:
Изхвърлете неизползваното количество от разтвора 35 дни след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Преди разтваряне: Да се съхранява в хладилник.

След разтваряне: Да се съхранява под 25°C. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1781/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Spexotras 0,05 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spexotras 0,05 mg/ml прах за перорален разтвор
траметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една бутилка съдържа 4,7 mg траметиниб (като траметиниб диметилсулфоксид). След разтваряне с 90 ml вода, разтворът съдържа 0,05 mg/ml траметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа циклодекстрин, натрий, Е 218. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорален разтвор

4,7 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Изхвърлете неизползваното количество от разтвора 35 дни след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Преди разтваряне: Да се съхранява в хладилник.

След разтваряне: Да се съхранява под 25°C. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1781/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Spexotras 0,05 mg/ml прах за перорален разтвор траметиниб (trametinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вашето дете да започне да приема това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря, фармацевта или медицинската сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Информацията в тази листовка се отнася за Вас или Вашето дете, но в листовката е написано само „Вашето дете“.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Spexotras и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да дадете Spexotras
3. Как да дадете Spexotras
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Spexotras
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Spexotras и за какво се използва

Spexotras е лекарство, което съдържа активното вещество траметиниб.

То се използва в комбинация с друго лекарство (дабрафениб диспергиращи се таблетки) при деца на възраст 1 година или повече за лечение на вид мозъчен тумор, наречен глиом.

Spexotras може да се използва при пациенти с:

- глиом от ниска степен
- глиом от висока степен, когато пациентът е получил поне едно лъчелечение и/или лечение с химиотерапия.

Spexotras в комбинация с дабрафениб диспергиращи се таблетки се използва за лечение на пациенти, чиито мозъчен тумор има специфична мутация (промяна) в ген, наречен BRAF. Тази мутация може да накара тялото да произвежда дефектни белтъци, което може да доведе до развитие на тумора. Лекарят ще направи изследване за тази мутация преди да започнете лечение.

В комбинация с дабрафениб, Spexotras се прицелва в дефектните белтъци, като забавя или спира развитието на тумора. **Прочетете също листовката на дабрафениб диспергиращи се таблетки.**

2. Какво трябва да знаете, преди да дадете Spexotras

Не давайте Spexotras

- ако Вашето дете е алергично към траметиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря, преди да дадете Spexotras. Лекарят трябва да знае, ако Вашето дете:

- има **сърдечни проблеми**, като сърдечна недостатъчност или проблеми със сърдечния ритъм.
- има или е имало някакви проблеми с **белия дроб или дишането**, включително затруднено дишане, често пъти съпроводено от суха кашлица, задух или умора.
- има **проблеми с очите**, включително запушване на вената, през която се оттича кръвта от окото (оклузия на ретиналната вена) или подуване на окото, което може да се дължи на задръжка на течност (хориоретинопатия).
- има или е имало някакви **проблеми с черния дроб**.
- има или е имало някакви **проблеми с бъбреците**.
- има или е имало някакви **стомашно-чревни проблеми** като дивертикулит (възпалено торбовидно разширение на стената на дебелото черво) или метастази в стомашно-чревния тракт.

Преди Вашето дете да започне да приема Spexotras, по време на неговото лечение и след това, лекарят ще извършва прегледи, за да се избегнат усложнения.

Прегледи на кожата

Лечението може да причини рак на кожата. Обикновено тези кожни промени остават локални и могат да бъдат отстранени чрез операция, а лечението може да се продължи без прекъсване. Лекарят може да преглежда кожата на Вашето дете преди и редовно по време на лечението.

Проверявайте кожата на Вашето дете всеки месец по време на лечението и в продължение на 6 месеца след като то спре да приема това лекарство. **Трябва да кажете на лекаря** възможно най-скоро, ако забележите промени по кожата на Вашето дете като нова брадавица, разраняване на кожата или червеникава подутина, която кърви или не зараста, или промяна в размера или цвета на бенка.

