

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Spexotras 0,05 mg/ml prašak za oralnu otopinu

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 4,7 mg trametiniba u obliku trametinib dimetilsulfoksida.

Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 0,05 mg trametiniba.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 100 mg sulfobutilbetadeksnatrija, 0,8 mg metilparahidroksibenzoata i 1,98 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu otopinu.

Bijeli ili gotovo bijeli prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Gliom niskog stupnja

Spexotras u kombinaciji s dabrafenibom je indiciran za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 godine i starijih s gliomom niskog stupnja (engl. *low-grade glioma*, LGG) s BRAF V600E mutacijom koji zahtijeva sistemsko liječenje.

#### Gliom visokog stupnja

Spexotras u kombinaciji s dabrafenibom je indiciran za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 godine i starijih s gliomom visokog stupnja (engl. *high-grade glioma*, HGG) s BRAF V600E mutacijom koji su primili najmanje jedno prethodno liječenje zračenjem i/ili kemoterapijom.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Spexotras treba započeti i nadzirati kvalificirani liječnik koji ima iskustva s primjenom protutumorskih lijekova.

Prije uzimanja lijeka Spexotras, bolesnici moraju imati BRAF V600E mutaciju potvrđenu *in vitro* dijagnostičkim (IVD) medicinskim proizvodom označenim CE oznakom i odgovarajuće predviđene namjene. Ako IVD s CE oznakom nije dostupan, potvrdu BRAF V600E mutacije treba procijeniti drugim validiranim testom.

Spexotras se primjenjuje u kombinaciji s dabrafenib tabletama za oralnu suspenziju. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za doziranje dabrafenib tableta za oralnu suspenziju.

## Doziranje

Preporučena doza lijeka Spexotras koja se primjenjuje jedanput na dan je određena prema tjelesnoj težini (Tablica 1).

**Tablica 1 Režim doziranja prema tjelesnoj težini**

| Tjelesna težina* | Preporučena doza                            |                         |
|------------------|---|-------------------------|
|                  | Volumen oralne otopine (ml) jedanput na dan | odgovara mg trametiniba |
| 8 kg             | 6 ml  | 0,30 mg                 |
| 9 do 10 kg       | 7 ml  | 0,35 mg                 |
| 11 kg            | 8 ml  | 0,40 mg                 |
| 12 do 13 kg      | 9 ml  | 0,45 mg                 |
| 14 do 17 kg      | 11 ml                                       | 0,55 mg                 |
| 18 do 21 kg      | 14 ml                                       | 0,70 mg                 |
| 22 do 25 kg      | 17 ml                                       | 0,85 mg                 |
| 26 do 29 kg      | 18 ml                                       | 0,90 mg                 |
| 30 do 33 kg      | 20 ml                                       | 1 mg                    |
| 34 do 37 kg      | 23 ml                                       | 1,15 mg                 |
| 38 do 41 kg      | 25 ml                                       | 1,25 mg                 |
| 42 do 45 kg      | 28 ml                                       | 1,40 mg                 |
| 46 do 50 kg      | 32 ml                                       | 1,60 mg                 |
| ≥ 51 kg          | 40 ml                                       | 2 mg                    |

\*Zaokružite tjelesnu težinu na najbližu vrijednost kg, po potrebi.

Preporučena doza za bolesnika tjelesne težine manje od 8 kg nije ustanovljena.

Pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib tablete za oralnu suspenziju, „Doziranje” i „Način primjene”, za upute o doziranju za liječenje dabrafenibom u kombinaciji s lijekom Spexotras.

### Trajanje liječenja

Liječenje lijekom Spexotras se treba provoditi do progresije bolesti ili do razvoja neprihvatljive toksičnosti. Podaci o bolesnicima starijim od 18 godina koji imaju gliom su ograničeni, stoga bi se nastavak liječenja u odrasloj dobi trebao temeljiti na koristima i rizicima za pojedinog bolesnika prema procjeni liječnika.

### Propuštene ili odgođene doze

Ako se propusti doza lijeka Spexotras, smije se uzeti samo ako je do sljedeće planirane doze ostalo više od 12 sati. Ako dođe do povraćanja nakon uzimanja lijeka Spexotras, ne smije se primijeniti dodatnu dozu, već sljedeću dozu treba uzeti u sljedeće planirano vrijeme.

### Prilagođavanje doze

Zbog nuspojava će možda biti potrebno smanjiti dozu, privremeno prekinuti liječenje ili trajno prekinuti liječenje (vidjeti tablice 2 i 3).

Ako se pojave toksičnosti povezane s terapijom, i za trametinib i za dabrafenib potrebno je istovremeno smanjiti dozu, ili je privremeno ili trajno prekinuti. Iznimke u kojima su prilagodbe doze potrebne za samo jednu od dviju terapija navedene su u nastavku za uveitis, zloćudne bolesti pozitivne na RAS mutaciju koje ne zahvaćaju kožu (u prvom redu povezano s dabrafenibom), smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF), okluziju mrežnične vene (engl. *retinal vein occlusion*, RVO), odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (engl. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED) i intersticijsku bolest pluća (IBP)/pneumonitis (u prvom redu povezano s trametinibom).

Prilagođavanje doze ili privremeni prekid terapije ne preporučuju se kod nuspojava u obliku kožnih zloćudnih bolesti (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib tablete za oralnu suspenziju za više detalja).

**Tablica 2 Raspored prilagodbe doze prema stupnju bilo koje nuspojave (isključujući pireksiju)**

| <b>Stupanj (CTCAE)*</b>  | <b>Preporučene prilagodbe doze trametiniba</b>   |
|--|--|
| Stupanj 1 ili Stupanj 2 (podnošljiv)   | Nastaviti s liječenjem i pratiti sukladno kliničkoj indikaciji.  |
| Stupanj 2 (nepodnošljiv) ili Stupanj 3   | Privremeno prekinuti s terapijom dok razina toksičnosti ne bude 0. ili 1. stupnja, te pri nastavljanju terapije dozu smanjiti za jednu razinu.<br>Vidjeti tablicu 3 za uputu o prilagodbi doze.        |
| Stupanj 4  | Trajno prekinuti, ili privremeno prekinuti terapiju dok se ne postigne 0. ili 1. stupanj, a zatim nastaviti terapiju dozom smanjenom za jednu razinu.<br>Vidjeti tablicu 3 za uputu o prilagodbi doze. |
| * Intenzitet kliničkih nuspojava procjenjivan prema zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , CTCAE) |  |

Preporučeno smanjenje doze na otprilike 75 % preporučene doze (prva razina smanjenja doze) i na otprilike 50 % preporučene doze (druga razina smanjenja doze) su prikazani u tablici 3.

**Tablica 3 Preporučene prilagodbe doze kod nuspojava**

| <b>Tjelesna težina</b>  | <b>Preporučena doza</b>                              | <b>Smanjena doza</b>                                |  |
|---|--|---|--|
|   | <b>ml otopine (mg trametiniba) (jedanput na dan)</b> | <b>Doza nakon prvog smanjenja (jedanput na dan)</b> | <b>Doza nakon drugog smanjenja (jedanput na dan)</b> |
| 8 kg  | 6 ml (0,30 mg)                                       | 5 ml  | 3 ml   |
| 9 do 10 kg  | 7 ml (0,35 mg)                                       | 5 ml  | 4 ml   |
| 11 kg   | 8 ml (0,40 mg)                                       | 6 ml  | 4 ml   |
| 12 do 13 kg   | 9 ml (0,45 mg)                                       | 7 ml  | 5 ml   |
| 14 do 17 kg   | 11 ml (0,55 mg)                                      | 8 ml  | 6 ml   |
| 18 do 21 kg   | 14 ml (0,70 mg)                                      | 11 ml   | 7 ml   |
| 22 do 25 kg   | 17 ml (0,85 mg)                                      | 13 ml   | 9 ml   |
| 26 do 29 kg   | 18 ml (0,90 mg)                                      | 14 ml   | 9 ml   |
| 30 do 33 kg   | 20 ml (1 mg)   | 15 ml   | 10 ml  |
| 34 do 37 kg   | 23 ml (1,15 mg)                                      | 17 ml   | 12 ml  |
| 38 do 41 kg   | 25 ml (1,25 mg)                                      | 19 ml   | 13 ml  |
| 42 do 45 kg   | 28 ml (1,40 mg)                                      | 21 ml   | 14 ml  |
| 46 do 50 kg   | 32 ml (1,60 mg)                                      | 24 ml   | 16 ml  |
| ≥ 51 kg   | 40 ml (2 mg)   | 30 ml   | 20 ml  |
| Ne preporučuje se prilagodba doze za Spexotras ispod 50 % preporučene doze. |  |   |  |

Ako se nuspojave bolesnika uspješno liječe, može se razmotriti povećanje doze prema istim koracima za doziranje kao i kod smanjenja. Doza trametiniba ne smije biti viša od preporučene doze navedene u tablici 1.

### Prilagođavanje doze za odabrane nuspojave

#### Pireksija

U slučaju porasta tjelesne temperature bolesnika na  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , potrebno je privremeno prekinuti terapiju trametinibom i dabrafenibom. U slučaju recidiva, terapija se također može privremeno prekinuti kod prvog simptoma pireksije. Potrebno je započeti terapiju antipireticima kao što je ibuprofen ili paracetamol. Potrebno je razmotriti primjenu oralnih kortikosteroida u slučajevima u kojima su antipiretici nedovoljni. Bolesnike je potrebno procijeniti radi znakova i simptoma infekcije i ako je potrebno liječiti u skladu s lokalnom praksom (vidjeti dio 4.4). Potrebno je ponovno započeti primjenu ako je bolesnik bez simptoma barem 24 sata, ili (1) s istom razinom doze, ili (2) u dozi smanjenoj za jednu razinu ako je pireksija rekurentna i/ili je praćena drugim teškim simptomima uključujući dehidraciju, hipotenziju ili zatajenje bubrega.

### Iznimke u prilagođavanju doze (kada se smanjuje doza samo jedne od dviju terapija) za odabrane nuspojave

#### Smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)/disfunkcija lijeve klijetke

Liječenje trametinibom treba prekinuti u bolesnika koji imaju apsolutno smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) za  $> 10\%$  u odnosu na početnu vrijednost te je vrijednost ejekcijske frakcije ispod donje granice normale (DGN) za određenu ustanovu (vidjeti dio 4.4). Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom. Ako se LVEF oporavi, liječenje trametinibom može se ponovno započeti, ali je potrebno smanjiti dozu za jednu razinu, a bolesnika pomno nadzirati (vidjeti dio 4.4).

Liječenje trametinibom treba trajno prekinuti u bolesnika koji imaju disfunkciju lijeve klijetke 3. ili 4. stupnja ili ako imaju klinički značajno smanjen LVEF koji se ne oporavi unutar 4 tjedna (vidjeti dio 4.4).

#### Okluzija mrežnične vene (RVO) i odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (RPED)

Ako bolesnici u bilo kojem trenutku tijekom kombinirane terapije trametinibom i dabrafenibom prijave novonastale vidne smetnje poput slabljenja centralnoga vida, zamagljenja vida ili gubitka vida, preporučuje se odmah napraviti oftalmološki pregled. U bolesnika kojima se dijagnosticira okluzija mrežnične vene (engl. *retinal vein occlusion*, RVO), liječenje trametinibom je potrebno trajno prekinuti. Ako se dijagnosticira odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (engl. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED), potrebno je slijediti korake za prilagodbu doze trametiniba navedene u tablici 4 (vidjeti dio 4.4). Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom u bolesnika s potvrđenom dijagnozom RVO-a ili RPED-a.

**Tablica 4 Preporučena prilagodba doze trametiniba u slučaju RPED-a**

|  |  |
|--|--|
| RPED 1. stupnja  | Nastaviti liječenje uz mjesečne preglede mrežnice do povlačenja RPED-a. Ako se RPED pogorša, slijediti upute u nastavku i odgoditi primjenu trametiniba sve do 3 tjedna. |
| RPED 2. ili 3. stupnja   | Odgoditi primjenu trametiniba sve do 3 tjedna.   |
| RPED 2. ili 3. stupnja koji se poboljša na 0. ili 1. stupanj unutar 3 tjedna   | Nastaviti liječenje trametinibom pri nižoj razini doze (vidjeti tablicu 3) ili prekinuti primjenu trametiniba u bolesnika na najnižoj razini doze.                       |
| RPED 2. ili 3. stupnja koji se ne poboljša barem na 1. stupanj unutar 3 tjedna | Trajno prekinuti primjenu trametiniba.   |

#### Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

Primjena trametiniba se mora odgoditi u bolesnika u kojih se sumnja na IBP ili pneumonitis, uključujući bolesnike u kojih se pojave novi ili progrediraju postojeći plućni simptomi i nalazi uključujući kašalj, dispneju, hipoksiju, pleuralni izljev ili infiltrate, sve dok se ne provedu kliničke pretrage. Primjena trametiniba mora se trajno prekinuti u bolesnika kojima se dijagnosticiraju IBP ili pneumonitis povezani s liječenjem. Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom za slučajeve IBP-a ili pneumonitisa.

