

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Spexotras 0,05 mg/ml κόνις για πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία φιάλη περιέχει διμεθυλοσουλφοξείδιο της τραμετινίμης που ισοδυναμεί με 4,7 mg τραμετινίμης.

Κάθε ml ανασυσταμένου διαλύματος περιέχει 0,05 mg τραμετινίμη.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε ml ανασυσταμένου διαλύματος περιέχει 100 mg νατριούχο σουλφοβουτυλοβεταδέξη, 0,8 mg παραϋδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα και 1,98 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα.

Λευκή ή σχεδόν λευκή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Γλοίωμα χαμηλής κακοήθειας

Το Spexotras σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 1 έτους και άνω με γλοίωμα χαμηλής κακοήθειας (LGG) με μετάλλαξη BRAF V600E που χρειάζεται συστηματική θεραπεία.

Γλοίωμα υψηλής κακοήθειας

Το Spexotras σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 1 έτους και άνω με γλοίωμα υψηλής κακοήθειας (HGG) με μετάλλαξη BRAF V600E που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Spexotras θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από εκπαιδευμένο ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Πριν τη χορήγηση του Spexotras, θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί ότι οι ασθενείς έχουν τη μετάλλαξη BRAF V600E με τη χρήση ενός πιστοποιημένου με CE *in vitro* διαγνωστικού ιατροτεχνολογικού προϊόντος (IVD) κατάλληλου για αυτό τον σκοπό. Εάν δεν είναι διαθέσιμο πιστοποιημένο με CE IVD, η επιβεβαίωση της BRAF V600E πρέπει να αξιολογείται μέσω μιας εναλλακτικής επικυρωμένης δοκιμασίας.

Το Spexotras χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμης. Δείτε την περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) για τη δοσολογία των διασπειρόμενων δισκίων δαμπραφενίμης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη μια φορά ημερησίως δόση Spexotras καθορίζεται από το σωματικό βάρος (Πίνακας 1).

Πίνακας 1 Δοσολογικό σχήμα ανά σωματικό βάρος

Σωματικό βάρος*	Συνιστώμενη δόση	
	Όγκος πόσιμου διαλύματος (ml) μια φορά ημερησίως	Αντιστοίχιση με mg τραμετινίμης
8 kg	6 ml	0,30 mg
9 ως 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12 ως 13 kg	9 ml	0,45 mg
14 ως 17 kg	11 ml	0,55 mg
18 ως 21 kg	14 ml	0,70 mg
22 ως 25 kg	17 ml	0,85 mg
26 ως 29 kg	18 ml	0,90 mg
30 ως 33 kg	20 ml	1 mg
34 ως 37 kg	23 ml	1,15 mg
38 ως 41 kg	25 ml	1,25 mg
42 ως 45 kg	28 ml	1,40 mg
46 ως 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥51 kg	40 ml	2 mg

* Κάντε στρογγυλοποίηση του σωματικού βάρους στο κοντινότερο kg, αν είναι απαραίτητο.
Η συνιστώμενη δόση για ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω από 8 kg δεν έχει εδραιωθεί.
Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τα ΠΧΠ, «Δοσολογία» και «Τρόπο χορήγησης» για τα διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμης, για οδηγίες δοσολογίας για τη θεραπεία με δαμπραφενίμη όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Spexotras.

Διάρκεια της θεραπείας

Η θεραπεία με Spexotras πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι την ανάπτυξη μη αποδεκτής τοξικότητας. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς άνω των 18 ετών με γλοιώμα, επομένως η συνέχιση της θεραπείας έως την ενήλικη ζωή πρέπει να βασίζεται στα οφέλη και τους κινδύνους κάθε ασθενούς ξεχωριστά όπως αξιολογούνται από τον ιατρό.

Παράλειψη ή καθυστέρηση δόσεων

Αν μια δόση Spexotras παραληφθεί, πρέπει να ληφθεί μόνο αν μεσολαβούν περισσότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Αν παρατηρηθεί έμετος μετά τη λήψη του Spexotras, δεν πρέπει να χορηγηθεί επιπρόσθετη δόση και η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί στην επόμενη προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Προσαρμογές της δόσης

Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτήσει την μείωση της δόσης, την προσωρινή διακοπή της αγωγής ή τη διακοπή της θεραπείας (βλ. Πίνακες 2 και 3).

Εάν παρουσιαστούν σχετιζόμενες με τη θεραπεία τοξικότητες, τότε και οι δύο θεραπείες τραμετινίμη και δαμπραφενίμη θα πρέπει ταυτόχρονα να μειώσουν τη δόση τους, να διακοπούν προσωρινά ή οριστικά. Εξαιρέσεις όπου τροποποιήσεις της δόσης είναι απαραίτητες για μία μόνο από τις δύο θεραπείες όπως περιγράφεται παρακάτω για ραγοειδίτιδα, μη δερματικές κακοήθειες θετικές στη μετάλλαξη RAS (που συνδέονται κυρίως με την δαμπραφενίμη), μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF), απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (RVO), αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED) και διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) / πνευμονίτιδα (που συνδέονται κυρίως με την τραμετινίμη).

Δεν συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης ή προσωρινές διακοπές για ανεπιθύμητες ενέργειες κακοηθειών δέρματος (βλέπε την ΠΧΠ για διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμπης για περαιτέρω λεπτομέρειες).

Πίνακας 2 Πρόγραμμα τροποποίησης της δόσης με βάση το βαθμό οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας (εξαιρουμένης της πυρεξίας)

Βαθμός (CTCAE)*	Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης της τραμετινίμπης
Βαθμός 1 ή Βαθμός 2 (Ανεκτή)	Συνεχίστε τη θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.
Βαθμός 2 (Μη ανεκτή) ή Βαθμός 3	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία έως ότου η τοξικότητα καταστεί Βαθμού 0 έως 1 και μειώστε κατά ένα δοσολογικό επίπεδο κατά την επανέναρξη της θεραπείας. Συμβουλευτείτε τον Πίνακα 3 για καθοδήγηση για το δοσολογικό επίπεδο.
Βαθμός 4	Διακόψτε μόνιμα τη θεραπεία ή διακόψτε τη θεραπεία προσωρινά έως ότου η τοξικότητα καταστεί Βαθμού 0 έως 1 και μειώστε κατά ένα δοσολογικό επίπεδο κατά την επανέναρξη της θεραπείας. Συμβουλευτείτε τον Πίνακα 3 για καθοδήγηση για το δοσολογικό επίπεδο.
* Η ένταση κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίστηκε με βάση τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE)	

Οι συνιστώμενες μειώσεις δόσης στο περίπου 75% της συνιστώμενης δόσης (πρώτο επίπεδο μείωσης δόσης) και στο περίπου 50% της συνιστώμενης δόσης (δεύτερο επίπεδο μείωσης δόσης) παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Συνιστώμενο επίπεδο μείωσης δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Σωματικό βάρος	Συνιστώμενη δόση	Μειωμένη δόση	
	ml διάλυμα (mg τραμετινίμπης) (μια φορά ημερησίως)	Δόση μετά την πρώτη μείωση (μια φορά ημερησίως)	Δόση μετά την δεύτερη μείωση (μια φορά ημερησίως)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9 ως 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12 ως 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14 ως 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18 ως 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22 ως 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26 ως 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30 ως 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34 ως 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38 ως 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42 ως 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46 ως 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Δεν συνιστάται προσαρμογή δόσης για το Spxoxtras κάτω από το 50% της συνιστώμενης δόσης.			

Όταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενός ασθενούς αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά, μπορεί να εξετασθεί η εκ νέου κλιμάκωση της δόσης ακολουθώντας τα ίδια δοσολογικά βήματα με την αποκλιμάκωση. Η δόση της τραμετινίμπης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση που υποδηλώνεται στον Πίνακα 1.

Τροποποιήσεις δόσης για επιλεγμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Πυρεξία

Εάν η θερμοκρασία ενός ασθενούς είναι $\geq 38^{\circ}\text{C}$, η θεραπεία με τραμετινίμη και δαμπραφενίμη θα πρέπει να διακόπτεται. Σε περίπτωση υποτροπής, η θεραπεία μπορεί επίσης να διακόπτεται στο πρώτο σύμπτωμα πυρεξίας. Θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με αντιπυρετικά όπως ιβουπροφένη ή ακεταμινοφένη/παρακεταμόλη. Θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση από στόματος κορτικοστεροειδών στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες τα αντιπυρετικά είναι ανεπαρκή. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και αν είναι απαραίτητο να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την τοπική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται ξανά εάν ο ασθενής είναι ελεύθερος συμπτωμάτων για τουλάχιστον 24 ώρες είτε (1) στο ίδιο επίπεδο δόσης, είτε (2) σε δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο, εάν η πυρεξία έχει υποτροπιάσει ή/και συνοδεύονταν από άλλα σοβαρά συμπτώματα συμπεριλαμβανομένης της αφυδάτωσης, της υπότασης ή της νεφρικής ανεπάρκειας.

Εξαιρέσεις τροποποίησης της δόσης (όπου είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης για μία μόνο από τις δύο θεραπείες) για επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) /Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Η τραμετινίμη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς που έχουν ασυμπτωματική απόλυτη μείωση του LVEF $>10\%$ σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς και το κλάσμα εξώθησης είναι κάτω του οριζόμενου από τους επιστημονικούς θεσμούς κατώτατου φυσιολογικού ορίου (LLN) (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης της δαμπραφενίμης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με τραμετινίμη. Εάν το LVEF επανέλθει, τότε η θεραπεία με τραμετινίμη μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου, αλλά η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο με προσεκτική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η τραμετινίμη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας Βαθμού 3 ή 4 ή κλινικά σημαντική μείωση του LVEF η οποία δεν ανακάμπτει εντός 4 εβδομάδων. (βλ. παράγραφο 4.4).

Απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας (RVO) και αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED)

Εάν οι ασθενείς αναφέρουν νέες οπτικές διαταραχές όπως μειωμένη κεντρική όραση, θαμπή όραση, η απώλεια της όρασης οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια λήψης της θεραπείας συνδυασμού τραμετινίμης και δαμπραφενίμης, συνιστάται άμεση οφθαλμολογική αξιολόγηση. Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με RVO, η θεραπεία με τραμετινίμη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά. Σε περίπτωση διάγνωσης RPED, ακολουθήστε το πρόγραμμα τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 4 που ακολουθεί για την τραμετινίμη (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης της δαμπραφενίμης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με τραμετινίμη για επιβεβαιωμένα περιστατικά RVO ή RPED.

Πίνακας 4 Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για την τραμετινίμη για RPED

Βαθμού 1 RPED	Συνεχίστε τη θεραπεία με μηνιαία αξιολόγηση του αμφιβληστροειδούς έως την αποδρομή. Εάν η RPED επιδεινωθεί ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες και διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση της τραμετινίμης για έως και 3 εβδομάδες.
Βαθμού 2 ή 3 RPED	Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση της τραμετινίμης για έως και 3 εβδομάδες.
Βαθμού 2 ή 3 RPED που βελτιώνεται σε Βαθμού 0-1 εντός 3 εβδομάδων	Επανεναρξη της τραμετινίμης σε χαμηλότερη δόση (βλ. Πίνακα 3) ή διακοπή της τραμετινίμης σε ασθενείς στο χαμηλότερο επίπεδο δόσης.
Βαθμού 2 ή 3 RPED που δεν βελτιώνεται σε τουλάχιστον Βαθμού 1 εντός 3 εβδομάδων	Διακόψτε οριστικά την τραμετινίμη.

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα

Η τραμετινίμη πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ILD ή πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που εμφανίζουν νέα ή επιδεινούμενα πνευμονικά συμπτώματα και ευρήματα που περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια, υποξία, υπεζωκοτική συλλογή ή διηθήσεις, των οποίων η κλινική διερεύνηση εκκρεμεί. Η τραμετινίμη πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με σχετιζόμενη με τη θεραπεία ILD ή πνευμονίτιδα. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης της δαμπραφενίμης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με τραμετινίμη σε περιπτώσεις ILD ή πνευμονίτιδας.

Ραγοειδίτιδα

Δεν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης εξ' αιτίας της ραγοειδίτιδας για όσο διάστημα αποτελεσματικές τοπικές θεραπείες μπορούν να ελέγξουν την οφθαλμική φλεγμονή. Αν η ραγοειδίτιδα δεν ανταποκρίνεται στην τοπική οφθαλμική θεραπεία, η δαμπραφενίμη θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου η οφθαλμική φλεγμονή υποχωρήσει και έπειτα η δαμπραφενίμη θα πρέπει να επαναχορηγείται σε δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης της τραμετινίμης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό δαμπραφενίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη δερματικές κακοήθειες θετικές στη μετάλλαξη RAS

Τα οφέλη και οι κίνδυνοι πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν τη συνέχιση της θεραπείας με δαμπραφενίμη σε ασθενείς με μη δερματική κακοήθεια θετική στη μετάλλαξη RAS. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης της τραμετινίμης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό δαμπραφενίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Διαθέσιμα δεδομένα από μία μελέτη κλινικής φαρμακολογίας καταδεικνύουν περιορισμένη επίπτωση της μέτριας έως σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στην έκθεση στην τραμετινίμη (βλ. παράγραφο 5.2). Η τραμετινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα με την τραμετινίμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου δεν μπορεί να καθοριστεί η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Η τραμετινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού με τραμετινίμη και δαμπραφενίμη σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Μελέτες σε ζώα νεαρής ηλικίας έχουν δείξει επιδράσεις της τραμετινίμης που δεν παρατηρήθηκαν σε ενήλικα ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Τα μακροπρόθεσμα δεδομένα για την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι περιορισμένα επί του παρόντος.

Τρόπος χορήγησης

Το Spexotras προορίζεται για από στόματος χρήση.

Η κόνις Spexotras πρέπει να ανασυσταθεί σε πόσιμο διαλύμα από φαρμακοποιό πριν από τη χορήγηση στον ασθενή. Συνιστάται ο επαγγελματίας υγείας να συζητήσει για τον τρόπο χορήγησης της ημερήσιας δόσης πόσιμου διαλύματος που έχει συνταγογραφηθεί με τον ασθενή ή τον φροντιστή πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης.

Η έκθεση στο Spexotras δεν επηρεάζεται από την τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το Spexotras θα πρέπει να λαμβάνεται ταυτόχρονα με το διασπειρόμενο δισκίο δαμπραφενίμπης, το οποίο έχει μειωμένη έκθεση με τροφή. Επομένως, το Spexotras θα πρέπει να λαμβάνεται χωρίς τροφή, τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από ένα γεύμα (βλ. παράγραφο 5.2). Ο θηλασμός ή/και το βρεφικό γάλα μπορούν να προσφέρονται κατά απαίτηση αν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να ανεχτεί τις συνθήκες νηστείας.

Συνιστάται η δόση του Spexotras να λαμβάνεται σε παρόμοια ώρα κάθε ημέρα, με τη χρήση της σύριγγας σίτισης πολλαπλών χρήσεων που παρέχεται. Η μια φορά ημερησίως δόση του Spexotras θα πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε ημέρα είτε με την πρωινή είτε με την βραδινή δόση της δαμπραφενίμπης.