Синдром на туморен разпад

Ако Вашето дете получи следните симптоми, **трябва да кажете незабавно на лекаря**, тъй като това може да бъде животозастрашаващо състояние: гадене, задух, неравномерен сърдечен ритъм, мускулни спазми, гърчове, помътняване на урината, намаляване на количеството отделена урина и умора. Те могат да бъдат причинени от група метаболитни усложнения, които могат да възникнат по време на лечението на рак и които са причинени от продуктите от разграждането на умиращи ракови клетки (синдром на туморен лизис), и могат да доведат до промени в бъбречната функция (вижте също точка 4).

Деца на възраст под 1 година

Spexotras в комбинация с дабрафениб диспергиращи се таблетки не е изпитван при деца под 1 година. Затова Spexotras не се препоръчва в тази възрастова група.

Пациенти на възраст над 18 години

Информацията за лечение на пациенти по-възрастни от 18 години с глиом е ограничена, затова продължаването на лечението след тази възраст трябва да се оцени от лекар.

Други лекарства и Spexotras

Преди да започнете лечението трябва да кажете на лекаря, фармацевта или медицинската сестра, ако Вашето дете приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства, включително лекарства, използвани за разреждане на кръвта или други лекарства, които се отпускат без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

- Ако Вашата дъщеря е бременна или смятате, че може да е бременна, посъветвайте се с лекаря или медицинската сестра преди употребата на това лекарство. Spexotras може да увреди плода.
- Ако Вашата дъщеря забременее, докато приема това лекарство, незабавно говорете с лекаря.

Кърмене

Не е известно дали Spexotras преминава в кърмата. Ако Вашата дъщеря кърми или планира да кърми, трябва да се посъветвате с лекаря. Вие, Вашата дъщеря и лекарят ще решите дали Вашата дъщеря да приема Spexotras или да кърми.

Фертилитет

Spexotras може да увреди фертилитета и при мъже, и при жени.

Прием на Spexotras с дабрафениб диспергиращи се таблетки: Дабрафениб може да намали броя на сперматозоидите в спермата, като броят им може да не се върне до нормалните стойности след спиране на лечението с дабрафениб.

Преди започване на лечение с дабрафениб диспергиращи се таблетки, говорете с лекаря за вариантите как да подобрите възможностите Вашето дете да има деца в бъдеще.

Контрацепция

- Ако Вашата дъщеря може да забременее, тя трябва да използва надежден метод за предпазване от бременност (контрацепция), докато приема Spexotras и в продължение на поне 16 седмици след спиране на приема.
- Лекарствата за предпазване от бременност, които съдържат хормони (като хапчета, инжекции или лепенки), могат да не действат добре, докато приемате Spexotras в комбинация с дабрафениб диспергиращи се таблетки. Трябва да се използва друг ефективен метод за предпазване от бременност, за да се избегне риска от забременяване, докато се приема тази комбинация от лекарства. Обърнете се към лекаря или медицинската сестра за съвет.

Шофиране и работа с машини

Spexotras може да причини нежелани реакции, които може да повлияят способността на Вашето дете за шофиране, каране на велосипед/скутер, работа с машини или да участва в други дейности, които изискват внимание. Ако Вашето дете има проблеми със зрението или ако се чувства уморено или слабо, или ако чувства липса на енергия, то трябва да избягва тези дейности.

Описание на тези нежелани реакции може да намерите в точка 4. Прочетете цялата информация в тази листовка за указания.

Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра, ако не сте сигурни за нещо. Заболяването на Вашето дете, симптомите и лечението може да повлияят също способността му за участие в тези дейности.

Spexotras съдържа циклодекстрин

Това лекарство съдържа 100 mg циклодекстрин във всеки ml Spexotras перорален разтвор.

Spexotras съдържа метилпарахидроксибензоат

Може да причини алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Spexotras съдържа натрий

Това лекарство съдържа 1,98 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки ml Spexotras перорален разтвор. Това количество е еквивалентно на 4% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен при най-високата препоръчителна доза траметиниб.

Spexotras съдържа калий

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на максимална дневна доза, т.е. практически не съдържа калий.

3. Как да давате Spexotras

Винаги давайте това лекарство на Вашето дете точно както Ви е казал лекарят, фармацевтът или медицинската сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра.

Колко да дадете

Лекарят ще определи точната доза Spexotras въз основа на телесното тегло на Вашето дете.

Ако Вашето дете получи нежелани реакции, лекарят може да реши да намали дозата му.