### *Uveitis*

Nisu potrebne prilagodbe doze zbog uveitisa dokle god se upala oka može kontrolirati učinkovitim lokalnim terapijama. Ako uveitis ne reagira na lokalnu terapiju za oko, potrebno je odgoditi dabrafenib dok se upala oka ne riješi te zatim ponovno uvesti dabrafenib u dozi smanjenoj za jednu razinu. Nije potrebna prilagodba doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.4).

### *Zloćudne bolesti pozitivne na RAS mutaciju koje ne zahvaćaju kožu*

Moraju se razmotriti koristi i rizici prije nastavka liječenja dabrafenibom u bolesnika sa zloćudnom bolešću s RAS mutacijom koja nije zahvatila kožu. Nije potrebna prilagodba doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.4).

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze. Podaci dostupni iz kliničkog farmakološkog ispitivanja pokazuju da umjereno do teško oštećenje funkcije jetre ima ograničen utjecaj na izloženost trametinibu (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez pri uporabi trametiniba u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze. Nema podataka o primjeni trametiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se moguća potreba za prilagodbom doze ne može utvrditi (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez pri uporabi trametiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost kombinirane terapije trametinibom i dabrafenibom u djece u dobi ispod 1 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Ispitivanja provedena na juvenilnim životinjama pokazala su učinke trametiniba koji nisu zamijećeni kod odraslih životinja (vidjeti dio 5.3). Dugoročniji podaci o sigurnosti u pedijatrijskih bolesnika su trenutno ograničeni.

### Način primjene

Spexotras je namijenjen za peroralnu primjenu.

Ljekarnik mora rekonstituirati Spexotras prašak u oralnu otopinu prije izdavanja. Preporučuje se da prije primjene prve doze zdravstveni radnik razgovara s bolesnikom ili njegovateljem o tome kako primijeniti propisanu dnevnu dozu oralne otopine.

Spexotras se mora uzeti bez hrane, najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon obroka (vidjeti dio 5.2). Majčino mlijeko i/ili mliječna formula mogu se dati na zahtjev ukoliko bolesnik ne može tolerirati uvjete gladovanja.

Preporučuje se uzimati dozu lijeka Spexotras svakoga dana u približno isto vrijeme, koristeći priloženu štrcaljku za usta za višekratnu primjenu. Potrebno je uzeti dozu lijeka Spexotras jedanput na dan u isto vrijeme svakoga dana, bilo s jutarnjom ili s večernjom dozom dabrafeniba.

Ako bolesnik ne može gutati i ima nazogastričnu sondu *in situ*, Spexotras oralna otopina može se primijeniti putem sonde.

Upute za pripremu su navedene u dijelu 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Spexotras je namijenjen za primjenu u kombinaciji s dabrafenib tabletama za oralnu suspenziju jer su ograničeni podaci o djelotvornosti monoterapije trametinibom i monoterapije dabrafenibom kod glioma pozitivnih na BRAF V600 mutaciju. Prije započinjanja liječenja, mora se pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib tablete za oralnu suspenziju. Za dodatne informacije o upozorenjima i mjerama opreza povezanim s liječenjem dabrafenibom, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib tablete za oralnu suspenziju.

##### Testiranje na BRAF V600E

Djelotvornost i sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom nisu procijenjene u bolesnika s gliomom negativnim na mutaciju BRAF V600E.

##### Nove zloćudne bolesti

Nove zloćudne bolesti, kožne i koje ne zahvaćaju kožu, mogu se pojaviti kada se trametinib primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom.

##### Kožne zloćudne bolesti

Kožne zloćudne bolesti kao planocelularni karcinom kože (engl. *cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC) uključujući keratoakantom i novi primarni melanom su zabilježeni u odraslih bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). Prije započinjanja terapije trametinibom preporučuje se učiniti pregled kože, a tijekom liječenja kao i tijekom razdoblja do šest mjeseci nakon završetka liječenja preporučuju se redoviti mjesečni pregledi. Praćenje nakon prekidanja terapije trametinibom treba nastaviti tijekom 6 mjeseci ili do započinjanja terapije drugim protutumorskim lijekom.

Sumnjive kožne lezije moraju se zbrinuti kožnom ekscizijom te ne zahtijevaju prilagođavanje doze. Bolesnike je potrebno savjetovati da obavijeste svog liječnika odmah o pojavi novih lezija.

##### Zloćudne bolesti koje ne zahvaćaju kožu

Na temelju svog mehanizma djelovanja, dabrafenib može povećati rizik od zloćudnih bolesti koje ne zahvaćaju kožu kada su prisutne RAS mutacije. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib tablete za oralnu suspenziju (dio 4.4). Nije potrebna prilagodba doze trametiniba kod zloćudnih bolesti s pozitivnom RAS mutacijom kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom.

##### Krvarenje

Događaji krvarenja su bili zabilježeni u odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali trametinib u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). Veliki događaji krvarenja i krvarenja sa smrtnim ishodom su se pojavila u odraslih bolesnika koji su uzimali trametinib u kombinaciji s dabrafenibom. Potencijal za te događaje u bolesnika s niskom razinom trombocita ( $< 75\ 000/\text{mm}^3$ ) nije utvrđen budući da su takvi bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Rizik od krvarenja može biti povećan uz istodobnu primjenu antiagregacijske ili antikoagulacijske terapije. Nastupi li krvarenje, bolesnike se mora liječiti sukladno kliničkoj slici.

##### Smanjenje ejakcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)/disfunkcija lijeve klijetke

Prijavljeno je da trametinib u kombinaciji s dabrafenibom smanjuje LVEF i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika, medijan vremena do prve pojave smanjenja LVEF-a je bio oko jedan mjesec. U kliničkim je ispitivanjima u odraslih bolesnika medijan vremena do prve pojave disfunkcije lijeve klijetke, zatajenja srca i smanjenja LVEF-a bio između 2 i 5 mjeseci.

Trametinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s narušenom funkcijom lijeve klijetke. U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s disfunkcijom lijeve klijetke, zatajenjem srca II., III. ili IV. stupnja prema klasifikaciji NYHA (engl. *New York Heart Association*, NYHA), akutnim koronarnim sindromom unutar prethodnih 6 mjeseci, klinički značajnim nekontroliranim aritmijama i nekontroliranom hipertenzijom; stoga nije poznata sigurnost primjene u toj populaciji. LVEF je potrebno procijeniti u svih bolesnika prije početka liječenja trametinibom, jedan mjesec nakon početka liječenja, a zatim u intervalima od približno 3 mjeseca tijekom liječenja (vidjeti odlomak o prilagodbi doze u dijelu 4.2).

U bolesnika koji su primali trametinib u kombinaciji s dabrafenibom bilo je povremenih prijava akutne, teške disfunkcije lijeve klijetke zbog miokarditisa. Potpuni oporavak je zapažen kod prekida liječenja. Liječnici trebaju obratiti pažnju na mogućnost miokarditisa u bolesnika koji su razvili nove ili im se pogoršavaju postojeći srčani znakovi ili simptomi.

### Pireksija

Vrućica je zabilježena u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u kliničkim ispitivanjima s trametinibom (vidjeti dio 4.8). Incidencija i težina pireksije povećavaju se s kombiniranom terapijom (vidjeti dio 4.4 u sažetku opisa svojstava lijeka za dabrafenib tablete za oralnu suspenziju). U bolesnika koji primaju trametinib u kombinaciji s dabrafenibom pireksija može biti praćena teškom tresavicom, dehidracijom i hipotenzijom koja u nekim slučajevima može dovesti do akutne bubrežne insuficijencije. U pedijatrijskih bolesnika koji su primali trametinib u kombinaciji s dabrafenibom, medijan vremena do prve pojave pireksije je iznosio 1,3 mjeseca.

Liječenje trametinibom i dabrafenibom je potrebno privremeno prekinuti u slučaju porasta tjelesne temperature bolesnika na  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (vidjeti dio 5.1). U slučaju recidiva, terapija se također može privremeno prekinuti kod prvog simptoma pireksije. Potrebno je započeti terapiju antipireticima kao što je ibuprofen ili paracetamol. Potrebno je razmotriti primjenu oralnih kortikosteroida u slučajevima u kojima su antipiretici nedovoljni. Bolesnike je potrebno procijeniti radi znakova i simptoma infekcije. Nakon što se vrućica povuče, terapija se može ponovno uvesti. Ako je vrućica povezana s drugim teškim znacima ili simptomima, nakon njenog povlačenja i prema kliničkoj indikaciji, terapija se treba ponovno početi davati u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2).

### Promjene krvnog tlaka

Hipertenzija i hipotenzija su bile prijavljene u bolesnika u kliničkim ispitivanjima trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). Krvni tlak treba mjeriti na početku i nadzirati tijekom liječenja, s kontrolom hipertenzije uz standardnu terapiju prema potrebi.

### Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

U ispitivanju faze III u odraslih bolesnika, u njih 2,4 % (5/211) liječenih monoterapijom trametinibom razvio se IBP ili pneumonitis; svih pet bolesnika moralo je biti hospitalizirano. Medijan vremena do prvog nastupa IBP-a ili pneumonitisa iznosio je 160 dana (raspon: od 60 do 172 dana). U dva ispitivanja u odraslih bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom, u 1 % bolesnika razvio se pneumonitis ili IBP (vidjeti dio 4.8).

Primjena trametiniba mora se odgoditi u bolesnika u kojih se sumnja na IBP ili pneumonitis, uključujući bolesnike u kojih se pojave novi ili progrediraju postojeći plućni simptomi i nalazi, uključujući kašalj, dispneju, hipoksiju, pleuralni izljev ili infiltrate, sve dok se ne provedu kliničke pretrage. Potrebno je trajno prekinuti primjenu trametiniba u bolesnika kojima se dijagnosticira IBP ili pneumonitis povezani s liječenjem (vidjeti dio 4.2). Terapija dabrafenibom može se nastaviti u istoj dozi.



## Oštećenje vida

Poremećaji povezani sa smetnjama vida, uključujući RPED i RVO, mogu se pojaviti kod liječenja trametinibom, u nekim slučajevima s vremenskim odmakom od nekoliko mjeseci. U kliničkim ispitivanjima trametiniba u odraslih bolesnika prijavljeni su simptomi poput zamagljena vida, smanjene oštine vida i drugih vidnih fenomena. U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su uveitis i iridociklitis u odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom.

Trametinib se ne preporučuje u bolesnika s RVO-om u anamnezi. Nije ustanovljena sigurnost trametiniba u ispitanika s predisponirajućim faktorima za RVO, uključujući nekontrolirani glaukom ili očnu hipertenziju, nekontroliranu hipertenziju, nekontroliranu šećernu bolest ili sindrome hiperviskoznosti ili hiperkoagulabilnosti u anamnezi.

Ako bolesnici u bilo kojem trenutku tijekom liječenja trametinibom prijave novonastale smetnje vida poput slabljenja centralnoga vida, zamagljena vida ili gubitka vida, preporučuje se odmah napraviti oftalmološki pregled. Ako se dijagnosticira RPED, potrebno je slijediti korake za prilagodbu doze navedene u tablici 4 (vidjeti dio 4.2); ako se dijagnosticira uveitis, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib tablete za oralnu suspenziju (dio 4.4). U bolesnika kojima se dijagnosticira RVO, liječenje trametinibom se mora trajno prekinuti.

Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom nakon dijagnosticiranja RVO-a ili RPED-a. Nije potrebna prilagodba doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom nakon dijagnosticiranja uveitisa.

## Osip

Osip je primijećen u približno 47 % pedijatrijskih bolesnika u kliničkim ispitivanjima kada je trametinib primijenjen u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). Većina tih slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja i nije zahtijevala privremeni prekid primjene niti smanjenje doze.

## Teške kožne nuspojave

Slučajevi teških kožnih nuspojava (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljeni su tijekom liječenja kombiniranom terapijom trametinibom/dabrafenibom u odraslih bolesnika. Prije započinjanja liječenja, bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome ovih reakcija te ih pažljivo pratiti na pojavu kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na SCAR, potrebno je prekinuti liječenje.

## Rabdomioliza

Rabdomioliza je prijavljena u odraslih bolesnika koji su uzimali trametinib. U nekim slučajevima bolesnici su mogli nastaviti liječenje trametinibom. U težim slučajevima, bila je potrebna hospitalizacija, privremeni ili trajni prekid terapije. Znakovi ili simptomi rabdomiolize moraju se odgovarajuće klinički procijeniti i liječiti kako je indicirano.

## Pankreatitis

Pankreatitis je zabilježen u odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Neobjašnjive bolove u abdomenu potrebno je hitno ispitati, a pretrage trebaju uključivati mjerenje amilaza i lipaza u serumu. Nakon epizode pankreatitisa, bolesnike je potrebno pozorno nadzirati pri ponovnom uvođenju liječenja.

## Zatajenje bubrega

Zatajenje bubrega je utvrđeno u  $\leq 1$  % odraslih bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom. Primijećeni slučajevi u odraslih bolesnika bili su općenito povezani s pireksijom i dehidracijom, te su dobro reagirali na privremeni prekid doziranja i opće potporne mjere.

Granulomatozni nefritis je također prijavljen u odraslih bolesnika. Tijekom liječenja bolesnicima je potrebno redovito kontrolirati kreatinin u serumu. U slučaju porasta serumskog kreatinina, možda će biti potrebno privremeno prekinuti liječenje ako je to klinički indicirano. Trametinib nije ispitivan u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (definirana kao kreatinin  $> 1,5 \times$  GGN), te je stoga potreban oprez u ovakvim slučajevima (vidjeti dio 5.2).

