

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spexotras 0,05 mg/ml suukaudse lahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pudel sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi koguses, mis vastab 4,7 mg trametiniibile (*trametinibum*).

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse 1 ml sisaldab 0,05 mg trametiniibi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse 1 ml sisaldab 100 mg naatriumsulfobutüülbetadeksi, 0,8 mg metüülparahüdroksübensoaati ja 1,98 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse lahuse pulber.

Valge või peaaegu valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Madalmaliigne glioom

Spexotras kombinatsioonis dabrafeniibiga on näidustatud BRAF V600E mutatsiooniga madalmaliigse glioomi (*low-grade glioma*, LGG) raviks süsteemset ravi vajavatel lastel alates 1 aasta vanusest.

Kõrgmaliigne glioom

Spexotras kombinatsioonis dabrafeniibiga on näidustatud BRAF V600E mutatsiooniga kõrgmaliigse glioomi (*high-grade glioma*, HGG) raviks vähemalt ühte eelnevat kiiritus- ja/või keemiaravi saanud lastel alates 1 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Spexotrasega tuleb alustada ja läbi viia vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

Enne Spexotrase manustamist peab olema CE-markeeringuga sihtotstarbelise *in vitro* diagnostilise (IVD) meditsiiniseadme abil kindlaks tehtud, et patsiendil on BRAF V600E mutatsioon. Kui CE-markeeringuga IVD ei ole kättesaadav, tuleb BRAF V600E hinnata alternatiivse valideeritud testi abil.

Spexotrast kasutatakse kombinatsioonis dabrafeniibi disperseeruvate tablettidega. Dabrafeniibi disperseeruvate tablettide annustamise kohta vaadata ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annustamine

Spexotrase soovitatav üks kord ööpäevas manustatav annus määratakse kehakaalu alusel (tabel 1).

Tabel 1 Kehakaalul põhinev annustamisskeem

Kehakaal*	Soovitatav annus	
	Suukaudse lahuse kogus (ml) üks kord ööpäevas	vastav trametiniibi sisaldus (mg)
8 kg	6 ml	0,30 mg
9...10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12...13 kg	9 ml	0,45 mg
14...17 kg	11 ml	0,55 mg
18...21 kg	14 ml	0,70 mg
22...25 kg	17 ml	0,85 mg
26...29 kg	18 ml	0,90 mg
30...33 kg	20 ml	1 mg
34...37 kg	23 ml	1,15 mg
38...41 kg	25 ml	1,25 mg
42...45 kg	28 ml	1,40 mg
46...50 kg	32 ml	1,60 mg
≥ 51 kg	40 ml	2 mg

*Vajadusel ümardada kehakaal lähima kg-ni.
Soovitatavat annust patsientidele kehakaaluga alla 8 kg ei ole kindlaks määratud.
Dabrafeniibi annustamisjuhised kasutamisel koos Spexotrasega: vt „Annustamine“ ja „Manustamisviis“ dabrafeniibi disperseeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõttes.

Ravi kestus

Ravi Spexotrasega peab jätkuma kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Üle 18-aastaste glioomiga patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal, seetõttu peab ravi jätkamine täiskasvanueas põhinema individuaalse patsiendi kasu ja riski suhtel, mida hindab arst.

Vahelejäädud või hilinenud annused

Kui Spexotrase annus jääb vahele, tohib selle sisse võtta ainult juhul, kui järgmise ettenähtud annuseni on aega üle 12 tunni. Kui patsient oksendab pärast Spexotrase võtmist, ei tohi lisaannust manustada ja järgmine annus tuleb võtta järgmisel ettenähtud ajal.

Annuse muutmine

Kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vaja annust vähendada, ravi katkestada või lõpetada (vt tabelid 2 ja 3).

Kui tekivad raviga seotud kõrvaltoimed, tuleb samaaegselt vähendada nii trametiniibi kui ka dabrafeniibi annust, mõlema ravimi kasutamine katkestada või lõpetada. Erandid, mille puhul on vajalik ainult ühe ravimi annuse muutmine, on toodud allpool uveiidi, RAS mutatsioon-positiivsete mitte-naha pahaloolumuliste kasvaja (põhiliselt dabrafeniibiga seotud), vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) vähenemise, võrkkesta veeni oklusiooni (*retinal vein occlusion*, RVO), võrkkesta pigmentepiteeli irdumise (*retinal pigment epithelial detachment*, RPED) ja interstitsiaalse kopsuhaiguse (*interstitial lung disease*, ILD)/pneumoniidi (põhiliselt trametiniibiga seotud) juures.

Naha pahaloolumuliste kasvaja tekkimisel ei ole annuse muutmine või ravi katkestamine soovitatav (lisateavet vaadata dabrafeniibi disperseeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest).

Tabel 2 Annuse muutmise skeem vastavalt kõrvaltoimete raskusastmele (välja arvatud pürekia)

Raskusaste (CTCAE)*	Trametiniibi annuse muutmise soovitused
1. või 2. raskusaste (talutav)	Jätkata ravi ja jälgida nagu kliiniliselt näidustatud.
2. raskusaste (talumatu) või 3. raskusaste	Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime raskusaste on 0...1 ja ravi taas alustamisel vähendada annust ühe annusetaseme võrra. Annuse vähendamise tasemed vt tabel 3.
4. raskusaste	Lõpetada ravi püsivalt või katkestada ravi, kuni raskusaste on 0...1 ja ravi taas alustamisel vähendada annust ühe annusetaseme võrra. Annuse vähendamise tasemed vt tabel 3.
* Kliiniliste kõrvaltoimete raskusastme määramise aluseks on kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid (CTCAE, <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)	

Tabelis 3 on näidatud soovitatavad annuse vähendamised kuni ligikaudu 75%-ni soovitatavast annusest (esimene annuse vähendamine) ja kuni ligikaudu 50%-ni soovitatavast annusest (teine annuse vähendamine).

Tabel 3 Soovitatavad annuse vähendamise tasemed kõrvaltoimete korral

Kehakaal	Soovitatav annus	Vähendatud annused	
	ml lahust (mg trametiniibi) (üks kord ööpäevas)	Annus peale esimest vähendamist (üks kord ööpäevas)	Annus peale teist vähendamist (üks kord ööpäevas)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9...10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12...13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14...17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18...21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22...25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26...29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30...33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34...37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38...41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42...45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46...50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥ 51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Spexotrase annuse kohandamine alla 50% soovitatavast annusest ei ole soovitatav.			

Kui kõrvaltoimed on tõhusalt kontrolli all, võib kaaluda annuse suurendamist sama sammuga nagu annust vähendati. Trametiniibi annus ei tohi ületada tabelis 1 toodud soovitatavat annust.

Annuse muutmine valitud kõrvaltoimete puhul

Pürekia

Kui patsiendi kehatemperatuur on $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tuleb ravi trametiniibi ja dabrafeniibiga katkestada. Retsidiivi korral võib ravi katkestada ka esimese pürekia sümptomi tekkimisel. Alustada tuleb palavikuvastase raviga, nagu ibuprofeen või atsetaminofeen/paratsetamool. Suukaudsete kortikosteroidide kasutamist tuleb kaaluda juhtudel, kui palavikku alandavad ravimid ei avalda piisavat toimet. Patsiente tuleb uurida infektsiooni nähtude ja sümptomite osas ning vajadusel rakendada kohalikku ravipraktikat (vt lõik 4.4). Ravi tuleb uuesti alustada juhul, kui patsiendil puuduvad sümptomid vähemalt 24 tundi kas (1) samal annusetasemel või (2) ühe annusetaseme võrra

madalamal astmel, kui palavik tuli tagasi ja/või sellega kaasnesid teised tõsised sümptomid, sealhulgas dehüdratsioon, hüpotensioon või neerupuudulikkus.

Annuse muutmise erandid (kus vähendada tuleb ainult ühe ravimi annust) valitud kõrvaltoimete puhul Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemine/vasaku vatsakese düsfunktsioon

Ravi trametiniibiga tuleb katkestada patsientidel, kellel esineb asümptomaatiline LVEF absoluutne vähenemine > 10% võrreldes ravieelsega ja väljutusfraktsioon on madalam normi alumisest piirist (*lower limit of normal*, LLN) (vt lõik 4.4). Dabrafeniibi annust ei ole vaja muuta, kui seda kasutatakse kombinatsioonis trametiniibiga. Kui LVEF taastub, võib ravi trametiniibiga alustada uuesti, kuid annust tuleb vähendada ühe annusetaseme võrra koos hoolika jälgimisega (vt lõik 4.4).

Ravi trametiniibiga tuleb alaliselt lõpetada patsientidel, kellel esineb 3. või 4. astme vasaku vatsakese düsfunktsioon või kliiniliselt oluline LVEF vähenemine, mis ei taastu 4 nädala jooksul (vt lõik 4.4).

Võrkkesta veeni oklusioon (RVO) ja võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (RPED)

Kui patsient kirjeldab trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi mis tahes ajahetkel uusi nägemishäireid, nagu vähenenud tsentraalne nägemine, ähmane nägemine või nägemise kaotus, on soovitatav kohe läbi viia oftalmoloogiline hindamine. RVO diagnoosiga patsientidel tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada. RPED diagnoosimise korral järgida allpool tabelis 4 toodud trametiniibi annuse muutmise skeemi (vt lõik 4.4). Koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust ei ole vaja RVO ega RPED diagnoosimise korral muuta.

Tabel 4 Trametiniibi annuse muutmise soovitused RPED korral

1. raskusastme RPED	Jätkata ravi koos võrkkesta kontrolliga kord kuus kuni paranemiseni. Kui RPED süveneb, järgida alltoodud juhiseid ja katkestada trametiniibi kasutamine kuni 3 nädalaks.
2. või 3. raskusastme RPED	Katkestada ravi trametiniibiga kuni 3 nädalaks.
2. või 3. raskusastme RPED, mis paraneb raskusastmeni 0 või 1 3 nädala jooksul	Alustada uuesti ravi trametiniibi väiksema annusega (vt tabel 3) või lõpetada trametiniibi kasutamine patsientidel, kes on kõige madalamal annusetasemel.
2. või 3. raskusastme RPED, mis ei parane vähemalt 1. raskusastmeni 3 nädala jooksul	Lõpetada püsivalt ravi trametiniibiga.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)/pneumoniit

Ravi trametiniibiga tuleb katkestadaILD või pneumoniidi kahtluse korral, kaasa arvatud patsientidel, kellel esinevad uued või progresseeruvad pulmonaalsed sümptomid ja leiud, sh köha, hingeldus, hüpoksia, pleuraefusioon või infiltraadid ja kellel on kliinilised uuringud pooleli. Patsientidel, kellel diagnoositakse raviga seotud ILD või pneumoniit, tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada. ILD või pneumoniidi korral ei ole vaja muuta koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust.

Uveiit

Uveiidi korral ei ole vaja annust muuta juhul, kui efektiivne paikne ravi hoiab silmapõletiku kontrolli all. Kui uveiit ei allu paiksele silmaravile, tuleb dabrafeniibi kasutamine katkestada kuni silmapõletiku taandumiseni ning seejärel alustada uuesti dabrafeniibi kasutamist ühe annusetaseme võrra vähendatud annusega. Trametiniibi annust ei ole vaja muuta, kui seda kasutatakse kombinatsioonis dabrafeniibiga (vt lõik 4.4).

RAS mutatsioon-positiivsed mitte-naha pahaloolumulised kasvaja

RAS mutatsiooniga mitte-naha pahaloolumulise kasvajaga patsientidel peab enne dabrafeniibiga ravi jätkamist kaaluma sellega kaasnevaid riske ja kasu. Trametiniibi annust ei ole vaja muuta, kui seda kasutatakse kombinatsioonis dabrafeniibiga (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Olemasolevad kliinilise farmakoloogia uuringu andmed näitavad mõõduka kuni raske maksakahjustuse piiratud mõju trametiniibi ekspositsioonile (vt lõik 5.2). Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel peab trametiniibi kasutama ettevaatusega.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustuse korral ei ole vaja annust muuta. Raske neerukahjustusega patsientide kohta trametiniibi kasutamise andmed puuduvad; seetõttu võimalikku annuse kohandamise vajadust ei ole võimalik kindlaks teha (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel peab trametiniibi kasutama ettevaatusega.

Lapsed

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 1 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Uuringutes noorloomadega on ilmnunud trametiniibi toimed, mida ei täheldatud täiskasvanud loomadel (vt lõik 5.3). Lastelt saadud pikemaajalisi ohutusandmeid on praegu piiratud hulgal.

Manustamisviis

Spexotras on suukaudseks kasutamiseks.

Apteeker peab Spexotrase pulbrist suukaudse lahuse valmistama enne selle väljastamist. On soovitatav, et tervishoiutöötaja arutaks enne esimese annuse manustamist patsiendi või hooldajaga, kuidas suukaudse lahuse määratud ööpäevast annust manustada.

