

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spexotras 0,05 mg/ml por belsőleges oldathoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4,7 mg trametinibnek megfelelő trametinib-dimetil-szulfoxidot tartalmaz üvegenként.

Az elkészített oldat 0,05 mg trametinibet tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok

Az elkészített oldat milliliterenként 100 mg szulfobutil-betadex-nátriumot, 0,8 mg metil-parahidroxibenzoátot és 1,98 mg nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges oldathoz.

Fehér vagy csaknem fehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Alacsony fokozatú glioma

A Spexotras, dabrafenibbel kombinációban, alacsony fokozatú gliomában (*low-grade glioma*, LGG) szenvedő, BRAF V600E-mutációval rendelkező, szisztémás kezelést igénylő, 1 éves vagy annál idősebb gyermekek, valamint serdülők kezelésére javallott.

Magas fokozatú glioma

A Spexotras, dabrafenibbel kombinációban, magas fokozatú gliomában (*high-grade glioma*, HGG) szenvedő, BRAF V600E-mutációval rendelkező, 1 éves vagy annál idősebb gyermekek, valamint serdülők kezelésére javallott, akik korábban legalább egy radioterápiás és/vagy kemoterápiás kezelésben részesültek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Spexotras-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

A Spexotras szedése előtt a betegeknél igazolni kell a BRAF V600E mutációt egy megfelelő rendeltetésű, CE jelöléssel ellátott *in vitro* diagnosztikai (IVD) orvostechnikai eszköz alkalmazásával. Amennyiben nem áll rendelkezésre CE jelöléssel ellátott IVD eszköz, alternatív, validált teszttel kell igazolni a BRAF V600E mutációt.

A Spexotras-t dabrafenib diszpergálódó tabletta készítménnyel kombinációban kell alkalmazni. A dabrafenib diszpergálódó tabletta adagolását annak alkalmazási előírása tartalmazza.

Adagolás

A Spexotras javasolt, naponta egyszer alkalmazandó dózisát a testtömeg alapján kell meghatározni (1. táblázat).

1. táblázat Testtömeg szerinti adagolási rend

Testtömeg*	Javasolt dózis	
	Naponta egyszer alkalmazandó belsőleges oldat térfogata (ml)	Ennek megfelelő trametinib (mg)
8 kg	6 ml	0,30 mg
9–10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12–13 kg	9 ml	0,45 mg
14–17 kg	11 ml	0,55 mg
18–21 kg	14 ml	0,70 mg
22–25 kg	17 ml	0,85 mg
26–29 kg	18 ml	0,90 mg
30–33 kg	20 ml	1 mg
34–37 kg	23 ml	1,15 mg
38–41 kg	25 ml	1,25 mg
42–45 kg	28 ml	1,40 mg
46–50 kg	32 ml	1,60 mg
≥51 kg	40 ml	2 mg

*A testtömeget szükség esetén kerekíteni kell a legközelebbi egész kilogrammra.
Nem határoztak meg javasolt dózist 8 kg alatti testtömegű betegek számára.
A dabrafenib Spexotras-szal történő együttes alkalmazására vonatkozó adagolási utasításokat kérjük, olvassa el a dabrafenib diszpergálódó tabletta készítmény alkalmazási előírásában az „Adagolás”, valamint az „Az alkalmazás módja” című bekezdésben.

A kezelés időtartama

A Spexotras-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig kell folytatni. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 18 évesnél idősebb, gliomában szenvedő betegeknél, ennél fogva a kezelés felnőttkorban történő folytatásáról a kezelőorvosnak kell döntenie az adott betegnél elérhető előnyök és a fennálló kockázatok alapján.

Kimaradt vagy késleltetett dózisok

Amennyiben kimarad a Spexotras egy dózisa, csak akkor kell bevenni azt, ha még több mint 12 óra van hátra a következő esedékes dózis bevételéig. Ha a Spexotras bevétele után hányás lép fel, nem szabad egy újabb dózist bevenni, csak akkor, amikor az legközelebb esedékessé válik.

Dózismódosítás

A mellékhatások megfelelő kezelése érdekében szükségessé válhat a dózis csökkentése, a terápia felfüggesztése vagy a kezelés abbahagyása (lásd 2. és 3. táblázat).