Как да го давате

Моля, прочетете „Указания за употреба“ в края на тази листовка за детайли относно това как да дадете пероралния разтвор. Пероралният разтвор ще бъде приготвен за Вас от Вашия фармацевт.

- **Давайте Spexotras веднъж дневно.** Давайте Spexotras по едно и също време всеки ден, това ще Ви помогне да не забравяте да давате лекарството. Spexotras трябва да се дава **или** със сутрешната доза, **или** с вечерната доза дабрафениб диспергиращи се таблетки. Интервалът между даването на дозите дабрафениб трябва да бъде 12 часа.
- **Давайте Spexotras на празен стомах,** поне един час преди или два часа след хранене. Това означава, че:
 - след прием на Spexotras, Вашето дете трябва да изчака **поне 1 час** преди да се храни.
 - след хранене, Вашето дете трябва да изчака **най-малко 2 часа** преди да приеме Spexotras.
 - ако е необходимо, може да накърмите и/или да дадете адаптирано мляко.

Ако сте дали повече от необходимата доза Spexotras

Ако сте дали твърде много Spexotras, **свържете се с лекаря, фармацевта или медицинската сестра за съвет.** Ако е възможно, покажете им опаковката на Spexotras и тази листовка.

Ако сте пропуснали да дадете Spexotras

Ако закъснението при пропуснатата доза е по-малко от 12 часа, дайте я веднага след като се сетите.

Ако закъснението при пропуснатата доза е 12 часа или повече от 12 часа, пропуснете я. Дайте следващата доза по обичайното време и след това продължете да давате Spexotras по обичайното време.

Не давайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако Вашето дете повърне след прием на Spexotras

Ако Вашето дете повърне след като приеме Spexotras, не давайте друга доза до следващата планирана доза.

Ако сте спрели да давате Spexotras

Давайте Spexotras толкова дълго, колкото Ви е казал лекарят. Не спирайте, освен ако лекарят не Ви е посъветвал.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете да давате това лекарство и потърсете спешна медицинска помощ, ако Вашето дете има някои от тези симптоми:

- изкашляне на кръв, кръв в урината, повръщане, в което има кръв или повръщане, което прилича на „утайка от кафе“, червени или черни изпражнения, които приличат на катран. Това може да са признаци на кървене.
- повишена температура (температура 38°C или повече).
- болка в гърдите или задух, придружени понякога с повишена температура или кашлица. Това може да са признаци на пневмонит или възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест).
- замъглено зрение, загуба на зрение или други промени в зрението. Това може да са признаци на отлепване на ретината.
- зачервени очи, очна болка, повишена чувствителност към светлина. Това може да са признаци на увеит.
- необяснима мускулна болка, мускулни спазми или мускулна слабост, тъмна урина. Това може да са признаци на рабдомиолиза.
- силна болка в корема. Това може да е признак на панкреатит.
- повишена температура, подути лимфни възли, кръвонасядане или кожен обрив по едно и също време. Това може да са признаци на състояние, при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, което може да причини различни симптоми (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза).
- гадене, задух, неравномерен сърдечен ритъм, мускулни спазми, гърчове, помътняване на урината, намаляване на количеството отделена урина и умора. Това може да са признаци на състояние, причинено от бързо разпадане на ракови клетки, което при някои хора може да доведе до смърт (синдром на туморен лизис).
- червеникави плаки по тялото, които са кръгли или с формата на мишена, със или без мехури в центъра, лющене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, по гениталиите и в очите. Това може да са признаци на сериозни кожни обриви, които може да са животозастрашаващи, като могат да бъдат предшествани от повишена температура и грипозни симптоми (синдром на Стивънс-Джонсън), обширен обрив, повишена температура и увеличени лимфни възли (DRESS).