Spexotrast peab võtma ilma toiduta, vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki (vt lõik 5.2). Kui patsient ei ole võimeline taluma söömata olekut, võib talle vajaduse korral anda rinnapiima ja/või piimasegu.

Spexotrase annus soovitatakse võtta iga päev samal kellaajal, kasutades kaasasolevat korduvkasutatavat suusüstalt. Spexotrase üks kord ööpäevas manustatav annus tuleb võtta iga päev samal ajal koos kas hommikuse või õhtuse dabrafeniibi annusega.

Kui patsient ei ole võimeline neelama ja talle on paigaldatud nasogastraalsond, võib Spexotrase suukaudset lahust manustada sondi kaudu.

Valmistamisjuhised on toodud lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Spexotras on mõeldud kasutamiseks koos dabrafeniibi disperseeruvate tablettidega, kuna dabrafeniibi monoterapia ja trametiniibi monoterapia toime kohta BRAF V600 mutatsioon-positiivse glioomiga patsientidel on andmeid piiratud hulgal. Enne ravi alustamist tuleb tutvuda dabrafeniibi disperseeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõttega. Lisateabe saamiseks dabrafeniibivaviga seotud hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta tutvuge palun dabrafeniibi disperseeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõttega.

BRAF V600E testimine

Trametiniibi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis dabrafeniibiga ei ole hinnatud patsientidel, kelle glioomil puudub BRAF V600E mutatsioon.

Uued pahaloomulised kasvaja

Trametiiniibi ja dabrafeniibi kombineeritud kasutamisel võivad tekkida uued (naha ja mitte-naha) pahaloomulised kasvaja.

Naha pahaloomulised kasvaja

Trametiiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud täiskasvanutel on täheldatud naha pahaloomuliste kasvaja, näiteks naha lamerakk-kartsinoomi (sh keratoakantoomi) ja uue esmase melanoomi teket (vt lõik 4.8). Enne trametiiniibiga ravi alustamist, ravi ajal igakuiselt ja kuni kuus kuud pärast ravi on soovitatav teha naha uuring. Jälgimine peab jätkuma 6 kuud pärast trametiiniibi ärajätmist või kuni mõne muu antineoplastilise ravi alustamiseni.

Kahtlased nahakolded tuleb naha ekstsisiooni teel eemaldada ja ravi ei ole vaja muuta. Patsiente tuleb juhendada, et nad teavitaksid uute nahakollete tekkest otsekohe oma arsti.

Mitte-naha pahaloomulised kasvaja

Toimemehhanismi põhjal võib dabrafeniib suurendada mitte-naha pahaloomuliste kasvaja tekkeriski RAS mutatsioonide olemasolu korral. Palun tutvuge dabrafeniibi dispergeeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõttega (lõik 4.4). RAS mutatsioon-positiivsete pahaloomuliste kasvaja korral ei ole vaja muuta koos dabrafeniibiga manustatava trametiiniibi annust.

Verejooks

Trametiiniibi kombinatsioonis dabrafeniibiga saavatel täiskasvanud patsientidel ja lastel on teatatud verejooksu juhtudest (vt lõik 4.8). Suuri verejookse ja surmaga lõppenud verejookse on esinenud trametiiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooni saavatel täiskasvanud patsientidel. Verejooksu tekkevõimalus madala trombotsüütide arvuga ($< 75\,000/\text{mm}^3$) patsientidel ei ole kindlaks tehtud, sest neid patsiente ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse. Verejooksuohu võib suureneda antitrombootilise või antikoagulantravi samaaegsel kasutamisel. Verejooksu tekkimisel tuleb patsiente ravida vastavalt kliinilisele näidustusele.

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemine/vasaku vatsakese düsfunktsioon

Trametiiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi kasutamisel on nii täiskasvanutel kui lastel teatatud LVEF vähenemisest (vt lõik 4.8). Laste kliinilistes uuringutes oli LVEF vähenemise esmakordse esinemiseni kulunud aja mediaan ligi üks kuu. Täiskasvanute kliinilistes uuringutes oli vasaku vatsakese düsfunktsiooni, südamepuudulikkuse ja LVEF vähenemise esmakordse esinemiseni kulunud aja mediaan vahemikus 2 kuni 5 kuud.

Vasaku vatsakese funktsiooni langusega patsientidel tuleb trametiiniibi kasutada ettevaatlikult. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli vasaku vatsakese düsfunktsioon, NYHA (New Yorgi Südameassotsiatsiooni) II, III või IV klassi südamepuudulikkus, viimase 6 kuu jooksul esinenud äge koronaarsündroom, kliiniliselt olulised ravile halvasti alluvad südame rütmihäired ja ravile halvasti alluv hüpertensioon; seetõttu on ravimi ohutus nendel patsientidel teadmata. Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni tuleb hinnata kõikidel patsientidel enne trametiiniibiga ravi alustamist, üks kuu pärast ravi algust ja edasi ligikaudu 3-kuuliste intervallide järel kogu ravi jooksul (annuse muutmine vt lõik 4.2).

Trametiiniibi koos dabrafeniibiga saavatel patsientidel on aeg-ajalt teatatud müokardiidiga kaasnevast ägedast ja tõsisest vasaku vatsakese düsfunktsioonist. Ravi lõpetamisel toimus täielik taastumine. Arstid peavad olema tähelepanelikud müokardiidi tekkimise suhtes, kui patsiendil ilmnevad uued või süvenevad varasemad kardiaalsed nähud või sümptomid.

Pürektsia

Täiskasvanute ja laste kliinilistes uuringutes on trametiiniibi kasutamisel kirjeldatud palavikku (vt

lõik 4.8). Pürektsia esinemissagedus ja raskus on suuremad kombinatsioonravi puhul (vt dabrafeniibi disperseeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4). Trametiniibi koos dabrafeniibiga saavatel patsientidel võivad pürektsiaga kaasneda tugevad külmavärinad, dehüdratsioon ja hüpotensioon, mis mõningatel juhtudel võivad viia ägeda neerupuudulikkuse tekkeni. Trametiniibi kombinatsioonis dabrafeniibiga saanud lastel oli pürektsia esmakordse esinemiseni kulunud aja mediaan 1,5 kuud.

Ravi trametiniibi ja dabrafeniibiga tuleb katkestada, kui patsiendi kehatemperatuur on $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (vt lõik 5.1). Retsidiivi korral võib ravi katkestada ka esimese pürektsia sümptomi tekkimisel. Alustada tuleb palavikuvastase raviga, nagu ibuprofeen või atsetaminofeen/paratsetamool. Suukaudsete kortikosteroidide kasutamist tuleb kaaluda juhtudel, kui palavikku alandavad ravimid ei avalda piisavat toimet. Patsiente tuleb uurida infektsiooni nähtude ja sümptomite osas. Ravi võib taas alustada palaviku möödumisel. Kui palavikuga kaasnevad tõsised nähud ja sümptomid, tuleb pärast palaviku möödumist ravi taas alustada vähendatud annusega ja vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.2).

Vererõhu muutused

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel on teatatud nii hüpertensioonist kui ka hüpotensioonist (vt lõik 4.8). Vererõhku tuleb mõõta raviselgelt ja jälgida ravi jooksul ning vajadusel kasutada hüpertensiooni kontrolli all hoidmiseks standardravi.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)/pneumoniit

III faasi uuringus täiskasvanud patsientidel tekkis ILD või pneumoniit 2,4%-l (5/211) trametiniibi monoterapiat saanud patsientidest; kõik viis patsienti vajasis haiglaravi. ILD või pneumoniidi esimese ilminguni kulunud aja mediaan oli 160 päeva (vahemik: 60...172 päeva). Kahes uuringus trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi saanud patsientidel tekkis pneumoniit või ILD 1%-l patsientidest (vt lõik 4.8).

ILD või pneumoniidi kahtluse korral peab katkestama trametiniibi kasutamise, kaasa arvatud patsientidel, kellel esinevad uued või progresseeruvad pulmonaalsed sümptomid ja leiud, sh köha, düspnoe, hüpoksia, pleuraefusioon või infiltraadid, ja kellel on kliinilised uuringud pooleli. Patsientidel, kellel diagnoositakse raviga seotud ILD või pneumoniit, tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2). Ravi võib jätkata sama dabrafeniibi annusega.

Nägemishäired

Trametiniibi kasutamisel võib esineda nägemiskahjustusi, sealhulgas RPED ja RVO, mis võivad avalduda alles mõne kuu möödudes. Trametiniibi täiskasvanute kliinilistes uuringutes on kirjeldatud selliseid sümptomeid nagu ähmane nägemine, nägemisteravuse langus ja muud nägemishäired. Kliinilistes uuringutes on teatatud ka uveidi ja iridotsükliidi esinemisest täiskasvanutel ja lastel, kes said trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi.

Trametiniibi ei soovitata kasutada RVO anamneesiga patsientidel. Trametiniibi ohutust RVO riskiteguritega (sh ravile halvasti alluv glaukoom või okulaarne hüpertensioon, ravile halvasti alluv hüpertensioon, ravile halvasti alluv melliiitdiabeet või anamneesis hüperviskoossuse või hüperkoagulatsiooni sündroom) patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Kui patsient kirjeldab mis tahes hetkel ravi ajal trametiniibiga uusi nägemishäireid, nagu vähenenud tsentraalne nägemine, ähmane nägemine või nägemise kaotus, on soovitatav kohe läbi viia oftalmoloogiline hindamine. RPED diagnoosimise korral tuleb järgida tabelis 4 toodud annuse muutmise skeemi (vt lõik 4.2); uveidi diagnoosimise korral lugeda dabrafeniibi disperseeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet (lõik 4.4). RVO diagnoosiga patsientidel tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada.

RVO või RPED diagnoosimisel ei ole vaja koos trametiniibiga kasutatava dabrafeniibi annust muuta. Uveidi diagnoosimisel ei ole vaja koos dabrafeniibiga kasutatava trametiniibi annust muuta.

Lööve

Löövet on täheldatud 49%-l lastest, kes osalesid trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8). Enamik neist olid 1. või 2. raskusastme juhud ning nende tõttu ei olnud vaja ravi katkestada ega annust vähendada.

Rasked naha kõrvaltoimed

Trametiniibi/dabrafeniibi kombinatsioonravi saavatel täiskasvanud patsientidel on teatatud rasketest naha kõrvaltoime juhtudest (*severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), mis võivad olla eluohtlikud või surmlõppega. Enne ravi alustamist tuleb patsiente nähtude ja sümptomite osas nõustada ja nahareaktsioone hoolikalt jälgida. SCARile viitavate nähtude ja sümptomite ilmnedes tuleb ravi katkestada.

Rabdomüolüüs

Trametiniibi saavatel täiskasvanud patsientidel on kirjeldatud rabdomüolüüsi teket. Mõningatel juhtudel said patsiendid ravi trametiniibiga jätkata. Raskematel juhtudel osutus vajalikuks haiglaravi, ravi katkestamine või püsiv lõpetamine. Rabdomüolüüsi nähtude või sümptomite tekkimisel on vajalik asjakohane kliiniline hindamine ja ravi vastavalt vajadusele.

Pankreatiit

Kliinilistes uuringutes trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud täiskasvanutel ja lastel on teatatud pankreatiidi tekkest (vt lõik 4.8). Ebaselge põhjusega kõhuvalu tuleb koheselt uurida ning määrata seerumi amülaasi- ja lipaasisisaldust. Kui ravi alustatakse uuesti pärast pankreatiidi episoodi, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkus on tuvastatud $\leq 1\%$ -l trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud täiskasvanud patsientidest. Täiskasvanud patsientidel täheldatud juhtudega kaasnesid üldjuhul palavik ja dehüdratsioon ning need allusid hästi ravi katkestamisele ja üldtoetavatele meetmetele. Täiskasvanud patsientidel on kirjeldatud ka granulomatoosset nefriiti. Patsientidel tuleb ravi ajal rutiinselt jälgida seerumi kreatiniinisaldust. Kui kreatiniinisaldus suureneb, võib olla kliiniliselt näidustatud ravi katkestamine. Trametiniibi kasutamist ei ole uuritud neerupuudulikkusega (määratletud kui seerumi kreatiniinisaldus $> 1,5 \times$ kõrgem normi ülemisest piirist) patsientidel, mistõttu nende patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Maksa kõrvaltoimed

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes on nii täiskasvanutel kui lastel teatatud maksa kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8). Patsientidel on soovitatav kontrollida maksafunktsiooni iga nelja nädala järel 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist. Seejärel võib maksafunktsiooni kontrolli jätkata vastavalt kliinilisele vajadusele.

Maksakahjustus

Kuna trametiniibi põhilised eliminatsiooni teed on metabolism ja eritumine sapiga, peab mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele trametiniibi manustama ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Süvaveenide tromboos/kopsuarteri trombemboolia

Tekkida võib kopsuarteri trombemboolia või süvaveenide tromboos. Patsiendid, kellel tekivad kopsuarteri trombemboolia või süvaveenide tromboosi sümptomid, nagu hingeldus, rindkerevalu või käe või jala turse, vajavad kohest arstiabi. Eluohtliku kopsuarteri trombemboolia tekkimisel tuleb ravi püsivalt lõpetada.