Αν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να καταπιεί και έχει ρινογαστρικό καθετήρα *in situ*, το πόσιμο διάλυμα Spexotras μπορεί να χορηγείται μέσω του καθετήρα.

Οδηγίες για προετοιμασία παρέχονται στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το πόσιμο διάλυμα Spexotras προορίζεται για χρήση σε συνδυασμό με διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμπης καθώς υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μονοθεραπεία με τραμετινίμη και τη μονοθεραπεία με δαμπραφενίμη σε γλοίωμα θετικό στην μετάλλαξη BRAF V600. Θα πρέπει να συμβουλευέστε την ΠΧΠ για τα διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμπης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τις προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με τη θεραπεία με δαμπραφενίμη, παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ΠΧΠ για τα διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμπης.

Εξέταση BRAF V600E

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τραμετινίμπης σε συνδυασμό με την δαμπραφενίμη δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς των οποίων το γλοίωμα ήταν αρνητικό για τη μετάλλαξη BRAF V600E.

Νέες κακοήθειες

Μπορεί να εμφανισθούν νέες δερματικές και μη δερματικές κακοήθειες όταν η τραμετινίμη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την δαμπραφενίμη.

Δερματικές κακοήθειες

Έχουν παρατηρηθεί δερματικές κακοήθειες όπως δερματικό καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων (cuSCC) συμπεριλαμβάνεται το κερατοακάνθωμα και το νέο πρωτοπαθές μελάνωμα σε ενήλικους ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η πραγματοποίηση δερματολογικής εξέτασης πριν από την έναρξη της θεραπείας με την τραμετινίμη, μηνιαίως για όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για έξι μήνες μετά τη θεραπεία. Η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται για 6 μήνες μετά τη διακοπή της τραμετινίμπης ή έως την έναρξη άλλης αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να αντιμετωπίζονται με δερματολογική εκτομή και δεν απαιτούν τροποποιήσεις θεραπείας. Θα πρέπει να δίδεται στους ασθενείς η οδηγία να ενημερώνουν τον ιατρό τους άμεσα επί εμφάνισης νέων δερματικών βλαβών.

Μη δερματικές κακοήθειες

Με βάση το μηχανισμό δράσης της, η δαμπραφενίμπη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μη-δερματικών κακοηθειών όταν είναι παρούσες μεταλλάξεις RAS. Παρακαλείστε όπως συμβουλευτείτε την ΠΧΠ για τα διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμπης (παράγραφος 4.4). Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης της τραμετινίμπης εξαιτίας θετικών στη μετάλλαξη RAS κακοηθειών όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη.

Αιμορραγία

Αιμορραγικά επεισόδια έχουν αναφερθεί σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν τραμετινίμπη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια και θανατηφόρες αιμορραγίες έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικους ασθενείς που λαμβάνουν τραμετινίμπη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη. Η πιθανότητα εμφάνισης αυτών των επεισοδίων σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ($< 75.000/mm^3$) δεν έχει καθοριστεί καθώς αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση των αντιαιμοπεταλιακών ή της αντιπηκτικής θεραπείας. Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγίας, οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μείωση κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF)/Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Έχει αναφερθεί ότι η τραμετινίμπη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη μειώνει το LVEF τόσο στους ενήλικες όσο και στους παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη της πρώτης εμφάνισης μείωσης του LVEF ήταν περίπου ένας μήνας. Σε κλινικές μελέτες με ενήλικους ασθενείς, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της μείωσης του LVEF ήταν μεταξύ 2 και 5 μηνών.

Η τραμετινίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχή της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Οι ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II, III, ή IV κατά New York Heart Association, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο εντός των τελευταίων 6 μηνών, κλινικά σημαντικές μη ελεγχόμενες αρρυθμίες και μη ελεγχόμενη υπέρταση αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, η ασφάλεια της χρήσης σε αυτό τον πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Το LVEF θα πρέπει να αξιολογείται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας με τραμετινίμπη, ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σε περίπου τριμηνιαία διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2 σχετικά με την τροποποίηση της δόσης).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τραμετινίμπη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη, υπήρξαν περιστασιακές αναφορές οξείας, σοβαρής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας λόγω μυοκαρδίτιδας. Πλήρης ανάρρωση παρατηρήθηκε όταν η θεραπεία διακόπηκε. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε ετοιμότητα για το ενδεχόμενο μυοκαρδίτιδας σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέα ή επιδεινούμενα καρδιακά σημεία ή συμπτώματα.

Πυρεξία

Πυρετός έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες και παιδιά με τραμετινίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα της πυρεξίας αυξάνονται με τη θεραπεία συνδυασμού (βλ. ΠΧΠ για τα διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμπης παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς που λαμβάνουν τραμετινίμπη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη, η πυρεξία μπορεί να συνοδεύεται από σοβαρά ρίγη, αφυδάτωση, και υπόταση που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν τραμετινίμπη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη, ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη της πρώτης εμφάνισης της πυρεξίας ήταν 1,5 μήνες.

Η θεραπεία με τραμετινίμη και δαμπραφενίμη θα πρέπει να διακόπτεται εάν η θερμοκρασία του ασθενούς είναι $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (βλ. παράγραφο 5.1). Σε περίπτωση υποτροπής, η θεραπεία μπορεί επίσης να διακόπτεται στο πρώτο σύμπτωμα πυρεξίας. Θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με αντιπυρετικά όπως ιβουπροφαίνη ή ακεταμινοφέν/παρακεταμόλη. Θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση από στόματος κορτικοστεροειδών στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες τα αντιπυρετικά είναι ανεπαρκή. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης. Η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίσει μόλις ο πυρετός υποχωρήσει. Αν ο πυρετός συνδέεται με άλλα σοβαρά σημεία ή συμπτώματα, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε μειωμένη δόση αφού ο πυρετός υποχωρήσει και όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Μεταβολές στην αρτηριακή πίεση

Έχει αναφερθεί υπέρταση και υπόταση σε ασθενείς σε κλινικές μελέτες με τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να γίνεται μέτρηση της αρτηριακής πίεσης κατά την έναρξη και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με έλεγχο της υπέρτασης με την καθιερωμένη θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες.

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα

Σε μία μελέτη Φάσης III σε ενήλικους ασθενείς, το 2,4% (5/211) των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με μονοθεραπεία με τραμετινίμη ανέπτυξαν ILD ή πνευμονίτιδα. Και για τους πέντε ασθενείς απαιτήθηκε νοσηλεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της πρώτης εμφάνιση ILD ή πνευμονίτιδας ήταν 160 ημέρες (εύρος: 60 έως 172 ημέρες). Σε δύο μελέτες σε ενήλικους ασθενείς που έλαβαν τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη, το 1% των ασθενών ανέπτυξαν πνευμονίτιδα ή ILD (βλ. παράγραφο 4.8).

Η χορήγηση της τραμετινίμης πρέπει να αναστέλλεται σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ILD ή πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που εμφανίζουν νέα ή προοδευτικά πνευμονικά συμπτώματα και ευρήματα που περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια, υποξία, υπεζωκοτική συλλογή ή διηθήσεις, των οποίων η κλινική διερεύνηση εκκρεμεί. Η τραμετινίμη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με σχετιζόμενη με τη θεραπεία ILD ή πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Η θεραπεία με δαμπραφενίμη μπορεί να συνεχίζεται με την ίδια δόση.

Οπτική δυσλειτουργία

Διαταραχές που σχετίζονται με οπτική διαταραχή συμπεριλαμβανομένων των RPED) και RVO, μπορεί να εμφανιστούν με την τραμετινίμη, σε μερικές περιπτώσεις με χρόνο ως την έναρξη αρκετούς μήνες. Συμπτώματα όπως θαμπή όραση, μειωμένη οξύτητα και άλλα οπτικά φαινόμενα έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ενηλίκων με την τραμετινίμη. Σε κλινικές μελέτες έχουν επίσης αναφερθεί ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη.

Η τραμετινίμη δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό RVO. Η ασφάλεια της τραμετινίμης σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για ανάπτυξη RVO, όπως μη ελεγχόμενο γλαύκωμα ή οφθαλμική υπέρταση, μη ελεγχόμενη υπέρταση, μη ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη ή ιστορικό υπεργλυκότητας ή σύνδρομο υπερπηκτικότητας, δεν έχει καθοριστεί.

Εάν οι ασθενείς αναφέρουν νέες οπτικές διαταραχές όπως μειωμένη κεντρική όραση, θαμπή όραση ή απώλεια της όρασης οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραμετινίμη, συνιστάται άμεση οφθαλμολογική αξιολόγηση. Σε περίπτωση διάγνωσης RPED θα πρέπει να ακολουθείται το πρόγραμμα τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 4 (βλ. παράγραφο 4.2). Αν γίνει διάγνωση ραγοειδίτιδας, παρακαλείστε όπως αναφερθείτε στην ΠΧΠ για τα διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμης (παράγραφος 4.4). Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με RVO, η θεραπεία με τραμετινίμη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της δαμπραφενίμπης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με τραμετινίμπη μετά από διάγνωση RVO ή RPED. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της τραμετινίμπης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη μετά από διάγνωση ραγοειδίτιδας.

Εξάνθημα

Έχει παρατηρηθεί εξάνθημα στο 49% των παιδιατρικών ασθενών σε κλινικές μελέτες όπου η τραμετινίμπη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων ήταν Βαθμού 1 ή 2 και δεν απαιτήθηκε διακοπή ή μείωση της δόσης.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιστατικά σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (SCARS), περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson και της φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με συνδυασμό τραμετινίμπη/δαμπραφενίμπη σε ενήλικους ασθενείς. Πριν από την έναρξη της θεραπείας οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά των SCARS, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Ραβδομυόλυση

Ραβδομυόλυση έχει αναφερθεί σε ενήλικους ασθενείς που λαμβάνουν τραμετινίμπη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς μπόρεσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία με τραμετινίμπη. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις απαιτήθηκε νοσηλεία, προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας. Τα σημεία ή τα συμπτώματα της ραβδομυόλυσης θα πρέπει να υποβάλλονται σε κατάλληλη κλινική αξιολόγηση και θεραπεία όπως ενδείκνυται.

Παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα έχει αναφερθεί σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν τραμετινίμπη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Το ανεξήγητο κοιλιακό άλγος θα πρέπει να διερευνάται άμεσα, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης της αμυλάσης και της λιπάσης ορού. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν ξαναρχίζουν την θεραπεία μετά από ένα επεισόδιο παγκρεατίτιδας.

Νεφρική ανεπάρκεια

Νεφρική ανεπάρκεια διαπιστώθηκε σε $\leq 1\%$ των ενήλικων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τραμετινίμπη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη. Οι παρατηρηθείσες περιπτώσεις σε ενήλικους ασθενείς γενικά συσχετίστηκαν με πυρεξία και αφυδάτωση και ανταποκρίθηκαν καλά στην προσωρινή διακοπή της δόσης και στα γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Έχει αναφερθεί κοκκιοματώδης νεφρίτιδα επίσης σε ενήλικους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά ως προς την κρεατινίνη ορού ενόσω βρίσκονται υπό θεραπεία. Αν η κρεατινίνη αυξάνεται, ενδέχεται να χρειαστεί να διακοπεί προσωρινά η θεραπεία σύμφωνα με την κλινική ένδειξη. Η τραμετινίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (που ορίζεται ως κρεατινίνη $>1,5 \times \text{ULN}$) και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να δίδεται προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατικά συμβάντα

Έχουν αναφερθεί ηπατικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς σε κλινικές μελέτες με τραμετινίμπη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας των ασθενών κάθε τέσσερις εβδομάδες για 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η ηπατική παρακολούθηση μπορεί να συνεχιστεί μετέπειτα όπως ενδείκνυται κλινικά.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς ο ηπατικός μεταβολισμός και η χολική απέκκριση αποτελούν τις κύριες οδούς αποβολής της τραμετινίμης, η χορήγηση της τραμετινίμης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση /Πνευμονική εμβολή

Πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση μπορεί να παρουσιαστεί. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα πνευμονικής εμβολής ή εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, όπως δύσπνοια, πόνο στο στήθος, ή το βραχίονα ή πρήξιμο στα πόδια, θα πρέπει να αναζητήσουν αμέσως ιατρική φροντίδα. Σε απειλητική για τη ζωή πνευμονική εμβολή να διακόπτεται μόνιμα η θεραπεία.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Έχει αναφερθεί κολίτιδα και εντεροκολίτιδα σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Κολίτιδα και διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, που συμπεριελάμβαναν θανατηφόρα κατάληξη, έχουν αναφερθεί σε ενήλικους ασθενείς. Η τραμετινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού εγκολπωματίτιδας, μεταστάσεων στον γαστρεντερικό σωλήνα και την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων με αναγνωρισμένο κίνδυνο διάτρησης γαστρεντερικού σωλήνα.

Σαρκοείδωση

Σε ενήλικους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη, αναφέρθηκαν περιστατικά σαρκοείδωσης, ιδίως στο δέρμα, στους πνεύμονες, στους οφθαλμούς και στους λεμφαδένες. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η θεραπεία με τραμετινίμη και δαμπραφενίμη δεν διακόπηκε. Σε περίπτωση διάγνωσης σαρκοείδωσης πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ειδικής θεραπείας.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Γονιμότητα στους άνδρες

Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να παρέχονται κατάλληλες συμβουλές για τις αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 16 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Sprxotras. Οι άντρες ασθενείς που λαμβάνουν τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη πρέπει να λαμβάνουν ενημέρωση για τον δυνητικό κίνδυνο για δυσλειτουργία της σπερματογένεσης, που μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη (βλ. παράγραφο 4.6).

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση

Με βάση τη μετεγκριτική εμπειρία, έχει παρατηρηθεί αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση (HLH) σε ενήλικους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση της τραμετινίμης σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη. Εάν επιβεβαιωθεί η HLH, η χορήγηση τραμετινίμης και δαμπραφενίμης πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η φαρμακευτική αγωγή για την HLH.

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

Η εμφάνιση TLS, το οποίο μπορεί να είναι θανατηφόρο, έχει συσχετιστεί με τη χρήση του trametinib σε συνδυασμό με το dabrafenib (βλ. Παράγραφο 4.8). Παράγοντες κινδύνου για TLS περιλαμβάνουν υψηλό φορτίο όγκου, προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, oligouria, αφυδάτωση, υπόταση και όξινα ούρα. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για TLS θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να εξετάζεται η χορήγηση προφυλακτικής ενυδάτωσης. Το TLS πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα όπως ενδείκνυται κλινικά.

Έκδοχα

Νάτριο σουλφοβουτυλοβεταδέξ

Το πόσιμο διάλυμα Spexotras περιέχει κυκλοδεξτρίνη, νατριούχο σουλφοβουτυλοβεταδέξη (100 mg/ml). Οι κυκλοδεξτρίνες (CDs) είναι έκδοχα που μπορούν να επηρεάσουν τις ιδιότητες της δραστικής ουσίας και άλλων φαρμάκων. Σε προκλινικές μελέτες σε ζώα στις οποίες χορηγήθηκαν κυκλοδεξτρίνες ενδοφλέβια, παρατηρήθηκαν νεφροτοξικότητα και ωτοτοξικότητα. Θέματα ασφάλειας των κυκλοδεξτρινών έχουν ληφθεί υπόψη κατά την ανάπτυξη και την αξιολόγηση της ασφάλειας του φαρμακευτικού προϊόντος. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις των κυκλοδεξτρινών σε παιδιά ηλικίας < 2 ετών.

Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα, που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν με καθυστέρηση).

Νάτριο

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει 1,98 mg νατρίου σε κάθε ml πόσιμου διαλύματος Spexotras. Αυτό ισοδυναμεί με το 4% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου με τη διατροφή ενός ενήλικα στη μέγιστη ημερήσια δόση τραμετινίμης των 2 mg (40 ml).

Κάλιο

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά μέγιστη ημερήσια δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο κάλιο».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην τραμετινίμη

Καθώς η τραμετινίμη μεταβολίζεται κυρίως μέσω αποακετυλίωσης που μεσολαβείται από υδρολυτικά ένζυμα (π.χ. καρβοξυλεστεράσες), δεν είναι πιθανό η φαρμακοκινητική της να επηρεαστεί από άλλους παράγοντες μέσω μεταβολικών αλληλεπιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.2). Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μέσω αυτών των υδρολυτικών ενζύμων δεν μπορούν να αποκλειστούν και θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έκθεση στην τραμετινίμη.

Η τραμετινίμη είναι ένα *in vitro* υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής P-gr. Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η υψηλή αναστολή της ηπατικής P-gr μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα τραμετινίμης, συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγείται τραμετινίμη με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι ισχυροί αναστολείς της P-gr (π.χ. βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη, ριτοναβίρη, κινιδίνη, ιτρακοναζόλη).

Επίδραση της τραμετινίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Με βάση τα δεδομένα *in vitro* και *in vivo*, η τραμετινίμη δεν είναι πιθανό να επηρεάσει σημαντικά τη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μέσω αλληλεπίδρασης με τα ένζυμα CYP ή τους μεταφορείς (βλ. παράγραφο 5.2). Η τραμετινίμη μπορεί να οδηγήσει σε παροδική αναστολή των υποστρωμάτων του BCRP (π.χ. πιταβαστατίνη) στο έντερο, η οποία μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με κλιμακωτή χορήγηση της δόσης (με διαφορά 2 ωρών) αυτών των παραγόντων και της τραμετινίμης.

Με βάση τα κλινικά δεδομένα, δεν αναμένεται απώλεια της αποτελεσματικότητας των ορμονικών αντισυλληπτικών όταν συγχωρηγούνται με τραμετινίμη ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, η χρήση της δαμπραφενίμης μπορεί να προκαλέσει μείωση της αποτελεσματικότητας των ορμονικών αντισυλληπτικών.

Επίδραση του εκδόχου νατριούχου σουλφοβουτυλοβεταδέξης σε άλλα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα με χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και στενό θεραπευτικό δείκτη

Το πόσιμο διάλυμα τραμετινίμης περιέχει 100 mg/ml νατριούχο σουλφοβουτυλοβεταδέξη η οποία μπορεί να έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τη διαλυτότητα και την βιοδιαθεσιμότητα άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων. Συνιστάται προσοχή όταν η τραμετινίμη πόσιμο διάλυμα χορηγείται με από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα με χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. ιμιπραμίνη, δεσιμιπραμίνη).

Επίσης, συμβουλευτείτε την καθοδήγηση για αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων για την δαμπραφενίμη που βρίσκονται στις παραγράφους 4.4 και 4.5 της ΠΧΠ για τα διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραμετινίμη και για 16 εβδομάδες μετά την παύση της θεραπείας.

Η χρήση με δαμπραφενίμη ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των από στόματος ή κάθε συστημικής οδού ορμονικών αντισυλληπτικών και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποτελεσματική εναλλακτική μέθοδος αντισύλληψης, όπως μια μέθοδος φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού τραμετινίμης/δαμπραφενίμης. Παρακαλείστε να συμβουλευτείτε την ΠΧΠ για τα διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμης για περαιτέρω πληροφορίες.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση της τραμετινίμης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η τραμετινίμη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους γυναίκες εκτός εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβryo. Αν η τραμετινίμη χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή αν η ασθενής μείνει έγκυος ενόσω λαμβάνει την τραμετινίμη, θα πρέπει να ενημερωθεί για την πιθανότητα βλάβης στο έμβryo.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τραμετινίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα παιδιά που θηλάζουν. Η τραμετινίμη δεν πρέπει να χορηγείται σε μητέρες που θηλάζουν. Θα πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή η τραμετινίμη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους για την τραμετινίμη. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα, αλλά έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις σε θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα (βλ. παράγραφο 5.3). Η τραμετινίμη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα στον άνθρωπο.

Άνδρες που λαμβάνουν τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη

Επιπτώσεις στη σπερματογένεση έχουν παρατηρηθεί σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε δαμπραφενίμη. Οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη θα πρέπει να ενημερώνονται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο μειωμένης σπερματογένεσης, η οποία μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη. Παρακαλείστε να συμβουλευτείτε την ΠΧΠ των διασπειρόμενων δισκίων δαμπραφενίμης για περαιτέρω πληροφορίες.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τραμετινίμη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση των ασθενών και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της τραμετινίμης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητάς τους να εκτελούν δραστηριότητες που απαιτούν κρίση, και κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα κόπωσης, ζάλης και οφθαλμικών προβλημάτων που επηρεάζουν αυτές τις δραστηριότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρθηκαν σε συχνότητα $\geq 20\%$) ήταν: πυρεξία (70%), εξάνθημα (49%), κεφαλαλγία (47%), έμετος (40%), κόπωση (36%), ξηροδερμία (35%), διάρροια (34%), αιμορραγία (34%), ναυτία (29%), δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή (29%), κοιλιακό άλγος (28%), ουδετεροπενία (26%), βήχας (24%) και αυξημένες τρανσαμινάσες (22%). Οι πιο συχνές αναφερόμενες σοβαρές (Βαθμού 3/4) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: ουδετεροπενία (15%), πυρεξία (11%) αυξημένες τρανσαμινάσες (6%) και αυξημένο βάρος (5%). Τα μακροπρόθεσμα δεδομένα για την ανάπτυξη και τη σκελετική ωρίμανση σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι επί του παρόντος περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το προφίλ ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν σε μεγάλο βαθμό σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που είχε προηγουμένως καθιερωθεί σε ενήλικους ασθενείς. Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα μόνο σε ενήλικους ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με δισκία τραμετινίμης και καπνάκια δαμπραφενίμης: δερματικό καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, σμηγματορροϊκή κεράτωση, περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητηριακής και κινητικής νευροπάθειας), λεμφοίδημα, ξηροστομία, ακτινική κεράτωση, νεφρική ανεπάρκεια, (συχνή), μελάνωμα, ακροχονδρόνας, σαρκοείδωση, χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, πνευμονίτιδα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, διάμεση πνευμονοπάθεια, ραβδομυόλυση (μη συχνή), γαστρεντερική διάτρηση, αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση (σπάνια), σύνδρομο λύσης όγκου, μυοκαρδίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (μη γνωστή συχνότητα).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της τραμετινίμης σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη έχει αξιολογηθεί σε συγκεντρωτικό σύνολο ασφάλειας 171 παιδιατρικών ασθενών σε δύο μελέτες με ασθενείς με συμπαγείς όγκους θετικούς σε μετάλλαξη BRAF V600. Τέσσερις (2,3%) ασθενείς ήταν ηλικίας 1 ως <2 ετών, 39 (22,8%) ασθενείς ήταν 2 ως <6 ετών, 54 (31,6%) ασθενείς ήταν 6 ως <12 ετών και 74 (43,3%) ασθενείς ήταν 12 ως <18 ετών κατά την έναρξη. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 2,3 χρόνια.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακας 5) παρατίθενται παρακάτω κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA και ταξινομούνται κατά συχνότητα με τη χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας.

Πίνακας 5 Ανεπιθύμητες ενέργειες με τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Παρωνυχία, ρινοφαρυγγίτιδα* ¹
Συχνές	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, κυτταρίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Πολύ συχνές	Θήλωμα δέρματος
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία* ² , αναιμία, λευκοπενία*
Συχνές	Θρομβοπενία*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές	Υπερευαισθησία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	
Συχνές	Αφυδάτωση, μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη* ³
Διαταραχές του οφθαλμού	
Συχνές	Όραση θαμπή, ελάττωση της όρασης, ραγοειδίτιδα* ⁴
Όχι συχνές	Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, οίδημα περικογχικό
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Μειωμένο κλάσμα εξώθησης, βραδυκαρδία*
Όχι συχνές	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός ⁵
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Αιμορραγία* ⁶
Συχνές	Υπέρταση, υπόταση
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές	Βήχας*
Συχνές	Δύσπνοια
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος*, δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία, έμετος
Συχνές	Παγκρεατίτιδα, στοματίτιδα
Όχι συχνές	Κολίτιδα*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή* ⁷ , ξηροδερμία* ⁸ , κνησμός, εξάνθημα* ⁹ , ερύθημα
Συχνές	Δερματίτιδα αποφολιδωτική γενικευμένη* ¹⁰ , αλωπεκία, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, θυλακίτιδα, δερματική βλάβη, υποδερματίτιδα, υπερκεράτωση, φωτοευαισθησία* ¹¹
Όχι συχνές	Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση, ρωγμές δέρματος, νυχτερινή εφίδρωση, υπεριδρωσία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Αρθραλγία, πόνος στα άκρα
Συχνές	Μυαλγία*, μυϊκοί σπασμοί* ¹²
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Πολύ συχνές	Πυρεξία*, κόπωση* ¹³ , αυξημένο βάρος
Συχνές	Φλεγμονή βλεννογόνου, οίδημα προσώπου*, ρίγη, περιφερικό οίδημα, γριπώδης συνδρομή

Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	Αυξημένες τρανσαμινάσες* ¹⁴
Συχνές	Υπονατριαιμία, υποφωσφαταιμία, υπεργλυκαιμία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση, αυξημένη φωσφοκινάση κρεατίνης αίματος

*Δηλώνει συγκεντρωτικό όρο δύο ή περισσότερων όρων κατά MedDRA που θεωρήθηκαν κλινικά παρόμοιοι.

- ¹ ρινοφαρυγγίτιδα περιλαμβάνει φαρυγγίτιδα
- ² ουδετεροπενία περιλαμβάνει μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων και εμπύρετη ουδετεροπενία
- ³ ζάλη περιλαμβάνει ίλιγγο
- ⁴ ραγοειδίτιδα περιλαμβάνει ιριδοκυκλίτιδα
- ⁵ κολποκοιλιακός αποκλεισμός περιλαμβάνει κολποκοιλιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού
- ⁶ αιμορραγία περιλαμβάνει επίσταξη, αιματουρία, θλάση, αιμάτωμα, αυξημένη διεθνής ομαλοποιημένη σχέση, αιμορραγία πρωκτού, αιμορραγία στη θέση του καθετήρα, εγκεφαλική αιμορραγία, εκχύμωση, επισκληρίδιο αιμάτωμα, γαστρεντερική αιμορραγία, αιματοχεσία, πετέχειες, μετεγχειρητική αιμορραγία, αιμορραγία ορθού, μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, αιμορραγία του άνω γαστρεντερικού, αιμορραγία μήτρας, βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία και πορφύρα
- ⁷ δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή περιλαμβάνει ακμή και φλυκταινώδη ακμή
- ⁸ ξηροδερμία περιλαμβάνει ξήρωση και ξερό δέρμα
- ⁹ εξάνθημα περιλαμβάνει κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα
- ¹⁰ αποφολιδωτική δερματίτιδα γενικευμένη περιλαμβάνει δερματική αποφολίδωση και αποφολιδωτική δερματίτιδα
- ¹¹ φωτοευαισθησία περιλαμβάνει αντίδραση φωτοευαισθησίας και ηλιακό έγκαυμα
- ¹² μυϊκοί σπασμοί περιλαμβάνουν μυοσκελετική δυσκαμψία
- ¹³ κόπωση περιλαμβάνει κακουχία και εξασθένιση
- ¹⁴ αυξημένες τρανσαμινάσες περιλαμβάνουν αυξημένη αμινοτρανσφεράση (AST), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και υπερτανσαμινασαιμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξημένο σωματικό βάρος

Αυξημένο σωματικό βάρος έχει αναφερθεί μόνο στον παιδιατρικό πληθυσμό. Αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη αντίδραση στο 16% του παιδιατρικού πληθυσμού και συμπεριλαμβάνονται περιπτώσεις Βαθμού 3 στο 5% των ασθενών με ποσοστό διακοπής 0,6% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη του πρώτου επεισοδίου αναφερόμενης αύξησης βάρους σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη ήταν 3,5 μήνες. Αύξηση βάρους από το σημείο αναφοράς ≥ 2 ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος) για ποσοστιαίες κατηγορίες ηλικίας παρατηρήθηκε σε 36% των ασθενών.

Αιμορραγία

Αιμορραγικά συμβάντα παρατηρήθηκαν σε 34% των παιδιατρικών ασθενών, με συμβάντα Βαθμού 3 να παρουσιάζονται στο 1,2% των ασθενών. Το πιο συχνό αιμορραγικό συμβάν (επίσταξη) αναφέρθηκε στο 18% των παιδιατρικών ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη του πρώτου επεισοδίου αιμορραγικού συμβάντος σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 2,6 μήνες. Αιμορραγικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας και θανατηφόρων αιμορραγιών, παρουσιάστηκαν σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής θεραπείας. Αν παρατηρηθεί αιμορραγία, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Μείωση κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF)/ Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Μειωμένο LVEF έχει αναφερθεί στο 5,3% των παιδιατρικών ασθενών με συμβάντα Βαθμού 3 να παρατηρούνται στο <1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη της πρώτης εμφάνισης μείωσης του LVEF ήταν περίπου ένας μήνας. Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικους ασθενείς, ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας καρδιακής ανεπάρκειας και μείωσης του LVEF ήταν από 2 έως 5 μήνες.

Ασθενείς με LVEF χαμηλότερο από το κατώτατο φυσιολογικό όριο του εκάστοτε ιδρύματος δεν συμπεριελήφθησαν σε κλινικές μελέτες με την τραμετινίμη. Η τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παθήσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Πυρεξία

Πυρετός έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με τραμετινίμη ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη. Εν τούτοις η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα της πυρεξίας αυξάνονται με τη θεραπεία συνδυασμού (βλ. παράγραφο 4.4). Πυρεξία αναφέρθηκε στο 70% των παιδιατρικών ασθενών, με συμβάντα Βαθμού 3 να παρουσιάζονται στο 11% των ασθενών. Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ΠΧΠ των διασπειρόμενων δισκίων δαμπραφενίμης.