## Jetreni događaji

Nuspojave povezane s jetrom prijavljene su u kliničkim ispitivanjima u odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih kombinacijom trametiniba i dabrafeniba (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se da se bolesnicima nadzire jetrena funkcija svaka četiri tjedna tijekom 6 mjeseci nakon početka liječenja. Nakon toga se nadziranje jetrene funkcije može nastaviti sukladno kliničkoj indicaciji.

## Oštećenje jetrene funkcije

Budući da su metabolizam i izlučivanje putem žuči primarni putovi eliminacije trametiniba, trametinib je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

## Duboka venska tromboza/plućna embolija

Plućna embolija ili duboka venska tromboza mogu se pojaviti. Ako se u bolesnika razviju simptomi plućne embolije ili duboke venske tromboze kao što su nedostatak zraka, bol u prsima ili oticanje ruke ili noge, moraju odmah zatražiti liječničku pomoć. Potrebno je trajno prekinuti liječenje kod plućne embolije opasne po život.

## Poremećaji probavnog sustava

Kolitis i enterokolitis su prijavljeni u pedijatrijskih bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). Kolitis i gastrointestinalna perforacija, uključujući smrtonosni ishod, prijavljeni su u odraslih bolesnika. Trametinib je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s rizičnim faktorima za gastrointestinalnu perforaciju, uključujući divertikulitis u anamnezi, metastaze u gastrointestinalnom sustavu i istodobnu primjenu lijekova s prepoznatim rizikom od gastrointestinalne perforacije.

## Sarkoidoza

U odraslih bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom prijavljeni su slučajevi sarkoidoze, koja uglavnom zahvaća kožu, pluća, oči i limfne čvorove. U većini se slučajeva liječenje trametinibom i dabrafenibom nastavilo. Ako je dijagnosticirana sarkoidoza, potrebno je razmotriti odgovarajuće liječenje.

## Žene reproduktivne dobi/Plodnost muškaraca

Prije započinjanja liječenja kod žena reproduktivne dobi potrebno je pružiti odgovarajuće savjete o učinkovitim metodama kontracepcije. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom terapije i tijekom 16 tjedana nakon zadnje doze lijeka Spexotras. Muške bolesnike koji uzimaju u trametinib kombinaciji s dabrafenibom potrebno je obavijestiti o mogućem riziku od oslabljene spermatogeneze, koja može biti nepovratna (vidjeti dio 4.6).

## Hemofagocitna limfocitocitoza

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je hemofagocitna limfocitocitoza (HLH) u odraslih bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom. Potreban je oprez kod primjene trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom. Ako se potvrdi HLH, potrebno je prekinuti terapiju trametinibom i dabrafenibom te započeti liječenje HLH-a.

## Pomoćne tvari

### Sulfobutilbetadeks natrij

Spexotras oralna otopina sadrži ciklodekstrin sulfobutilbetadeksnatrij (100 mg/ml). Ciklodekstrini su pomoćne tvari koje mogu utjecati na svojstva djelatne tvari i drugih lijekova. U nekliničkim ispitivanjima na životinjama kojima su ciklodekstrini primijenjeni intravenski, uočena je renalna toksičnost i ototoksičnost. Sigurnosni aspekti ciklodekstrina razmatrani su tijekom razvoja i ocjene sigurnosti primjene lijeka. Postoje ograničeni sigurnosni podaci o učincima ciklodekstrina u djece < 2 godine.

### Metilparahidroksibenzoat

Ovaj lijek sadrži metilparahidroksibenzoat, koji može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

### Natrij

Ovaj lijek sadrži 1,98 mg natrija po ml Spexotras oralne otopine, što odgovara 4 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu pri najvećoj dnevnoj dozi trametiniba od 2 mg (40 ml).

### Kalij

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po najvećoj dnevnoj dozi, tj. zanemarive količine kalija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### Učinak drugih lijekova na trametinib

Budući da se trametinib metabolizira prvenstveno deacetilacijom u kojoj posreduju hidrolitički enzimi (npr. karboksilesteraze), nije vjerojatno da bi drugi lijekovi mogli utjecati na njegovu farmakokinetiku putem metaboličkih interakcija (vidjeti dio 5.2). Interakcije između lijekova posredovane spomenutim hidrolitičkim enzimima ne mogu se isključiti te mogu utjecati na izloženost trametinibu.

Trametinib je *in vitro* supstrat efluksnog prijenosnika P-gp-a. Kako se ne može isključiti da jaka inhibicija jetrenog P-gp-a može rezultirati povećanim razinama trametiniba, preporučuje se oprez kad se trametinib primjenjuje istodobno s lijekovima koji su jaki inhibitori P-gp-a (npr. verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itrakonazol).

### Učinak trametiniba na druge lijekove

Na temelju *in vitro* i *in vivo* podataka, malo je vjerojatno da će trametinib značajno utjecati na farmakokinetiku drugih lijekova putem interakcija s CYP enzimima ili prijenosnicima (vidjeti dio 5.2). Trametinib može uzrokovati prolaznu inhibiciju supstrata proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) (npr. pitavastatin) u crijevima, što se može minimizirati odvojenom primjenom tih lijekova i trametiniba (s razmakom od 2 sata).

Na temelju kliničkih podataka, ne očekuje se gubitak djelotvornosti hormonskih kontraceptiva kad se primjenjuju istodobno s trametinibom (vidjeti dio 5.2). Međutim, primjena s dabrafenibom može učiniti hormonske kontraceptive manje učinkovitim.

## Učinak pomoćne tvari sulfobutilbetadeksnatrija na druge oralne lijekove niske bioraspoloživosti i uskog terapijskog indeksa

Oralna otopina trametiniba sadrži 100 mg/ml sulfobutilbetadeksnatrija koji bi mogao utjecati na topljivost i bioraspoloživost drugih oralnih lijekova. Potreban je oprez kada se oralna otopina trametiniba primjenjuje s oralnim lijekovima koji imaju nisku bioraspoloživost i uzak terapijski indeks (npr. imipramin, dezipramin).

Također, za upute o interakcijama dabrafeniba vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka dabrafenib tableta za oralnu suspenziju.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom terapije trametinibom i još 16 tjedana nakon prestanka liječenja.

Primjena s dabrafenibom može smanjiti djelotvornost oralnih ili bilo kojih drugih sistemskih hormonskih kontraceptiva pa je tijekom kobiniranog liječenja trametinibom i dabrafenibom potrebno koristiti učinkovitu zamjensku metodu kontracepcije poput barijerne metode. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib tablete za oralnu suspenziju za dodatne informacije.

#### Trudnoća

Nema podataka o uporabi trametiniba u trudnica. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Trametinib se ne smije davati trudnicama osim ako potencijalna korist za majku nadmašuje mogući rizik za fetus. Ako se trametinib primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica ostane trudna tijekom primanja terapije trametinibom, bolesnicu treba obavijestiti o mogućim štetnim djelovanjima na fetus.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se trametinib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Trametinib se ne smije davati majkama koje doje. Odluku o prekidu dojenja ili terapije trametinibom treba donijeti uzevši u obzir korist dojenja za dijete te korist terapije za ženu.

#### Plodnost

Nema podataka o utjecaju trametiniba na ljude. Nisu provedena ispitivanja plodnosti na životinjama, no primijećeni su učinci na reproduktivne organe ženki (vidjeti dio 5.3). Trametinib može utjecati na plodnost u ljudi.

#### *Muškarci koji uzimaju trametinib u kombinaciji s dabrafenibom*

Učinci na spermatogenezu uočeni su u životinja koje su dobivale dabrafenib. Muški bolesnici koji uzimaju trametinib u kombinaciji s dabrafenibom trebaju biti informirani o potencijalnom riziku od narušene spermatogeneze, koja bi mogla biti nepovratna. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib tablete za oralnu suspenziju za dodatne informacije.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Trametinib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pri razmatranju mogućnosti bolesnika za izvođenje zadataka pri kojima je potrebno rasuđivanje, motorne ili kognitivne vještine treba imati na umu klinički status bolesnika kao i profil nuspojava trametiniba. Bolesnike treba obavijestiti o mogućem umoru, omaglici ili poteškoćama s očima koji mogu utjecati na navedene aktivnosti.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom, najčešće nuspojave (prijavljene s učestalošću  $\geq 20$  %) su bile: pireksija (65 %), osip (47 %), glavobolja (40 %), povraćanje (38 %), umor (35 %), suha koža (34 %), proljev (31 %), krvarenje (30 %), mučnina (26 %), akneiformni dermatitis (26 %), neutropenija (25 %), bol u abdomenu (23 %) i kašalj (22 %). Najčešće prijavljene teške (stupanj 3/4) nuspojave su bile: neutropenija (15 %), pireksija (9 %), povećane razine transaminaza (6 %) i povećana težina (5 %). Dugoročni podaci o rastu i sazrijevanju kostiju u pedijatrijskih bolesnika su trenutno ograničeni (vidjeti dio 5.3).

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika je većinom konzistentan s ranije ustanovljenim sigurnosnim profilom u odraslih bolesnika. Sljedeće dodatne nuspojave su za sada bile prijavljene samo u odraslih bolesnika liječenih trametinib tabletama i dabrafenib kapsulama: planocelularni karcinom kože, seboroična keratoza, limfedem, suha usta, aktinička keratoza, fotosenzibilnost, zatajenje bubrega (često), melanom, akrokordon, sarkoidoza, korioretinopatija, pneumonitis, akutno zatajenje bubrega, nefritis, zatajenje srca, disfunkcija lijeve klijetke, intersticijska bolest pluća, rabdomioliza (manje često), gastrointestinalna perforacija, hemofagocitna limfocitotična (rijetko), miokarditis, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (nepoznata učestalost).

### Tablični popis nuspojava

Sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom procijenjena je u zajedničkom sigurnosnom setu kojeg je činio 171 pedijatrijski bolesnik u dva ispitivanja s bolesnicima s uznapredovalim solidnim tumorima pozitivnim na BRAF V600 mutaciju. Četiri (2,3 %) bolesnika su bila u dobi od 1 do < 2 godine, 39 (22,8 %) bolesnika je bilo u dobi od 2 do < 6 godina, 54 (31,6 %) bolesnika je bilo u dobi od 6 do < 12 godina i 74 (43,3 %) bolesnika je bilo u dobi od 12 do < 18 godina pri uključivanju. Srednja vrijednost trajanja liječenja je bila 80 tjedana.

Nuspojave u objedinjenoj pedijatrijskoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost (Tablica 5) su navedene u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, koristeći sljedeće kategorije: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i < 1/10), manje često ( $\geq 1/1000$  i < 1/100), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su svrstane prema smanjenju ozbiljnosti.

**Tablica 5 Nuspojave prijavljene u objedinjenoj pedijatrijskoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom (n=171)**

| <b>Infekcije i infestacije</b>   |  |
|--|--|
| Vrlo često   | Paronihija   |
| Često  | Infekcija mokraćnog sustava, celulitis, nazofaringitis* <sup>1</sup> |
| <b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b> |  |
| Često  | Kožni papilom  |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>   |  |
| Vrlo često   | Neutropenija* <sup>2</sup> , anemija, leukopenija*                   |
| Često  | Trombocitopenija*  |
| <b>Poremećaji imunološkog sustava</b>  |  |
| Često  | Preosjetljivost  |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>   |  |
| Često  | Dehidracija, smanjeni apetit   |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>   |  |
| Vrlo često   | Glavobolja, omaglica* <sup>3</sup>                                   |

|   |  |
|---|--|
| <b>Poremećaji oka</b>   |  |
| Često   | Zamagljeni vid, oštećenje vida, uveitis* <sup>4</sup>  |
| Manje često   | Odvajanje mrežnice, periorbitalni edem   |
| <b>Srčani poremećaji</b>  |  |
| Često   | Smanjena ejakcijska frakcija, bradikardija*  |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>   |  |
| Vrlo često  | Krvarenje* <sup>5</sup>  |
| Često   | Hipertenzija, hipotenzija  |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>   |  |
| Vrlo često  | Kašalj*  |
| Često   | Dispneja   |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>   |  |
| Vrlo često  | Bol u abdomenu*, konstipacija, proljev, mučnina, povraćanje  |
| Često   | Pankreatitis, stomatitis   |
| Manje često   | Kolitis*   |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>  |  |
| Vrlo često  | Akneiformni dermatitis* <sup>6</sup> , suha koža* <sup>7</sup> , pruritus, osip* <sup>8</sup> , eritem   |
| Često   | Generalizirani ekfolijativni dermatitis* <sup>9</sup> , alopecija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, folikulitis, kožna lezija, panikulitis, hiperkeratoza   |
| Manje često   | Kožne fisure, noćno znojenje, hiperhidroza   |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>   |  |
| Vrlo često  | Artralgija, bol u ekstremitetu   |
| Često   | Mijalgija*, spazam mišića* <sup>10</sup>   |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>  |  |
| Vrlo često  | Pireksija*, umor* <sup>11</sup> , povećana težina  |
| Često   | Upala sluznice, edem lica*, zimica, periferni edem, bolest nalik gripi   |
| <b>Pretrage</b>   |  |
| Vrlo često  | Povišene transaminaze* <sup>12</sup>   |
| Često   | Hiponatremija, hipofosfatemija, hiperglikemija, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamilttransferaza, povišena kreatin fosfokinaza u krvi   |
| *Označava grupni pojam od dva ili više MedDRA preporučenih pojmova koji se smatraju klinički sličnima |  |
| 1   | nazofaringitis uključuje faringitis  |
| 2   | neutropenija uključuje sniženi broj neutrofila i febrilnu neutropeniju   |
| 3   | omaglica uključuje vrtoglavicu   |
| 4   | uveitis uključuje iridociklitis  |
| 5   | krvarenje uključuje epistaksu, hematuriju, kontuziju, hematoma, povišeni internacionalni normirajući omjer, analno krvarenje, krvarenje na mjestu katetera, cerebralno krvarenje, ekhimoza, ekstraduralni hematoma, gastrointestinalno krvarenje, hematohezija, petehije, post-proceduralno krvarenje, rektalno krvarenje, snižen broj eritrocita, krvarenje gornjeg probavnog sustava i krvarenje maternice |
| 6   | akneiformni dermatitis uključuje akne i pustularne akne  |
| 7   | suha koža uključuje kserozu i kserodermu   |
| 8   | osip uključuje makulo-papularni osip, pustularni osip, eritematozni osip, papularni osip, makularni osip   |
| 9   | generalizirani ekfolijativni dermatitis uključuje ljuštenje kože i ekfolijativni dermatitis  |
| 10  | spazam mišića uključuje mišićno-koštano ukočenost  |
| 11  | umor uključuje malaksalost i asteniju  |
| 12  | povišene transaminaze uključuju povišenu aspartat aminotransferazu (AST) i povišenu alanin aminotransferazu (ALT)  |