Seedetrakti häired

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud lastel on teatatud koliidi ja enterokoliidi tekkest (vt lõik 4.8). Täiskasvanud patsientidel on teatatud koliidist ja seedetrakti perforatsioonidest, sealhulgas surmlõppega juhtudest. Trametiniibi tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb seedetrakti perforatsiooni risk, sealhulgas anamneesis divertikuliit, metastaasid seedetraktis ning kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt suurendavad seedetrakti perforatsiooni riski.

Sarkoidoos

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud täiskasvanud patsientidel on teatatud sarkoidoosi juhtudest, mis enamasti hõlmab nahka, kopse, silmi ja lümfisõlmi. Enamikul juhtudest jätkati ravi trametiniibi ja dabrafeniibiga. Sarkoidoosi diagnoosi korral tuleb kaalutleda asjakohast ravi.

Rasestumisvõimelised naised/fertiilsus meestel

Enne ravi alustamist rasestumisvõimelistel naistel tuleb neid nõustada efektiivsete rasestumisvastaste meetodite kasutamise osas. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal ja 16 nädala jooksul pärast viimast Spexotrase annust. Trametiniibi koos dabrafeniibiga kasutavaid meessoost patsiente tuleb teavitada spermatogeneesi häirete võimalikust tekkeriskist, mis võivad olla pöördumatud (vt lõik 4.6).

Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos

Turuletulekujärgselt on trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud täiskasvanud patsientidel täheldatud hemofagotsüütilist lümfohistiotsütoosi (HLH). Trametiniibi manustamisel koos dabrafeniibiga tuleb olla ettevaatlik. Kui HLH leiab kinnitust, tuleb trametiniibi ja dabrafeniibi manustamine lõpetada ja alustada HLH ravi.

Tuumori lüüsi sündroom

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel on täheldatud tuumori lüüsi sündroomi esinemist, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Tuumori lüüsi sündroomi riskifaktoriteks on suur kasvajakoomus, kaasuv krooniline neerupuudulikkus, oliguuria, dehüdratsioon, hüpotensioon ja happeline uriin. Tuumori lüüsi sündroomi riskifaktoritega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja kaaluda profülaktilist hüdratsiooni. Tuumori lüüsi sündroomi tuleb vastavalt kliinilistele näidustustele kohe ravida.

Abiained

Naatriumsulfobutüülbetadeks

Spexotrase suukaudne lahus sisaldab tsüklodekstriini naatriumsulfobutüülbetadeksi (100 mg/ml). Tsüklodekstriinid on abiained, mis võivad mõjutada toimeaine ja teiste ravimite omadusi. Loomadel läbiviidud prekliinilistes uuringutes, milles tsüklodekstriin manustati veenisiseselt, täheldati nefro- ja ototoksilist toimet. Tsüklodekstriinide ohutust on võetud arvesse ravimi väljatöötamisel ja ohutuse hindamisel. Tsüklodekstriinide toime kohta < 2-aastastel lastel on saadaval piiratud hulk ohutusandmeid.

Metüülparahüdroksübensoaat

Ravim sisaldab metüülparahüdroksübensoati, mis võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

Naatrium

Ravim sisaldab 1,98 mg naatriumi Spexotrase suukaudse lahuse ühes ml-s, mis on võrdne 4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevase kogusest täiskasvanutel trametiniibi maksimaalse ööpäevase annuse 2 mg (40 ml) kasutamisel, s.o 2 g.

Kaalium

Ravim sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) maksimaalses ööpäevases annuses, see tähendab põhiliselt „kaaliumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Teiste ravimite toime trametiniibile

Kuna trametiniib metaboliseerub peamiselt hüdroolüütiliste ensüümide (nt karboksüülesterasid) vahendusel toimuva deatsetüülimise teel, ei mõjuta teised ravimid suure tõenäosusega trametiniibi farmakokineetikat metaboolsete koostoimete kaudu (vt lõik 5.2). Ravimite koostoimeid nende hüdroolüütiliste ensüümide kaudu ei saa välistada ja need võivad mõjutada trametiniibi ekspositsiooni.

Trametiniib on väljavoolu transporter P-gp substraat *in vitro*. Välistada ei saa, et maksa P-gp inhibeerimisel võib trametiniibi plasmakontsentratsioon suureneeda, seetõttu on vajalik ettevaatus, kui trametiniibiga samaaegselt kasutatakse ravimeid, mis on tugevad P-gp inhibiitorid (nt verapamiil, tsüklosporiin, ritonaviir, kinidiin, itrakonasool).

Trametiniibi toime teistele ravimitele

In vitro ja *in vivo* andmete põhjal ei mõjuta trametiniib tõenäoliselt olulisel määral teiste ravimite farmakokineetikat koostoimete kaudu CYP ensüümide või transporteritega (vt lõik 5.2). Trametiniib võib põhjustada BCRP substraatide (nt pitavastatiini) mööduvat inhibeerimist sooles, mida aitab vähendada nende ainete ja trametiniibi hajutatud manustamine (2-tunnise vahega).

Kliiniliste andmete põhjal ei kao hormonaalsete kontratseptiivide toime, kui neid manustatakse samaaegselt trametiniibiga (vt lõik 5.2). Kuid dabrafeniibi kasutamisel võib väheneda hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsus.

Abiaine naatriumsulfobutüülbetadeksi toime teistele madala biosaadavuse ja kitsa terapeutilise vahemikuga suukaudsetele ravimitele

Trametiniibi suukaudne lahus sisaldab 100 mg/ml naatriumsulfobutüülbetadeksi, mis võib mõjutada teiste suukaudsete ravimite lahustuvust ja biosaadavust. Trametiniibi suukaudse lahuse manustamisel koos madala biosaadavuse ja kitsa terapeutilise vahemikuga suukaudsete ravimitega (nt imipramiin, desipramiin) tuleb olla ettevaatlik.

Dabrafeniibi koostoimete kohta vaadata teavet ka dabrafeniibi dispergeeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudest 4.4 ja 4.5.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal trametiniibiga ja 16 nädala jooksul pärast ravi lõppu.

Trametiniibi/dabrafeniibi kombinatsioonravi ajal võib dabrafeniibi kasutamise tõttu väheneda suukaudsete või ükskõik milliste süsteemsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsus ning seetõttu tuleb kasutada tõhusat alternatiivset rasestumisvastast meetodit, näiteks barjäärimeetodit. Lisateavet lugeda dabrafeniibi dispergeeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Rasedus

Trametiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Trametiniibi tohib rasedale manustada vaid juhul, kui potentsiaalne kasu emale ületab võimalikud riskid lootele. Kui trametiniibi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub trametiniibi kasutamise ajal, tuleb teda teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas trametiniib eritub rinnapiima. Ei saa välistada riski rinnapiimatoidul lapsele. Trametiniibi ei tohi manustada imetamise ajal. Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmise või ravi trametiniibiga, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Trametiniibi kohta inimestelt saadud andmed puuduvad. Loomadel ei ole fertiilsusuuringuid teostatud, kuid täheldatud on toimeid naisreproduktiivorganitele (vt lõik 5.3). Trametiniib võib kahjustada inimeste fertiilsust.

Mehed, kes saavad trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi

Loomadel on täheldatud dabrafeniibi kasutamisel toimet spermatogeneesile. Meespatsiente, kes kasutavad trametiniibi kombinatsioonis dabrafeniibiga, tuleb teavitada võimalikest spermatogeneesi häiretest, mis võivad olla pöördumatud. Lisateavet lugeda dabrafeniibi dispergeeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Trametiniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui hinnatakse patsiendi võimet sooritada otsustusvõimet, mootorseid või kognitiivseid oskusi nõudvaid tegevusi, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja trametiniibi kõrvaltoimete profiili. Patsiendid peavad olema teadlikud, et väsimus, pearinglus ja silmaprobleemid võivad neid tegevusi mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud laste kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed (teatamissagedus $\geq 20\%$) järgmised: püreeksia (70%), lööve (49%), peavalu (47%), oksendamine (40%), väsimus (36%), naha kuivus (35%), kõhulahtisus (34%), verejooks (34%), iiveldus (29%), aknetaoline dermatiit (29%), kõhuvalu (28%), neutropeenia (26%), köha (24%) ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine (22%). Kõige sagedamini teatatud rasked (3./4. raskusaste) kõrvaltoimed olid: neutropeenia (15%), püreeksia (11%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (6%) ja kehakaalu tõus (5%). Pikaajalisi andmeid kasvu ja luustiku arengu kohta lastel on praegu piiratud hulgal (vt lõik 5.3).

Ohutusprofiil lastel oli suurel määral kooskõlas täiskasvanud patsientidel eelnevalt tuvastatud ohutusprofiiliga. Järgmistest täiendavatest kõrvaltoimetest on seni teatatud ainult trametiniibi tablettide ja dabrafeniibi kapslitega ravitud täiskasvanud patsientidel: naha lamerakk-kartsinoom, seborröaeratoos, perifeerne neuropaatia (sh sensoorne ja motoorne neuropaatia), lümfödeem, suukuivus, aktiinkeratoos, neerupuudulikkus (sage), melanoom, nahanäsad, sarkoidoos, korioretinopaatia, pneumoniit, äge neerupuudulikkus, nefriit, südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon, interstitsiaalne kopsuhaigus, rabdomüolüüs (aeg-ajalt), seedetrakti perforatsioon,

hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos (harv), tuumori lüüsi sündroom, müokardiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (esinemissagedus teadmata).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Trametiniib ja dabrafeniibi kombinatsiooni ohutust on hinnatud 171 last hõlmavas ühendatud ohutuspopulatsioonis kahe uuringu lõikes, kus osalesid BRAF V600 mutatsiooniga kaugelarenenud soliidtuumoritega patsiendid. Neli (2,3%) patsienti olid uuringuga liitudes vanuses 1 kuni < 2 aastat, 39 (22,8%) patsienti vanuses 2 kuni < 6 aastat, 54 (31,6%) patsienti vanuses 6 kuni < 12 aastat ja 74 (43,3%) patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat. Keskmise ravi kestus oli 2,3 aastat.

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed (tabel 5) MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni < $1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < $1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni < $1/1000$), väga harv (< $1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5 Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooni kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Paronühhia, nasofarüingit ^{*1}
Sage	Kuseteede infektsioon, tselluliit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Väga sage	Naha papilloom
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Neutropeenia ^{*2} , aneemia, leukopeenia [*]
Sage	Trombotsütopeenia [*]
Immuunsüsteemi häired	
Sage	Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Dehüdratsioon, söögiisu vähenemine
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu, pearinglus ^{*3}
Silma kahjustused	
Sage	Ähmane nägemine, nägemishäired, uveit ^{*4}
Aeg-ajalt	Võrkkesta irdumine, periorbitaalne turse
Südame häired	
Sage	Vähenenud väljutusfraktsioon, bradükardia [*]
Aeg-ajalt	Atrioventrikulaarne blokaad ⁵
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Verejooks ^{*6}
Sage	Hüpertensioon, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Köha [*]
Sage	Hingeldus
Seedetrakti häired	
Väga sage	Kõhuvalu [*] , kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
Sage	Pankreatiit, stomatiit
Aeg-ajalt	Koliit [*]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Aknetoiline dermatiit ^{*7} , naha kuivus ^{*8} , sügelus, lööve ^{*9} , erüteem
Sage	Generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit ^{*10} , alopeetsia, palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom, follikuliit, nahakahjustus, pannikuliit, hüperkeratoos, valgustundlikkus ^{*11}
Aeg-ajalt	Äge febriline neutrofiilne dermatoos, nahafissuurid, öine higistamine, hüperhidroos

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Liigesevalu, jäsemevalu
Sage	Lihasevalu*, lihasspasmid* ¹²
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Püreesia*, väsimus* ¹³ , kehakaalu tõus
Sage	Limaskestapõletik, näo turse*, külmavärinad, perifeersed tursed, gripitaoline haigus
Uuringud	
Väga sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine* ¹⁴
Sage	Hüponatreemia, hüpfosfateemia, hüperglükeemia, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
*Tähistab kliiniliselt sarnaseks loetud kahe või enama MedDRA eelistermini ühendterminit. ¹ nasofarüingiit sisaldab farüingiiti ² neutropeenia sisaldab neutrofiilide arvu vähenemist ja febrilset neutropeeniat ³ peeringlus sisaldab vertiigot ⁴ uveiti sisaldab iridotsükliiti ⁵ atrioventrikulaarne blokaad, sealhulgas atrioventrikulaarne blokaad I aste ⁶ verejooks sisaldab ninaverejooksu, hematuuriat, kontusiooni, hematoomi, rahvusvahelise normitud suhte suurenemist, pära-verejooksu, kateetrikoha verejooksu, ajuverejooksu, ekhümoosi, ekstraduraalset hematoomi, seedetrakti verejooksu, veriroed, petehhiaid, protseduurijärgset verejooksu, pärasooleverejooksu, erütrotsüütide arvu vähenemist, seedetrakti ülaosa verejooksu, emakaverejooksu, tugevat menstruaalverejooksu ja purpurat ⁷ aknetaoline dermatiit sisaldab aknet ja pustulooset aknet ⁸ naha kuivus sisaldab kseroosi ja kserodermat ⁹ lööve sisaldab makulopapulooset löövet, pustulooset löövet, erütematooset löövet, papulooset löövet, makulooset löövet ¹⁰ generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit sisaldab naha eksfoliatsiooni ja eksfoliatiivset dermatiiti ¹¹ valgustundlikkus hõlmab valgustundlikkusreaktsiooni ja päikesepõletust ¹² lihasspasmid sisaldavad lihaste ja luustiku jäikust ¹³ väsimus sisaldab üldist halba enesetunnet ja asteeniat ¹⁴ transaminaaside aktiivsuse suurenemine sisaldab aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemist,alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemist ja hüpertransaminaseemiat	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kehakaalu tõus

Kehakaalu tõusust on teatatud ainult lastel. Sellest teatati kõrvaltoimena 16%-l lastest, sealhulgas 3. raskusastme juhtudest 5%-l patsientidest ja ravi katkestamise määrast 0,6% patsientidest. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooni saanud lastel teatatud kehakaalu tõusu esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan oli 3,5 kuud. Kehakaalu tõusu algtasemelt ≥ 2 KMI (kehamassiindeksi) jaotuse võrra protsentiilides vanuse järgi täheldati 36%-l patsientidest.