Ηπατικά συμβάντα

Έχουν αναφερθεί ηπατικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες και παιδιά με τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη. Στον παιδιατρικό πληθυσμό ασφάλειας, οι αυξημένες ALT και AST ήταν πολύ συχνές και αναφέρθηκαν στο 13% και 16%, των ασθενών αντιστοίχως (βλ. παράγραφο 4.4). Από τις ηπατικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, η αύξηση της ALT και AST ήταν οι πιο κοινές εκδηλώσεις στους ενήλικους ασθενείς, η πλειονότητα αυτών των συμβάντων ήταν είτε Βαθμού 1 είτε 2. Για μονοθεραπεία με τραμετινίμη, περισσότερο από το 90% αυτών των ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάστηκαν τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας. Τα ηπατικά συμβάντα ανιχνεύθηκαν σε κλινικές μελέτες με παρακολούθηση κάθε τέσσερις εβδομάδες. Συνιστάται παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με τραμετινίμη κάθε τέσσερις εβδομάδες για 6 μήνες. Η ηπατική παρακολούθηση μπορεί να συνεχιστεί μετέπειτα όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Μεταβολές στην αρτηριακή πίεση

Υπέρταση αναφέρθηκε στο 2,3% των παιδιατρικών ασθενών με συμβάντα Βαθμού 3 να παρατηρούνται στο 1,2% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης ως το πρώτο επεισόδιο υπέρτασης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 5,4 μήνες.

Υπόταση αναφέρθηκε στο 4,1% των παιδιατρικών ασθενών με συμβάντα Βαθμού ≥ 3 να παρατηρούνται στο 2,3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη του πρώτου επεισοδίου υπότασης στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 2,2 μήνες.

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετράται κατά την έναρξη και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ρύθμιση της υπέρτασης με καθιερωμένη θεραπεία, κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τραμετινίμη μπορεί να αναπτύξουν ILD ή πνευμονίτιδα. Η χορήγηση της τραμετινίμης θα πρέπει να αναστέλλεται σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ILD ή πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που εμφανίζουν νέα ή προοδευτικά πνευμονικά συμπτώματα και ευρήματα που περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια, υποξία, υπεζωκοτική συλλογή ή διηθήσεις, των οποίων η κλινική διερεύνηση εκκρεμεί. Η τραμετινίμη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με σχετιζόμενη με τη θεραπεία ILD ή πνευμονίτιδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Οπτική δυσλειτουργία

Στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη, έχουν αναφερθεί οφθαλμολογικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβάνεται η ραγοειδίτιδα 3,5% και η ιριδοκυκλίτιδα 1,8%. Βαθμού 3 ραγοειδίτιδα παρατηρήθηκε στο 1,8% των παιδιατρικών ασθενών. Αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου αμφιβληστροειδούς (RPED) παρατηρήθηκε στο <1% των παιδιατρικών ασθενών. Διαταραχές που σχετίζονται με οπτικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων των RPED και RVO, έχουν επίσης παρατηρηθεί με την τραμετινίμη σε ενήλικους ασθενείς. Συμπτώματα όπως θαμπή όραση, μειωμένη οξύτητα και άλλες οπτικές διαταραχές έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ενηλίκων με την τραμετινίμη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Εξάνθημα

Εξάνθημα παρατηρήθηκε σε περίπου 49% των παιδιατρικών ασθενών σε μελέτες συνδυασμού τραμετινίμης και δαμπραφενίμης στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας. Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων ήταν Βαθμού 1 ή 2 και δεν απαιτήθηκε τυχόν προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ραβδομυόλυση

Ραβδομυόλυση έχει αναφερθεί σε ενήλικους ασθενείς που λαμβάνουν τραμετινίμη. Τα σημεία ή τα συμπτώματα της ραβδομυόλυσης θα πρέπει να υποβάλλονται σε κατάλληλη κλινική αξιολόγηση και θεραπεία όπως ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.4).

Παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα αναφέρθηκε στο 1,2% των παιδιατρικών ασθενών με το <1% των ασθενών με βαρύτητα Βαθμού 3. Το ανεξήγητο κοιλιακό άλγος θα πρέπει να διερευνάται άμεσα, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης της αμυλάσης και της λιπάσης ορού. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν ξαναρχίζουν τη θεραπεία μετά από ένα επεισόδιο παγκρεατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική ανεπάρκεια

Νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί με τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη. Η νεφρική ανεπάρκεια λόγω σχετιζόμενης με την πυρεξία προνεφρικής αζωθαιμίας ή κοκκιοματώδους νεφρίτιδας ήταν σπάνια σε ενήλικους ασθενείς. Ωστόσο, η δαμπραφενίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (που ορίζεται ως κρεατινίνη >1,5 x ULN). Θα πρέπει να δίδεται προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί συμπτώματα οξείας υπερδοσολογίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν τραμετινίμη σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη σε κλινικές μελέτες. Η επίμονη υπερδοσολογία της τραμετινίμης θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένο εξάνθημα, μειωμένο LVEF ή ανωμαλίες του αμφιβληστροειδούς. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με την κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, Αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνο (MEK), κωδικός ATC: L01EE01

Μηχανισμός δράσης

Η τραμετινίμη είναι ένας αναστρέψιμος, άκρως εκλεκτικός, αλλοστερικός αναστολέας της ενεργοποίησης και της δράσης των μεσολαβούμενων από μιτογόνο, ενεργοποιούμενων από εξωκυττάρια σήματα κινάσων 1 (MEK1) και MEK2. Οι πρωτεΐνες MEK αποτελούν συστατικά της εξωκυττάριας οδού της κινάσης που ρυθμίζεται από σήματα (ERK). Στον καρκίνο στους ανθρώπους, αυτή η οδός συχνά ενεργοποιείται από μεταλλαγμένες μορφές του BRAF το οποίο ενεργοποιεί τη MEK. Το τραμετινίμη αναστέλλει την ενεργοποίηση της MEK από το BRAF και αναστέλλει την δράση της κινάσης MEK.

Συνδυασμός με δαμπραφενίμη

Η δαμπραφενίμη είναι ένας αναστολέας των κινάσων RAF. Οι ογκογόνες μεταλλάξεις στο BRAF οδηγούν σε ιδιόσυστασιακή ενεργοποίηση του μονοπατιού RAS/RAF/MEK/ERK.

Έτσι, η τραμετινίμη και η δαμπραφενίμη αναστέλλουν δύο κινάσες σε αυτή την οδό, τις MEK και RAF, και, για το λόγο αυτό, ο συνδυασμός παρέχει ταυτόχρονη αναστολή της οδού. Ο συνδυασμός τραμετινίμη με δαμπραφενίμη επέδειξε αντικαρκινική δράση σε καρκινικές κυτταρικές σειρές μελανώματος θετικού στη μετάλλαξη BRAF V600 *in vitro* και καθυστερήσεις *in vivo* στην εμφάνιση αντίστασης σε αλλομοσχεύματα θετικά σε μετάλλαξη BRAF V600.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας συνδυασμού δαμπραφενίμη συν τραμετινίμη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 ως <18 ετών με γλοίωμα θετικό σε μετάλλαξη BRAF V600 αξιολογήθηκαν σε πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης κλινική μελέτη Φάσης II (EudraCT 2015-004015-20). Οι ασθενείς με γλοίωμα χαμηλής κακοήθειας (WHO 2016 Βαθμοί 1 και 2) που χρειάστηκαν πρώτα συστηματική θεραπεία τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 σε δαμπραφενίμη συν τραμετινίμη ή καρβοπλατίνη συν βινκριστίνη και οι ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό γλοίωμα υψηλής κακοήθειας (WHO 2016 Βαθμοί 3 και 4) εντάχθηκαν σε μονού σκέλους κοόρτη με δαμπραφενίμη συν τραμετινίμη.

Η κατάσταση μετάλλαξης BRAF ταυτοποιήθηκε προοδευτικά σε ιστό του όγκου μέσω τοπικής εξέτασης ή σε κεντρικό εργαστήριο με χρήση bioMérieux THxID-BRAF kit όταν η τοπική εξέταση δεν ήταν διαθέσιμη. Επιπροσθέτως, διενεργήθηκε αναδρομική εξέταση διαθέσιμων δειγμάτων όγκου από το κεντρικό εργαστήριο για την επιβεβαίωση της μετάλλαξης BRAF V600E.

Η δοσολογία δαμπραφενίμης και τραμετινίμης στην κλινική μελέτη ήταν εξαρτώμενη από την ηλικία και το βάρος και η δαμπραφενίμη χορηγήθηκε από στόμα σε 2,625 mg/kg δις ημερησίως για τις ηλικίες <12 ετών και σε 2,25 mg/kg δις ημερησίως για τις ηλικίες 12 ετών και άνω. Η τραμετινίμη χορηγήθηκε σε 0,032 mg/kg μία φορά ημερησίως για ηλικίες <6 ετών και σε 0,025 mg/kg μία φορά ημερησίως για ηλικίες 6 ετών και άνω. Οι δόσεις δαμπραφενίμης είχαν ανώτερο όριο τα 150 mg δις ημερησίως και οι δόσεις τραμετινίμης στα 2 mg μία φορά ημερησίως. Οι δόσεις καρβοπλατίνης και βινκριστίνης καθορίστηκαν με βάση την ηλικία και την επιφάνεια σώματος σε δόσεις 175 mg/m² και 1,5 mg/m², αντίστοιχα, ως εβδομαδιαίες εγχύσεις. Η καρβοπλατίνη και η βινκριστίνη χορηγήθηκαν σε σχήμα μιας επαγωγής 10 εβδομάδων και στη συνέχεια σε οκτώ κύκλους 6 εβδομάδων θεραπείας συντήρησης.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και στις δύο κοόρτες ήταν το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR, σύνολο επιβεβαιωμένων πλήρων/CR και μερικών ανταποκρίσεων/PR) μέσω ανεξάρτητης αναθεώρησης με βάση τα κριτήρια RANO (2017) για την κοόρτη LGG και τα κριτήρια RANO (2010) για την κοόρτη HGG. Η κύρια ανάλυση διενεργήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς και στις δύο κοόρτες είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον 32 εβδομάδες θεραπείας. Η τελική ανάλυση διενεργήθηκε 2 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της ένταξης και στις δύο κοόρτες.

Παιδιατρικό γλοίωμα χαμηλής κακοήθειας θετικό σε μετάλλαξη BRAF (WHO Βαθμοί 1 και 2)

Στην κοόρτη με γλοίωμα χαμηλής κακοήθειας 110 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δαμπραφενίμπη συν τραμετινίμπη (n=73) ή καρβοπλατίνη συν βινκριστίνη (n=37). Η διάμεση ηλικία ήταν τα 9,5 έτη με 34 ασθενείς (30,9%) ηλικίας 12 μηνών ως <6 ετών, 36 ασθενείς (32,7%) ηλικίας 6 ως <12 ετών και 40 ασθενείς (36,4%) ηλικίας 12 ως <18 ετών, 60% ήταν γυναίκες. Η πλειονότητα των ασθενών (80%) είχαν γλοίωμα Βαθμού 1 στην αρχική διάγνωση. Οι πιο συχνές παθολογίες ήταν αστροκύτωμα από τριχοειδή κύτταρα (30,9%), γαγγλιογλοίωμα (27,3%) και μη άλλως καθοριζόμενο (NOS) γλοίωμα χαμηλού βαθμού (LGG) (18,2%). Θέσεις μετάστασης ήταν παρούσες σε 9 ασθενείς (8,2%). Προηγούμενη εγχείρηση αναφέρθηκε σε 91 ασθενείς (82,7%), μεταξύ αυτών των ασθενών η διαδικασία κατά την προηγούμενη εγχείρηση ήταν εκτομή σε 28 ασθενείς (25,5%). Συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών αναφέρθηκε σε 44 ασθενείς (41,5%).

Κατά τη χρονική στιγμή της κύριας ανάλυσης, το ORR στο σκέλος δαμπραφενίμπη συν τραμετινίμπη έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση έναντι της καρβοπλατίνης συν βινκριστίνη. Η επακόλουθη ιεραρχική εξέταση επίσης έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) έναντι της χημειοθεραπείας (Πίνακας 6).

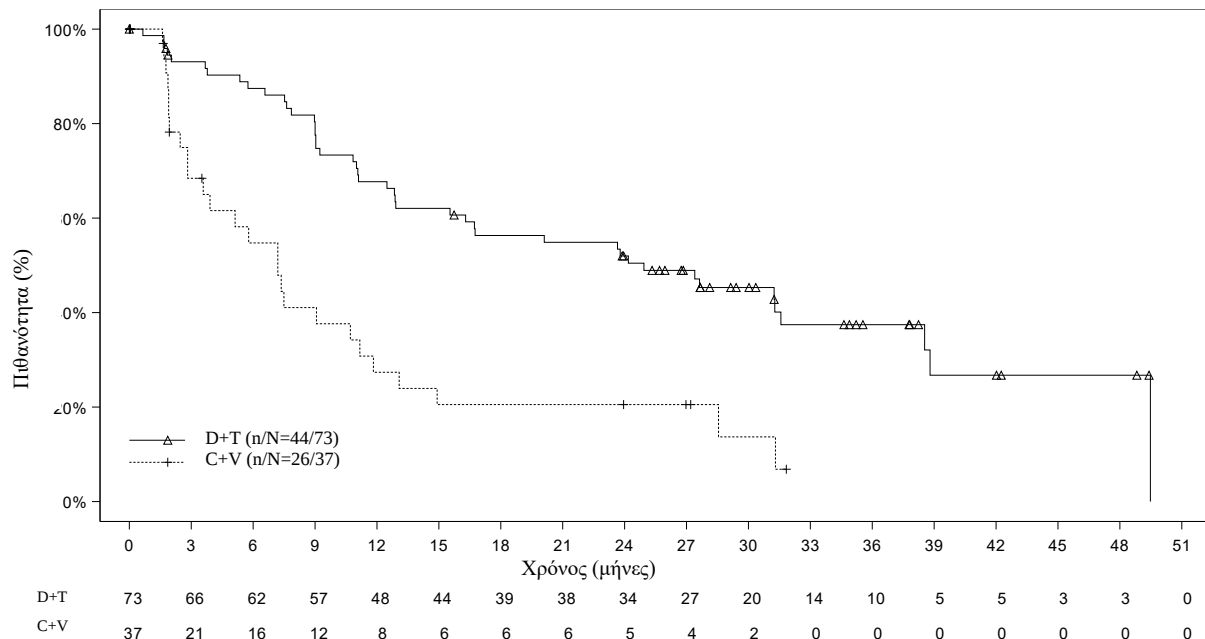
Κατά τη χρονική στιγμή της κύριας ανάλυσης, που διενεργήθηκε αφού όλοι οι ασθενείς είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον 32 εβδομάδες θεραπείας ή είχαν αποσυρθεί νωρίτερα, τα δεδομένα συνολικής επιβίωσης (OS) δεν ήταν ακόμα ώριμα (ένας θάνατος είχε αναφερθεί στο σκέλος καρβοπλατίνη συν βινκριστίνη (C+V)).