## Opis odabranih nuspojava

### Povećana težina

Povećana težina je bila prijavljena jedino u pedijatrijskoj populaciji. Bila je prijavljena kao nuspojava u 16 % pedijatrijskih bolesnika uključujući slučajeve 3. stupnja u 4,7 % bolesnika uz stopu prekida u 0,6 % bolesnika. Medijan vremena do prve pojave prijavljenog povećanja težine u pedijatrijskih bolesnika koji su primali trametinib u kombinaciji s dabrafenibom je iznosio 3,1 mjesec. Povećanje tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost za  $\geq 2$  BMI kategorije percentila (indeks tjelesne mase) za određenu dob primijećeno je u 29,8 % bolesnika.

### Krvarenje

Događaji krvarenja su zamijećeni u 30 % pedijatrijskih bolesnika, s događajima 3. stupnja zabilježenim u 1,2 % bolesnika.. Najčešći događaj krvarenja (epistaksa) je zabilježena u 18 % pedijatrijskih bolesnika. Medijan vremena do prve pojave događaja krvarenja u pedijatrijskih bolesnika je bio 2,4 mjeseca. U odraslih bolesnika koji su uzimali kombinaciju trametiniba i dabrafeniba zabilježena su krvarenja uključujući značajna i smrtonosna krvarenja.

Rizik krvarenja može biti povišen uz istodobnu primjenu antiagregacijske ili antikoagulacijske terapije. Nastupi li krvarenje, bolesnike se mora liječiti sukladno kliničkoj slici (vidjeti dio 4.4).

### Smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)/disfunkcija lijeve klijetke

Smanjeni LVEF je bio zabilježen u 5,3 % pedijatrijskih bolesnika, s događajima 3. stupnja zabilježenim u < 1 % bolesnika. Medijan vremena do prve pojave smanjenja LVEF-a je bio oko jedan mjesec. U kliničkim je ispitivanjima u odraslih bolesnika, medijan vremena do prve pojave disfunkcije lijeve klijetke, zatajenja srca i smanjenja LVEF-a iznosio 2 do 5 mjeseci.

Bolesnici čija je vrijednost LVEF-a bila niža od donje granice normalnih vrijednosti za ustanovu nisu bili uključivani u klinička ispitivanja s trametinibom. Trametinib u kombinaciji s dabrafenibom treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa stanjima koja mogu oštetiti funkciju lijeve klijetke (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Pireksija

Pireksija je zabilježena u kliničkim ispitivanjima s trametinibom u monoterapiji i u kombinaciji s dabrafenibom; međutim, incidencija i težina pireksije povećavaju se s kombiniranom terapijom (vidjeti dio 4.4). Pireksija je zabilježena u 65 % pedijatrijskih bolesnika, uz pojavu događaja 3. stupnja u 8,8 % bolesnika. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib tablete za oralnu suspenziju.

### Jetreni događaji

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika su u kliničkim ispitivanjima trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom prijavljene jetrene nuspojave. U pedijatrijskoj populaciji za procjenu sigurnosti, povišene vrijednosti ALT-a i AST-a su bile vrlo česti događaji, prijavljene u redom 12,3 % i 15,2 % bolesnika (vidjeti dio 4.4). U odraslih bolesnika najčešće nuspojave povezane s jetrom bile su povišene vrijednosti ALT-a i AST-a, koje su većinom bile 1. ili 2. stupnja. Kod monoterapije trametinibom se više od 90 % tih jetrenih događaja javilo unutar prvih 6 mjeseci liječenja. Jetreni događaji bili su uočeni u kliničkim ispitivanjima u kojima se kontrola provodila svaka četiri tjedna. U bolesnika koji se liječe trametinibom preporučuje se kontrolirati jetrenu funkciju svaka četiri tjedna tijekom 6 mjeseci. Nakon toga se praćenje jetrene funkcije može nastaviti kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.4).

### Promjene krvnog tlaka

Hipertenzija je zabilježena u 2,3 % pedijatrijskih bolesnika, s pojavom događaja 3. stupnja koji su se pojavili u 1,2 % bolesnika. Medijan vremena do prve pojave hipertenzije u pedijatrijskih bolesnika je bio 5,4 mjeseca.

Hipotenzija je bila zabilježena u 3,5 % pedijatrijskih bolesnika, s pojavom događaja  $\geq$  3. stupnja u 2,3 % bolesnika. Medijan vremena do prve pojave hipotenzije u pedijatrijskih bolesnika je bio 1,5 mjeseci.

Krvni tlak se mora izmjeriti na početku i nadzirati tijekom liječenja, a hipertenziju po potrebi kontrolirati standardnom terapijom (vidjeti dio 4.4).

### Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

Bolesnici liječeni trametinibom mogu razviti IBP ili pneumonitis. Primjenu trametiniba je potrebno odgoditi u bolesnika u kojih se sumnja na IBP ili pneumonitis, uključujući bolesnike u kojih se pojave novi ili progrediraju postojeći plućni simptomi i nalazi, uključujući kašalj, dispneju, hipoksiju, pleuralni izljev ili infiltrate, sve dok se ne provedu kliničke pretrage. Primjenu trametiniba je potrebno trajno prekinuti u bolesnika kojima je dijagnosticiran IBP ili pneumonitis povezan s liječenjem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Poremećaj vida

U pedijatrijskih bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom, zabilježene su oftalmološke reakcije, uključujući uveitis 1,8 % i iridociklitis 1,2 %. Uveitis 3. stupnja se pojavio u < 1 % pedijatrijskih bolesnika. Odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (RPED) se pojavilo u < 1 % pedijatrijskih bolesnika. Kod liječenja trametinibom u odraslih bolesnika primijećeni su poremećaji povezani sa smetnjama vida, uključujući RPED i RVO. U kliničkim ispitivanjima trametiniba u odraslih prijavljeni su simptomi poput zamagljena vida, smanjene oštine vida i drugih smetnji vida (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Osip

Osip je primijećen u približno 47 % pedijatrijskih bolesnika liječenih kombinacijom trametiniba i dabrafeniba u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost. Većina tih slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja i nije zahtijevala privremene prekide primjene niti smanjenja doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Rabdomioliza

Rabdomioliza je prijavljena u odraslih bolesnika koji su uzimali trametinib. Znakovi ili simptomi rabdomiolize zahtijevaju odgovarajuću kliničku procjenu i liječenje kako je indicirano (vidjeti dio 4.4).

### Pankreatitis

Pankreatitis je zabilježen u 1,2 % pedijatrijskih bolesnika, s < 1 % bolesnika sa 3. stupnjem težine. Neobjašnjive bolove u abdomenu potrebno je hitno ispitati, a pretrage trebaju uključivati mjerenje amilaze i lipaze u serumu. Nakon epizode pankreatitisa, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati pri ponovnom uvođenju liječenja (vidjeti dio 4.4).

### Zatajenje bubrega

Zatajenje bubrega zabilježeno je kod primjene trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom. Zatajenja bubrega zbog prerenalne azotemije povezane s piresijom ili granulomatoznog nefritisa, bila su manje česta u odraslih bolesnika; međutim, trametinib nije ispitivan u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (definirana kao kreatinin > 1,5 x GGN). Potreban je oprez u takvim uvjetima (vidjeti dio 4.4).

### Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Nisu prijavljeni akutni simptomi predoziranja u pedijatrijskih bolesnika koji su primali trametinib u kombinaciji s dabrafenibom u kliničkim ispitivanjima. Stalno predoziranje trametinibom može rezultirati pojačanim osipom, smanjenim LVEF-om ili abnormalnostima mrežnice. Ne postoji specifična terapija za slučaj predoziranja. Ako dođe do predoziranja, bolesniku treba pružiti suportivnu njegu uz odgovarajući nadzor ako se ukaže potreba.



## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, inhibitori mitogenom aktivirane protein-kinaze (MEK), ATK oznaka: L01EE01

#### Mehanizam djelovanja

Trametinib je reverzibilan, visoko selektivan, alosterički inhibitor aktivacije mitogenom aktivirane kinaze 1 regulirane izvanstaničnim signalima (engl. *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1*, MEK1) i MEK2 te inhibitor aktivnosti MEK kinaze. MEK proteini su sastavni dijelovi signalnog puta kinaze regulirane izvanstaničnim signalima (engl. *extracellular signal-regulated kinase*, ERK). Kod raka u ljudi, spomenuti signalni put često aktiviraju mutirani oblici BRAF proteina, koji aktivira MEK. Trametinib inhibira aktivaciju MEK proteina koju uzrokuje BRAF protein te inhibira aktivnost MEK kinaze.

#### Kombinacija s dabrafenibom

Dabrafenib je inhibitor RAF kinaza. Onkogene mutacije u *BRAF* genu dovode do konstitutivne aktivacije RAS/RAF/MEK/ERK puta.

Prema tome, trametinib i dabrafenib inhibiraju dvije kinaze u ovom putu, MEK i RAF, te zato kombinacija omogućuje istodobnu inhibiciju puta. Kombinacija trametiniba s dabrafenibom je pokazala antitumorsku aktivnost u staničnim linijama raka pozitivnog na mutaciju BRAF V600 *in vitro* i odgađa pojavu rezistencije u ksenograftima pozitivnim na mutaciju BRAF V600 *in vivo*.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Pedijatrijska populacija

Klinička djelotvornost i sigurnost kombinacije dabrafeniba i trametiniba za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do < 18 godina s gliomom pozitivnim na BRAF V600 mutaciju je procijenjena u multicentričnom otvorenom kliničkom ispitivanju faze II (EudraCT 2015-004015-20). Bolesnici s gliomom niskog stupnja (WHO 2016 Stupanj 1 i 2) koji su zahtijevali prvu sistemsku terapiju bili su randomizirani u omjeru 2:1 na kombinaciju dabrafeniba s trametinibom ili kombinaciju karboplatina s vinkristinom, a bolesnici s relapsnim ili refraktornim gliomom visokog stupnja (WHO 2016 Stupanj 3 i 4) su bili uključeni u kohortu s jednim krakom s kombinacijom dabrafeniba i trametiniba.

Status mutacije BRAF identificiran je prospektivno u tumorskom tkivu putem lokalnog testa ili u središnjem laboratoriju korištenjem bioMérieux THxID-BRA seta kada lokalni test nije bio dostupan. Osim toga, izvršeno je retrospektivno testiranje dostupnih uzoraka tumora u središnjem laboratoriju kako bi se potvrdila mutacija BRAF V600E.

Doziranje dabrafeniba i trametiniba u kliničkom ispitivanju ovisilo je o dobi i težini, s dabrafenibom koji se oralno dozirao u dozi od 2,625 mg/kg dvaput na dan za dob < 12 godina i 2,25 mg/kg dvaput na dan za dob od 12 godina i starije; trametinib je doziran oralno u dozi od 0,032 mg/kg jedanput na dan za dob < 6 godina i 0,025 mg/kg jedanput na dan za dob od 6 godina i starije. Doze dabrafeniba bile su ograničene na 150 mg dvaput na dan, a doze trametiniba na 2 mg jedanput na dan. Karboplatin i vinkristin dozirani su na temelju dobi i tjelesne površine u dozama od 175 mg/m<sup>2</sup> odnosno 1,5 mg/m<sup>2</sup>, kao infuzije jedanput na tjedan. Karboplatin i vinkristin primijenjeni su u jednom uvodnom ciklusu od 10 tjedana nakon kojeg je slijedilo osam ciklusa od 6 tjedana terapije održavanja.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u obje skupine bila je ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate* (ORR)), broj potvrđenih potpunih (engl. *complete response*, CR) i djelomičnih odgovora (engl. *partial response*, PR)) neovisnim pregledom temeljenim na RANO (2017) kriterijima za LGG kohortu i RANO (2010) kriterijima za HGG kohortu. Primarna analiza provedena je kada su svi bolesnici u obje skupine završili terapiju od najmanje 32 tjedna.