Verejooks

Verejookse täheldati 34%-l lastest, sealhulgas 3. raskusastme juhte 1,2%-l patsientidest. Kõige sagedasemast verejooksust (nina-verejooks) teatati 18%-l lastest. Verejooksude esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan lastel oli 2,6 kuud. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi saavatel täiskasvanud patsientidel esines verejookse, sealhulgas suuri verejookse ja surmaga lõppenud verejookse.

Verejooksuohu võib suurenedada antitrombootilise või antikoagulantravi samaaegsel kasutamisel. Verejooksu tekkimisel tuleb patsiente ravida vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.4).

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemine/vasaku vatsakese düsfunktsioon

LVEF vähenemisest on teatatud 5,3%-l lastest, nende seas 3. raskusastme juhtudest < 1%-l patsientidest. LVEF vähenemise esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan oli ligi üks kuu. Kliinilistes uuringutes täiskasvanud patsientidel oli mediaanne aeg vasaku vatsakese düsfunktsiooni ja LVEF vähenemise esmase tekkimiseni vahemikus 2 kuni 5 kuud.

Trametiniibi kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli LVEF madalam raviastmest kehtivast normi alumisest piirist. Vasaku vatsakese funktsiooni langust põhjustavate seisunditega patsientidel tuleb trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi kasutada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Pürekсия

Kliinilistes uuringutes on pürekсия kirjeldatud trametiniibi kasutamisel monoterapijana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga, kuid pürekсия esinemissagedus ja raskus on suuremad kombinatsioonravi puhul (vt lõik 4.4). Pürekсияst teatati 70%-l lastest, sealhulgas 3. raskusastme juhtudest 11%-l patsientidest. Palun lugege dabrafeniibi dispergeeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

Maksa kõrvaltoimed

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi täiskasvanute ja laste kliinilistes uuringutes on teatatud maksa kõrvaltoimetest. Laste ohutuspopulatsioonis oli ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemine väga sage, vastavalt teatati 13%-l ja 16%-l patsientidest (vt lõik 4.4). Täiskasvanud patsientidel olid ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemine kõige sagedamini esinenud maksa kõrvaltoimed, millest enamik olid kas 1. või 2. raskusastme juhud. Trametiniibi monoterapija puhul tekkis üle 90% nimetatud maksa kõrvaltoimetest esimese 6 ravikuu jooksul. Maksa kõrvaltoimed avastati kliinilistes uuringutes iga nelja nädala järel toimunud kontrolli käigus. Trametiniibi saavatel patsientidel on soovitatav kontrollida maksafunktsiooni iga nelja nädala järel 6 kuu jooksul. Seejärel võib maksafunktsiooni kontrolli jätkata vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõik 4.4).

Vererõhu muutused

Hüpertensioonist teatati 2,3%-l lastest, nende seas 3. raskusastme juhtudest 1,2%-l patsientidest. Hüpertensiooni esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan lastel oli 5,4 kuud.

Hüpotensioonist teatati 4,1%-l lastest, nende seas ≥ 3 . raskusastme juhtudest 2,3%-l patsientidest. Hüpotensiooni esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan lastel oli 2,2 kuud.

Vererõhku tuleb mõõta ravieelselt ja jälgida ravi ajal ning vajadusel rakendada hüpertensiooni ohjamiseks standardravi (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)/pneumoniit

Trametiniibiga ravi saavatel patsientidel võib tekkida ILD või pneumoniit. ILD või pneumoniidi kahtluse korral tuleb katkestada trametiniibi kasutamine, kaasa arvatud patsientidel, kellel esinevad uued või progresseeruvad pulmonaalsed sümptomid ja leiud, sh köha, düspnoe, hüpoksia, pleuraefusioon või infiltraadid, kuni on teostatud kliinilised uuringud. Patsientidel, kellel diagnoositakse raviga seotud ILD või pneumoniit, tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Nägemishäired

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud lastel on teatatud silmakahjustustest, sh uveiidiist 3,5%-l ja iridotsükliidist 1,8%-l. 3. raskusastme uveiiti esines < 1%-l lastest. Võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (RPED) tekkis 1,8%-l lastest. Trametiniibi kasutamisel täiskasvanud patsientidel on samuti täheldatud nägemiskahjustusi (sh RPED ja RVO). Trametiniibi täiskasvanute kliinilistes uuringutes on kirjeldatud selliseid sümptomeid, nagu ähmane nägemine, nägemisteravuse langus ja muud nägemishäired (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lõõve

Lõövet on täheldatud 49%-l lastest trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi uuringute ühendatud ohutuspopulatsioonis. Enamik neist olid 1. või 2. raskusastme juhud ning nende tõttu ei olnud vaja ravi katkestada ega annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Rabdomüolüüs

Trametiniibi kasutavatel täiskasvanud patsientidel on kirjeldatud rabdomüolüüsi teket. Rabdomüolüüsi nähtude või sümptomite tekkimisel on vajalik asjakohane kliiniline hindamine ja ravi vastavalt näidustusele (vt lõik 4.4).

Pankreatiit

Pankreatiidist teatati 1,2%-l lastest, nende seas 3. raskusastme juhtudest < 1%-l. Ebaselge põhjusega kõhuvalu tuleb koheselt uurida ning määrata seerumi amülaasi- ja lipaasisaldust. Kui ravi alustatakse uuesti pärast pankreatiidi episoodi, tuleb patsiente hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Neerupuudulikkus

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooni kasutamisel on teatatud neerupuudulikkusest. Pürektsiaga seotud prerenaalsest asoteemiast või granulomatoosest nefriidist tingitud neerupuudulikkust esines täiskasvanud patsientidel aeg-ajalt; samas ei ole trametiniibi kasutamist uuritud neerupuudulikkusega (määratletud kui kreatiniinisaldus > 1,5 x kõrgem normi ülemisest piirist) patsientidel. Nende patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud ägedaid üleannustamise sümptomeid lastel, kes said trametiniibi ravi kombinatsioonis dabrafeniibiga. Järgepidev trametiniibi üleannustamine võib tekitada löövet, LVEF-i vähenemist või võrkkesta kahjustusi. Üleannustamise korral spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb kasutada toetavat ravi, millega vajadusel kaasneb vastav jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, mitogeen-aktiveeritud proteiini kinaasi (mek) inhibiitorid, ATC-kood: L01EE01

Toimemehhanism

Trametiniib on mitogeen-aktiveeritud ekstratsellulaarse signaali reguleeritud kinaas 1 (MEK1) ja MEK2 aktivatsiooni ja kinaasi aktiivsuse pöörduva toimega väga selektiivne allosteeriline inhibiitor. MEK valgud on ekstratsellulaarse signaaliga aktiveeritava kinaasi (ERK) raja komponendid. Inimestel esinevate vähkide puhul see rada sageli aktiveeritakse BRAF muteerunud vormide poolt, mis aktiveerib MEK-i. Trametiniib inhibeerib MEK-i aktivatsiooni BRAF-i poolt ning pärsib MEK kinaasi aktiivsust.

Kombinatsioon dabrafeniibiga

Dabrafeniib on RAF kinaaside inhibiitor. Onkogeensed BRAF mutatsioonid põhjustavad RAS/RAF/MEK/ERK raja aktivatsiooni.

Seega inhibeerivad trametiniib ja dabrafeniib kahte kinaasi selles rajas, MEKi ja RAFi, ning nende kombinatsioon võimaldab samaaegselt rada inhibeerida. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonil on *in vitro* kasvajavastane toime BRAF V600 mutatsiooniga vähi rakuliinidele ning *in vivo* lükkab see edasi resistentsuse teket BRAF V600 mutatsiooniga ksenograftides.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lapsed

Dabrafeniibi pluss trametiniibi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust ja ohutust BRAF V600 mutatsioon-positiivse glioomiga lastel vanuses 1 kuni < 18 aastat hinnati mitmekeskuselises avatud II faasi kliinilises uuringus (EudraCT 2015-004015-20). Madalmaliigse glioomiga (WHO 2016 astmed 1 ja 2) patsiendid, kes vajasisid esimest süsteemset ravi, randomiseeriti vahekorras 2:1 saama dabrafeniibi pluss trametiniibi või karboplatiini pluss vinkristiini, ning retsidiveerunud või refraktaarse kõrgmaliigse glioomiga (WHO 2016 astmed 3 ja 4) patsiendid kaasati üheharulisse dabrafeniibi pluss trametiniibi kohorti.

BRAF mutatsiooni staatus kasvajakoes tehti kindlaks prospektiivselt kohaliku analüüsiga või kesklabori poolt kasutades bioMérieux THxID-BRAF komplekti, kui kohalik analüüs ei olnud kättesaadav. Lisaks viidi BRAF V600E mutatsiooni kinnitamiseks kesklaboris läbi olemasolevate kasvaja proovide retrospektiivne testimine.

Kliinilises uuringus põhines dabrafeniibi ja trametiniibi annustamine vanusel ja kehakaalul, kus dabrafeniibi manustati suukaudselt annuses 2,625 mg/kg kaks korda ööpäevas < 12-aastastele ning annuses 2,25 mg/kg kaks korda ööpäevas 12-aastastele ja vanematele; trametiniibi manustati suukaudselt annuses 0,032 mg/kg üks kord ööpäevas < 6-aastastele ning annuses 0,025 mg/kg üks kord ööpäevas 6-aastastele ja vanematele. Dabrafeniibi annuste ülempiir oli 150 mg kaks korda ööpäevas ja trametiniibi annustel 2 mg üks kord ööpäevas. Karboplatiini ja vinkristiini annustati vanuse ja kehapiinna suuruse alusel vastavalt annustes 175 mg/m² ja 1,5 mg/m² iganädalaste infusioonidena. Karboplatiini ja vinkristiini manustati ühe 10-nädalase induktsiooniravi kuurina, millele järgnes kaheksa 6-nädalast säilitusravi tsükli.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja mõlemas kohordis oli üldine ravivastuse määr (*overall response rate* [ORR], kinnitatud täielike [*complete response*, CR] ja osaliste [*partial response*, PR] ravivastuste summa) RANO (2017) kriteeriumidel põhineva sõltumatu hinnangu alusel LGG kohordis ja RANO (2010) kriteeriumidel põhineva sõltumatu hinnangu alusel HGG kohordis. Esmase analüüsi viidi läbi siis, kui kõik patsiendid mõlemas kohordis olid läbinud vähemalt 32 ravinädalat. Lõplik analüüs viidi läbi 2 aastat pärast registreerimise lõpetamist mõlemas kohordis.

BRAF mutatsiooniga laste madalmaliigne glioom (WHO astmed 1 ja 2)

Madalmaliigse glioomi kohordis randomiseeriti 110 patsienti saama dabrafeniibi pluss trametiniibi (n = 73) või karboplatiini pluss vinkristiini (n = 37). Vanuse mediaan oli 9,5 aastat; 34 patsienti (30,9%) olid vanuses 12 kuud kuni < 6 aastat, 36 patsienti (32,7%) vanuses 6 kuni < 12 aastat ja 40 patsienti (36,4%) vanuses 12 kuni < 18 aastat; 60% olid naissoost. Enamikel patsientidel (80%) olid esmaseks diagnoosiks 1. astme glioom. Kõige sagedasemad histoloogilised vormid olid pilotsütaarne astrotsütoom (30,9%), ganglioglioom (27,3%) ja mujal täpsustamata (*not otherwise specified*, NOS) LGG (18,2%). Metastaasid esinesid 9 patsiendil (8,2%). Eelnev operatsioon oli tehtud 91 patsiendile (82,7%), nende seas oli viimase operatsiooni protseduur resektsioon 28 patsiendil (25,5%). Süsteemseid kortikosteroide kasutas 44 patsienti (41,5%).