Други възможни нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие
- Замаяност
- Кашлица
- Диария, гадене, повръщане, запек, болка в стомаха
- Кожни проблеми като обрив, акнеiformен обрив, суха или сърбяща кожа, зачервяване на кожата
- Израстъци подобни на брадавици (кожен папилом)
- Инфекция на нокътното ложе
- Болка в ръцете, краката или ставите

- Липса на енергия или чувство на слабост или умора
- Повишаване на телесното тегло
- Инфекции на горните дихателни пътища със симптоми като възпалено гърло и запушен нос (назофарингит)
- Повишаване на чернодробните ензими, установено при кръвни изследвания
- Понижение на броя на белите кръвни клетки (неутропения, левкопения)
- Понижение на броя на червените кръвни клетки (анемия)

Чести *(може да засегнат до 1 на 10 души)*

- Често уриниране с болка или усещане за парене (инфекция на пикочните пътища)
- Кожни нежелани реакции, включително инфекция на кожата (целулит), възпаление на космените фоликули в кожата, възпалена лющеща се кожа (генерализиран ексфолиативен дерматит), задебеляване на външния слой на кожата (хиперкератоза)
- Намален апетит
- Ниско кръвно налягане (хипотония)
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Задух
- Възпаление на устата или язви в устата, възпаление на лигавиците
- Възпаление на подкожната мастна тъкан (паникулит)
- Необичаен косопад или изтъняване на косата
- Зачервени, болезнени длани и ходила (синдром ръка-крак)
- Мускулни спазми
- Втрисане
- Алергични реакции (свръхчувствителност)
- Дехидратация
- Проблеми със зрението, включително замъглено зрение
- Понижена сърдечна честота (брадикардия)
- Умора, дискомфорт в гърдите, виене на свят, палпитации (намалена фракция на изтласкване)
- Оток на тъканите (подуване)
- Мускулна болка (миалгия)
- Умора, втрисане, възпалено гърло, болка в ставите или мускулите (грипоподобни симптоми)
- Отклонения в резултатите от изследвания на креатинфосфокиназа, ензим, който се среща главно в сърцето, мозъка и скелетните мускули
- Повишени нива на кръвната захар
- Ниски нива на натрий или фосфати в кръвта
- Понижени нива на тромбоцитите в кръвта (клетки, които подпомагат кръвосъсирването)
- Повишена чувствителност на кожата към слънцето

Нечести *(може да засегнат до 1 на 100 души)*

- Нарушение на сърдечния ритъм (атриовентрикуларен блок)
- Възпаление на червата (колит)
- Напукана кожа
- Нощно изпотяване
- Прекомерно изпотяване
- Надигнати, болезнени, червени до тъмночервеникаво-лилави петна или рани по кожата, които се появяват предимно по ръцете, краката, лицето и шията, с повишена температура (признаци на остра фебрилна неутрофилна дерматоза)

В допълнение към нежеланите реакции, описани по-горе, следните нежелани реакции към момента са съобщавани само при възрастни пациенти, но може да се появят също и при деца:

- проблем, свързан с нервите, който може да е причина за болка, загуба на сетивност или изтръпване на ръцете и краката и/или мускулна слабост (периферна невропатия)
- сухота в устата

- бъбречна недостатъчност
- доброкачествен кожен тумор (акрохордон)
- възпалително заболяване, засягащо основно кожата, белите дробове, очите и лимфните възли (саркоидоза)
- възпаление на бъбреците
- дупка (перфорация) в стомаха или тънките черва
- възпаление на сърдечния мускул, което може да доведе до задух, повишена температура, сърцебиене и гръдна болка
- кожни реакции върху татуирани участъци от кожата
- влошаване на нежеланите реакции, свързани с лъчетерапия

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря, фармацевта или медицинската сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Spexotras

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Преди разтваряне: Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

След разтваряне: Да се съхранява под 25°C. Да не се замразява. Изхвърлете неизползваното количество от разтвора 35 дни след разтваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Spexotras

- Активно вещество: траметиниб. Една бутилка съдържа траметиниб диметилсулфоксид, еквивалентен на 4,7 mg траметиниб. След разтваряне всеки ml разтвор съдържа 0,05 mg траметиниб.
- Други съставки: сулфобутилбетадекс натрий (вижте точка 2), сукралоза (E 955), лимонена киселина монохидрат (E 330), динатриев фосфат (E 339) (вижте точка 2), калиев сорбат (E 202) (вижте точка 2), метилпарахидроксибензоат (E 218) (вижте точка 2) и аромат на ягода (арабска гума, триацетин, изкуствени аромати).

Как изглежда Spexotras и какво съдържа опаковката

Spexotras 0,05 mg/ml прах за перорален разтвор е бял или почти бял прах.