*Pedijatrijski gliom niskog stupnja s pozitivnom BRAF mutacijom (WHO 1. i 2. stupanj)*

U kohorti glioma niskog stupnja, 110 bolesnika je randomizirano na dabrafenib i trametinib (n=73) ili karboplatin i vinkristin (n=37). Medijan dobi bio je 9,5 godina, s 34 bolesnika (30,9 %) u dobi od 12 mjeseci do < 6 godina, 36 bolesnika (32,7 %) u dobi od 6 do < 12 godina i 40 bolesnika (36,4 %) u dobi od 12 do < 18 godina; 60 % bile su žene. Većina bolesnika (80 %) imala je gliom 1. stupnja pri početnoj dijagnozi. Najčešće patologije bile su pilocitični astrocitom (30,9 %), gangliogliom (27,3 %) i nespecificirani LGG (18,2 %). Metastatska mjesta bila su prisutna u 9 bolesnika (8,2 %). Prethodni kirurški zahvat zabilježen je u 91 bolesnika (82,7 %), među tim je bolesnicima zahvat na zadnjem kirurškom zahvatu bio resekcija u 28 bolesnika (25,5 %). Sistemska primjena kortikosteroida zabilježena je u 36 bolesnika (32,7 %).

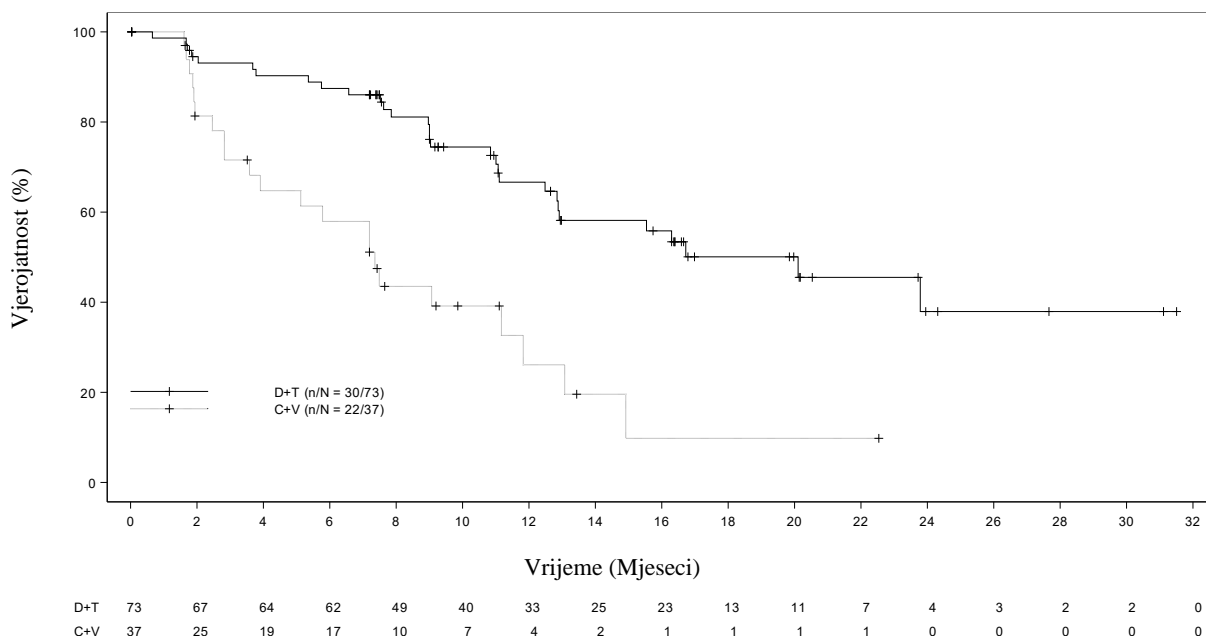
ORR je u skupini koja je primala dabrafenib i trametinib pokazao statistički značajno poboljšanje u odnosu na karboplatin i vinkristin. Naknadno hijerarhijsko testiranje također je pokazalo statistički značajno poboljšanje u preživljenju bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) u odnosu na kemoterapiju (Tablica 6).

U vrijeme primarne analize, provedene nakon što su svi bolesnici završili najmanje 32 tjedna liječenja ili su ranije prekinuli, podaci o ukupnom preživljenju (engl. *overall survival*, OS) još su bili nezreli (jedan smrtni slučaj prijavljen je u skupini koja je primala kombinaciju karboplatina i vinkristina).

**Tablica 6 Odgovor i preživljenje bez progresije bolesti u pivotalnom ispitivanju G2201 (LGG kohorta, primarna analiza)**

|   | <b>Dabrafenib +<br/>Trametinib<br/>(D+T)<br/>N=73</b> | <b>Karboplatin + Vinkristin<br/>(C+V)<br/>N=37</b> |
|---|---|--|
| <b>Najbolji ukupni odgovor</b>  |   |  |
| Potpuni odgovor (CR), n (%)   | 2 (2,7)   | 1 (2,7)  |
| Djelomični odgovor (PR), n (%)  | 32 (43,8)   | 3 (8,1)  |
| Stabilna bolest (SD), n (%)   | 30 (41,1)   | 15 (40,5)  |
| Progresivna bolest (PD), n (%)  | 8 (11,0)  | 12 (32,4)  |
| Nepoznato, n (%)  | 1 (1,4)   | 6 (16,2) <sup>1</sup>                              |
| <b>Ukupna stopa odgovora</b>  |   |  |
| ORR (CR+PR), 95 % CI  | 46,6 % (34,8 – 58,6 %)                                | 10,8 % (3,0 – 25,4 %)                              |
| Omjer izgleda <sup>2</sup>  | 7,19 (2,3 – 22,4), p < 0,001                          |  |
| Razlika rizika  | 35,8 % (20,6 – 51,0)                                  |  |
| <b>Preživljenje bez progresije (PFS)</b>  |   |  |
| PFS (mjeseci), (95 % CI)  | 20,1 (12,8 - NP)                                      | 7,4 (3,6 – 11,8)                                   |
| Omjer hazarda (95 % CI), p-vrijednost   | 0,31 (0,17 – 0,55), p < 0,001                         |  |
| NP=nije moguće procijeniti  |   |  |
| <sup>1</sup> 4 bolesnika randomiziranih na C+V izašlo je iz ispitivanja prije primanja liječenja.   |   |  |
| <sup>2</sup> Omjer izgleda (D+T naspram C+V) i 95 % CI su iz logističke regresije s liječenjem kao jedinom kovarijatom, tj. to su izgledi za promatranje odgovora u D+T kraku u usporedbi s izgledima za promatranje odgovora u C+V kraku. Omjer izgleda > 1 daje prednost D+T. |   |  |

**Slika 1** Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja bez progresije u pivotalnom ispitivanju G2201 (LGG kohorta, primarna analiza)



#### *Pedijatrijski gliom visokog stupnja s pozitivnom BRAF mutacijom (WHO 3. i 4. stupanj)*

U kohortu s gliomom visokog stupnja s jednim krakom, 41 bolesnik s relapsom ili refraktornim HGG-om bio je uključen i liječen dabrafenibom i trametinibom u medijanu trajanja od 72,7 tjedana. Medijan dobi bio je 13,0 godina, s 5 bolesnika (12,2 %) u dobi od 12 mjeseci do < 6 godina, 10 bolesnika (24,4 %) u dobi od 6 do < 12 godina i 26 bolesnika (63,4 %) u dobi od 12 do < 18 godina; 56 % bile su žene. Histološki stupanj pri početnoj dijagnozi bio je 4. stupanj u 20 bolesnika (48,8 %), 3. stupanj u 13 bolesnika (31,7 %), 2. stupanj u 4 bolesnika (9,8 %), 1. stupanj u 3 bolesnika (7,3 %) i nedostaje podatak za 1 bolesnika (2,4 %). Najčešće patologije bile su multiformni glioblastom (31,7 %), anaplastični pleomorfnii ksantoastrocitom (14,6 %), nespecificirani HGG (9,8 %) i pleomorfnii ksantoastrocitom (9,8 %). Prethodni kirurški zahvat zabilježen je u 40 bolesnika (97,6 %), među tim je bolesnicima zahvat na zadnjem kirurškom zahvatu bio resekcija u 24 bolesnika (58,5 %). Prethodna antineoplastična kemoterapija prijavljena je za 33 bolesnika (80,5 %). Prethodna radioterapija prijavljena je za 37 bolesnika (90,2 %). Sistemska primjena kortikosteroida tijekom liječenja u ispitivanju zabilježena je u 21 bolesnika (51,2 %).

ORR je u ovoj kohorti bio 56,1 % (23/41), 95 % CI (39,7 %, 71,5 %): CR u 12 bolesnika (29,3 %) i PR u 11 bolesnika (26,8 %). Medijan trajanja odgovora (engl. *duration of response*, DOR) bio je 22,2 mjeseca (95 % CI: 7,6 – NP), s 15 bolesnika (65,2 %) cenzuriranih u vrijeme primarne analize.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička svojstva trametiniba većinom su određena u odraslih bolesnika koji su koristili čvrstu formulaciju (tablete). Farmakokinetika trametiniba nakon jednokratnog ili ponovljenog doziranja prilagođenog tjelesnoj težini također je procijenjena u 244 pedijatrijska bolesnika. Farmakokinetičke značajke (stopa apsorpcije lijeka i klirens lijeka) trametiniba u pedijatrijskih bolesnika bile su usporedive s onima u odraslih. Utvrđeno je da težina utječe na peroralni klirens trametiniba, dok dob ne utječe. Farmakokinetička izloženost trametinibu pri preporučenoj dozi prilagođenoj tjelesnoj težini u pedijatrijskih bolesnika bila je unutar raspona onih zabilježenih u odraslih.

## Apsorpcija

Trametinib oralna otopina brzo se apsorbirala s medijanom vremena do postizanje vršne koncentracije u plazmi ( $T_{max}$ ) od 1 sata nakon uzimanja doze. Srednja vrijednost apsolutne peroralne bioraspoloživosti trametinib tableta iznosila je 72 %. U ispitivanju relativne bioraspoloživosti u usporedbi formulacije oralne otopine i formulacije tablete nakon primjene jedne doze natašte u odraslih, primjena formulacije oralne otopine je rezultirala s 12 %, 10 % i 71 % većim  $AUC_{(0-inf)}$ ,  $AUC_{(0-last)}$  i  $C_{max}$  redom u odnosu na formulaciju tablete.

Izloženost trametinibu porasla je proporcionalno dozi za raspon doze između 0,125 mg i 4 mg nakon ponovljenog doziranja jedanput na dan.

U pivotalnom pedijatrijskom ispitivanju, geometrijska srednja vrijednost (%CV)  $C_{max}$  i  $AUC_{tau}$  u stanju dinamičke ravnoteže bila je 22,7 ng/ml (41,1 %) i 339 ng\*hr/ml (22,2 %) u kohorti LGG odnosno 21,3 ng/ml (36,3 %) i 307 ng\*hr/ml (22,8 %) u kohorti HGG.

Trametinib se akumulira kod ponovljenog doziranja jedanput na dan. Uočena je srednja vrijednost omjera akumulacije od 6,0 pri dozi od 2 mg jedanput na dan za formulaciju tablete. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je do 15. dana.

## Utjecaj hrane

Utjecaj hrane na farmakokinetiku rekonstituirane oralne otopine nije ispitan. Primjena jedne doze trametiniba (u formulaciji tablete) uz visokokaloričan obrok s visokim udjelom masti rezultirala je smanjenjem  $C_{max}$  od 70 %, odnosno AUC od 10 % u usporedbi s uvjetima natašte.

## Distribucija

Vežanje trametiniba za proteine u ljudskoj plazmi iznosi 97,4 %. Volumen distribucije trametiniba iznosi približno 1200 l, što je izmjereno nakon primjene intravenske mikrodoze od 5 µg.

## Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da se trametinib prvenstveno metabolizira deacetilacijom, samom ili u kombinaciji uz monooksigenaciju. Deacetilirani metabolit je dalje metaboliziran glukuronidacijom. Oksidacija putem CYP3A4 smatra se sporednim metaboličkim putem. Deacetilacija je posredovana karboksilesterazama 1b, 1c i 2, s mogućim doprinosom drugih hidrolitičkih enzima.

Nakon jednokratnog i ponovljenog doziranja trametiniba, glavni cirkulirajući spoj u plazmi je trametinib u obliku ishodišne djelatne tvari.

## Eliminacija

Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka nakon primjene jedne doze iznosi 127 sati (5,3 dana). Prividni klirens trametiniba u pedijatrijskih bolesnika (medijan tjelesne težine: 32,85 kg) bio je 3,44 l/h (CV od 20 %).