ORR dabrafeniibi pluss trametiniibi rühmas näitas esmase analüüsi ajal statistiliselt olulist paranemist võrreldes karboplatiini pluss vinkristiini rühmaga. Järgnev hierarhiline testimine näitas samuti statistiliselt olulist paranemist progressioonivaba elulemuse (*progression-free survival*, PFS) osas võrreldes keemiaraviga (tabel 6).

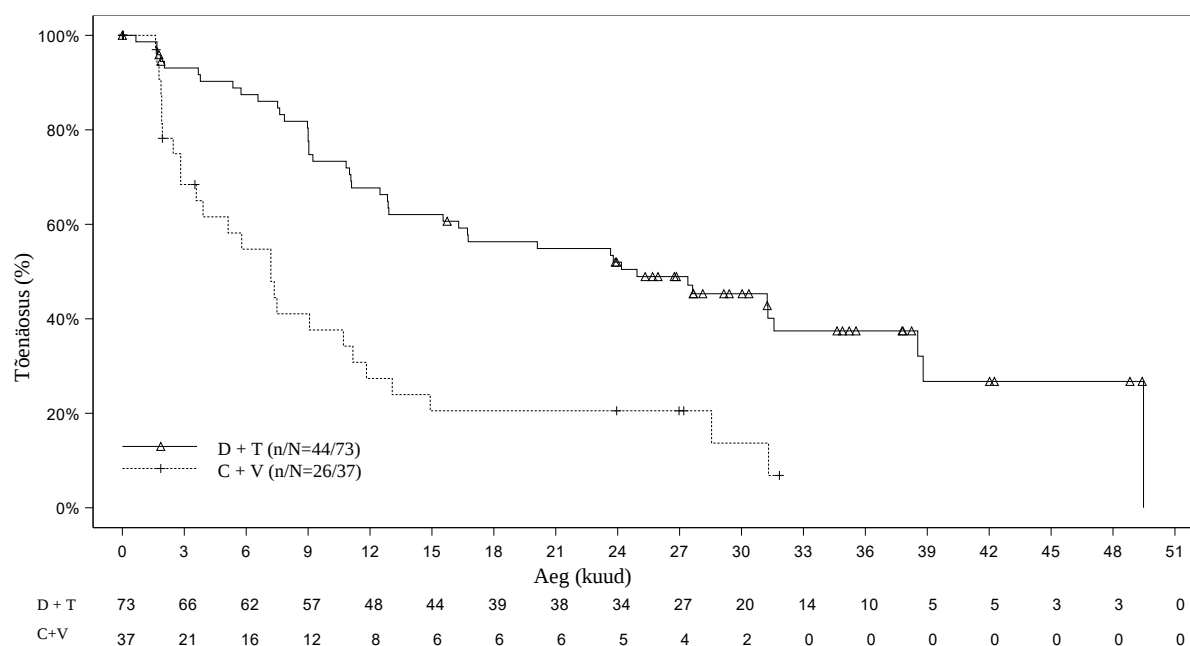
Esmase analüüsi ajal, mis viidi läbi pärast seda, kui kõik patsiendid olid läbinud vähemalt 32 ravinädalat või lõpetanud uuringus osalemise ennetähtaegselt, ei olnud üldise elulemuse (*overall survival*, OS) andmed veel valmis (karboplatiini pluss vinkristiini (C + V) rühmas täheldati ühte surmajuhtu).

Tabel 6 Sõltumatul ülevaatel põhinevad ravivastus ja progressioonivaba elulemus keskses uuringus G2201 (LGG kohort, esmane analüüs)

	Dabrafeniib + trametiniib (D + T) N = 73	Karboplatiin + vinkristiin (C + V) N = 37
Parim üldine ravivastus		
Täielik ravivastus (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Osaline ravivastus (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabiilne haigus (stable disease, SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progresseeruv haigus (progressive disease, PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Teadmata, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Üldine ravivastuse määr		
ORR (CR + PR), (95% CI)	46,6% (34,8...58,6%)	10,8% (3,0...25,4%)
Šansside suhe ² , p-väärtus	7,19 (2,3...22,4), p < 0,001	
Riski erinevus	35,8% (20,6...51,0)	
Progressioonivaba elulemus (PFS)		
Mediaan (kuud), (95% CI)	20,1 (12,8...NE)	7,4 (3,6...11,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI), p-väärtus	0,31 (0,17...0,55), p < 0,001	
NE = mittehinnatav		
¹ 4 patsienti, kes randomiseeriti C + V rühma, katkestasid uuringu enne ravi saamist.		
² Šansside suhe (D + T vs. C + V) ja 95% CI on saadud logistilise regressiooni meetodil, kus ravi on ainus kaasmuutuja, st see on šanss täheldada ravivastust D + T rühmas võrreldes šansiga täheldada ravivastust C + V rühmas. Šansside suhe > 1 näitab D + T paremust.		

Lõpliku analüüsi ajal (jälgimise mediaanne kestus: 39,0 kuud), mis põhineb sõltumatul ülevaatel, oli ORR 54,8% D + T rühmas ja 16,2% C + V rühmas, šansside suhe 6,26. Analüüs kinnitas ka sõltumatu ülevaate põhjal progressioonivaba elulemuse (PFS) paranemist võrreldes keemiaraviga, kusjuures progresseerumise/surma risk vähenes 64% (riskitiheduste suhe 0,36%). Medianne PFS oli D + T rühmas 24,9 kuud ja 7,2 kuud C + V rühmas. Lõpliku analüüsi tegemise ajal ei teatatud kummaski rühmas täiendavatest surmajuhtumitest.

Joonis 1 Sõltumatul ülevaatel põhinevad progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad keskses uuringus G2201 (LGG kohort, lõplik analüüs)



BRAF mutatsiooniga laste kõrgmaliigne glioom (WHO astmed 3 ja 4)

Sellesse üheharulisse kõrgmaliigne glioomi kohorti kaasati 41 retsidiiveerunud või refraktaarse HGG-ga patsienti, keda raviti dabrafeniibi pluss trametiniibiga. Vanuse mediaan oli 13,0 aastat; 5 patsienti (12,2%) olid vanuses 12 kuud kuni < 6 aastat, 10 patsienti (24,4%) vanuses 6 kuni < 12 aastat ja 26 patsienti (63,4%) vanuses 12 kuni < 18 aastat; 56% olid naissoost. Esmase diagnoosi saamise ajal oli 20 patsiendil (48,8%) histoloogiline raskusaste 4, 13 patsiendil (31,7%) 3, 4 patsiendil (9,8%) 2, 3 patsiendil (7,3%) 1 ja 1 patsiendil (2,4%) raskusaste puudus. Kõige sagedamad histoloogilised vormid olid multiformne glioblastoom (31,7%), anaplastiline pleomorfne ksantoastrotsütoom (14,6%), HGG NOS (9,8%) ja pleomorfne ksantoastrotsütoom (9,8%). Eelnev operatsioon oli tehtud 40 patsiendile (97,6%), nende seas oli 24 patsiendil (58,5%) viimane protseduur reseksioon. Eelnevat kasvaja ravast keemiaravi oli saanud 33 patsienti (80,5%). Eelnevat kiiritusravi oli saanud 37 patsienti (90,2%). Süsteemseid kortikosteroide kasutas uuringuravi ajal 24 patsienti (58,5%).

Lõpliku analüüsi tegemise ajal (jälgimise mediaanne kestus oli 45,2 kuud) oli sõltumatul ülevaatel põhinev ORR 56,1% (23/41), (95% CI: 39,7; 71,5); CR 14 patsiendil (34,1%) ja PR 9 patsiendil (22,0%). Ravivastuse kestuse (*duration of response*, DOR) mediaan oli 27,4 kuud (95% CI: 9,2; NE).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Trametiniibi farmakokineetilised omadused on enamjaolt kindlaks määratud tahket (tabletid) ravimvormi kasutanud täiskasvanud patsientidel. Trametiniibi farmakokineetikat pärast ühekordset või korduvat kehakaalu järgi kohandatud annustamist hinnati ka 244 lapsel. Lastel olid trametiniibi farmakokineetilised omadused (ravimi imendumise kiirus ja kliirens) võrreldavad täiskasvanutel täheldatuga. Leiti, et kehakaal mõjutab trametiniibi suukaudset kliirensit, kuid vanus mitte. Trametiniibi farmakokineetilise ekspositsiooni väärtused lastel jäid soovitatava kehakaalu järgi kohandatud annuse kasutamisel samasse vahemikku täiskasvanutel täheldatud väärtustega.

Imendumine

Trametiniibi suukaudne lahus imendus kiiresti, maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja (T_{max}) mediaan oli 1 tund pärast annust. Trametiniibi tablettide suukaudne keskmine absoluutne biosaadavus oli 72%. Suhtelise biosaadavuse uuringus, mis võrdles suukaudse lahuse ja tablettide ravimvormi pärast üksikannuse manustamist tühja kõhuga täiskasvanutele, saavutati suukaudse lahuse

ravimvormi manustamisel 12%, 10% ja 71% suuremad $AUC_{(0...inf)}$, $AUC_{(0...viimane)}$ ja C_{max} väärtused võrreldes tablettide ravimvormiga.

Trametiniibi ekspositsioon suurenes proportsionaalselt annuse tõstmisega vahemikus 0,125 mg kuni 4 mg üks kord ööpäevas korduvannustamise järgselt.

Olulises laste uuringus olid tasakaalukontsentratsiooni geomeetrilised keskmised (%CV) C_{max} ja AUC_{tau} väärtused LGG kohordis 22,7 ng/ml (41,1%) ja 339 ng*h/ml (22,2%) ning HGG kohordis 21,3 ng/ml (36,3%) ja 307 ng*h/ml (22,8%).

Trametiniib kuhjub korduval igapäevasel manustamisel. Tablettide ravimvormi kasutamisel täheldati keskmist akumulatsiooni suhet 6,0 2 mg üks kord ööpäevas manustatava annuse puhul. Tasakaalukontsentratsioon saavutati 15. päevaks.

Toidu mõju

Toidu mõju ettevalmistatud suukaudse lahuse farmakokineetikale ei ole uuritud. Tervete täiskasvanud vabatahtlike uuringutes vähenes trametiniibi üksikannuse (tablettide ravimvorm) manustamisel koos suure rasva- ja kalorisisaldusega einega trametiniibi C_{max} ja ekspositsioon (AUC) vastavalt 70% ja 10% võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga.

Jaotumine

Trametiniibi seonduvus inimese plasmavalkudega on 97,4%. Trametiniibi jaotusruumala pärast 5 µg intravenoosse mikroannuse manustamist on ligikaudu 1200 l.

Biotransformatsioon

In vitro ja *in vivo* uuringud näitasid, et trametiniib metaboliseerub peamiselt deatsetüülimise teel üksinda või kombinatsioonis mono-oksügenisatsiooniga. Deatsetüülitud metaboliit metaboliseerus edasi glükuronisatsiooni teel. CYP3A4 oksüdatsioon on vähemtähtis metabolismi rada. Deatsetüülimist vahendavad karboksüülesterasid 1b, 1c ja 2 ning võimalik on teiste hüdrolüütiliste ensüümide osalus.

Pärast trametiniibi ühekordsete ja korduvate annuste manustamist on muutumatul kujul trametiniib põhiline tsirkuleeriv komponent plasmas.

Eritumine

Trametiniibi keskmine terminaalne poolväärtusaeg pärast üksikannuse manustamist on 127 tundi (5,3 päeva). Lastel (kehakaalu mediaan 32,85 kg) oli trametiniibi näiv kliirens 3,44 l/h (CV 20%).

Pika eliminatsiooni poolväärtusaja tõttu oli pärast radioloogiliselt märgistatud trametiniibi ühekordse suukaudse annuse manustamist lahusena kogu annuse eritumine vähene pärast 10-päevast kogumisperioodi (< 50%). Trametiniibiga seotud materjal eritus peamiselt roojaga (> 80% määratud radioaktiivsusest) ja vähemal määral uriiniga (≤ 19%). Alla 0,1% eritunud annusest leidis uriinis muutumatul kujul.