Spexotras се доставя в бутилка 180 ml от тъмно стъкло със защитена от деца капачка на винт, съдържаща 12 g прах. Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка, един адаптор, който се

поставя в бутилката, и една спринцовка от 20 ml за перорални форми за многократна употреба, градуирана с деления по 0,5 ml.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr.7A
540472 Targu Mures
Румъния

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за фармацевти:

Указания за реконституиране (само за фармацевти):

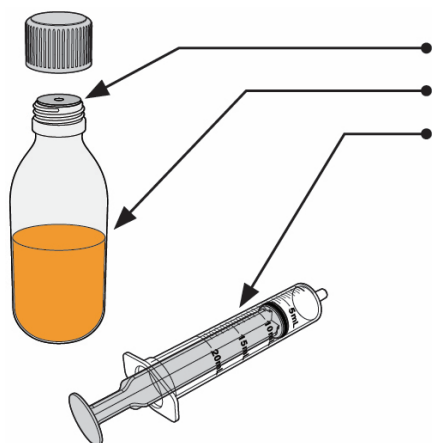
1. Измийте и подсушете ръцете си.
2. Проверете срока на годност на бутилката с прах.
3. Почукайте бутилката, за да се разрохка праха.
4. Отстранете капачката и добавете 90 ml дестилирана или пречистена вода към праха в бутилката.
5. Поставете капачката и обръщайте бутилката многократно в продължение на 5 минути, докато прахът се разтвори напълно. Може също леко да се разклати.
Забележка: В крайния реконституиран разтвор може да се виждат бели плаващи частици, които са присъщи на продукта.
6. Отделете адаптора за бутилка от спринцовката за перорални форми. Отстранете капачката на бутилката и поставете адаптора за бутилка в гърлото на бутилката. Натиснете силно, докато адапторът за бутилка влезе изцяло. Адапторът за бутилка трябва да е напълно изравнен с гърлото на бутилката.
7. Запишете датата на приготвяне върху картонената опаковка. Срокът на годност на разтвора изтича 35 дни след приготвянето.
8. Информирайте пациента за дозата и за датата на която е приготвен разтвора.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Помолете Вашия медицински специалист или фармацевт да Ви покаже как да използвате правилно Spexotras. Винаги използвайте Spexotras точно както Ви е казал Вашият медицински специалист или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси относно това как да използвате Spexotras, свържете се с Вашия медицински специалист или фармацевт.

ТОЧКА А ПРИЛОЖЕНИЕ ЧРЕЗ СПРИНЦОВКА ЗА ПЕРОРАЛНИ ФОРМИ

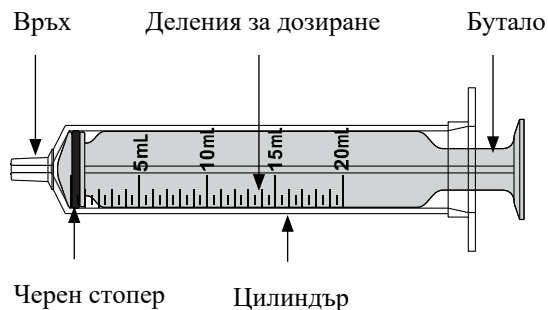


За да приложите Spexotras, ще се нуждаете от:
 • Адаптор за бутилка (вече поставен в гърлото на бутилката)
 • Разтвор в бутилката
 • Спринцовка за перорални форми

В случай на разливане или контакт на разтвора Spexotras с кожата или очите, следвайте указанията в точката “ПОЧИСТВАНЕ ПРИ РАЗЛИВАНЕ”.

Измийте и подсушете ръцете си преди да прилагате Spexotras.