Πίνακας 6 Ανταπόκριση και επιβίωση χωρίς εξέλιξη με βάση ανεξάρτητη ανασκόπηση στην βασική μελέτη G2201 (κοόρτη LGG, κύρια ανάλυση)

	Δαμπραφενίμπη + Τραμετινίμπη (D+T) N=73	Καρβοπλατίνη + Βινκριστίνη (C+V) N=37
Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση		
Πλήρης ανταπόκριση (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Μερική ανταπόκριση (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Σταθερή νόσος (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Προϊούσα νόσος (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Μη γνωστή, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης		
ORR (CR+PR), (95% CI)	46,6% (34,8 - 58,6%)	10,8% (3,0 - 25,4%)
Λόγος πιθανοτήτων ² , τιμή p	7,19 (2,3 - 22,4), p<0.001	
Διαφορά κινδύνου	35,8% (20,6 - 51,0)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)		
Διάμεση (μήνες), (95% CI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 - 11,8)
Αναλογία κινδύνου (95% CI), τιμή p	0,31 (0,17 - 0,55), p<0.001	
NE=μη εκτιμήσιμο		
¹ 4 ασθενείς τυχαιοποιημένοι σε C+V σταμάτησαν πριν από τη λήψη της θεραπείας.		
² Λόγος πιθανοτήτων (D+T vs C+V) και 95% CI είναι από λογιστική παλινδρόμηση με τη θεραπεία ως τη μόνη συμμεταβλητή, δηλαδή είναι οι πιθανότητες παρατήρησης μιας ανταπόκρισης στο σκέλος D+T σε σύγκριση με τις πιθανότητες παρατήρησης μιας ανταπόκρισης στο σκέλος C+V. Ο λόγος πιθανοτήτων ευνοεί >1 το D+T.		

Κατά τη χρονική στιγμή της τελικής ανάλυσης (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 39,0 μήνες), το ORR με βάση την ανεξάρτητη ανασκόπηση ήταν 54,8% στο σκέλος D+T και 16,2% στο σκέλος C+V με αναλογία πιθανοτήτων 6,26. Η ανάλυση επιβεβαίωσε επίσης βελτιωμένο PFS σε σχέση με τη χημειοθεραπεία με βάση ανεξάρτητη ανασκόπηση με εκτιμώμενη μείωση κινδύνου 64% στην εξέλιξη/θάνατο (αναλογία κινδύνου 0,36). Η διάμεση PFS ήταν 24,9 μήνες στο σκέλος D+T και 7,2 μήνες στο σκέλος C+V. Δεν αναφέρθηκαν επιπλέον θάνατοι σε κανένα από τα δύο σκέλη κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης.

Εικόνα 1 Καμπύλες Kaplan-Meier για επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου με βάση ανεξάρτητη ανασκόπηση στην βασική μελέτη G2201 (κοόρτη LGG, τελική ανάλυση)



Παιδιατρικό γλοίωμα υψηλής κακοήθειας θετικό σε μετάλλαξη BRAF (WHO Βαθμοί 3 και 4)

Στην μονού σκέλους κοόρτη με γλοίωμα υψηλής κακοήθειας, 41 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό HGG εντάχθηκαν και έλαβαν θεραπεία με δαμπραφενίμη συν τραμετινίμη. Η διάμεση ηλικία ήταν 13,0 έτη, με 5 ασθενείς (12,2%) ηλικίας 12 μηνών ως <6 ετών, 10 ασθενείς (24,4%) ηλικίας 6 ως <12 ετών και 26 ασθενείς (63,4%) ηλικίας 12 ως <18 ετών, 56% ήταν θήλεις. Ο ιστολογικός βαθμός στην αρχική διάγνωση ήταν Βαθμού 4 σε 20 ασθενείς (48,8%), Βαθμού 3 σε 13 ασθενείς (31,7%), Βαθμού 2 σε 4 ασθενείς (9,8%), Βαθμού 1 σε 3 ασθενείς (7,3%) και ελλείπουσα τιμή σε 1 ασθενή (2,4%). Οι πιο συχνές παθολογίες ήταν πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (31,7%), αναπλαστικό πλειόμορφο ξανθοαστροκύτωμα (14,6%), μη άλλως καθοριζόμενο γλοίωμα υψηλού βαθμού (HGG) (9,8%) και πλειόμορφο ξανθοαστροκύτωμα (9,8%). Προηγούμενη εγχείρηση αναφέρθηκε σε 40 ασθενείς (97,6%), μεταξύ αυτών των ασθενών η διαδικασία στο προηγούμενο χειρουργείο ήταν εκτομή σε 24 ασθενείς (58,5%). Προηγούμενη αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία αναφέρθηκε για 33 ασθενείς (80,5%). Προηγούμενη ακτινοθεραπεία αναφέρθηκε για 37 ασθενείς (90,2%). Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια της υπό μελέτη θεραπείας αναφέρθηκε σε 24 ασθενείς (58,5%).

Κατά τη χρονική στιγμή της τελικής ανάλυσης (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 45,2 μήνες), το ORR με βάση την ανεξάρτητη ανασκόπηση ήταν 56,1% (23/41), (95% CI: 39,7, 71,5): CR σε 14 ασθενείς (34,1%) και PR σε 9 ασθενείς (22,0%). Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (DoR) ήταν 27,4 μήνες (95% CI: 9,2, NE).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τραμετινίμης έχουν καθοριστεί κυρίως σε ενήλικους ασθενείς με τη χρήση του στερεού (δισκίο) σκευάσματος. Η φαρμακοκινητική της τραμετινίμης μετά από εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη προσαρμοσμένη με βάση το βάρος δοσολογία αξιολογήθηκε σε 244 παιδιατρικούς ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά φαρμακοκινητικής (ποσοστό απορρόφησης φαρμάκου και κάθαρση φαρμάκου) της τραμετινίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν συγκρίσιμα με εκείνα των ενηλίκων. Διαπιστώθηκε ότι το βάρος επηρεάζει την από στόματος κάθαρση της τραμετινίμης, ενώ η ηλικία όχι. Η φαρμακοκινητική έκθεση της τραμετινίμης στη συνιστώμενη δόση προσαρμοσμένη με βάση το βάρος σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν εντός εύρους σε σχέση με τις παρατηρήσεις σε ενήλικες.

Απορρόφηση

Η τραμετινίμη πόσιμο διάλυμα απορροφήθηκε ταχέως με διάμεσο χρόνο ως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος (T_{max}) της 1 ώρας μετά τη δόση. Η μέση απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων τραμετινίμης ήταν 72%. Σε μια σχετική μελέτη βιοδιαθεσιμότητας που συνέκρινε το σκεύασμα του πόσιμου διαλύματος και το σκεύασμα του δισκίου μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης σε κατάσταση νηστείας σε ενήλικες, η χορήγηση του σκευάσματος με πόσιμο διάλυμα οδήγησε σε 12%, 10% και 71% υψηλότερη $AUC_{(0-inf)}$, $AUC_{(0-last)}$ και C_{max} αντίστοιχα σε σύγκριση με το σκεύασμα του δισκίου.

Η έκθεση στην τραμετινίμη αυξήθηκε με αναλογικό προς τη δόση τρόπο μεταξύ 0,12 mg και 4mg μετά από επαναλαμβανόμενη δόση μία φορά την ημέρα.

Στη βασική παιδιατρική μελέτη, ο γεωμετρικός μέσος σταθερής κατάστασης (%CV) C_{max} και AUC_{tau} ήταν 22,7 ng/ml (41,1%) και 339 ng*hr/ml (22,2%) στην κοόρτη LGG και 21,3 ng/ml (36,3%) και 307 ng*hr/ml (22,8%) στην κοόρτη HGG.

Η τραμετινίμη συσσωρεύεται με επανάληψη της ημερήσιας χορήγησης της δόσης. Μέσο ποσοστό συσσώρευσης 6,0 παρατηρήθηκε για το σκεύασμα του δισκίου σε 2 mg άπαξ ημερήσιως δόση. Η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε την Ημέρα 15.

Επίδραση τροφής

Η χορήγηση εφάπαξ δόσης 2 mg πόσιμου διαλύματος τραμετινίμης με γεύμα με χαμηλά λιπαρά, με λίγες θερμίδες είχε ως αποτέλεσμα μείωση 12% στην C_{max} σε σύγκριση με συνθήκες νηστείας, η οποία δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Η AUC_{last} παρέμεινε αμετάβλητη.

Κατανομή

Η σύνδεση της τραμετινίμης σε πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι 97,4%. Ο όγκος κατανομής της τραμετινίμης είναι περίπου 1.200 L και έχει προσδιοριστεί μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας μικροδόσης των 5 μ g.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έδειξαν ότι η τραμετινίμη μεταβολίζεται κυρίως μέσω αποακετυλίωσης, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με μονοοξυγόνωση. Ο αποακετυλιωμένος μεταβολίτης μεταβολίζεται περαιτέρω με γλυκουρονιδίωση. Η οξειδωση μέσω CYP3A4 θεωρείται οδός μεταβολισμού ήσσονος σημασίας. Η αποακετυλίωση μεσολαβείται από καρβοξυλικές εστεράσες 1b, 1c και 2) με πιθανή συμβολή και από άλλα υδρολυτικά ένζυμα.

Μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες δόσεις τραμετινίμης, το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα είναι η τραμετινίμη.

Αποβολή

Η μέση τελική ημίσεια ζωή είναι 127 ώρες (5,3 ημέρες) μετά από εφάπαξ χορήγηση δόσης. Η προφανής κάθαρση φαρμάκου της τραμετινίμης σε παιδιατρικούς (διάμεσο σωματικό βάρος: 32,85 kg ασθενείς ήταν 3,44 L/h (CV 20%) και 5,07 L/h (CV 25%), αντίστοιχα.

Η συνολική ανάκτηση της δόσης ήταν χαμηλή μετά από μία περίοδο συλλογής 10 ημερών (<50%) έπειτα από χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης ραδιοσημασμένης τραμετινίμης ως διαλύματος, λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της αποβολής. Το σχετιζόμενο με την τραμετινίμη υλικό απεκκρίθηκε κυρίως στα κόπρανα (>80% της ραδιενέργειας που ανακτάται) και σε μικρότερη έκταση στα ούρα (<19%). Λιγότερο από το 0,1% της δόσης που απεκκρίνεται ανακτήθηκε ως μητρική ένωση στα ούρα.

Αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικού προϊόντος

Επιδράσεις της τραμετινίμης σε ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα και μεταφορείς

Δεδομένα *in vitro* και *in vivo* υποδηλώνουν ότι η τραμετινίμη δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Με βάση μελέτες *in vitro*, η τραμετινίμη δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 και CYP3A4. Με βάση μελέτες *in vitro* το τραμετινίμη είναι αναστολέας των CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19, επαγωγέας του CYP3A4 και αναστολέας των μεταφορέων των OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-grp και BCRP. Ωστόσο, με βάση τη χαμηλή δόση και τη χαμηλή κλινική συστηματική έκθεση σε σχέση με τις τιμές της αναστολής ή της δυνατότητας επαγωγής *in vitro*, η τραμετινίμη δεν θεωρείται ότι είναι *in vivo* αναστολέας ή επαγωγέας αυτών των ενζύμων ή μεταφορέων αν και μπορεί να εμφανιστεί παροδική αναστολή των υποστρωμάτων του BCRP στο έντερο (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην τραμετινίμη

Δεδομένα *in vitro* και *in vivo* υποδηλώνουν ότι η φαρμακοκινητική της τραμετινίμης δεν είναι πιθανό να επηρεαστεί από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Η τραμετινίμη δεν είναι υπόστρωμα των ενζύμων CYP ή των μεταφορέων της BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, και MATE1. Η τραμετινίμη είναι *in vitro* υπόστρωμα του BSEP και του μεταφορέα εκροής P-grp. Παρόλο που η έκθεση στην τραμετινίμη δεν είναι πιθανό να επηρεαστεί από την αναστολή του BSEP, δεν μπορεί να αποκλειστεί η αύξηση των επιπέδων της τραμετινίμης σε περίπτωση ισχυρής αναστολής της ηπατικής P-grp (βλ. παράγραφο 4.5).

Επίδραση της τραμετινίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η επίδραση επαναλαμβανόμενων δόσεων τραμετινίμης στη φαρμακοκινητική σταθερής κατάστασης των από στόματος αντισυλληπτικών συνδυασμού, νοραιθιστερόνης και αιθύνιλο-οιστραδιόλης, αξιολογήθηκε σε μία κλινική μελέτη σε 19 θήλεις ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Η έκθεση στη νοραιθιστερόνη αυξήθηκε κατά 20% και η έκθεση στην αιθύνιλο οιστραδιόλη ήταν παρόμοια όταν συγχωρηγήθηκαν με τραμετινίμη. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, δεν αναμένεται απώλεια της αποτελεσματικότητας των ορμονικών αντισυλληπτικών όταν συγχωρηγούνται με τραμετινίμη.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και δεδομένα από μια μελέτη κλινικής φαρμακολογίας σε ενήλικους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή με ήπιες, μέτριες ή σοβαρές αυξήσεις χολερυθρίνης ή/και AST (με βάση την ταξινόμηση του Εθνικού Αντικαρκινικού Κέντρου [NCI]) υποδηλώνει ότι η ηπατική λειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά την κάθαρση της από στόματος τραμετινίμης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική δυσλειτουργία δεν είναι πιθανό να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τραμετινίμης δεδομένου του χαμηλού βαθμού νεφρικής απέκκρισης της τραμετινίμης. Η φαρμακοκινητική της τραμετινίμης προσδιορίστηκε σε 223 ενήλικους ασθενείς που εντάχθηκαν σε κλινικές μελέτες με τραμετινίμη και οι οποίοι είχαν ήπια νεφρική δυσλειτουργία και σε 35 ενήλικους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού. Η ήπια και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχαν καμία επίδραση στην έκθεση στην τραμετινίμη (< 6% για οποιαδήποτε ομάδα). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Φυλή

Τα υπάρχοντα δεδομένα για την αξιολόγηση της πιθανής επίδρασης της φυλής στη φαρμακοκινητική της τραμετινίμης είναι ανεπαρκή καθώς η κλινική εμπειρία περιορίζεται σε καυκάσιους.

Φύλο

Με βάση τις αναλύσεις φαρμακοκινητικής σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς, βρέθηκε ότι το φύλο επηρεάζει την από στόματος κάθαρση της τραμετινίμης. Παρά το γεγονός ότι οι γυναίκες ασθενείς αναμένεται να έχουν υψηλότερη έκθεση σε σύγκριση με τους άνδρες ασθενείς, δεν είναι πιθανόν αυτές οι διαφορές να έχουν κλινική σημασία και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης με την τραμετινίμη. Η τραμετινίμη δεν ήταν γονοτοξική σε μελέτες αξιολόγησης αντίστροφης μετάλλαξης σε βακτήρια, χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα θηλαστικών και μικροπυρήνων στο μυελό των οστών σε αρουραίους.

Η τραμετινίμη μπορεί να διαταράξει τη θηλυκή γονιμότητα στον άνθρωπο, καθώς σε μελέτες επαναλαμβανόμενης χορήγησης δόσεων, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των κυστικών ωοθυλακίων και μειώσεις του αριθμού των ωχρών σωματίων σε θηλυκούς αρουραίους σε εκθέσεις χαμηλότερες της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με βάση την AUC.