Amennyiben kezeléssel kapcsolatos toxicitások fordulnak elő, egyidejűleg kell csökkenteni a trametinib és a dabrafenib dózisát, illetve alkalmazásukat átmenetileg vagy véglegesen felfüggeszteni. Azok a kivételek, ahol csak a két hatóanyag egyikének dózismódosítása szükséges, alább, az uveitisszel, RAS mutációpozitív, nem bőreredetű malignitásokkal (elsődlegesen a dabrafenibbel kapcsolatos), balkamrai ejekciós frakció (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) csökkenéssel, retinalis véna okklúzióval (RVO), retinalis pigment epithelium szakadással (*retinal pigment epithelial detachment*, RPED), intersticiális tüdőbetegséggel (*interstitial lung disease*, ILD)/pneumonitisszel (elsődlegesen a trametinibbel kapcsolatos) összefüggésben kerülnek részletezésre.

A mellékhatásként megjelenő bőreredetű malignitások esetén nem ajánlott a dózis módosítása vagy a kezelés felfüggesztése (további részletek a dabrafenib diszpergálódó tabletta készítmény alkalmazási előírásában olvashatók).

2. táblázat Útmutató az adagolás módosításához, bármely mellékhatás súlyossági fokozata alapján (a láz kivételével)

Nemkívánatos esemény súlyossági fokozata (CTCAE)*	A trametinib dózis ajánlott módosítása
1-es vagy 2-es fokozatú (tolerálható)	A kezelés folytatása és a beteg állapotának klinikai szükségletek alapján történő rendszeres ellenőrzése.
2-es fokozatú (tolerálhatatlan) vagy 3-as fokozatú	A kezelés felfüggesztése a 0 - 1-es fokozatú toxicitás eléréséig, majd a kezelés folytatásakor a dózis egy adagolási lépcsővel történő csökkentése. Az adagolási szinttel kapcsolatos útmutatás a 3. táblázatban található.
4-es fokozatú	A kezelés végleges abbahagyása vagy 0-1-es fokozat eléréséig történő felfüggesztése, majd a kezelés folytatásakor a dózis egy adagolási lépcsővel történő csökkentése. Az adagolási szinttel kapcsolatos útmutatás a 3. táblázatban található.
*A klinikai mellékhatások intenzitása, a <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) szerint osztályozva.	

A 3. táblázat ismerteti az ajánlott dóziscsökkentéseket a javasolt dózis körülbelül 75%-ára (első dóziscsökkentési szint), valamint az ajánlott dózis körülbelül 50%-ára (második dóziscsökkentési szint).

3. táblázat Mellékhatások esetén ajánlott dóziscsökkentési szintek

Testtömeg	Javasolt dózis	Dóziscsökkentések	
	ml oldat (mg trametinib) (naponta egyszer)	Az első dóziscsökkentés utáni dózis (naponta egyszer)	A második dóziscsökkentés utáni dózis (naponta egyszer)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9–10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12–13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14–17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18–21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22–25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26–29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30–33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34–37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38–41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42–45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46–50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
A Spexotras dózisát nem ajánlott a javasolt dózis 50%-a alá csökkenteni.			

Amennyiben a mellékhatások eredményesen kezelhetők, a dózis újbóli növelése mérlegelhető ugyanazon adagolási lépcsők követésével, mint amelyek alapján a dóziscsökkentés történt. A trametinib dózis nem lehet magasabb, mint az 1. táblázat szerinti javasolt dózis.

Dózismódosítások bizonyos kiválasztott mellékhatások esetén

Láz

Ha a beteg testhőmérséklete eléri vagy meghaladja a 38 °C-ot, meg kell szakítani a trametinib- és dabrafenib-kezelést. Ha a láz nem először alakul ki, a kezelés a láz első tünetének fellépésekor is megszakítható. Lázcsillapítót, például ibuprofént vagy acetaminofént/paracetamolt kell adni. Ha a lázcsillapítók elégtelennek bizonyulnak, meg kell fontolni *per os* kortikoszteroidok alkalmazását. A betegeket ki kell vizsgálni, nem állnak-e fenn fertőzés jelei és tünetei, szükség esetén pedig a helyi gyakorlatnak megfelelő kezelést kell nyújtani (lásd 4.4 pont). Ha a beteg tünetmentes legalább 24 óráig, a kezelést újra kell kezdeni (1) ugyanazon az adagolási szinten, vagy (2) ha a láz nem először fordul elő és/vagy egyéb súlyos tünetek, például kiszáradás, hypotonia vagy veseelégtelenség kísérték, akkor eggyel kisebb adagolási szinten.