Nakon primjene jedne radioaktivno označene doze trametiniba u obliku otopine, pronađena je mala količina ukupne doze nakon 10-dnevnog razdoblja prikupljanja (< 50 %), što je posljedica dugog poluvijeka eliminacije. Spojevi koji potječu od trametiniba su pretežno izlučeni u stolicu (> 80 % pronađene radioaktivnosti) i manjim dijelom u urin (< 19 %). Manje od 0,1 % izlučene doze pronađeno je u obliku ishodišne tvari u mokraći.

## Interakcije s drugim lijekovima

### Učinci trametiniba na enzime i prijenosnike koji metaboliziraju lijekove

*In vitro* i *in vivo* podaci pokazuju da je malo vjerojatno da će trametinib utjecati na farmakokinetiku drugih lijekova. Na temelju *in vitro* ispitivanja, trametinib nije inhibitor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ni CYP3A4. Na temelju *in vitro* ispitivanja, trametinib je inhibitor CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, induktor CYP3A4 te inhibitor prijenosnika OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp-a i BCRP-a. Međutim, s obzirom na nisku dozu i nisku kliničku sistemsku izloženost u odnosu na potentnost inhibicijske ili induksijske vrijednosti *in vitro*, smatra se da trametinib nije inhibitor niti induktor spomenutih enzima ili prijenosnika *in vivo*, iako je moguća prolazna inhibicija supstrata BCRP-a u crijevu (vidjeti dio 4.5).

### Učinci drugih lijekova na trametinib

*In vitro* i *in vivo* podaci pokazuju da je malo vjerojatno da će drugi lijekovi utjecati na farmakokinetiku trametiniba. Trametinib nije supstrat CYP enzima niti prijenosnika BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, i MATE1. Trametinib je *in vitro* supstrat BSEP-a i efluksnog prijenosnika P-gp-a. Iako inhibicija BSEP-a vjerojatno neće utjecati na izloženost trametinibu, povišene razine trametiniba kod jake inhibicije jetrenog P-gp-a ne mogu se isključiti (vidjeti dio 4.5).

### Učinci trametiniba na druge lijekove

Učinak ponovljene doze trametiniba na farmakokinetiku kombiniranih oralnih kontraceptiva, noretindrona i etinilestradiola, u stanju dinamičke ravnoteže, ocijenjen je u kliničkom ispitivanju koje se sastojalo od 19 bolesnica sa solidnim tumorima. Izloženost noretindronu povećala se za 20 %, a izloženost etinilestradiolu bila je slična prilikom istodobne primjene s trametinibom. Na temelju tih rezultata, ne očekuje se gubitak djelotvornosti hormonskih kontraceptiva kad se primjenjuju istodobno s trametinibom.

## Posebne populacije bolesnika

### Oštećenje funkcije jetre

Analiza populacijske farmakokinetike te podaci iz ispitivanja kliničke farmakologije u odraslih bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom ili s blagim, umjerenim ili teškim povišenjima bilirubina i/ili AST-a (prema klasifikaciji Nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute*, NCI]) pokazuju da jetrena funkcija nema značajan utjecaj na klirens trametiniba nakon peroralne primjene.

### Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom na nisku razinu izlučivanja trametiniba putem bubrega, malo je vjerojatno da će oštećenje funkcije bubrega imati klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku trametiniba. Farmakokinetika trametiniba okarakterizirana je temeljem analize populacijske farmakokinetike u 223 odrasla bolesnika s blagim i 35 odraslih bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije uključenih u klinička ispitivanja trametiniba. Blago i umjereni oštećenje bubrežne funkcije nije utjecalo na izloženost trametinibu (< 6 % u svakoj skupini). Nema dostupnih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

### Rasa

Nema dovoljno podataka za procjenu mogućeg utjecaja rase na farmakokinetiku trametiniba jer je kliničko iskustvo ograničeno na bijelu rasu.

### Spol

Temeljem analize populacijske farmakokinetike u odraslih i pedijatrijskih bolesnika, pokazano je da spol utječe na peroralni klirens trametiniba. Iako se predviđa da će izloženost biti veća u bolesnica ženskog spola nego u bolesnika muškog spola, malo je vjerojatno da bi te razlike mogle biti klinički značajne i stoga nije potrebno prilagođavati dozu.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti trametiniba. Trametinib nije bio genotoksičan u ispitivanjima u kojima su se procjenjivale reverzne mutacije bakterija, kromosomske aberacije u stanicama sisavaca i mikronukleusi u koštanoj srži štakora.

Budući da je u ispitivanjima s primjenom ponovljenih doza primijećeno povećanje broja cističnih folikula i smanjenje broja žutih tijela u ženki štakora pri izloženostima manjima od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a, trametinib bi mogao štetno utjecati na plodnost žena.

Dodatno, u mladim štakora kojima je davan trametinib opaženo je smanjenje mase jajnika, blaga kašnjenja u pojavi obilježja ženskog spolnog sazrijevanja (vaginalni otvor i povećana incidencija istaknutih terminalnih završetaka pupoljaka unutar mliječne žlijezde) i blaga hipertrofija površine epitela maternice. Svi ovi učinci su bili reverzibilni nakon razdoblja bez liječenja i mogli su se pripisati farmakološkom učinku lijeka. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti na štakorima i psima u trajanju do 13 tjedana nisu primijećeni učinci liječenja na reproduktivna tkiva mužjaka.

U ispitivanjima embriofetalne razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima trametinib je izazvao toksičnost za majku i razvojnu toksičnost. U štakora su primijećeni smanjena težina ploda i povećan post-implantacijski gubitak pri izloženostima koje su bile manje ili blago veće od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a. U ispitivanju embriofetalne razvojne toksičnosti u kunića primijećeni su smanjena tjelesna težina ploda, povećan broj pobačaja, povećana incidencija nepotpunog okoštavanja i koštanih malformacija pri izloženostima koje su bile manje od kliničke izloženosti na temelju AUC-a.

U ispitivanjima s primjenom ponovljenih doza, učinci koji nastaju kao posljedica izloženosti trametinibu primijećeni su uglavnom na koži, u probavnom sustavu, hematološkom sustavu, na kostima i u jetri. Većina ovih nalaza bila je reverzibilna nakon oporavka bez primjene lijeka. U štakora su primijećene hepatocelularna nekroza i povišene vrijednosti transaminaza nakon 8 tjedana primjene doze  $\geq 0,062$  mg/kg/dan (približno 0,8 puta kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a).

U miševa su nakon 3 tjedna primjene trametiniba u dozi  $\geq 0,25$  mg/kg/dan (izloženost približno 3 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a) primijećeni usporeni srčani otkucaji, smanjena težina srca i smanjena funkcija lijeve klijetke bez histopatoloških promjena na srcu, koji su potrajali do 3 tjedna. U odraslih štakora se mineralizacija većeg broja organa povezivala s povišenom razinom fosfora u serumu te je bila usko povezana s nekrozom srca, jetre i bubrega te plućnim krvarenjem pri izloženostima koje su bile usporedive s kliničkom izloženosti u ljudi. U štakora su primijećene hipertrofija epifizne ploče i povećanje koštane pregradnje. U štakora i pasa koji su primali trametinib u dozi jednakoj ili manjoj od kliničke izloženosti u ljudi primijećena je nekroza koštane srži, atrofija limfnog tkiva u timusu i limfnog tkiva pridruženog sluznici probavnog sustava te nekroza limfnog tkiva u limfnim čvorovima, slezeni i timusu, sve navedene pojave mogu oštetiti imunsku funkciju. U mladim štakora opažena je povećana težina srca bez histopatoloških nalaza pri dozi od 0,35 mg/kg/dan (izloženost približno 2 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a).

Trametinib je bio fototoksičan u *in vitro* 3T3 NRU (engl. *Neutral Red Uptake*) testu fototoksičnosti na fibroblastima miševa, pri koncentracijama značajno višim od kliničkih izloženosti u ljudi (IC<sub>50</sub> pri 2,92  $\mu$ g/ml,  $\geq 130$  puta veće od kliničke izloženosti u ljudi na temelju C<sub>max</sub>), što upućuje na nizak rizik za fototoksičnost u bolesnika koji uzimaju trametinib.

#### Kombinacija s dabrafenibom

U ispitivanju na psima u kojem su se trametinib i dabrafenib davali u kombinaciji tijekom 4 tjedna, bili su uočeni znakovi gastrointestinalne toksičnosti i smanjena celularnost limfnog tkiva timusa pri nižim izloženostima nego u pasa kojima se davao samo trametinib. Inače su bile uočene slične toksičnosti kao u usporedivim ispitivanjima monoterapije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Sulfobutilbetadeksnatrij  
Sukraloza (E 955)  
Citratna kiselina hidrat (E 330)  
Natrijev hidrogenfosfat (E 339)  
Kalijev sorbat (E 202)  
Metilparahidroksibenzoat (E 218)  
Aroma jagode

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

Prašak za oralnu otopinu

3 godine.

Rekonstituirana oralna otopina

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Ne zamrzavati.

Baciti svu neiskorištenu otopinu 35 dana nakon rekonstitucije.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Smeđa staklena bočica od 180 ml s navojnim zatvaračem sigurnim za djecu, koja sadrži 12 g praška.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu, jedan utisni nastavak za bočicu i jednu štrcaljku za usta od 20 ml s graduiranim oznakama po 0,5 ml, namijenjenu za višekratnu primjenu.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Ljekarnik mora rekonstituirati Spexotras prašak u oralnu otopinu prije izdavanja.

### **Upute za rekonstituciju (samo za ljekarnike):**

1. Operite i osušite ruke.
2. Provjerite rok valjanosti praška na bočici.
3. Lupkajte prstima po bočici da se prašak rastrese.
4. Uklonite zatvarač i dodajte 90 ml destilirane ili pročišćene vode u bočicu s praškom.
5. Pričvrstite zatvarač i okrecite bočicu više puta do 5 minuta, odnosno sve do potpunog otapanja. Također možete lagano protresti.
6. Odvojite nastavak za bočicu sa štrcaljke za usta. Uklonite zatvarač bočice i utisnite nastavak za bočicu u grlo bočice. Snažno pritisnite do potpunog umetanja nastavka za bočicu. Nastavak za bočicu treba biti potpuno u ravnini s grlom bočice.
7. Napišite datum pripreme na kutiju. Rok valjanosti otopine je 35 dana nakon pripreme.
8. Obavijestite primatelja o dozi i datumu kada je otopina pripremljena.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1781/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.



**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Njemačka

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Spexotras 0,05 mg/ml prašak za oralnu otopinu  
trametinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 4,7 mg trametiniba (u obliku trametinib dimetilsulfoksida). Nakon rekonstitucije s 90 ml vode, otopina sadrži 0,05 mg/ml trametiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži ciklodekstrin, natrij, E 218. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za oralnu otopinu

1 bočica + 1 nastavak za bočicu + 1 štrcaljka za usta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Potpuno umetnite nastavak za bočicu nakon rekonstitucije.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Upotrijebiti unutar 35 dana od rekonstitucije.

Datum pripreme otopine:

Baciti svu neiskorištenu otopinu 35 dana nakon rekonstitucije.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.  
Prije rekonstitucije: Čuvati u hladnjaku.  
Nakon rekonstitucije: Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1781/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Spexotras 0,05 mg/ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Spexotras 0,05 mg/ml prašak za oralnu otopinu  
trametinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 4,7 mg trametiniba (u obliku trametinib dimetilsulfoksida). Nakon rekonstitucije s 90 ml vode, otopina sadrži 0,05 mg/ml trametiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži ciklodekstrin, natrij, E 218. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za oralnu otopinu

4,7 mg

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Baciti svu neiskorištenu otopinu 35 dana nakon rekonstitucije.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.  
Prije rekonstitucije: Čuvati u hladnjaku.  
Nakon rekonstitucije: Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1781/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Spexotras 0,05 mg/ml prašak za oralnu otopinu trametinib

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete počne uzimati ovaj lijek jer sadrži važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima u Vašeg djeteta.
- Ako Vaše dijete dobije bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Informacije u uputi su za Vas ili Vaše dijete – ali će se u uputi navoditi samo "Vaše dijete".

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Spexotras i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete davati Spexotras
3. Kako davati Spexotras
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Spexotras
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Spexotras i za što se koristi

Spexotras je lijek koji sadrži djelatnu tvar trametinib.

Koristi se u kombinaciji s drugim lijekom (dabrafenib tablete za oralnu suspenziju) u djece u dobi od 1 godine i starijih za liječenje vrste tumora mozga koja se zove gliom.

Spexotras se može primjenjivati u bolesnika s:

- gliomom niskog stupnja
- gliomom visokog stupnja nakon što je bolesnik primio najmanje jedno liječenje zračenjem i/ili kemoterapijom

Spexotras se u kombinaciji s dabrafenib tabletama za oralnu suspenziju koristi za liječenje bolesnika s tumorima mozga koji imaju specifičnu mutaciju (promjenu) u takozvanom BRAF genu. Ova mutacija uzrokuje da tijelo proizvodi neispravne proteine koji mogu uzrokovati razvoj tumora. Liječnik će provesti testiranje na ovu mutaciju prije početka liječenja.