Ravimite koostoimed

Trametiniibi toime ravimeid metaboliseerivatele ensüümidele ja transporteritele

In vitro ja *in vivo* andmed näitavad, et trametiniib ei mõjuta tõenäoliselt teiste ravimite farmakokineetikat. *In vitro* uuringute põhjal ei ole trametiniib CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ja CYP3A4 inhibiitor. *In vitro* uuringute põhjal on trametiniib CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 inhibiitor, CYP3A4 indutseerija ning transporterite OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp ja BCRP inhibiitor. Kuid väikese annuse ja väikese kliinilise süsteemse ekspositsiooni põhjal, võrreldes *in vitro* inhibeerimise või indutseerimise võimega, ei loeta trametiniibi

nende ensüümide ega transporterite inhibiitoriks ega indutseerijaks *in vivo*, siiski võib tekkida BCRP substraatide mooduv inhibeerimine sooles (vt lõik 4.5).

Teiste ravimpreparaatide toime trametiniibile

In vivo ja *in vitro* andmed näitavad, et teised ravimid ei mõjuta tõenäoliselt trametiniibi farmakokineetikat. Trametiniib ei ole CYP ensüümide ega transporterite BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 ja MATE1 substraat. Trametiniib on BSEP ja väljavoolu transporter P-gp substraat *in vitro*. BSEP inhibeerimine ei mõjuta tõenäoliselt trametiniibi plasmakontsentratsiooni, kuid tugeval maksa P-gp inhibeerimisel ei saa välistada trametiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt lõik 4.5).

Trametiniibi toime teistele ravimitele

Trametiniibi korduvannuste toimet suukaudsete kontratseptiivide, noretindrooni ja etüüülöstradiooli kombinatsiooni farmakokineetikale tasakaalukontsentratsioonis uuriti kliinilises uuringus, milles osales 19 soliidtuumori diagnoosiga naispatsienti. Koosmanustamisel trametiniibiga suurenes noretindrooni ekspositsioon 20% ning etüüülöstradiooli ekspositsioon jäi samaks. Nendest tulemustest lähtudes ei kao hormonaalsete kontratseptiivide toime, kui neid manustatakse samaaegselt trametiniibiga.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ja kliinilise farmakoloogia uuringu andmed normaalse maksafunktsiooniga või kerge, mõõduka või raske bilirubiinisalduse ja/või ASAT aktiivsuse suurenemisega (Riikliku Vähiinstituudi [National Cancer Institute, NCI] klassifikatsiooni alusel) täiskasvanud patsientidel näitavad, et maksafunktsioon ei mõjuta oluliselt trametiniibi suukaudset kliirensit.

Neerukahjustus

Arvestades trametiniibi vähest eritumist neerude kaudu, ei ole neerukahjustusel tõenäoliselt kliiniliselt olulist mõju trametiniibi farmakokineetikale. Trametiniibi farmakokineetikat iseloomustati 223-l trametiniibi kliinilistes uuringutes osalenud kerge neerukahjustusega täiskasvanud patsiendil ja 35-l mõõduka neerukahjustusega täiskasvanud patsiendil, kasutades populatsiooni farmakokineetilist analüüsi. Kergel ja mõõdukas neerukahjustusel ei ole mõju trametiniibi ekspositsioonile (< 6% kummaski rühmas). Puuduvad raske neerukahjustusega patsientidelt saadud andmed (vt lõik 4.2).

Rass

Puuduvad piisavad andmed, et hinnata rassi võimalikku mõju trametiniibi farmakokineetikale, sest ravimi kasutamise kliiniline kogemus piirdub europiidse rassi esindajatega.

Sugu

Täiskasvanute ja laste populatsiooni farmakokineetiliste analüüsides põhjal leiti, et sugu mõjutab trametiniibi suukaudset kliirensit. Kuigi naissoost patsientidel on ravimi ekspositsioon arvatavasti suurem kui meessoost patsientidel, ei ole need erinevused tõenäoliselt kliiniliselt olulised ning annuse kohandamine ei ole vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Trametiniibiga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud. Trametiniib ei olnud genotoksiline uuringutes, mis hindasid pöördmutatsioone bakterites, kromosoomi aberratsioone imetajarakkudes ja mikrotuumade leidu rottide luuüdis.

Trametiniib võib kahjustada naiste fertiilsust. Korduvannuste manustamise uuringutes täheldati tsüstiliste folliikulite leiu sagenemist ja kollaskeha vähenemist emastel rottidel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid AUC põhjal madalamad inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist.

Lisaks täheldati, et noortel rottidel, kes said trametiniibi, vähenes munasarjade kaal, viibis vähesel määral emaste loomade seksuaalse küpsuse saabumine (vaginaalne avanemine ning rinnanäärmes suurenenud terminaalsete lõpp-pungade esinemine) ning esines vähene emakaepiteeli hüpertroofia. Kõik need toimed olid ravi katkestamisel pöörduvad ning seetõttu omistatavad ravimi farmakoloogilisele toimele. Kuid kuni 13-nädalase kestusega rottide ja koerte toksilisuse uuringutes ei täheldatud raviga seotud toimeid meeste reproduktiivkudedes.

Embrüo/loote arengutoksilisuse uuringutes rottidel ja küülikutel põhjustas trametiniib emaslooma toksilisust ja arengutoksilisust. Rottidel vähenes loote kehakaal ja suurenes implantatsioonijärgne kadu ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid madalamad või veidi kõrgemad inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC väärtuste põhjal. Embrüo/loote arengutoksilisuse uuringus küülikutel täheldati loote kehakaalu langust, abortide sagenemist, mittetäieliku luustumise ja skeletiväärarengute suurenenud esinemissagedust AUC-I põhinevate subkliiniliste ekspositsiooni väärtuste puhul.

Korduvannuste uuringutes täheldati trametiniibi manustamise järgselt toimeid peamiselt nahas, seedetraktis, vereloomesüsteemis, luudes ja maksas. Enamus leidudest on pöörduvad pärast ravimi toime kadumist. Rottidel täheldati hepatotsellulaarset nekroosi ja transaminaaside aktiivsuse suurenemist pärast 8 nädalat kestnud ravi annustes $\geq 0,062$ mg/kg ööpäevas (see on ligikaudu 0,8 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal).

Hiirtel täheldati südame löögisageduse aeglustumist, südame kaalu ja vasaku vatsakese funktsiooni langust ilma südame patoloogilise leiuta pärast 3 nädalat kestnud ravi trametiniibiga annustes $\geq 0,25$ mg/kg ööpäevas (see on ligikaudu 3 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal). Täiskasvanud rottidel seostati paljude organite mineralisatsiooni seerumi fosforisisalduse suurenemisega ning see oli tihedalt seotud südame, maksa ja neerude nekroosi ning kopsuverejooksuga ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid võrreldavad inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga. Rottidel täheldati kasvuplaadi hüpertroofiat ja luu ainevahetuse kiirenemist. Rottidel ja koertel, kellel saavutati trametiniibi inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist madalamad või sarnased väärtused, täheldati luuüdi nekroosi, lümfikoe atroofiat tüümuses ja sooles ning lümfikoe nekroosi lümfisõlmedes, põrnas ja tüümuses, mis võivad mõjutada immuunfunktsiooni. Noortel rottidel täheldati südame kaalu suurenemist ilma koepatoloogiata annustes 0,35 mg/kg/ööpäevas (see on ligikaudu 2 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal).

Trametiniib oli fototoksiline *in vitro* hiire fibroblastide 3T3 NRU (*Neutral Red Uptake*) testis kliinilistest ekspositsiooni väärtustest oluliselt suuremate kontsentratsioonide puhul (IC_{50} 2,92 µg/ml, ≥ 130 korda suurem inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist C_{max} põhjal), mis näitab, et trametiniibi kasutataval patsientidel on fototoksilisuse risk väike.

Kombinatsioonis dabrafeniibiga

Uuringus koertel, milles kasutati 4 nädala jooksul trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooni, täheldati väiksemate ekspositsiooni väärtuste juures seedetrakti toksilisust ja lümfikoe vähenemist tüümuses, võrreldes trametiniibi monoterapiaga koertel. Muus osas olid toksilised toimed sarnased monoterapia uuringutega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumsulfobutüülbetadeks
Sukraloos (E 955)
Sidrunhappe monohüdraat (E 330)
Dinaatriumvesinikfosfaat (E 339)
Kaaliumsorbaat (E 202)
Methüülparahüdroksübensoaat (E 218)
Maasika maitse- ja lõhnaaine

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Suukaudse lahuse pulber

3 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud suukaudne lahus

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

35 päeva pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb kasutamata lahus minema visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Ravimi säilitamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lastekindla keeratava sulgurkorgiga 180 ml merevaikklaasist pudel, mis sisaldab 12 g pulbrit.

Igas karbis on üks pudel, üks sissesurutav pudeliadapter ja üks 20 ml korduvkasutatav suukaudse annustamise süstal mõõteskaala sammuga 0,5 ml.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne ravimi väljastamist peab apteeker valmistama Spexotrase pulbrit suukaudse lahuse.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised (ainult apteekrile):

1. Peske ja kuivatage käed.
2. Kontrollige pudelile märgitud pulbri kõlblikkusaega.
3. Koputage pudelile, et pulber lahti tuleks.
4. Eemaldage kork ja lisage pudelis olevale pulbrile 90 ml destilleeritud või puhastatud vett.
5. Keerake kork tagasi kinni ja pöörake pudelit korduvalt kuni 5 minuti jooksul, kuni pulber on täielikult lahustunud. Te võite ka ettevaatlikult loksutada.
6. Eraldage pudeliadapter suusüstlast. Eemaldage pudeli kork ja sisestage pudeliadapter pudeli kaela. Suruge tugevalt, kuni pudeliadapter on täielikult pudeli kaelas. Pudeliadapter peab olema pudelikaelaga ühetasa.
7. Kirjutage karbile lahuse valmistamise kuupäev. Lahus on kõlblik 35 päeva pärast valmistamist.
8. Teavitage ravimi saajat annusest ja lahuse valmistamise kuupäevast.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1781/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

5. jaanuar 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spexotras 0,05 mg/ml suukaudse lahuse pulber
trametinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pudel sisaldab 4,7 mg trametiniibi (trametiniibdimetüülsulfoksiidina). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 90 ml veega sisaldab lahus 0,05 mg/ml trametiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab tsüklodekstriini, naatriumit, E 218. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse lahuse pulber

1 pudel + 1 pudeliadapter + 1 suusüstal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisestada pudeliadapter täielikult pudeli kaela.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutada 35 päeva jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Lahus valmistatud:

Kasutamata lahus tuleb ära visata 35 päeva pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Enne manustamiskõlblikuks muutmist: hoida külmkapis.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1781/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Spexotras 0,05 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Spexotras 0,05 mg/ml suukaudse lahuse pulber
trametinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pudel sisaldab 4,7 mg trametiniibi (trametiniibdimetüülsulfoksiidina). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 90 ml veega sisaldab lahus 0,05 mg/ml trametiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab tsüklodekstriini, naatriumit, E 218. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse lahuse pulber

4,7 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP
Kasutamata lahus tuleb ära visata 35 päeva pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Enne manustamiskõlblikuks muutmist: hoida külmkapis.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Novartis Europharm Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1781/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Spexotras 0,05 mg/ml suukaudse lahuse pulber trametiniib (*trametinibum*)

Enne ravimi võtmist teie lapse poolt lugege hoolikalt infolehte, sest siin on vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Selles pakendi infolehes sisalduv teave on mõeldud teile või teie lapsele, kuid pakendi infolehe tekstis kasutatakse vaid pöördumist „teie laps“.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Spexotras ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Spexotrast kasutamist
3. Kuidas Spexotrast kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Spexotrast säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Spexotras ja milleks seda kasutatakse

Spexotras on ravim, mis sisaldab toimeainet trametiniibi.

Seda kasutatakse koos muu ravimiga (dabrafeniibi disperseeruvad tabletid) lastel alates 1 aasta vanusest, et ravida glioomiks nimetatavat ajukasvajat.

Spexotrast kasutatakse patsientidel, kellel on:

- madalmaliigne glioom;
- kõrgmaliigne glioom pärast vähemalt ühe kiiritus- ja/või keemiaravi saamist.

Spexotrast kombinatsioonis dabrafeniibi disperseeruvate tablettidega kasutatakse patsientide ravis, kelle ajukasvajal on tekkinud eriline mutatsioon (muutus) nn BRAF geenis. See geenimutatsioon põhjustab organismis vigaste valkude tootmist, mis võivad põhjustada kasvaja teket. Arst teeb selle mutatsiooni suhtes testid enne ravi alustamist.

Spexotrast kombinatsioon dabrafeniibiga on suunatud muteerunud geeni poolt toodetavate valkude vastu ning aeglustab või peatab kasvaja arengu. **Lisaks lugege läbi dabrafeniibi disperseeruvate tablettide infoleht.**

2. Mida on vaja teada enne Spexotrast kasutamist

Spexotrast ei tohi kasutada

- **kui teie laps on** trametiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Spexotrase kasutamist pidage nõu arstiga. Arst peab olema teadlik sellest, kui teie lapsel:

- on **südameprobleemid**, nagu südamepuudulikkus või probleemid südamerütmiga;
- on või on olnud mingeid **probleeme kopsude või hingamisega**, sealhulgas hingamisraskus, millega sageli kaasnevad kuiv köha, hingeldus ja väsimus;
- on **silmaprobleemid**, sealhulgas silmaveeni sulgus (võrkkesta veeni oklusioon) või silmaturse, mille põhjuseks võib olla vedeliku leke (korioretinopaatia);
- on või on olnud mingeid **probleeme maksaga**;
- on või on olnud mingeid **probleeme neerudega**;
- on või on olnud mingeid **seedetrakti probleeme**, nagu divertikuliit (põletikulised jämesoolesopistised) või siirded seedetraktis.