Dózismódosítási kivételek (ahol a két hatóanyag közül csak az egyik dózisát kell csökkenteni) bizonyos kiválasztott mellékhatások esetén

Csökkent balkamrai ejekciós frakció (LVEF)/Bal kamrai dysfunctio

A trametinib kezelést fel kell függeszteni olyan betegeknél, akiknél tünetmentes, >10%-os abszolút LVEF-csökkenés áll fenn a kiindulási értékhez képest, és az ejekciós frakció alacsonyabb, mint az adott intézményben alkalmazott normáltartomány alsó határértéke (lásd 4.4 pont). Nem szükséges a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózismódosítása. Ha az LVEF rendeződik, a trametinib-kezelés újrakezdehető, de a dózist egy dózisszinttel csökkenteni kell, és a beteg gondos, rendszeres ellenőrzése szükséges (lásd 4.4 pont).

A trametinib alkalmazását végleg abba kell hagyni 3. vagy 4. stádiumú bal kamrai dysfunctio esetén, vagy a LVEF olyan, klinikailag jelentős csökkenése esetén, ami nem rendeződik 4 héten belül (lásd 4.4 pont).

Retinális vénás elzáródás (RVO) és retinális pigment-epithelium leválás (RPED)

Amennyiben a betegek újonnan kialakuló látási zavarokról, pl. csökkent centrális látásról, homályos látásról vagy látásvesztésről számolnak be a kezelés bármely időpontjában, mialatt trametinib és dabrafenib kombinált kezelést kapnak, azonnali szemészeti kivizsgálás ajánlott. Olyan betegeknél, akiknél RVO-t diagnosztizáltak, a trametinib-kezelést véglegesen abba kell hagyni. Ha RPED-t diagnosztizáltak, a 4. táblázat adagolási rendjét kell követni a trametinib esetén (lásd 4.4 pont). Nem szükséges a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózismódosítása RVO vagy RPED igazolt eseteiben.

4. táblázat Ajánlott dózismódosítások trametinib esetben RPED-ben

1. stádiumú RPED	Folytassa végig a kezelést a retina állapotának havi ellenőrzésével. Ha az RPED romlik, kövesse az alábbi utasításokat és függessze fel a trametinib kezelést legfeljebb 3 hétre.
2. vagy 3. stádiumú RPED	Függessze fel a trametinib kezelést legfeljebb 3 hétre.
2. vagy 3. stádiumú RPED, amely 0. vagy 1. stádiumúra javul 3 héten belül	Folytassa a trametinib-kezelést alacsonyabb dózissal (lásd 3. táblázat) vagy végleg hagyja abba olyan betegeknél, akik már a legalacsonyabb adagolási szinten állnak.
2. vagy 3. stádiumú RPED, amely nem javul legalább 1. stádiumúra 3 héten belül	Végleg hagyja abba a trametinib-kezelést.

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)/Pneumonitis

A trametinib alkalmazását fel kell függeszteni gyanított ILD vagy pneumonitis esetén, beleértve azokat a betegeket is, akik új vagy progrediáló tüdőtünetekkel és leletekkel jelentkeznek, köztük köhögéssel, dyspnoéval, hypoxiával, pleurális folyadékgyülemmel vagy beszűrődésekkel, és akiknél folyamatban van a klinikai kivizsgálás. A trametinib alkalmazását végleg abba kell hagyni olyan betegeknél, akiknél kezeléssel összefüggő ILD-t vagy pneumonitist diagnosztizáltak. Nem szükséges a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózismódosítása ILD-ben vagy pneumonitisben.

Uveitis

Uveitis esetén nincs szükség dózismódosításra mindaddig, amíg a szemgyulladás hatásos helyi kezelésekkel kontrollálható. Ha az uveitis nem reagál a helyi szemészeti kezelésekre, a dabrafenib alkalmazását a szemgyulladás rendeződéséig fel kell függeszteni, majd egy dózisszinttel alacsonyabban kell újraindítani. A dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózisének módosítása nem szükséges (lásd 4.4 pont).

RAS mutációpozitív nem bőreredetű malignitások

A dabrafenib-kezelés folytatása előtt RAS mutációt hordozó, nem bőreredetű malignitás esetén mérlegelni kell a terápiás előnyöket és kockázatokat. A dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózisének módosítása nem szükséges (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek nincs szükség a dózis módosítására. Egy klinikai farmakológiai vizsgálat adatai arra utalnak, hogy a közepes, illetve súlyos fokú májkárosodás korlátozott hatást fejt ki a trametinib expozíciójára (lásd 5.2 pont). A trametinibet közepes, illetve súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek óvatosan kell alkalmazni.