Επιπλέον, σε αρουραίους νεαρής ηλικίας στους οποίους χορηγήθηκε τραμετινίμη, παρατηρήθηκαν μειωμένα βάρη ωοθηκών, μικρές καθυστερήσεις σε χαρακτηριστικά της γυναικείας σεξουαλικής ωρίμανσης (κολπικό άνοιγμα και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εξέχοντων τερματικών καλύκων εντός του μαστικού αδένος) και ελαφρά υπερτροφία του επιθηλίου επιφάνειας της μήτρας. Όλες αυτές οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες μετά από περίοδο διακοπής της θεραπείας και αποδίδονταν στη φαρμακολογική δράση. Ωστόσο, σε μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους και σκύλους διάρκειας έως 13 εβδομάδων, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της θεραπείας σε αναπαραγωγικούς ιστούς στα αρσενικά.

Σε μελέτες εμβρυικής αναπτυξιακής τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια, η τραμετινίμη επήγαγε μητρική και αναπτυξιακή τοξικότητα. Στους αρουραίους παρατηρήθηκαν μειώσεις του σωματικού βάρους των εμβρύων και αυξήσεις της απώλειας μετά την εμφύτευση σε εκθέσεις μικρότερες ή λίγο υψηλότερες από τις κλινικές εκθέσεις σε ανθρώπους με βάση την AUC. Σε μια μελέτη εμβρυικής αναπτυξιακής τοξικότητας σε κουνέλια παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους των εμβρύων, αυξημένο ποσοστό αποβολών, αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ατελούς οστεοποίησης και σκελετικές δυσπλασίες σε υποκλινικές εκθέσεις με βάση την AUC.

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν μετά την έκθεση σε τραμετινίμη εντοπίζονται κυρίως στο δέρμα, στο γαστρεντερικό σωλήνα, το αιματολογικό σύστημα, τα οστά και το ήπαρ. Τα περισσότερα από τα ευρήματα είναι αναστρέψιμα μετά από ανάκαμψη χωρίς φάρμακο. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε ηπατοκυτταρική νέκρωση και αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών μετά από 8 εβδομάδες στα $\geq 0,062$ mg/kg/ημέρα (περίπου 0,8 φορές υψηλότερη από την κλινική έκθεση στον άνθρωπο με βάση την AUC).

Σε ποντικούς, παρατηρήθηκε χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα, χαμηλότερο καρδιακό βάρος και μειωμένη λειτουργία αριστερής κοιλίας χωρίς καρδιακή ιστοπαθολογία μετά από 3 εβδομάδες με τραμετινίμη σε δόσεις $\geq 0,25$ mg/kg/ημέρα (έκθεση περίπου 3 φορές υψηλότερη από την κλινική έκθεση στον άνθρωπο με βάση την AUC) για έως 3 εβδομάδες. Σε ενήλικες αρουραίους, επιμετάλλωση πολλών οργάνων συσχετίστηκε με αυξημένο φωσφόρο στον ορό και σχετίστηκε στενά με νέκρωση στην καρδιά, το ήπαρ και τους νεφρούς και αιμορραγία στον πνεύμονα σε εκθέσεις συγκρίσιμες με την κλινική έκθεση στον άνθρωπο. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε υπερτροφία του συζευκτικού χόνδρου και αυξημένος οστικός μεταβολισμός. Σε αρουραίους και σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε η τραμετινίμη σε δόσεις ίσες ή χαμηλότερες της κλινικής έκθεσης σε ανθρώπους, παρατηρήθηκαν νέκρωση του μυελού των οστών, λεμφική ατροφία του θύμου αδένος και GALT και λεμφοειδής νέκρωση στους λεμφαδένες, το σπλήνα και το θύμο αδένος, που είναι πιθανό να επηρεάσουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε νεαρούς αρουραίους, παρατηρήθηκε αύξηση του βάρους της καρδιάς χωρίς ιστοπαθολογία στα 0,35 mg/kg/ημέρα (περίπου 2 φορές την κλινική έκθεση ανθρώπων με βάση την AUC).

Η τραμετινίμη ήταν φωτοτοξική σε μία *in vitro* δοκιμασία 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) με ινοβλάστες ποντικού σε σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις από τις κλινικές εκθέσεις (IC₅₀ σε 2,92 µg/ml, ≥130 φορές την κλινική έκθεση σε ανθρώπους βάσει της C_{max}), υποδεικνύοντας ότι υπάρχει χαμηλός κίνδυνος για φωτοτοξικότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν τραμετινίμη.

Συνδυασμός με δαμπραφενίμη

Σε μία μελέτη σε σκύλους, στην οποία η τραμετινίμη και η δαμπραφενίμη χορηγήθηκαν σε συνδυασμό για 4 εβδομάδες, παρατηρήθηκαν σημεία γαστρεντερικής τοξικότητας και μειωμένος αριθμός λεμφικών κυττάρων του θύμου σε μικρότερες συγκεντρώσεις σε σχέση με τους σκύλους, στους οποίους δόθηκε μονοθεραπεία με τραμετινίμη. Κατά τα άλλα, παρατηρήθηκαν παρόμοιες τοξικότητες με τις συγκρίσιμες μελέτες μονοθεραπείας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νατριούχος σουλφοβουτυλοβεταδέξη
Σουκραλόζη (E 955)
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ (E 330)
Φωσφορικό δινάτριο (E 339)
Σορβικό κάλιο (E 202)
Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E 218)
Βελτιωτικό γεύσης φράουλας

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κόνις για πόσιμο διάλυμα

3 χρόνια.

Πόσιμο διάλυμα μετά από ανασύσταση

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των <25°C.
Μην καταψύχετε.
Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα 35 ημέρες μετά την ανασύσταση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φαιοκίτρινη γυάλινη φιάλη των 180 ml με βιδωτό πόμα ασφαλείας για παιδιά, που περιέχει 12 g κόνεως.

Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη, έναν προσαρμογέα φιάλης που τοποθετείται με πίεση στο στόμιο της φιάλης και μία επαναχρησιμοποιούμενη σύριγγα σίτισης 20 ml με σημεία βαθμονόμησης 0,5 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πρέπει να γίνεται ανασύσταση της κόνεως Spexotras σε πόσιμο διάλυμα από τον φαρμακοποιό πριν τη διανομή της.

Οδηγίες ανασύστασης (μόνο για τον φαρμακοποιό):

1. Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας.
2. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης της κόνεως πάνω στη φιάλη.
3. Χτυπήστε ελαφρά τη φιάλη για να αποκολληθεί η κόνις.
4. Αφαιρέστε το πόμα και προσθέστε 90 ml αποσταγμένο ή φιλτραρισμένο νερό στην κόνι μέσα στη φιάλη.
5. Προσαρμόστε το πόμα και αναποδογυρίστε τη φιάλη επανειλημμένα για έως 5 λεπτά μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Μπορείτε επίσης να ανακινήσετε ελαφρά.
6. Διαχωρίστε τον προσαρμογέα φιάλης από τη σύριγγα σίτισης. Αφαιρέστε το καπάκι της φιάλης και εισάγετε τον προσαρμογέα φιάλης μέσα στο λαιμό της φιάλης. Πιέστε δυνατά μέχρι ο προσαρμογέας φιάλης να εισαχθεί πλήρως. Ο προσαρμογέας φιάλης πρέπει να είναι πλήρως ευθυγραμμισμένος με το λαιμό της φιάλης.
7. Γράψτε την ημερομηνία προετοιμασίας στο κουτί. Το διάλυμα λήγει 35 ημέρες μετά την προετοιμασία.
8. Ενημερώστε τον παραλήπτη της δόσης για την ημερομηνία προετοιμασίας.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1781/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

05 Ιανουαρίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Sandoz S.R.L.
Str. Livenzeni nr.7A
540472 Targu Mures
Ρουμανία

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Spexotras 0,05 mg/ml κόνις για πόσιμο διάλυμα
τραμετινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία φιάλη περιέχει 4,7 mg τραμετινίμη (ως διμεθυλοσουλφοξείδιο της τραμετινίμης). Μετά την ανασύσταση με 90 ml νερό, το διάλυμα περιέχει 0,05 mg/ml τραμετινίμη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει κυκλοδεξτρίνη, νάτριο, E 218. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα

1 φιάλη + 1 προσαρμογέας φιάλης + 1 σύριγγα σίτισης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Εισάγετε πλήρως το προσαρμογέα φιάλης μετά την ανασύσταση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP
Χρησιμοποιήστε εντός 35 ημερών από την ανασύσταση.
Το διάλυμα προετοιμάστηκε στις:
Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα 35 ημέρες μετά την ανασύσταση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Πριν την ανασύσταση: Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μετά την ανασύσταση: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1781/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spexotras 0,05 mg/ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Spexotras 0,05 mg/ml κόνις για πόσιμο διάλυμα
τραμετινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία φιάλη περιέχει 4,7 mg τραμετινίμη (ως διμεθυλοσουλφοξείδιο της τραμετινίμης). Μετά την ανασύσταση με 90 ml νερό, το διάλυμα περιέχει 0,05 mg/ml τραμετινίμη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει κυκλοδεξτρίνη, νάτριο, E 218. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα

4,7 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα 35 ημέρες μετά την ανασύσταση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Πριν την ανασύσταση: Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μετά την ανασύσταση: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1781/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Spexotras 0.05 mg/ml κόνις για πόσιμο διάλυμα τραμετινίμη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Οι πληροφορίες σε αυτό το φύλλο οδηγιών προορίζονται για εσάς ή το παιδί σας – αλλά στο φύλλο οδηγιών θα λέει απλώς «το παιδί σας»

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Spexotras και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγήσετε το Spexotras
3. Πώς να χορηγήσετε το Spexotras
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Spexotras
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Spexotras και ποια είναι η χρήση του

Το Spexotras είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία τραμετινίμη.

Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο (δαμπραφενίμη διασπειρόμενα δισκία) σε παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω για την αντιμετώπιση μιας μορφής όγκου στον εγκέφαλο που ονομάζεται γλοίωμα.

Το Spexotras μπορεί να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με:

- γλοίωμα χαμηλής κακοήθειας
- γλοίωμα υψηλής κακοήθειας όταν ο ασθενής έχει λάβει τουλάχιστον μία θεραπεία με ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία.

Το Spexotras σε συνδυασμό με τα διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμης χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών των οποίων ο όγκος εγκεφάλου παρουσιάζει μια συγκεκριμένη μετάλλαξη (αλλαγή) σε ένα γονίδιο που ονομάζεται BRAF. Η μετάλλαξη αυτή προκαλεί την παραγωγή ελλαττωματικών πρωτεϊνών από το σώμα οι οποίες με τη σειρά τους μπορεί να προκαλέσουν την ανάπτυξη του όγκου. Ο γιατρός θα ελέγξει για την παρουσία αυτής της μετάλλαξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Σε συνδυασμό με την δαμπραφενίμη, το Spexotras στοχεύει αυτές τις ελλαττωματικές πρωτεΐνες και επιβραδύνει ή σταματά την ανάπτυξη του όγκου. **Διαβάστε επίσης το φύλλο οδηγιών για την δαμπραφενίμη διασπειρόμενα δισκία.**

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγήσετε το Spexotras

Μην χορηγήσετε το Spexotras

- σε περίπτωση **αλλεργίας** του παιδιού σας στην τραμετινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό πριν χορηγήσετε το Spexotras. Ο γιατρός πρέπει να γνωρίζει αν το παιδί σας:

- έχει **καρδιακά προβλήματα**, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, ή προβλήματα με τον τρόπο με τον οποίο χτυπά η καρδιά του.
- Έχει ή είχε οποιαδήποτε προβλήματα με τους **πνεύμονες ή την αναπνοή**, περιλαμβανομένης της δυσκολίας στην αναπνοή που συχνά συνοδεύεται από ξηρό βήχα, δύσπνοια και κόπωση.
- έχει **οφθαλμικά προβλήματα**, συμπεριλαμβανομένης της απόφραξης της φλέβας που παροχετεύει τον οφθαλμό (απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας) ή οίδημα στον οφθαλμό, το οποίο ενδέχεται να προκαλείται από διαρροή υγρού (χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια).
- έχει ή είχε οποιαδήποτε **ηπατικά προβλήματα**.
- έχει ή είχε **προβλήματα με τα νεφρά**.
- έχει ή είχε οποιαδήποτε **γαστρεντερικά προβλήματα** όπως η εκκολπωματίτιδα (μικροί σάκκοι με φλεγμονή στο παχύ έντερο) ή μεταστάσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Προτού το παιδί σας αρχίσει να παίρνει Spexotras κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, ο γιατρός θα κάνει ελέγχους για να αποφευχθούν επιπλοκές.

Εξέταση δέρματος

Η θεραπεία μπορεί να προκαλέσει δερματικό καρκίνο. Συνήθως αυτές οι δερματικές αλλαγές παραμένουν τοπικές και μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά και η θεραπεία μπορεί να συνεχίζεται χωρίς διακοπή. Ο γιατρός μπορεί να ελέγξει το δέρμα του παιδιού σας πριν αρχίσει η θεραπεία και τακτικά για όσο διαρκεί.

Ελέγχετε το δέρμα του παιδιού σας κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες αφού σταματήσει τη λήψη αυτού του φαρμάκου. **Ενημερώστε τον γιατρό** το συντομότερο δυνατό εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε αλλαγή στο δέρμα του παιδιού σας όπως νέα κρεατοελιά, πληγή στο δέρμα, ή κοκκινωπό εξόγκωμα που αιμορραγεί και δεν επουλώνεται ή αλλαγή στο μέγεθος ή το χρώμα μιας ελίας.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν το παιδί σας εμφανίσει τα ακόλουθα συμπτώματα, καθώς αυτό μπορεί να είναι μια κατάσταση απειλητική για τη ζωή: ναυτία, δύσπνοια, ακανόνιστο καρδιακό παλμό, μυϊκές κράμπες, σπασμούς, θόλωση ούρων, μείωση της παραγωγής ούρων και κόπωση. Αυτά μπορεί να οφείλονται σε μια ομάδα μεταβολικών επιπλοκών που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου οι οποίες προκαλούνται από τα προϊόντα διάσπασης των καρκινικών κυττάρων που πεθαίνουν (σύνδρομο λύσης όγκου ή TLS), και μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές της λειτουργίας των νεφρών (βλ. επίσης παράγραφο 4).

Παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους

Το Spexotras σε συνδυασμό με τα διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμης δεν έχει δοκιμαστεί σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους. Επομένως, το Spexotras δεν συνιστάται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών

Οι πληροφορίες για την θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών με γλοιώμα είναι περιορισμένες, επομένως η συνεχιζόμενη θεραπεία μέχρι την ενήλικη ζωή πρέπει να αξιολογηθεί από τον γιατρό.

Άλλα φάρμακα και Spexotras

Πριν αρχίσετε τη θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα, περιλαμβανομένων φαρμάκων που αραιώνουν το αίμα ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα που αγοράζονται χωρίς ιατρική συνταγή.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση

- Εάν το παιδί σας είναι έγκυος, ή νομίζετε ότι το παιδί σας μπορεί να είναι έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Spexotras μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό.
- Αν το παιδί σας μείνει έγκυος ενόσω παίρνει αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Spexotras μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Εάν το παιδί σας θηλάζει ή σκοπεύει να θηλάσει, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό. Εσείς, το παιδί σας και ο γιατρός θα αποφασίσετε αν θα πάρει το Spexotras ή αν θα θηλάσει.