U kombinaciji s dabrafenibom, Spexotras ciljano djeluje na te neispravne proteine i usporava ili zaustavlja razvoj tumora. **Također pročitajte uputu za dabrafenib tablete za oralnu suspenziju.**

## 2. Što morate znati prije nego počnete davati Spexotras

### Nemojte davati Spexotras

- **ako je Vaše dijete alergično** na trametinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku prije nego date Spexotras. Liječnik mora znati ako Vaše dijete:

- ima **tegobe sa srcem** kao što su zatajenje srca ili problemi s otkucajima srca.
- ima ili je ikada imalo bilo kakve **tegobe s plućima ili disanjem**, uključujući teškoće u disanju često udružene sa suhim kašljem, nedostatkom zraka i umorom.
- ima **tegobe s očima** uključujući blokadu vene koja istječe iz oka (okluzija mrežnične vene) ili oticanje u oku koje može biti uzrokovano istjecanjem tekućine (korioretinopatija).
- ima ili je ikada imalo bilo kakve **tegobe s jetrom**
- ima ili je ikada imalo bilo kakve **tegobe s bubrezima**.
- ima ili je ikada imalo bilo kakve **tegobe s probavnim sustavom** kao što je divertikulitis (upaljene vrećice u kolonu) ili metastaze u probavnom sustavu.

Prije nego Vaše dijete počne uzimati Spexotras, tijekom i nakon njegovog liječenja, liječnik će provesti preglede radi izbjegavanja komplikacija.

### Pregled kože

Liječenje može izazvati rak kože. Obično te kožne promjene ostaju lokalne i mogu se ukloniti kirurškim zahvatom, a liječenje se može nastaviti bez prekida. Liječnik može pregledati kožu Vašeg djeteta prije i redovito je pregledavati tijekom liječenja.

Pregledavajte kožu Vašeg djeteta jednom mjesečno tijekom liječenja i tijekom 6 mjeseci nakon što ono prestane uzimati ovaj lijek. **Obavijestite liječnika** što je prije moguće ako primijetite bilo kakve promjene na koži Vašeg djeteta kao što je nova bradavica, rana na koži ili crvenkasta kvržica koja krvari ili ne zacjeljuje, ili promjena u veličini ili boji madeža.

### Djeca mlađa od 1 godine

Spexotras u kombinaciji s dabrafenib tabletama za oralnu suspenziju nije bio ispitivan u djece mlađe od 1 godine. Stoga se Spexotras ne preporuča u toj dobnoj skupini.

### Bolesnici stariji od 18 godina

Informacije o liječenju bolesnika starijih od 18 godina koji imaju gliom su ograničeni, stoga bi nastavak liječenja u odrasloj dobi trebao procijeniti liječnik.

### Drugi lijekovi i Spexotras

Prije početka liječenja obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koji se koriste za sprječavanje zgrušavanja krvi ili neke druge lijekove koje ste nabavili bez recepta.

### Trudnoća, dojenje i plodnost

#### *Trudnoća*

- Ako je Vaše dijete trudno ili mislite da bi moglo biti trudno, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije uzimanja ovog lijeka. Spexotras može naštetiti nerođenom djetetu.
- Odmah obavijestite liječnika ako Vaše dijete zatrudni za vrijeme uzimanja ovog lijeka.

### *Dojenje*

Nije poznato može li se Spexotras izlučiti u majčino mlijeko. Morate obavijestiti liječnika ako Vaše dijete doji ili planira dojiti. Vi, Vaše dijete i liječnik ćete zajednički odlučiti da li uzimati Spexotras ili dojiti.

### *Plodnost*

Spexotras može štetno utjecati na plodnost i u muškaraca i u žena.

*Uzimanje lijeka Spexotras s dabrafenib tabletama za oralnu suspenziju:* dabrafenib može smanjiti broj spermija i on se možda ne vrati na normalne vrijednosti nakon prestanka liječenja dabrafenibom.

Prije nego što započnete liječenje dabrafenib tabletama za oralnu suspenziju, razgovarajte s liječnikom o tome kako možete povećati mogućnosti Vašeg djeteta da ima djecu u budućnosti.

### *Kontracepcija*

- Ako Vaše dijete može zatrudniti, mora primjenjivati pouzdanu metodu za sprječavanje začeća (kontracepciju) tijekom uzimanja lijeka Spexotras i najmanje 16 tjedana nakon prestanka uzimanja.
- Lijekovi za sprječavanje začeća koji sadrže hormone (kao što su pilule, injekcije ili flasteri) možda neće u potpunosti djelovati tijekom uzimanja lijeka Spexotras u kombinaciji s dabrafenib tabletama za oralnu suspenziju. Druga učinkovita metoda za sprječavanje začeća se mora primjenjivati kako bi se izbjegao rizik trudnoće tijekom uzimanja ove kombinacije lijekova. Uпитajte liječnika ili medicinsku sestru za savjet.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Spexotras može izazvati nuspojave koje mogu utjecati na sposobnost Vašeg djeteta za upravljanje vozilima, vožnju bicikla/romobila, rada na strojevima ili sudjelovanje u drugim aktivnostima koje zahtijevaju opreznost. Ako Vaše dijete ima tegoba s vidom ili se osjeća umorno ili slabo ili ako osjeća da nema energije, ne smije sudjelovati u takvim aktivnostima.

Opise tih nuspojava možete pronaći u drugim dijelovima (pogledajte dio 4). Pročitajte sve informacije u ovoj uputi za smjernice.

Razgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako Vam nešto nije jasno. Bolest Vašeg djeteta, simptomi i liječenje, također mogu utjecati na sposobnost sudjelovanja u takvim aktivnostima.

### **Spexotras sadrži ciklodekstrin**

Ovaj lijek sadrži 100 mg ciklodekstrina u jednom ml oralne otopine.

### **Spexotras sadrži metilparahidroksibenzoat**

Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

### **Spexotras sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 1,98 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednom ml Spexotras oralne otopine. To odgovara 4 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu pri najvećoj preporučenoj dozi trametiniba.

### **Spexotras sadrži kalij**

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po najvećoj dnevnoj dozi, tj. zanemarive količine kalija.

### 3. Kako davati Spexotras

Uvijek dajte ovaj lijek Vašem djetetu točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

#### Koliko lijeka dati

Liječnik će odlučiti o točnoj dozi lijeka Spexotras na temelju tjelesne težine Vašeg djeteta.

Liječnik može odlučiti da Vaše dijete treba uzimati manju dozu ako dobije nuspojave.

#### Kako davati lijek

Pročitajte Upute za primjenu na kraju ove upute za detalje kako davati oralnu otopinu. Oralnu otopinu će za Vas pripremiti ljekarnik.

- Dajte **Spexotras jedanput na dan**. Davanje lijeka Spexotras u isto vrijeme svaki dan će Vam pomoći da se sjetite dati lijek. Dajte Spexotras **ili** s jutarnjom dozom **ili** s večernjom dozom dabrafenib tableta za oralnu suspenziju. Između doza dabrafeniba treba biti oko 12 sati razmaka.
- Dajte Spexotras na prazan želudac, najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon obroka, što znači da:
  - Nakon što uzmete Spexotras, Vaše dijete mora pričekati **barem 1 sat** do obroka.
  - nakon obroka, Vaše dijete mora pričekati **barem 2 sata** prije nego što uzmete Spexotras.
  - po potrebi, majčino mlijeko i/ili mliječna formula može se dati na zahtjev.

#### Ako date više lijeka Spexotras nego što ste trebali

Ako date previše lijeka Spexotras, **za savjet se obratite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri**.

Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka Spexotras te ovu uputu o lijeku.

#### Ako ste zaboravili dati Spexotras

Ako ste s propuštenom dozom zakasnili manje od 12 sati, dajte ju čim se sjetite.

Ako s propuštenom dozom kasnite 12 sati ili više od 12 sati, propustite tu dozu i dajte sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme i dalje nastavite davati Spexotras u redovna vremena kao i obično.

Nemojte dati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### Ako Vaše dijete povрати nakon uzimanja lijeka Spexotras

Ako Vaše dijete povрати nakon uzimanja lijeka Spexotras, nemojte dati drugu dozu sve do sljedeće doze prema rasporedu.

#### Ako prestanete davati Spexotras

Dajte Spexotras onoliko dugo koliko to liječnik preporučuje. Nemojte prestati davati ovaj lijek osim ako Vam to nije savjetovao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Prestanite davati ovaj lijek i zatražite hitnu medicinsku pomoć ako Vaše dijete ima neki od sljedećih simptoma:**

- iskašljavanje krvi, krv u mokraći, povraćanje sadržaja koji sadrži krv ili nalikuje “talogu kave”, crvenu ili crnu stolicu nalik katranu. Ovo mogu biti znakovi krvarenja.
- vrućicu (temperaturu 38°C ili iznad).
- bol u prsnom košu ili nedostatak zraka, katkad uz vrućicu ili kašalj, Ovo mogu biti znakovi pneumonitisa ili upaljenih pluća (intersticijska bolest pluća).
- zamagljen vid, gubitak vida ili druge promjene vida. Ovo mogu biti znakovi odvajanja mrežnice.
- crvenilo oka, bol u oku, povećana osjetljivost na svjetlo. Ovo mogu biti znakovi uveitisa.
- neobjašnjiva bol u mišićima, grčevi u mišićima ili slabost mišića, tamna mokraća. Ovo mogu biti znakovi rabdomiolize.
- snažna bol u trbuhu. Ovo može biti znak pankreatitisa.
- vrućica, otečene limfne žlijezde, modrice ili kožni osip istovremeno. Ovo mogu biti znakovi stanja kada imunološki sustav stvara previše stanica za borbu protiv infekcije koje može izazvati raznolike simptome (naziva se hemofagocitna limfohistiocitoza).
- crvenkaste mrlje na trupu koje su kružnog oblika ili u obliku mete, sa ili bez mjehurića u sredini, ljuštenje kože, čirevi u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i na očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima, koji su opasni po život, mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom), široko rasprostranjen osip, vrućica i povećani limfni čvorovi (DRESS).

##### **Ostale moguće nuspojave**

**Vrlo često** (*mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba*)

- Glavobolja
- Omaglica
- Kašalj
- Proljev, mučnina, povraćanje, zatvor, bol u trbuhu
- Kožne tegobe kao što su osip, osip nalik aknama, suha ili koža koja svrbi, crvenilo kože
- Infekcija ležišta nokta
- Bol u rukama ili nogama ili zglobovima
- Nedostatak energije ili osjećaj slabosti ili umora
- Povećanje težine
- Povećana razina jetrenih enzima vidljiva u krvnim testovima
- Snižena razina bijelih krvnih stanica (neutropenija, leukopenija)
- Snižena razina crvenih krvnih stanica (anemija)

### **Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Infekcije gornjeg dišnog sustava sa simptomima poput grlobolje i začepljenog nosa (nazofaringitis)
- Često mokrenje s osjećajem boli ili pečenja (upala mokraćnog sustava)
- Kožne nuspojave uključujući infekciju kože (celulitis), upalu folikula dlake u koži, upaljena koža koja se ljušti (generalizirani ekfolijativni dermatitis), bradavičaste izrasline (kožni papilom), zadebljanje površinskih slojeva kože (hiperkeratoza)
- Smanjen apetit
- Niski krvni tlak (hipotenzija)
- Visok krvni tlak (hipertenzija)
- Nedostatak zraka
- Bol u ustima ili ranice u ustima, upala sluznica
- Upala masnog sloja ispod kože (panikulitis)
- Neuobičajeni gubitak ili prorjeđivanje kose
- Crvene, bolne šake i stopala (sindrom šaka-stopalo)
- Grčevi u mišićima
- Zimica
- Alergijska reakcija (preosjetljivost)
- Dehidracija
- Tegobe s vidom uključujući zamagljen vid
- Smanjena brzina srčanih otkucaja (bradikardija)
- Umor, nelagoda u prsima, ošamućenost, palpitacije (smanjena e젝cijska frakcija)
- Oticanje tkiva (edem)
- Bol u mišićima (mialgija)
- Umor, zimica, grlobolja, bol u mišićima ili zglobovima (bolest nalik gripi)
- Odstupanja u nalazima vrijednosti kreatin fosfokinaze, enzima koji se uglavnom nalazi u srcu, mozgu i mišićima kostura
- Povišenje razine šećera u krvi
- Niske razine natrija ili fosfata u krvi
- Snižena razina trombocita u krvi (stanica koje pomažu zgrušavanju krvi)

### **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Upala crijeva (kolitis)
- Pucanje kože
- Noćno znojenje
- Prekomjerno znojenje

Uz gore opisane nuspojave, sljedeće nuspojave dosad su prijavljene samo kod odraslih bolesnika, ali se mogu pojaviti i kod djece:

- suha usta
- povećana osjetljivost kože na sunce
- zatajenje bubrega
- dobroćudni tumor kože (akrokordon)
- upalna bolest koja uglavnom zahvaća kožu, pluća, oči i limfne čvorove (sarkoidoza)
- upala bubrega
- proboj (perforacija) želuca ili crijeva
- upala srčanog mišića koja može uzrokovati nedostatak zraka, vrućicu, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako Vaše dijete dobije bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Spexotras

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici na bočici i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Prije rekonstitucije: Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Nakon rekonstitucije: Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati. Baciti svu neiskorištenu otopinu 35 dana nakon rekonstitucije.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Spexotras sadrži

- Djelatna tvar je trametinib. Jedna bočica sadrži 4,7 mg trametiniba u obliku trametinib dimetilsulfoksida. Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 0,05 mg trametiniba.
- Drugi sastojci su: sulfobutilbetadeksnatrij (pogledajte dio 2.), sukraloza (E 955), citratna kiselina hidrat (E 330), natrijev hidrogenfosfat (E 339) (pogledajte dio 2.), kalijev sorbat (E 202) (vidjeti dio 2), metilparahidroksibenzoat (E 218) (pogledajte dio 2.) i aroma jagode.