Vesekárosodás

Enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek nincs szükség a dózis módosítására. Nincsenek rendelkezésre álló adatok a trametinibről súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek vonatkozásán, ezért nem állapítható meg a dózismódosítás esetleges szükségessége (lásd 5.2 pont). A trametinibet óvatosan kell alkalmazni súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek.

Gyermekek és serdülők

A trametinibbel és dabrafenibbel végzett kombinációs kezelés biztonságosságát és hatásosságát 1 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Fiatal állatokkal végzett vizsgálatokban a trametinib olyan hatásait mutatták ki, amelyeket nem figyeltek meg felnőtt állatokban (lásd 5.3 pont). Jelenleg korlátozottan állnak rendelkezésre gyermekektől és serdülőktől származó hosszú távú biztonságossági adatok.

Az alkalmazás módja

A Spexotras szájon át alkalmazandó.

A Spexotras porból gyógyszerész készíti el a belsőleges oldatot, mielőtt kiadnák azt. Az első dózis beadása előtt célszerű, ha egy egészségügyi szakember megbeszéli a beteggel vagy gondozójával, hogyan kell beadni a belsőleges oldat előírt napi dózisát.

A Spexotras bevételekor nem szabad ételt fogyasztani. Legalább egy órával étkezés előtt vagy legalább két órával étkezés után kell bevenni (lásd 5.2 pont). Ha a beteg megéhezik, igény szerint meg lehet szoptatni vagy csecsemőtápszerrel megetetni.

Ajánlott, hogy a Spexotras dózisát a betegek naponta közel azonos időben vegyék be, a mellékelt többször használható fecskendő felhasználásával. A Spexotras napi egyszeri dózisát minden nap ugyanakkor, a dabrafenib reggeli vagy esti dózisával egy időben kell bevenni.

Ha a beteg nem tud nyelni és gyomorszondán keresztül táplálásban részesül, a Spexotras belsőleges oldat a szondán keresztül is beadható.

Az elkészítésre vonatkozó utasításokat a 6.6 pont ismerteti.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Spexotras-t dabrafenib diszpergálódó tabletta készítménnyel kombinációban kell alkalmazni, ugyanis a trametinib-monoterápia és a dabrafenib-monoterápia hatásosságával kapcsolatosan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre BRAF V600 mutációpozitív glioma esetében. A kezelés megkezdése előtt át kell tanulmányozni a dabrafenib diszpergálódó tabletta készítmény alkalmazási előírását. A dabrafenib-kezeléssel kapcsolatos további különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések vonatkozásában kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib diszpergálódó tabletta készítmény alkalmazási előírását.

BRAF V600E teszt

A dabrafenibbel kombinált trametinib biztonságosságát és hatásosságát nem értékelték BRAF V600E mutációnegatív gliomával rendelkező betegeknél.

Újonnan kialakuló malignitások

Bőreredetű és nem bőreredetű új malignitások fordulhatnak elő, ha a trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedik.

Bőreredetű malignitások

Dabrafenibbel kombinált trametinib-kezelést kapó felnőtt betegeknél bőreredetű malignitásokat, például cutan laphámsejtes carcinomát (cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC) – köztük keratoacanthomát –, valamint új elsődleges melanomát észleltek (lásd 4.8 pont). Bőrgyógyászati vizsgálat javasolt a trametinib-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt havonta, valamint legfeljebb 6 hónapig a kezelést követően. A rendszeres ellenőrzést a trametinib-kezelés befejezését követően 6 hónapon keresztül vagy egy másik daganatellenes kezelés megkezdéséig kell folytatni.

A gyanús bőrelváltozások excisióval kezelhetők, és nem igénylik a kezelés módosítását. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal tájékoztassák orvosukat, ha új bőrelváltozás jelentkezik.

Nem bőreredetű malignitások

Hatásmechanizmusa alapján a dabrafenib fokozhatja a nem bőreredetű malignitások kockázatát, amennyiben RAS-mutációk állnak fenn. Kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib diszpergálódó tabletta készítmény alkalmazási előírását (4.4 pont). Nem szükséges a dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózisának módosítása RAS-mutációt hordozó malignitások kezelése esetén.