Γονιμότητα

Το Spexotras μπορεί να βλάψει τη γονιμότητα τόσο των αρρένων όσο και των θηλέων.

Λήψη Spexotras με δαμπραφενίμνη διασπειρόμενα δισκία: Η δαμπραφενίμνη ενδέχεται να ελαττώσει τον αριθμό των σπερματοζωαρίων και αυτό μπορεί να μην επιστρέψει στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας με την δαμπραφενίμνη.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με τα διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμνης, συζητήστε με τον γιατρό σχετικά με τις επιλογές βελτίωσης των πιθανοτήτων τεκνοποίησης του παιδιού σας στο μέλλον.

Αντισύλληψη

- Αν το παιδί σας θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιήσει μια αξιόπιστη μέθοδο ελέγχου γεννήσεων (αντισύλληψης) για όσο λαμβάνει το Spexotras και για τουλάχιστον 16 εβδομάδες μετά την διακοπή της λήψης.
- Μέθοδοι αντισύλληψης που περιέχουν ορμόνες (όπως χάπια, ενέσιμα ή έμπλαστρα) μπορεί να μην δουλεύουν τόσο καλά για όσο λαμβάνεται το Spexotras σε συνδυασμό με δαμπραφενίμνη διασπειρόμενα δισκία. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια εναλλακτική αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης για όσο λαμβάνεται αυτός ο συνδυασμός φαρμάκων. Ζητήστε συμβουλές από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Spexotras μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι πιθανό να επηρεάσουν την ικανότητά οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων του παιδιού σας. Αν το παιδί σας έχει προβλήματα με την όραση ή αισθάνεται κουρασμένο ή αδύναμο ή τα επίπεδα της ενέργειάς του είναι χαμηλά, πρέπει να αποφεύγουν τέτοιες δραστηριότητες.

Περιγραφές αυτών των επιδράσεων παρέχονται στην παράγραφο 4. Διαβάστε όλες τις πληροφορίες στο παρόν φυλλάδιο για καθοδήγηση.

Συζητήστε οποιαδήποτε απορία σας με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο. Η νόσος του παιδιού σας, τα συμπτώματα και η κατάσταση της θεραπείας του ενδέχεται επίσης να επηρεάσουν την ικανότητά του να συμμετέχει σε τέτοιες δραστηριότητες.

Το Spexotras περιέχει μία κυκλοδεξτρίνη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 100 mg μίας κυκλοδεξτρίνης σε κάθε ml πόσιμου διαλύματος Spexotras.

Το Spexotras περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα

Μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν με καθυστέρηση).

Το Spexotras περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1,98 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) σε κάθε ml πόσιμου διαλύματος Spexotras. Αυτό ισοδυναμεί με το 4% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα στην υψηλότερη συνιστώμενη δόση τραμετινίμης.

Το Spexotras περιέχει κάλιο

Το φάρμακο αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά μέγιστη ημερήσια δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο κάλιο».

3. Πώς να χορηγήσετε το Spexotras

Πάντοτε να χορηγείτε το φάρμακο αυτό στο παιδί σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

Πόσο να χορηγήσετε

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη σωστή δόση του Spexotras με βάση το σωματικό βάρος του παιδιού σας.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι το παιδί σας θα πρέπει να λάβει χαμηλότερη δόση αν εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πώς να το χορηγήσετε

Παρακαλείστε να διαβάσετε τις Οδηγίες Χρήσης στο τέλος του παρόντος φύλλου οδηγιών για λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο χορήγησης του πόσιμου διαλύματος. Το πόσιμο διάλυμα θα προετοιμαστεί για εσάς από το φαρμακοποιό σας.

- Χορηγήστε το **Spexotras μία φορά τη μέρα**. Η χορήγηση του Spexotras την ίδια ώρα κάθε μέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε να χορηγείτε το φάρμακο. Χορηγήστε το Spexotras **είτε** με την πρωινή δόση **είτε** με την απογευματινή δόση της δαμπραφενίμης διασπειρόμενα δισκία. Οι δόσεις της δαμπραφενίμης θα πρέπει να χορηγούνται με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών.
- Χορηγήστε το Spexotras με άδειο στομάχι, τουλάχιστον μια ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από γεύμα, αυτό σημαίνει ότι:
 - Μετά τη λήψη του Spexotras, το παιδί σας πρέπει να περιμένει **τουλάχιστον 1 ώρα** πριν φάει
 - αφού φάει, το παιδί σας πρέπει να περιμένει **τουλάχιστον 2 ώρες** πριν πάρει το Spexotras.
 - εάν είναι απαραίτητο, ο θηλασμός ή/και το βρεφικό γάλα μπορούν να δοθούν ανάλογα με τη ζήτηση.

Εάν χορηγήσετε μεγαλύτερη δόση Spexotras από την κανονική

Εάν χορηγήσετε μεγαλύτερη δόση Spexotras, **επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο για να ζητήσετε συμβουλές**. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του Spexotras και αυτές τις οδηγίες χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να χορηγήσετε το Spexotras

Εάν έχουν περάσει λιγότερες από 12 ώρες από τη δόση που ξεχάσατε, χορηγήστε τη μόλις το θυμηθείτε.

Εάν έχουν περάσει 12 ώρες ή περισσότερες από 12 ώρες από τη δόση που ξεχάσατε, παραλείψτε τη δόση αυτή. Χορηγείστε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα και συνεχίστε τη χορήγηση του Spexotras στις τακτικές ώρες όπως συνήθως.

Μην χορηγήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν το παιδί σας κάνει εμετό μετά τη λήψη του Spexotras

Αν το παιδί σας κάνει εμετό μετά τη λήψη του Spexotras μην χορηγήσετε άλλη δόση μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να χορηγείτε το Spexotras

Συνεχίστε τη χορήγηση του Spexotras για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός. Μην το διακόψετε, εκτός και αν το συστήσει ο γιατρός.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε την χορήγηση αυτού του φαρμάκου και αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν το παιδί σας έχει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- βήχας με αίμα, αίμα κατά την ούρηση, εμετός που περιέχει αίμα ή που μοιάζει να έχει κόκκους καφέ, ερυθρά ή μαύρα κόπρανα που ομοιάζουν με πίσσα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αιμορραγίας.
- πυρετός (θερμοκρασία 38°C ή περισσότερο).
- πόνος στο στήθος ή δύσπνοια, μερικές φορές με πυρετό ή βήχα. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα πνευμονίτιδας ή φλεγμονής στους πνεύμονες (διάμεση πνευμονική νόσος).
- θολή όραση, απώλεια όρασης ή άλλες αλλαγές στην όραση. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς.
- ερυθρότητα των ματιών, πόνος των ματιών, αυξημένη ευαισθησία στο φως. Αυτά μπορεί να είναι σημεία ραγοειδίτιδας.
- ανεξήγητος μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή μυϊκή αδυναμία, σκουρόχρωμα ούρα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία ραβδομυόλυσης.
- δυνατός πόνος στην κοιλιά. Αυτό μπορεί να είναι σημείο παγκρεατίτιδας.
- πυρετός, πρησμένοι λεμφαδένες, μώλωπες ή δερματικό εξάνθημα ταυτόχρονα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μιας πάθησης κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει υπερβολικά πολλά κύτταρα καταπολέμησης των λοιμώξεων τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν ποικίλα συμπτώματα (ονομάζεται αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση).
- ναυτία, δύσπνοια, ακανόνιστο καρδιακό παλμό, μυϊκές κράμπες, σπασμούς, θόλωση ούρων, μείωση της παραγωγής ούρων και κόπωση. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μιας κατάστασης που προκύπτει από την ταχεία διάσπαση καρκινικών κυττάρων, η οποία σε ορισμένα άτομα μπορεί να είναι θανατηφόρα (σύνδρομο λύσης όγκου ή TLS).
- κοκκινωπά μπαλώματα στον κορμό τα οποία είναι κυκλικά ή μοιάζουν με στόχο, με ή χωρίς κεντρικές φουσκάλες, ξεφλούδισμα του δέρματος, πληγές στο στόμα, το λαιμό, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια. Αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρών δερματικών εκζεμάτων, τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και μπορεί να προηγηθούν πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη (σύνδρομο Stevens-Johnson), εκτεταμένο εξάνθημα, πυρετός και μεγέθυνση λεμφαδένων (DRESS).

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Κεφαλαλγία
- Ζάλη
- Βήχας
- Διάρροια, τάση για εμετό (ναυτία), εμετός, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι
- Δερματικά προβλήματα όπως εξάνθημα, εξάνθημα ομοιάζον με ακμή, ξηρό δέρμα ή φαγούρα στο δέρμα, ερυθρότητα του δέρματος

- Εξογκώματα που μοιάζουν με κονδυλώματα (θήλωμα δέρματος)
- Λοίμωξη του υποστρώματος των νυχιών
- Πόνος στους βραχίονες ή τα πόδια ή τις αρθρώσεις
- Έλλειψη ενέργειας ή αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης
- Αύξηση σωματικού βάρους
- Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με συμπτώματα όπως πονόλαιμος και βουλωμένη μύτη (ρινοφαρυγγίτιδα)
- Αύξηση των ηπατικών ενζύμων που φαίνεται στις εξετάσεις αίματος
- Μειωμένο επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
- Μειωμένο επίπεδο ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Συχνή ούρηση με πόνο ή αίσθημα καύσου (ουρολοίμωξη)
- Δερματικές επιδράσεις, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται λοίμωξη του δέρματος (κυτταρίτιδα), φλεγμονή των θυλάκων της τρίχας, δέρμα με φολίδες και φλεγμονή (αποφολιδωτική δερματίτιδα γενικευμένη), πάχυνση του εξωτερικού στρώματος του δέρματος (υπερκεράτωση)
- Μειωμένη όρεξη
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Δύσπνοια
- Πόνος στο στόμα ή στοματικά έλκη, φλεγμονή του βλεννογόνου
- Φλεγμονή του λιπώδους στρώματος κάτω από το δέρμα (υποδερματίδα)
- Ασυνήθιστη απώλεια ή αραίωμα μαλλιών
- Κόκκινα, επώδυνα χέρια και πόδια (σύνδρομο χεριού-ποδιού)
- Μυϊκοί σπασμοί
- Ρίγη
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- Αφυδάτωση
- Προβλήματα όρασης συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης
- Ελαττωμένος καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία)
- Κόπωση, δυσφορία στο στήθος, ελαφριά ζάλη, αίσθημα παλμών (μειωμένο κλάσμα εξώθησης)
- Οίδημα ιστού (οίδημα)
- Μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- Κόπωση, ρίγη, πονόλαιμος, πόνος στις αρθρώσεις ή τους μυς (συμπτώματα που προσομοιάζουν με γρίπη)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων σχετικά με την φωσφοκινάση κρεατίνης, ένα ένζυμο που εντοπίζεται κυρίως στην καρδιά, στον εγκέφαλο και στους σκελετικούς μύες
- Αύξηση στα επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- Χαμηλά επίπεδα νατρίου ή φωσφορικών στο αίμα
- Μειωμένο επίπεδο αιμοπεταλίων στο αίμα (κύτταρα που βοηθούν το αίμα να πήξει)
- Αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (κολποκοιλιακός αποκλεισμός)
- Φλεγμονή των εντέρων (κολίτιδα)
- Σχηματισμός ρωγμών στο δέρμα
- Νυχτερινές εφιδρώσεις
- Υπερβολική εφίδρωση
- Εξογκωμένες, επώδυνες, ερυθρές έως σκούρες κοκκινωπές κηλίδες ή πληγές στο δέρμα που εμφανίζονται κυρίως στα χέρια, τα πόδια, το πρόσωπο και τον αυχένα, με πυρετό (σημεία οξείας εμπύρετης ουδετεροφιλικής δερμάτωσης)

Εκτός από τις παρενέργειες που περιγράφονται παραπάνω, οι ακόλουθες παρενέργειες έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα σε ενήλικους ασθενείς, αλλά μπορούν επίσης να παρατηρηθούν σε παιδιά:

- διαταραχές του νευρικού συστήματος που μπορεί να προκαλέσουν πόνο, απώλεια αίσθησης ή μυρμηκίαση στα χέρια και τα πόδια ή/και μυϊκή αδυναμία (περιφερική νευροπάθεια)
- ξηροστομία
- νεφρική ανεπάρκεια
- καλοήθεις όγκοι του δέρματος (ακροχορδόνες)
- φλεγμονώδης νόσος που επηρεάζει κυρίως το δέρμα, τον πνεύμονα, τα μάτια και τους λεμφαδένες (σαρκοείδωση)
- φλεγμονή των νεφρών
- μια τρύπα (διάτρηση) στο στομάχι ή στα έντερα
- φλεγμονή στον καρδιακό μυ (μυοκαρδίτιδα) που μπορεί να οδηγήσει σε δύσπνοια, πυρετό, αίσθημα παλμών και πόνο στο στήθος

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν το παιδί σας παρουσιάσει οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Spexotras

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της φιάλης και το κουτί μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Πριν την ανασύσταση: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μετά την ανασύσταση: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην καταψύχετε. Απορρίψτε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο διάλυμα 35 ημέρες μετά την ανασύσταση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Spexotras

- Η δραστική ουσία είναι τραμετινίμη. Μία φιάλη περιέχει διμεθυλοσουλφοξείδιο της τραμετινίμης που ισοδυναμεί με 4,7 mg τραμετινίμη. Κάθε ml του ανασυσταμένου διαλύματος περιέχει 0,05 mg τραμετινίμης.
- Το(α) άλλο(α) συστατικό(ά) είναι: νατριούχος σουλφοβουτυλοβεταδέξη (βλ. παράγραφο 2), σουκραλόζη (E 955), μονοϋδρικό κιτρικό οξύ (E 330), φωσφορικό δινάτριο (E 339) (βλ. παράγραφο 2), σορβικό κάλιο (E 202) (βλ. παράγραφο 2), παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E 218) (βλ. παράγραφο 2) και γεύση φράουλας.

Εμφάνιση του Spexotras και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Spexotras 0,05 mg/ml κόνις για πόσιμο διάλυμα είναι μια λευκή ή σχεδόν λευκή σκόνη.