Enne teie lapse ravi Spexotrasega, ravi ajal ja pärast ravi teeb arst tüsistuse vältimiseks läbivaatuse.

Naha vaatlus

Ravi võib põhjustada nahavähi teket. Tavaliselt on sellised nahamuutused paiksed, neid saab eemaldada kirurgilisel teel ning ravi saab katkestuseta jätkuda. Arst võib kontrollida teie lapse nahka enne ja regulaarselt ravimi võtmise ajal.

Kontrollige igakuiselt oma lapse nahka ravi ajal ja kuue kuu jooksul pärast ravimi võtmise lõpetamist.

Teatage arstile nii kiiresti kui võimalik sellest, kui märkate oma lapsel ükskõik milliseid naha muutusi, nagu soolatüügast, nahahaavandit või punetavat veritsevat ja mitteparanevat muhku, samuti sünnimärgi kuju või värvi muutust.

Tuumori lüüsi sündroom

Kui teie lapsel tekivad järgnevad sümptomid, **teatage sellest viivitamatult arstile**, sest see võib anda märku eluohtlikust seisundist: iiveldus, õhupuudus, ebaregulaarne südamerütm, lihaskrambid, krambihood, uriini hägustumine, uriinierituse vähenemine ja väsimus. Sümptomid võivad olla põhjustatud surevate vähirakkude lagunemisproduktidest (tuumori lüüsi sündroom) vähiravi ajal, mis kahjustavad ainevahetust. See omakorda võib põhjustada muutusi neerufunktsioonis (vt lõik 4).

Alla 1-aastased lapsed

Spexotrase ja dabrafeniibi dispergeeruvate tablettide kombinatsiooni ei ole alla 1-aastastel lastel uuritud. Seetõttu ei soovitata Spexotrast selles vanuserühmas kasutada.

18-aastased ja vanemad patsiendid

Teavet üle 18-aastaste glioomiga patsientide ravi kohta on piiratud hulgal, mistõttu peab ravi jätkamist täiskasvanueas hindama arst.

Muud ravimid ja Spexotras

Enne ravi alustamist teatage arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud või kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasaarvatud verd vedeldavaid ravimeid või ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

- Kui teie laps on rase või kui te arvate, et ta on rase, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu arsti või meditsiiniõega. Spexotras võib kahjustada veel sündimata last.
- Kui teie laps rasestub selle ravimi võtmise ajal, teatage sellest otsekohe arstile.

Imetamine

Ei ole teada, kas Spexotras eritub rinnapiima. Kui teie laps imetab või kavatseb imetada, teatage sellest arstile. Teie ja teie laps teete koos arstiga otsuse, kas võtta Spexotrast või toita last rinnaga.

Viljakus

Spexotras võib kahjustada nii meeste kui ka naiste viljakust.

Spexotrase võtmine koos dabrafeniibi dispergeeruvate tablettidega: dabrafeniib võib vähendada spermatooside arvu ning pärast dabrafeniibi võtmise lõpetamist ei pruugi nende arv normaliseeruda.

Enne dabrafeniibi dispergeeruvate tablettidega ravi alustamist pidage nõu arstiga, kuidas suurendada teie lapse laste saamise võimalust tulevikus.

Kontratseptsioon

- Kui teie laps on rasestumisvõimeline, peab ta kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (kontratseptsiooni) Spexotrase ravi ajal ja kuni 16 nädala jooksul pärast viimast annust.
- Hormoone sisaldavad rasestumisvastased preparaadid (tabletid, süstid või plaastrid) ei pruugi Spexotrase ja dabrafeniibi dispergeeruvate tablettide kombinatsiooni võtmise ajal olla piisavalt tõhusad. Tuleb kasutada mõnda muud tõhusat rasestumisvastast meetodit, et vältida rasestumist nende ravimite kombinatsiooni kasutamise ajal. Pidage nõu arsti või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Spexotras võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada teie lapse autojuhtimise, ratta- ja rollerijuhtimise, masinatega töötamise ja tähelepanu vajavates tegevustes osalemise võimet. Kui teie lapsel on probleeme nägemisega või kui ta tunneb väsimust või nõrkust või kui tema energiatase on madal, tuleb hoiduda sellistes tegevustes osalemisest.

Nende kõrvaltoimete kirjeldused leiate lõigust 4. Lugege läbi kogu käesolevas infolehes sisalduv teave.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega. Teie lapse haigus, haigusnähud ja raviolukord võivad samuti mõjutada teie lapse võimet sellistes tegevustes osaleda.

Spexotras sisaldab tsüklodekstriini

Ravim sisaldab 100 mg tsüklodekstriini Spexotrase suukaudse lahuse ühes ml-s.

Spexotras sisaldab methüülparahüdroksübensoati

Võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hiliistüüpi).

Spexotras sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 1,98 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) Spexotrase suukaudse lahuse ühes ml-s. See on võrdne 4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel trametiniibi suurima soovitatava annuse kasutamisel.

Spexotras sisaldab kaaliumi

Ravim sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) maksimaalses ööpäevases annuses, see tähendab põhiliselt „kaaliumivaba“.

3. Kuidas Spexotrast kasutada

Kasutage seda ravimit oma lapsel alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju ravimit kasutada

Arst määrab Spexotrase õige annuse teie lapse kehakaalu alusel.

Kui teie lapsel tekivad kõrvaltoimed, võib arst otsustada, et ta peab võtma väiksemat annust.

Kuidas ravimit kasutada

Suukaudse lahuse kasutamise kohta lugege üksikasjalikku teavet käesoleva infolehe lõpus olevast kasutusjuhendist. Suukaudne lahus valmistatakse apteekri poolt.

- Kasutage **Spexotrast üks kord ööpäevas**. Spexotrase kasutamine iga päev ühel ja samal kellaajal aitab ravimi kasutamist meeles pidada. Andke Spexotrast **kas** koos dabrafeniibi dispergeeruvate tablettide hommikuse **või** õhtuse annusega. Dabrafeniibi annuste manustamise vahe peab olema umbes 12 tundi.
- Kasutage Spexotrast tühja kõhuga, vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki, mis tähendab, et:
 - pärast Spexotrase võtmist peab teie laps olema **vähemalt tund aega** söömata.
 - pärast söömist peab teie laps ootama **vähemalt 2 tundi**, enne kui võtab Spexotrast.
 - vajadusel võib lapsele anda rinnapiima ja/või piimasegu.

Kui te kasutate Spexotrast rohkem, kui ette nähtud

Kui te kasutate liiga palju Spexotrast, **küsige nõu arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt**. Võimalusel näidake neile Spexotrase pakendit ja käesolevat infolehte.

Kui te unustate Spexotrast kasutada

Kui annuse võtmine on hilineanud vähem kui 12 tundi, andke see sisse niipea kui meelde tuleb.

Kui annuse võtmine on hilineanud 12 tundi või üle 12 tunni, jätke see annus andmata ja andke järgmine annus tavalisel ajal. Seejärel jätkake Spexotrase kasutamist tavapärastel aegadel.

Ärge andke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral sisse võtmata.

Kui teie laps oksendab pärast Spexotrase võtmist

Kui teie laps oksendab pärast Spexotrase võtmist, ärge andke lisaannust enne järgmist ettenähtud annust.

Kui te lõpetate Spexotrase kasutamise

Kasutage Spexotrast senikaua, kui arst soovib. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui arst seda soovib.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage ravimi kasutamine ning otsige kohest arstiabi kui teie lapsel esinevad järgmised sümptomid:

- vere köhimine, vere esinemine uriinis, kõhuvalu, veriokse või „kohvipaksu“ meenutav okse, punane või must tõrvataoline väljaheide. Need võivad olla verejooksu tunnused;
- palavik (38 °C või kõrgem);
- valu rindkeres või hingeldus, mõnikord koos palaviku või kõhaga. Need võivad olla pneumoniidi või põletikulise kopsu (interstitsiaalne kopsuhaigus) tunnused;
- ähmane nägemine, nägemise halvenemine või muud nägemise muutused. Need võivad olla võrkkesta irdumise tunnused;
- silmade punetus, silmavalu, suurenenud tundlikkus valgusele. Need võivad olla silma soonkestapõletiku (uveiit) tunnused;
- seletamatu lihasvalu, lihaskrambid või lihasnõrkus, tume uriin. Need võivad olla rabdomüolüüsi tunnused;
- tugev kõhuvalu. See võib olla kõhunäärmepõletiku (pankreatiit) tunnus;

- palavik, lümfisõlmede turse, verevalumid või nahalööve samaaegselt. See võib olla märk seisundist, mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju infektsioonivastaseid rakke, mis võivad põhjustada mitmesuguseid sümptomeid (hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos);
- iiveldus, õhupuudus, ebaregulaarne südamerütm, lihaskrambid, krampihood, uriini hägustumine, uriinierituse vähenemine ja väsimus. Need võivad olla vähirakkude kiirest lagunemisest tingitud seisundi tunnused, mis mõnel inimesel võib lõppeda surmaga (tuumori lüüsi sündroom või TLS);
- ümmargused või sihtmärgitaolised punakad laigud kehatüvel koos või ilma kesksete villideta, naha koorumine, haavandid suus, kurgus, ninas, genitaalidel ja silmades. Need võivad olla tõsiste nahalöövete tunnused, mis võivad olla eluohtlikud ning nendele võivad eelneda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom), laialt levinud lööve, palavik ja suurenenud lümfisõlmed (DRESS-sündroom ehk ravimi ülitundlikkussündroom).

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- peavalu;
- pearinglus;
- köha;
- kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu;
- nahaprobleemid nagu nahalööve, aknetaoline lööve või naha sügelus, naha punetus;
- näsataolised vohandid (nahapapilloom);
- küüneinfektsioon;
- valu kätes või jalgades või liigestes;
- energiapuudus või nõrkus- või väsimustunne;
- kehakaalu tõus;
- ülemiste hingamisteede infektsioonid, mille sümptomiteks on näiteks kurguvalu või ninakinnisus (nasofarüngiit);
- maksaensüümide aktiivsuse tõus;
- vere valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenia, leukopeenia);
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- sage urineerimine koos valu või põletustundega (kuseteede infektsioon);
- nahakahjustused, sh nahainfektsioon (tselluliit), naha karvanääpsude põletik, põletikuline ketendav nahk (generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit), naha pindmise kihi paksenemine (hüperkeratoos);
- söögiisu vähenemine;
- madal vererõhk (hüpotensioon);
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- hingeldus;
- suuõõne valulikkus või suuhaavandid, limaskestapõletik;
- nahaaluse rasvkoe põletik (pannikuliit);
- ebaharilik juuste väljalangemine või õhenemine;
- labakäte ja -jalgade punetus ja valu;
- lihasspasmid;
- külmavärinad;
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus);
- dehüdratsioon;
- nägemisprobleemid, sh ähmane nägemine;
- aeglasem südame löögisagedus (bradükardia);
- väsimus, ebamugavustunne rinnus, pearinglus, südamepekslemine (langenud väljutusfraktsioon);
- koeturse (ödeem);
- lihasvalu (müalgia);

- väsimus, külmavärinad, kurguvalu, liigese- või lihasvalu (gripilaadne haigus);
- kõrvalekalded peamiselt südames, aju ja skeetilihaates leduva ensüümi kreatiinfosfokinaasiga seotud analüüsitulemustes;
- veresuhkru taseme tõus;
- madal naatriumi- või fosfaadisaldus veres;
- vereliistakute sisalduse langus (verehüübimise eest vastutavad rakud);
- naha suurenenud päikesetundlikkus.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- ebaregulaarne südamerütm (atrioventrikulaarne blokaad);
- soolepõletik (koliit);
- nahalõhede teke;
- õine higistamine;
- liighigistamine;
- kõrgemad, valulikud, punased kuni tumepunased punakaslillad nahalaigud või haavandid, mis esinevad peamiselt kätel, jalgadel, näol ja kaelal, palavikuga (ägeda febrilise neutrofiilse dermatosi tunnused).