Haemorrhagia

A dabrafenibbel kombinált trametinibet szedő felnőtt, valamint gyermekkorú és serdülőkorú betegeknél beszámoltak haemorrhagiás eseményekről (lásd 4.8 pont). Major haemorrhagiás események és halálos kimenetelű haemorrhagiák fordultak elő a trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedő felnőtt betegeknél. Ezen események valószínűségét alacsony ($< 75\,000/\text{mm}^3$) vérlemezkeszám esetén nem állapították meg, mert ezeket a betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. A vérzési kockázat fokozódhat vérlemezkegátló vagy véralvadástgátló kezelések egyidejű alkalmazásával. Ha vérzés jelentkezik, a beteget a klinikai szükségleteknek megfelelően kell kezelni.

Csökkent balkamrai ejekciós frakció (LVEF)/Bal kamrai dysfunctio

A dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibről jelentették, hogy csökkenti az LVEF-t felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknél egyaránt (lásd 4.8 pont). Gyermekek és serdülők bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az LVEF első csökkenéséig eltelt idő mediánja körülbelül egy hónap volt. Felnőtt betegekkal végzett klinikai vizsgálatokban a bal kamrai dysfunctio, a szívelégtelenség és az LVEF-csökkenés első megjelenéséig tartó időtartam medián hossza 2-5 hónap között változott.

A trametinib óvatosan alkalmazandó bal kamrai funkció károsodásban. Bal kamrai dysfunctio, New York Heart Association II., III. vagy IV. osztályú szívelégtelenség, akut coronaria szindróma az elmúlt 6 hónapban, klinikailag jelentős, nem kontrollált szívritmuszavarok és nem kontrollált hypertonia fennállása esetén kizárták a betegeket a klinikai vizsgálatokból. A kezelés biztonságossága ezért ezekben a betegpopulációkban nem ismert. Az LVEF-et a trametinib-kezelés megkezdése előtt, egy hónappal a kezelés kezdetét követően, majd a kezelés során kb. 3 havonta minden betegnél ki kell értékelni (lásd a dózismódosítást a 4.2 pontban).

A trametinibet dabrafenibbel kombinációban kapó betegeknél esetenként myocarditis következtében kialakuló, súlyos, akut bal kamrai dysfunctióról számoltak be. A kezelés abbahagyásakor teljes felépülés volt megfigyelhető. Az orvosoknak gondolniuk kell a myocarditis lehetőségére azoknál a betegeknél, akiknél új vagy súlyosbodó cardialis jelek vagy tünetek alakulnak ki.

Láz

Lázat jelentettek a trametinibbel kapcsolatban felnőttek, valamint gyermekek és serdülők körében végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A láz incidenciája magasabb és súlyossága fokozott a kombinációs kezelés esetén (lásd dabrafenib diszpergálódó tabletta készítmény alkalmazási előírás, 4.4 pont). A trametinibet dabrafenibbel kombinációban kapó betegeknél a lázat súlyos izommerevség, dehydratio és hypotonia kísérheti, amely egyes esetekben akut veseelégtelenséghez vezethet. Trametinibet dabrafenibbel kombinációban kapó gyermekek és serdülők esetében a láz első kialakulásáig eltelt idő mediánja 1,5 hónap volt.

A trametinib- és dabrafenib-kezelést meg kell szakítani, amennyiben a beteg testhőmérséklete eléri vagy meghaladja a 38 °C-ot (lásd 5.1 pont). Ha a láz nem először alakul ki, a kezelés a láz első tünetének fellépésekor is megszakítható. Lázcsillapítókat, például ibuprofént vagy acetaminofént/paracetamolt kell adni. Ha a lázcsillapítók elégtelennek bizonyulnak, meg kell fontolni *per os* kortikoszteroidok alkalmazását. A betegeket ki kell vizsgálni, hogy nincsenek-e fertőzésre utaló jelek vagy tünetek. A kezelés újrakezdhető a láz elmúlását követően. Ha a lázhoz egyéb súlyos jelek vagy tünetek társulnak, a kezelés alkalmazását a láz elmúltát követően csökkentett dózissal, klinikai szempontból megfelelő módon újra el kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

A vérnyomás változásai

Hypertoniáról és hypotoniáról egyaránt beszámoltak dabrafenibbel kombinált trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél (lásd 4.8 pont). A vérnyomást a kezelés kiindulási időpontjában meg kell mérni, és a kezelés során folyamatosan ellenőrizni kell, szükség esetén kontrollálva a hypertóniát a szokásos kezeléssel.

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)/Pneumonitis

Egy felnőtt betegekkal végzett III. fázisú vizsgálatban a csak önmagában adott trametinibbel kezelt betegek 2,4%-a (211 betegből 5) esetében alakult ki ILD vagy pneumonitis; mind az 5 beteg hospitalizációt igényelt. Az ILD első megjelenéséig eltelt idő mediánja 160 nap volt (tartomány:60-172 nap). Kettő vizsgálatban, amelyekben felnőtt betegeket dabrafenibbel kombinált trametinibbel kezeltek, a betegek 1%-ánál alakult ki pneumonitis vagy ILD (lásd 4.8 pont).