Το Spexotras παρέχεται σε μια φαιοκίτρινη γυάλινη φιάλη 180 ml με βιδωτό καπάκι ασφαλείας για παιδιά, η οποία περιέχει 12 g κόνεως. Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη, έναν προσαρμογέα φιάλης που τοποθετείται με πίεση στο στόμιο της φιάλης και μια επαναχρησιμοποιούμενη σύριγγα σίτισης 20 ml με σημεία βαθμονόμησης 0.5 ml.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Sandoz S.R.L.
Str. Livenzeni nr.7A
540472 Targu Mures
Ρουμανία

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Ελλάδα

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

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε φαρμακοποιούς:

Οδηγίες ανασύστασης (μόνο για τον φαρμακοποιό):

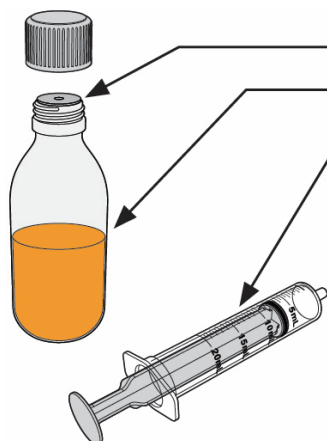
1. Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας.
2. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης της κόνεως πάνω στη φιάλη.
3. Χτυπήστε ελαφρά τη φιάλη για να αποκολληθεί η κόνις.
4. Αφαιρέστε το πώμα και προσθέστε 90 ml αποσταγμένο ή φιλτραρισμένο νερό στην κόνι μέσα στη φιάλη.
5. Προσαρμόστε το πώμα και αναποδογυρίστε τη φιάλη επανειλημμένα για έως 5 λεπτά μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Μπορείτε επίσης να ανακινήσετε ελαφρά.
6. Διαχωρίστε τον προσαρμογέα φιάλης από τη σύριγγα σίτισης. Αφαιρέστε το καπάκι της φιάλης και εισάγετε τον προσαρμογέα φιάλης μέσα στο λαιμό της φιάλης. Πιέστε δυνατά μέχρι ο προσαρμογέας φιάλης να εισαχθεί πλήρως. Ο προσαρμογέας φιάλης πρέπει να είναι πλήρως ευθυγραμμισμένος με το λαιμό της φιάλης.
7. Γράψτε την ημερομηνία προετοιμασίας στο κουτί. Το διάλυμα λήγει 35 ημέρες μετά την προετοιμασία.
8. Ενημερώστε τον παραλήπτη της δόσης για την ημερομηνία προετοιμασίας.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Ζητήστε από τον επαγγελματία υγείας ή τον φαρμακοποιό σας να σας δείξει πώς να χρησιμοποιείτε το Spexotras σωστά. Πάντα να χρησιμοποιείτε το Spexotras ακριβώς όπως θα σας πει ο επαγγελματίας υγείας ή ο φαρμακοποιός σας.

Εάν έχετε τυχόν ερωτήσεις για το πώς να χρησιμοποιήσετε το Spexotras, επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας ή τον φαρμακοποιό σας.

ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ Α ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΕΣΩ ΣΥΡΙΓΓΑΣ ΣΙΤΙΣΗΣ

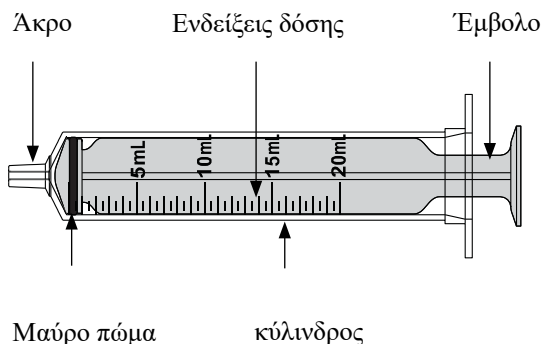


Για να χορηγήσετε το Spexotras, θα χρειαστείτε:
• Προσαρμογέα φιάλης (τοποθετημένο μέσα στο λαιμό της φιάλης)
• Διάλυμα στη φιάλη
• Σύριγγα σίτισης

Σε περίπτωση διαρροής ή επαφής του διαλύματος Spexotras με το δέρμα ή τα μάτια, ακολουθήστε τις πληροφορίες στην παράγραφο «ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΡΡΟΗΣ».

Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας πριν από την χορήγηση του Spexotras.

Μέρη της επαναχρησιμοποιούμενης σύριγγας σίτισης:

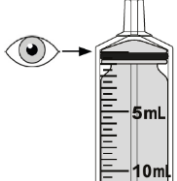
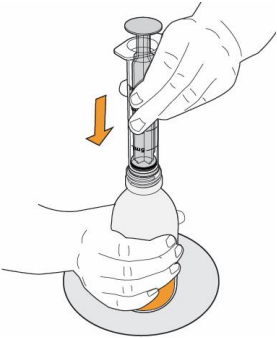


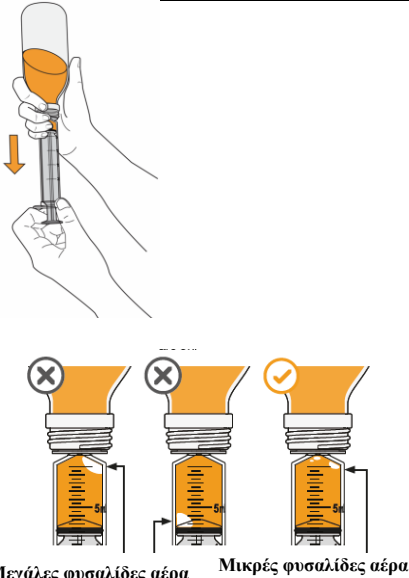
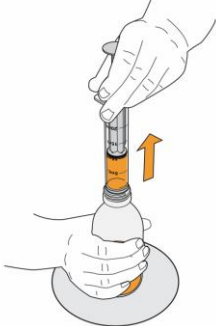
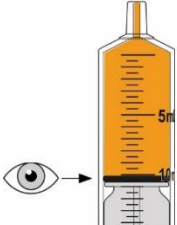
1

Ελέγξτε την ημερομηνία προετοιμασίας του διαλύματος στο κουτί.

Μη χορηγήσετε το Spexotras αν έχουν περάσει περισσότερες από 35 ημέρες μετά την προετοιμασία του διαλύματος.

Σημείωση: Η τυπωμένη ημερομηνία λήξης στη δεξιά πλευρά της ετικέτας της φιάλης **ΔΕΝ** εφαρμόζεται για το διάλυμα. Αυτή η τυπωμένη ημερομηνία λήξης εφαρμόζεται μόνο για την κόνι πριν ανασυσταθεί σε διάλυμα από τον φαρμακοποιό σας.

2 Περιστρέψτε απαλά την φιάλη για 30 δευτερόλεπτα για να αναμίξετε το διάλυμα. Αν εμφανιστεί αφρός, αφήστε τη φιάλη ακίνητη μέχρι να εξαφανιστεί ο αφρός.	
3 Αφαιρέστε το πώμα με ειδική ασφάλεια για παιδιά πιέζοντας το πώμα προς τα κάτω και γυρίζοντάς το αριστερόστροφα.	
4 Ελέγξτε αν υπάρχει προσαρμογέας φιάλης ήδη προσαρμοσμένος στο λαιμό της φιάλης. Αν δεν είναι τοποθετημένος, επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας.	
5 Πιέστε το έμβολο κάτω μέσα στην σύριγγα σίτισης μέχρι το τέρμα για να αφαιρέσετε όλο τον αέρα από μέσα.	
6 Τοποθετήστε τη φιάλη σε επίπεδη επιφάνεια και κρατήστε την όρθια. Εισάγετε την άκρη της σύριγγας σίτισης μέσα στο άνοιγμα του προσαρμογέα της φιάλης. Σιγουρευτείτε ότι η σύριγγα σίτισης έχει τοποθετηθεί με ασφάλεια. ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ: Λόγω της πίεσης του αέρα, το έμβολο μπορεί να μετακινηθεί από μόνο του όταν μετράτε τη δόση κατά τη διάρκεια του Βήματος 7. Κρατήστε το έμβολο για να το εμποδίσετε να μετακινηθεί.	

7 Γυρίστε προσεκτικά ανάποδα τη φιάλη και σπρώξτε το έμβολο για να αφαιρέσετε την ποσότητα της δόσης σας. Με την μύτη να κοιτάζει προς τα πάνω, το πάνω άκρο του μαύρου πώματος πρέπει να ευθυγραμμίζεται με τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί. Αν μεγάλες φυσαλίδες αέρα εμφανιστούν στη σύριγγα, όπως φαίνεται στις φωτογραφίες, πιέστε το φάρμακο πάλι πίσω στη φιάλη και αφαιρέστε τη δόση σας ξανά. Συνεχίστε να το κάνετε αυτό μέχρι να μην υπάρχουν καθόλου μεγάλες φυσαλίδες αέρα. Οι μικρές φυσαλίδες αέρα είναι αποδεκτές.	 Μεγάλες φυσαλίδες αέρα Μικρές φυσαλίδες αέρα
8 Συνεχίστε να κρατάτε το έμβολο στη θέση του, γυρίστε τη φιάλη πίσω σε όρθια θέση και τοποθετήστε την σε επίπεδη επιφάνεια. Αφαιρέστε τη σύριγγα σίτισης από την φιάλη τραβώντας την απαλά ευθεία πάνω.	
9 Ελέγξτε με προσοχή ότι το πάνω άκρο του μαύρου πώματος είναι στη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί. Αν δεν είναι, επαναλάβετε τα Βήματα 6-8. Εάν χορηγείτε μέσω κατάποσης, συνεχίστε στο Βήμα 10. Εάν χορηγείτε μέσω καθετήρα σίτισης, συνεχίστε στην Παράγραφο Β.	
10 Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας σίτισης μέσα στο στόμα με την μύτη να αγγίζει το εσωτερικό μέρος του μάγουλου. Πιέστε αργά το έμβολο μέχρι το τέρμα για να χορηγήσετε την πλήρη δόση Spexotras. ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Η χορήγηση του Spexotras στο λαιμό ή το πολύ γρήγορο σπρώξιμο του εμβόλου μπορεί να προκαλέσει πνιγμό.	

11	
Ελέγξτε αν δεν υπάρχει υπόλοιπο Spexotras στη σύριγγα. Αν υπάρχει υπόλοιπο διαλύματος στη σύριγγα, χορηγήστε το. Σημείωση: αν η δόση σας είναι μεγαλύτερη από τη χωρητικότητα της σύριγγας, επαναλάβετε τη χορήγηση μέχρι να χορηγηθεί το σύνολο του όγκου.	
12	
Τοποθετήστε το πώμα πίσω στη φιάλη και γυρίστε το δεξιόστροφα για να το κλείσετε. Σιγουρευτείτε ότι το πώμα έχει τοποθετηθεί με ασφάλεια πάνω στη φιάλη. Μην αφαιρέσετε τον προσαρμογέα της φιάλης.	
13	
Καθαρίστε την σύριγγα σίτισης σύμφωνα με τις οδηγίες στην «Παράγραφο Γ» έπειτα φυλάξτε το διάλυμα και την σύριγγα σίτισης σύμφωνα με τις οδηγίες στην παράγραφο «ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ».	

ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ Β ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΕΣΩ ΚΑΘΕΤΗΡΑ ΣΙΤΙΣΗΣ	
Παρακαλείστε να ακολουθήσετε αυτή την ενότητα μόνο αν πρόκειται να χορηγήσετε το Spexotras μέσω καθετήρα σίτισης. Για να χορηγήσετε μέσω καθετήρα σίτισης, διαβάστε τις ακόλουθες πληροφορίες και έπειτα προχωρήστε στο Βήμα 1. • Το διάλυμα είναι κατάλληλο για χορήγηση μέσω καθετήρα σίτισης. • Χρησιμοποιείτε Ρινογαστρικό (NG) ή Γαστρικό (G) καθετήρα σίτισης με ελάχιστο μέγεθος French 4 gauge. • Πάντα να χρησιμοποιείτε τη σύριγγα σίτισης 20 ml που παρέχεται σε αυτή τη συσκευασία για τη χορήγηση του Spexotras. • Μπορεί να χρειαστείτε προσαρμογέα ENFIT (δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία) για να συνδέσετε τη σύριγγα σίτισης 20 ml στον καθετήρα σίτισης.	
1	Ξεπλύνετε το σωλήνα σίτισης σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή αμέσως πριν από τη χορήγηση του Spexotras.
2	Ακολουθήστε τα Βήματα 1 έως 9 στην «ΠΑΡΑΓΡΑΦΟ Α», στη συνέχεια προχωρήστε στο Βήμα 3 σε αυτήν την παράγραφο.

3	Συνδέστε τη σύριγγα σίτισης 20 ml που περιέχει Spexotras στον καθετήρα σίτισης. Μπορεί να χρειαστείτε έναν προσαρμογέα ENFIT για να συνδέσετε τη σύριγγα σίτισης στον καθετήρα σίτισης.
4	Εφαρμόστε σταθερή πίεση για να χορηγήσετε το διάλυμα μέσα στον καθετήρα σίτισης.
5	Ελέγξτε ότι δεν έχει απομείνει Spexotras στη σύριγγα σίτισης. Αν έχει απομείνει μέρος του διαλύματος στη σύριγγα σίτισης, χορηγήστε το.
6	Ξεπλύνετε τον καθετήρα σίτισης ξανά σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
7	Συνεχίστε στην ΠΑΡΑΓΡΑΦΟ Γ για τον καθαρισμό.

ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ Γ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ

Για να αποφύγετε την επαφή του Spexotras με άλλα αντικείμενα της κουζίνας, να καθαρίζετε την σύριγγα σίτισης χωριστά από άλλα αντικείμενα της κουζίνας.

Για να καθαρίσετε τη σύριγγα σίτισης:

1. Γεμίστε ένα ποτήρι με ζεστό, νερό με σαπούνι.
2. Τοποθετήστε τη σύριγγα σίτισης μέσα σε ποτήρι με ζεστό νερό με σαπούνι.
3. Τραβήξτε νερό μέσα στη σύριγγα και αδειάστε ξανά 4 με 5 φορές.
4. Διαχωρίστε το έμβολο από το σωλήνα.
5. Ξεπλύνετε το ποτήρι, το έμβολο και το σωλήνα με χλιαρό νερό της βρύσης.
6. Αφήστε το έμβολο και το σωλήνα πάνω σε στεγνή επιφάνεια για να στεγνώσουν πριν από την επόμενη χρήση.

ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΡΡΟΗΣ

Αν το Spexotras έρθει σε επαφή με το δέρμα σας, πλύνετε την περιοχή καλά με σαπούνι και νερό. Αν το Spexotras μπει στα μάτια σας, ξεπλύνετε τα μάτια σας με νερό.

Ακολουθήστε αυτά τα βήματα αν χύσετε ένα μέρος του πόσιμου διαλύματος Spexotras:

1. Φορέστε πλαστικά γάντια.
2. Απορροφήστε πλήρως το διάλυμα χρησιμοποιώντας ένα απορροφητικό υλικό, όπως χαρτοπετσέτες.
3. Τοποθετήστε το απορροφητικό υλικό σε σφραγιζόμενη πλαστική σακούλα.
4. Σκουπίστε όλες τις επιφάνειες που εκτέθηκαν στο διάλυμα με μαντηλάκι με οινόπνευμα.
5. Τοποθετήστε τη σακούλα, και τα μαντηλάκια μέσα στην ίδια πλαστική σακούλα και σφραγίστε.
6. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε την πλαστική σακούλα.
7. Πλύνετε τα χέρια σας καλά με σαπούνι και νερό.

ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ

Φυλάξτε το διάλυμα σας Spexotras και τη σύριγγα σίτισης σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φτάνουν τα παιδιά.

Αποθηκεύστε το διάλυμα σε όρθια θέση, μέσα στο κουτί που παρέχεται με το πώμα καλά κλεισμένο.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. **Μην** καταψύχετε.

Φυλάξτε την σύριγγα σίτισης στο κουτί που παρέχετε μαζί με το διάλυμα σας Spexotras.