### Kako Spexotras izgleda i sadržaj pakiranja

Spexotras 0,05 mg/ml prašak za oralnu otopinu je bijeli ili gotovo bijeli prašak.

Spexotras se isporučuje u smeđoj staklenoj bočici volumena 180 ml s navojnim zatvaračem sigurnim za djecu, koja sadrži 12 g praška. Jedna kutija sadrži jednu bočicu, jedan utisni nastavak za bočicu i jednu štrcaljku za usta od 20 ml s grauiranim oznakama po 0,5 ml, namijenjenu za višekratnu primjenu.



**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Njemačka

**Novartis Farmacéutica S.A.**

Gran Via de les Corts Catalanes 764  
08013 Barcelona  
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo ljekarnicima:

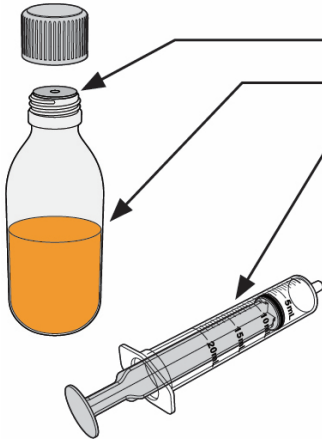
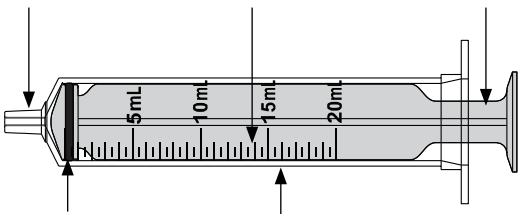
**Upute za rekonstituciju (samo za ljekarnike):**

1. Operite i osušite ruke.
2. Provjerite rok valjanosti praška na bočici.
3. Lupkajte prstima po bočici da se prašak rastrese.
4. Uklonite zatvarač i dodajte 90 ml destilirane ili pročišćene vode u bočicu s praškom.
5. Pričvrstite zatvarač i okrećite bočicu više puta do 5 minuta, odnosno sve do potpunog otapanja. Također možete lagano protresti.
6. Odvojite nastavak za bočicu sa štrcaljke za usta. Uklonite zatvarač bočice i utisnite nastavak za bočicu u grlo bočice. Snažno pritisnite do potpunog umetanja nastavka za bočicu. Nastavak za bočicu treba biti potpuno u ravnini s grlom bočice.
7. Napišite datum pripreme na kutiju. Rok valjanosti otopine je 35 dana nakon pripreme.
8. Obavijestite primatelja o dozi i datumu kada je otopina pripremljena.

## UPUTE ZA UPORABU

Pitajte svog zdravstvenog radnika ili ljekarnika da Vam pokaže kako pravilno primjenjivati Spexotras. Uvijek primjenjujte Spexotras točno onako kako Vam kaže Vaš zdravstveni radnik ili ljekarnik.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako uzimati Spexotras, razgovarajte sa svojim zdravstvenim radnikom ili ljekarnikom.

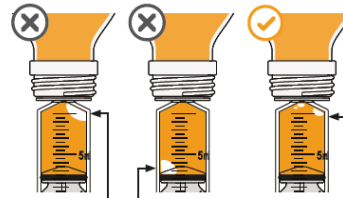
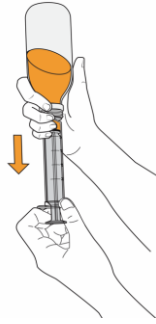
| DIO A PRIMJENA ŠTRCALJKOM ZA USTA   |  |
|---|--|
|    | <p>Za primjenu lijeka Spexotras, trebat ćete:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Nastavak za bočicu (koji je već umetnut u grlo bočice)</li><li>Otopinu u bočici</li><li>Štrcaljku za usta</li></ul> <p>U slučaju prolijevanja ili kontakta Spexotras otopine s kožom ili očima, slijedite informacije u dijelu “ ČIŠĆENJE PROLIVENE OTOPINE”.</p> <p>Operite i osušite ruke prije primjene lijeka Spexotras.</p> |
| <p><b>Dijelovi višekratne štrcaljke za usta:</b></p> <p>Vrh                      Dozirne oznake                      Klip</p>  <p>Crni čep klipa                      Tijelo</p>   |  |
| 1   |  |
| <p>Provjerite datum pripreme otopine na kutiji.</p> <p><b>Nemojte</b> primijeniti Spexotras ako je prošlo više od 35 dana od pripreme otopine.</p> <p><b>Napomena:</b> Otisnuti datum roka valjanosti na desnoj strani naljepnice bočice se <b>NE ODNOSI</b> na otopinu. Taj otisnuti datum roka valjanosti se odnosi samo na prašak prije nego što ga Vaš ljekarnik rekonstituiru u otopinu.</p> |  |

|  |  |
|--|--|
| <p>2</p> <p>Nježno vrtite bočicu 30 sekundi kako biste promiješali otopinu.</p> <p>Ako se pojavi pjena, pustite da bočica odstoji dok pjena ne nestane.</p>  |    |
| <p>3</p> <p>Uklonite zatvarač siguran za djecu pritiskom zatvarača prema dolje i okretanjem suprotno od smjera kazaljke na satu.</p>   |  |
| <p>4</p> <p>Provjerite je li nastavak za bočicu umetnut u grlo bočice.</p> <p>Ako nije umetnut, obratite se Vašem ljekarniku.</p>  |    |
| <p>5</p> <p>Gurnite klip štrcaljke za usta do kraja u štrcaljku kako biste uklonili sav zrak iz nje.</p>   |    |
| <p>6</p> <p>Stavite bočicu na ravnu površinu i držite je uspravno.</p> <p>Umetnite vrh štrcaljke za usta u otvor na nastavku za bočicu.</p> <p>Provjerite je li štrcaljka za usta dobro pričvršćena.</p> <p><b>VAŽNO:</b> Zbog pritiska zraka, klip se može sam pomicati kada mjerite dozu tijekom Koraka 7. Držite klip kako biste spriječili da se pomiče.</p> |  |

7

Pažljivo okrenite bočicu naopako i povucite klip kako biste izmjerili Vašu dozu. S vrhom štrcaljke okrenutim prema gore, **vrh** crnog čepa klipa mora biti poravnat s Vašom propisanom dozom.

Ako se u štrcaljki pojave veliki mjehurići zraka, kao što je prikazano na slikama, vratite lijek natrag u bočicu i ponovno izvučite Vašu dozu. Nastavite to raditi dok ne nestanu veliki mjehurići zraka. Mali mjehurići zraka su prihvatljivi.

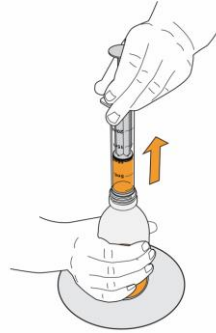


Veliki mjehurići  
zraka

Mali mjehurići  
zraka

8

Nastavite držati klip na mjestu, okrenite bocu natrag i postavite je na ravnu površinu. Izvadite štrcaljku za usta iz bočice laganim povlačenjem ravno prema gore.

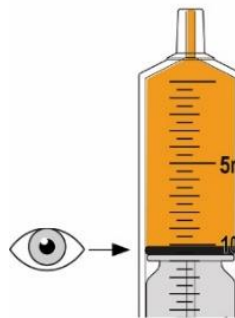


9

Još jednom provjerite je li vrh crnog čepa klipa na Vašoj propisanoj dozi. Ako nije, ponovite korake 6 do 8.

Ako lijek dajete štrcaljkom za usta, prijedite na korak 10.

Ako lijek dajete putem cjevčice (sonde) za hranjenje, idite na "DIO B".



10

Stavite kraj štrcaljke za usta u usta tako da vrh dodiruje unutarnju stranu jednog obraza.

Polako gurnite klip do kraja kako biste dali punu dozu.

**UPOZORENJE:** Primjena lijeka Spexotras u grlo ili prebrzo pritiskanje klipa može uzrokovati gušenje.



|  |  |
|--|--|
| <p>11</p> <p>Provjerite da u štrcaljki za usta nije ostalo lijeka Spexotras.</p> <p>Ako je u štrcaljki za usta ostalo otopine, primijenite je.</p> <p><b>Napomena:</b> Ako je Vaša doza veća od kapaciteta štrcaljke za usta, ponavljajte primjenu sve dok niste dali ukupni volumen doze.</p> |  |
| <p>12</p> <p>Vratite zatvarač na bočicu i okrenite ga u smjeru kazaljke na satu kako biste je zatvorili.</p> <p>Provjerite je li zatvarač dobro pričvršćen na bočicu.</p> <p><b>Nemojte</b> uklanjati nastavak za bočicu.</p>  |  |
| <p>13</p> <p>Štrcaljku za usta čistite prema uputama u “DIJELU C”, zatim čuvajte otopinu i štrcaljku za usta u skladu s uputama u dijelu “ČUVANJE”.</p>  |  |

|   |  |
|---|--|
| <p><b>DIO B PRIMJENA PUTEM CJEVČICE (SONDE) ZA HRANJENJE</b></p>  |  |
| <p>Molimo da slijedite ovaj dio <b>samo</b> ako ćete primjenjivati Spexotras putem cjevčice za hranjenje. Za primjenu putem cjevčice za hranjenje, pročitajte sljedeće informacije te prijedite na Korak 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otopina je prikladna za primjenu putem cjevčice za hranjenje.</li> <li>• Koristite nazogastričnu (NG) ili gastričnu (G) cjevčicu za hranjenje <b>najmanje</b> veličine od 4 Fr G.</li> <li>• Za primjenu lijeka Spexotras uvijek koristite štrcaljku za usta od 20 ml priloženu u ovom pakiranju.</li> <li>• Možda ćete trebati ENFIT nastavak (nije uključen u pakiranje) za spajanje štrcaljke za usta od 20 ml na cjevčicu za hranjenje.</li> </ul> |  |
| <p>1</p> <p>Isperite cjevčicu za hranjenje prema uputama proizvođača neposredno prije primjene lijeka Spexotras.</p>  |  |
| <p>2</p> <p>Slijedite Korake 1 do 9 u “DIJELU A”, zatim prijedite na Korak 3 u ovom dijelu.</p>   |  |

|   |  |
|---|--|
| 3 | Spojite štrcaljku za usta od 20 ml koja sadrži lijek Spexotras na cjevčicu za hranjenje. Možda ćete trebati ENFIT nastavak za spajanje štrcaljke za usta na cjevčicu za hranjenje. |
| 4 | Primijenite postojani potisak kako biste ispustili otopinu u cjevčicu za hranjenje.  |
| 5 | Provjerite da u štrcaljki za usta nije ostalo lijeka Spexotras. Ako je u štrcaljki za usta ostalo otopine, primijenite je.   |
| 6 | Isperite cjevčicu za hranjenje prema uputama proizvođača.  |
| 7 | Idite na "DIO C" za čišćenje.  |

## **DIO C ČIŠĆENJE**

Kako biste spriječili da Spexotras dođe u kontakt s drugim kuhinjskim predmetima, uvijek čistite štrcaljku za usta odvojeno od drugih kuhinjskih predmeta.

Za čišćenje štrcaljke za usta:

1. Napunite čašu toplom vodom sa sredstvom za pranje suđa.
2. Stavite štrcaljku za usta u čašu s toplom vodom sa sredstvom za pranje suđa.
3. Uvucite vodu u štrcaljku za usta i ponovno je ispraznite 4 do 5 puta.
4. Odvojite klip štrcaljke od tijela štrcaljke.
5. Isperite čašu, klip i tijelo štrcaljke toplom vodom iz slavine.
6. Ostavite klip i tijelo štrcaljke na suhoj površini da se osuše na zraku prije sljedeće uporabe.

## **ČIŠĆENJE PROLIVENE OTOPINE**

Ako Spexotras dospije na Vašu kožu, dobro operite područje sa sapunom i vodom. Ako Spexotras dospije u Vaše oči, isperite oči vodom.

Slijedite ove korake ako prolijete otopinu lijeka Spexotras:

1. Stavite plastične rukavice.
2. Potpuno pokupite otopinu pomoću upijajućeg materijala, kao što su papirnati ručnici.
3. Odložite upijajući materijal u plastičnu vrećicu koja se može zatvoriti.
4. Obrišite sve površine izložene otopini alkoholnim maramicama.
5. Odložite rukavice i maramice u istu plastičnu vrećicu i zatvorite.
6. Pitajte ljekarnika kako baciti plastičnu vrećicu.
7. Dobro operite ruke sapunom i vodom.



## ČUVANJE

Čuvajte Vašu Spexotras otopinu i štrcaljku za usta izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvajte otopinu uspravno s čvrsto zatvorenim zatvaračem i u originalnoj kutiji.

Čuvajte na temperaturi ispod 25°C. **Ne zamrzavajte.**

Čuvajte Vašu štrcaljku za usta i Spexotras otopinu u originalnoj kutiji.