Части на спринцовката за перорални форми за многократна употреба:

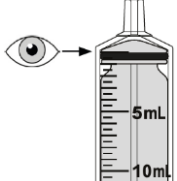
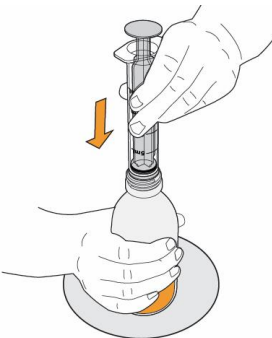


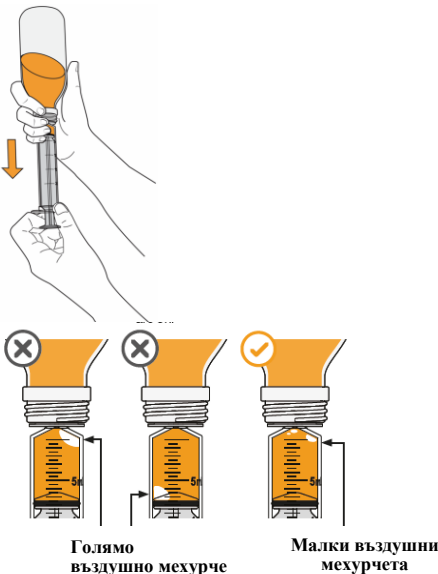
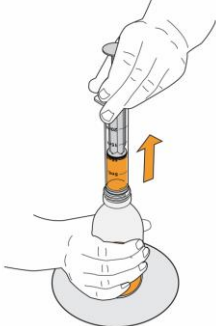
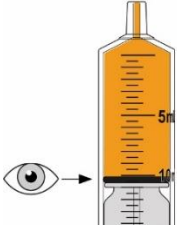
1

Проверете датата на приготвяне на разтвора върху картонената опаковка.

Не прилагайте Spexotras, ако са минали повече от 35 дни от датата на приготвяне на разтвора.

Забележка: Отпечатаният срок на годност от дясната страна на етикета на бутилката **НЕ** се отнася за разтвора. Този отпечатан срок на годност се отнася само за праха преди да бъде приготвен разтворът от Вашия фармацевт.

2 Внимателно завъртете бутилката за 30 секунди, за да се смеси разтворът. Ако се появи пяна, оставете бутилката в изправено положение, докато пяната изчезне.	
3 Отстранете защитената от деца капачка, като я натиснете надолу и завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка.	
4 Проверете дали адапторът за бутилка вече е поставен в гърлото на бутилката. Ако не е поставен, свържете се с Вашия фармацевт.	
5 Натиснете буталото на спринцовката за перорални форми докрай, за да отстраните целия въздух.	
6 Поставете бутилката върху равна повърхност и я задръжте изправена. Поставете върха на спринцовката за перорални форми в отвора на адаптора за бутилка. Уверете се, че спринцовката за перорални форми е здраво закрепена. ВАЖНО: Поради налягането на въздуха буталото може да се придвижи от само себе си, когато отмервате Вашата доза на Стъпка 7. Задръжте буталото, за да предотвратите движението му.	

7 Внимателно обърнете бутилката обратно и изтеглете буталото, за да отмерите Вашата доза. Когато върхът сочи нагоре, горната част на черния стопер трябва да се изравни с предписаната Ви доза. Ако се появят големи въздушни мехурчета в спринцовката, както е показано на картинките, изтласкайте лекарството обратно в бутилката и изтеглете Вашата доза отново. Продължавайте да правите това, докато в спринцовката вече няма големи въздушни мехурчета. Малки въздушни мехурчета са допустими.	 Голямо въздушно мехурче Малки въздушни мехурчета
8 Като продължавате да държите буталото на място, обърнете бутилката обратно и я поставете върху равна повърхност. Отстранете спринцовката за перорални форми от бутилката като внимателно я изтеглите право нагоре.	
9 Проверете отново дали горната част на черния стопер показва предписаната Ви доза. Ако не, повторете Стъпки 6 до 8. Ако дозата ще се прилага чрез спринцовка за перорални форми, продължете със Стъпка 10. Ако дозата ще се прилага чрез сонда за хранене, преминете към „ТОЧКА Б“.	
10 Поставете края на спринцовката за перорални форми в устата, като върхът докосва вътрешната страна на една от бузите. Бавно натиснете буталото докрай, за да се достави цялата доза. ВНИМАНИЕ: Приложението на Spexotras в гърлото или натискане на буталото прекалено бързо може да предизвика задавяне.	