Lisaks ülalkirjeldatud kõrvaltoimetele on järgmistest kõrvaltoimetest seni teatatud ainult täiskasvanud patsientidel, kuid need võivad tekkida ka lastel:

- närviprobleemid, mis võivad põhjustada valu, tundlikkuse kadu või kirvendust kätes ja jalgades ja/või lihasenõrkust (perifeerne neuropaatia);
- suukuivus;
- neerupuudulikkus;
- healoomuline nahakasvaja (nahapolüüp);
- peamiselt nahka, kopse, silmi ja lümfisõlmi haarav põletikuline haigus (sarkoidoos);
- neerupõletik;
- mao- või soolemulgustus (perforatsioon);
- südamelihase põletik (müokardiit), mis võib põhjustada hingeldust, palavikku, südamepekslemist ja valu rinnus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Spexotrast säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Enne manustamiskõlblikuks muutmist: hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda. Visata kasutamata jäänud lahus ära 35 päeva jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Spexotras sisaldab

- Toimeaine on trametiniib. Üks pudel sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi koguses, mis vastab 4,7 mg trametiniibile. Üks ml valmislahust sisaldab 0,05 mg trametiniibi.
- Teised koostisosad on: naatriumsulfobutüülbetadeks (vt lõik 2), sukraloos (E 955), sidrunhappe monohüdraat (E 330), dinaatriumvesinikfosfaat (E 339) (vt lõik 2), kaaliumsorbaat (E 202) (vt lõik 2), methüülparahüdroksübensoaat (E 218) (vt lõik 2), ja maasika maitse- ja lõhnaaine.

Kuidas Spexotras välja näeb ja pakendi sisu

Spexotras 0,05 mg/ml suukaudse lahuse pulber on valge või peaaegu valge pulber.

Spexotras on lastekindla keeratava sulgurkorgiga 180 ml merevaikklaasist pudelis, sisaldades 12 g pulbrit. Igas karbis on üks pudel, üks sissesurutav pudeliadapter ja üks 20 ml suukaudse annustamise süstal mõõteskaala sammuga 0,5 ml.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult apteekritele:

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised (ainult apteekrile):

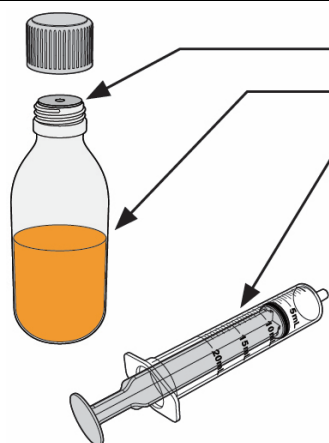
1. Peske ja kuivatage käed.
2. Kontrollige pudelile märgitud pulbri kõlblikkusaega.
3. Koputage pudelile, et pulber lahti tuleks.
4. Eemaldage kork ja lisage pudelis olevale pulbrile 90 ml destilleeritud või puhastatud vett.
5. Keerake kork tagasi kinni ja pöörake pudelit korduvalt kuni 5 minuti jooksul, kuni pulber on täielikult lahustunud. Te võite ka ettevaatlikult loksutada.
6. Eraldage pudeliadapter suusüstlast. Eemaldage pudeli kork ja sisestage pudeliadapter pudeli kaela. Suruge tugevalt, kuni pudeliadapter on täielikult pudeli kaelas. Pudeliadapter peab olema pudelikaelaga ühetasa.
7. Kirjutage karbile lahuse valmistamise kuupäev. Lahus on kõlblik 35 päeva pärast valmistamist.
8. Teavitage ravimi saajat annusest ja lahuse valmistamise kuupäevast.

KASUTUSJUHEND

Paluge tervishoiutöötajal või apteekril endale näidata, kuidas Spexotrast õigesti kasutada. Kasutage Spexotrast alati täpselt nii, nagu tervishoiutöötaja või apteeker selgitab.

Kui teil on küsimusi Spexotraste kasutamise kohta, võtke ühendust oma tervishoiutöötaja või apteekriga.

OSA A MANUSTAMINE SUUSÜSTLAGA

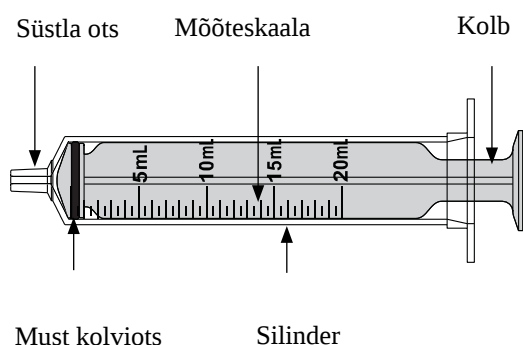


Spexotraste manustamiseks vajate järgmisi vahendeid:
pudeliadapter (juba sisestatud pudeli kaela);
pudelis olev lahus;
suusüstal.

Kui Spexotraste lahus läheb maha või satub nahale või silma, järgige lõigus „**PUHASTAMINE MAHALOKSUMISE KORRAL**“ toodud teavet.

Enne Spexotraste manustamist peske ja kuivatage käed.

Korduvkasutatavad suusüstla osad:

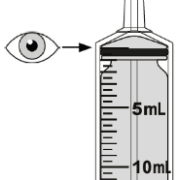
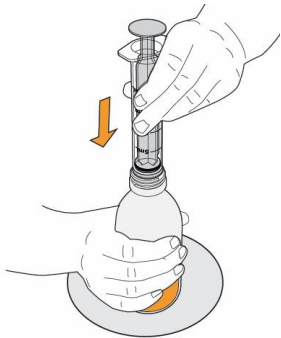
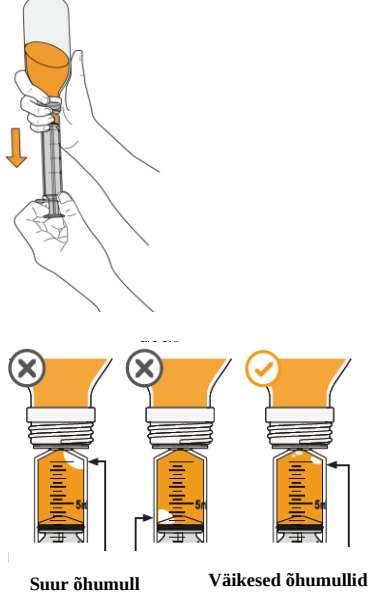


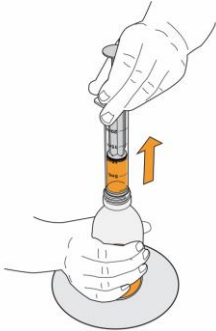
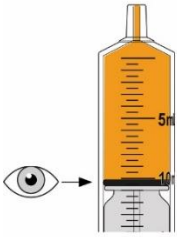
1

Kontrollige karbile märgitud lahuse valmistamise kuupäeva.

Ärge manustage Spexotrast, kui lahuse valmistamisest on möödunud üle 35 päeva.

Märkus: pudeli sildi paremasse serva trükitud kõlblikkusaeg **EI** kehti lahuse kohta. Trükitud kõlblikkusaeg kehtib ainult pulbri kohta enne, kui apteeker sellest lahuse valmistab.

2 Lahuse segamiseks keerutage pudelit ettevaatlikult 30 sekundi jooksul. Vahu tekkimisel laske pudelil seista kuni vahu kadumiseni.	
3 Eemaldage lastekindel kork, vajutades selle alla ja keerates vastupäeva.	
4 Kontrollige, kas pudeliadapter on juba pudeli kaela sisestatud. Kui ei ole, võtke ühendust apteekriga.	
5 Vajutage suusüstla kolb lõpuni alla, et eemaldada kogu süstlas olev õhk.	
6 Asetage pudel tasasele pinnale ja hoidke seda püstises asendis. Sisestage suusüstla ots pudeliadapteri avausse. Veenduge, et suusüstal on turvaliselt kinnitatud. TÄHTIS: õhurõhu tõttu võib kolb annuse mõõtmise ajal (7. samm) ise liikuda. Hoidke kolvist kinni, vältimaks selle liikumist.	
7 Pöörake pudel ettevaatlikult tagurpidi ja annuse mõõtmiseks tõmmake kolbi väljapoole. Kui hoiate süstla otsa suunaga ülespoole, peab musta kolviotsa ülaserv jääma kohakuti teile määratud annusega. Kui märkate süstlas suuri õhumulle, nagu piltidel näidatud, väljutage ravim süstlast tagasi pudelisse ja tõmmake annus uuesti süstlasse. Tehke seda senikaua, kui süstlas ei ole enam suuri õhumulle. Väikeste õhumullide esinemine on normaalne.	 Suur õhumull Väikesed õhumullid

8 Hoides kolbi paigal, pöörake pudel tagasi õiget pidi ja asetage see tasasele pinnale. Eemaldage suusüstal pudelist, tõmmates seda ettevaatlikult otsesuunas üles.	
9 Kontrollige veelkord, kas musta kolviotsa ülaserv on kohakuti teile määratud annusega. Kui ei ole, korrake samme 6...8. Kui manustate ravimit suusüstlaga, jätkake 10. sammust. Kui manustate ravimit toitesondi kaudu, vaadake „OSA B“.	
10 Viige suusüstla ots suhu nii, et see puutub vastu ükskõik kumma põse sisekülge. Vajutage kolb aeglaselt lõpuni alla, et manustada täisannus. HOIATUS: Spexotrase manustamine otse kurku või kolvi liiga kiire vajutamine võivad põhjustada lämbumist.	
11 Kontrollige, kas suusüstlasse ei ole jäänud ravimit. Kui suusüstlasse on jäänud ravimit, manustage see. Märkus: kui teie annus on suurem suusüstla mahust, korrake manustamist kuni täisannuse saamiseni.	
12 Pange kork tagasi pudelile ja sulgemiseks keerake päripäeva. Veenduge, et kork on tihedalt suletud. Ärge eemaldage pudeliadapterit.	

13	
Puhastage suusüstal vastavalt juhistele, mis on toodud lõigus „OSA C“, seejärel säilitage lahus ja suusüstal vastavalt juhistele osas „SÄILITAMINE“.	

OSA B MANUSTAMINE TOITESONDI KAUDU	
Palun järgige selles lõigus toodud juhiseid ainult juhul, kui manustate Spexotrast toitesondi kaudu. Ravimi manustamiseks toitesondi kaudu lugege läbi järgnev teave ning jätkake 1. sammuga. • Lahus on sobiv toitesondi kaudu manustamiseks • Kasutage nasogastraalsondi (NG sond) või maosondi (G sond), mille minimaalne suurus on 4 Fr. • Kasutage Spexotrast manustamiseks alati ravimi pakendisse kuuluvat 20 ml suusüstalt. • 20 ml suusüstla toitesondiga ühendamiseks võib olla vaja kasutada ENFIT adapterit (ei kuulu pakendisse).	
1	Vahetult enne Spexotrast manustamist loputage toitesond läbi vastavalt tootja juhistele.
2	Järgige samme 1...9 osas A, seejärel liikuge käesoleva osa 3. sammu juurde.
3	Ühendage Spexotrast sisaldav 20 ml suusüstal toitesondiga. Suusüstla toitesondiga ühendamiseks võib olla vaja kasutada ENFIT adapterit.
4	Lahuse toitesondi väljutamiseks avaldage püsivat survet.
5	Kontrollige, kas suusüstlasse ei ole jäänud ravimit. Kui suusüstlasse on jäänud lahust, manustage see.
6	Loputage toitesond uuesti läbi vastavalt tootja juhistele.
7	Puhastamise juhised, vaata „OSA C“.

OSA C PUHASTAMINE

Selleks, et vältida Spexotrase kokkupuudet köögitarvikutega, puhastage suusüstal alati eraldi köögitarvikutest.

Suusüstla puhastamiseks:

1. Täitke klaas sooja seebiveega.
2. Asetage suusüstal sooja seebiveega täidetud klaasi.
3. Tõmmake vesi suusüstlasse ja tühjendage see 4...5 korda järjest.
4. Eraldage kolb silindrist.
5. Loputage klaas, kolb ja silinder sooja kraanivee all.
6. Jätke kolb ja silinder kuni järgmise kasutuskorrani kuivale pinnale õhu kätte kuivama.

PUHASTAMINE MAHALOKSUMISE KORRAL

Kui Spexotras satub nahale, peske seda piirkonda korralikult vee ja seebiga. Kui Spexotras satub silma, loputage silmi veega.

1. Pange kätte kummikindad.
2. Koguge kokku mahaläinud lahus, kasutades imavat vahendit, näiteks paberkäterätti.
3. Pange imav vahend suletavasse kilekotti.
4. Pühkige kõik lahusega kokku puutunud pinnad üle alkoholilapiga.
5. Pange kindad ja lapid samasse kilekotti ja sulgege see.
6. Küsige apteekrilt, kuidas kilekott hävitada.
7. Peske käsi korralikult vee ja seebiga.

SÄILITAMINE

Hoidke Spexotrase lahust ja suusüstalt laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoidke tihedalt suletud korgiga lahuse pudelit püstises asendis karbis.

Hoidke lahust temperatuuril kuni 25 °C. **Ärge** laske pudelil külmuda.

Hoidke oma suusüstalt Spexotrase lahusega saadud karbis.