11	Уверете се, че няма останало количество Spexotras в спринцовката за перорални форми. Ако има някакво количество разтвор, останало в спринцовката за перорални форми, приложете го. Забележка: Ако Вашата доза е по-голяма от обема на спринцовката за перорални форми, повторете приложението, докато се достави пълният обем.
12	Поставете капачката обратно върху бутилката и я завъртете по посока на часовниковата стрелка, за да я затворите. Уверете се, че капачката е плътно затворена. Не отстранявайте адаптора от бутилката.
13	Почистете спринцовката за перорални форми в съответствие с указанията в “ТОЧКА В”, след това съхранявайте разтвора и спринцовката за перорални форми в съответствие с указанията в точка “СЪХРАНЕНИЕ”.

ТОЧКА Б ПРИЛОЖЕНИЕ ЧРЕЗ СОНДА ЗА ХРАНЕНЕ	
Моля, следвайте указанията от тази точка само ако ще прилагате Spexotras чрез сонда за хранене. За да приложите чрез сонда за хранене, прочетете следващата информация и после преминете към Стъпка 1. • Разтворът е подходящ за прилагане чрез сонда за хранене. • Използвайте назогастрална или стомашна сонда за хранене с минимален размер FR 4 . • Винаги използвайте спринцовката за перорални форми от 20 ml, приложена към тази опаковка, за да приложите Spexotras. • Може да е необходим ENFIT адаптор (не е включен в опаковката), за да свържете спринцовката за перорални форми от 20 ml към сондата за хранене.	
1	Изплакнете сондата за хранене съгласно указанията на производителя непосредствено преди прилагане на Spexotras.

2	Следвайте Стъпки 1 до 9 в „ТОЧКА А“, после преминете към Стъпка 3 в тази точка.
3	Свържете спринцовката за перорални форми от 20 ml, съдържаща Spexotras, към сондата за хранене. Може да е необходим ENFIT адаптор, за да свържете спринцовката за перорални форми към сондата за хранене.
4	Приложете постоянен натиск, за да се достави разтвора в сондата за хранене.
5	Проверете дали е останало количество Spexotras в спринцовката за перорални форми. Ако има някакво количество разтвор останал в спринцовката, приложете го.
6	Изплакнете сондата за хранене отново съгласно указанията на производителя.
7	Преминете към „ТОЧКА В“ за почистване.

ТОЧКА В ПОЧИСТВАНЕ	
За да предотвратите контакт на Spexotras с други кухненски принадлежности, винаги почиствайте спринцовката за перорално приложение отделно от други кухненски пособия.	
За да почистите спринцовката за перорални форми:	
1. Напълнете чаша с топла, сапунена вода. 2. Поставете спринцовката за перорални форми в чашата с топла, сапунена вода. 3. Изтеглете вода със спринцовката за перорални форми и я изпразнете отново 4 до 5 пъти. 4. Отделете буталото от цилиндъра на спринцовката. 5. Изплакнете чашата, буталото и цилиндъра на спринцовката с топла вода от чешмата. 6. Поставете буталото и цилиндъра на спринцовката на суха повърхност, за да изсъхне на въздух преди следващата употреба.	

ПОЧИСТВАНЕ ПРИ РАЗЛИВАНЕ

Ако Spexotras попадне върху кожата, изплакнете мястото обилно със сапун и вода. Ако Spexotras попадне в очите Ви, изплакнете очите с вода.

Следвайте следните стъпки, ако разлеее някакво количество от Spexotras разтвор:

1. Поставете си латексови ръкавици.
2. Попийте изцяло разтвора като използвате абсорбиращ материал, като хартиени салфетки.
3. Поставете абсорбиращия материал в пластмасова торбичка, която се запечатва.
4. Избършете всички повърхности, които са били в контакт с разтвора, с тампон, напоен със спирт.
5. Поставете ръкавиците и тампоните в същата пластмасова торбичка и я запечатайте.
6. Попитайте фармацевта как да изхвърлите пластмасовата торбичка.
7. Измийте добре ръцете си със сапун и вода.

СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте Вашият разтвор Spexotras и спринцовката за перорални форми на място, недостъпно за деца.

Съхранявайте разтвора в изправено положение, в предоставената картонена кутия, с плътно затворена капачка.

Да се съхранява под 25°C. **Да не се замразява.**

Съхранявайте спринцовката за перорални форми в картонената кутия, предоставена Ви заедно със Spexotras разтвор.