Kötelező felfüggeszteni a trametinib adását gyanított ILD vagy pneumonitis esetén, beleértve azokat a betegeket is, akik új vagy progrediáló tüdőtünetekkel és leletekkel jelentkeznek, köztük köhögéssel, dyspnoéval, hypoxiával, pleuralis folyadékgyülemmel vagy beszűrődésekkel, és akiknél folyamatban van a klinikai kivizsgálás. Végleg abba kell hagyni a trametinib alkalmazását olyan betegeknél, akiknél kezeléssel összefüggő ILD-t vagy pneumonitist diagnosztizáltak (lásd 4.2 pont). A dabrafenib-kezelés ugyanazzal a dózissal folytatható.

Látáskárosodás

Látászavarokkal társuló rendellenességek, köztük RPED és RVO alakulhat ki trametinibbel kezelt betegeknél, amelyek néhány esetben több hónap elteltével jelentkezhetnek. Trametinibbel, felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokban olyan tüneteket jelentettek, mint a homályos látás, csökkent látásélesség és egyéb látási panaszok. Dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibbel felnőttek, valamint gyermekek és serdülők körében végzett klinikai vizsgálatokban uveitist és iridocyclitist szintén észleltek.

A trametinib nem ajánlott olyan betegek kezelésére, akiknek a kórtörténetben RVO szerepel. A trametinib biztonságosságát nem igazolták RVO-ra hajlamosító tényezőkkel rendelkező betegeknél, beleértve a glaucomát vagy ocularis hypertoniát, nem kontrollált hypertoniát, nem kontrollált diabetes mellitust, vagy a kórtörténetben szereplő hyperviscositás vagy hypercoagulabilitás szindrómát.

Amennyiben a betegek a trametinib-kezelés során bármikor új látászavarokról számolnak be, pl. csökkent centrális látás, homályos látás vagy látásvesztés, azonnali szemészeti kivizsgálás ajánlott. Ha RPED-et diagnosztizáltak, a 4. táblázatban megadott dózismódosítás követendő (lásd 4.2 pont). Uveitis diagnosztizálásakor kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib diszpergálódó tabletta készítmény alkalmazási előírásának 4.4 pontját. Olyan betegeknél, akiknél RVO-t diagnosztizáltak, a trametinib-kezelést véglegesen abba kell hagyni.

Nem szükséges a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózisának módosítása RVO vagy RPED diagnózisát követően. Nem szükséges a dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózisának módosítása az uveitis diagnózisának felállítását követően.

Bőrkiütés

Klinikai vizsgálatokban a trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedő gyermekek és serdülők 49%-ánál figyeltek meg bőrkiütést (lásd 4.8 pont). Ezeknek az eseteknek a többsége 1. vagy 2. súlyossági fokú volt, és nem tette szükségessé a kezelés megszakítását vagy a dózis csökkentését.

Súlyos, bőrt érintő mellékhatások

Súlyos, bőrt érintő mellékhatásokról (*severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), így az esetlegesen életveszélyes vagy akár halálos kimenetelű Stevens–Johnson-szindrómáról, valamint eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) számoltak be a trametinib/dabrafenib kombinációs terápiával történő kezelés során felnőtt betegeknél. A kezelés megkezdése előtt a betegeket fel kell világosítani ezen bőrreakciók jeleiről és tüneteiről, és szoros megfigyelés alatt kell tartani őket. Ha SCAR-ra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, a kezelést le kell állítani.

Rhabdomyolysis

A trametinibet szedő felnőtt betegeknél rhabdomyolysist jelentettek. Egyes esetekben a betegek folytatni tudták a trametinib-kezelést. Súlyosabb esetekben hospitalizáció, illetve a kezelés átmeneti vagy végleges abbahagyása volt szükséges. A rhabdomyolysisre utaló jelek vagy tünetek megfelelő klinikai kivizsgálást és szükség esetén kezelést tesznek indokolttá.

Pancreatitis

Klinikai vizsgálatokban pancreatitist észleltek dabrafenibbel kombinált trametinibbel kezelt felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknél (lásd 4.8 pont). Az ismeretlen eredetű hasi fájdalmat azonnal ki kell vizsgálni, beleértve a szérumban amiláz- és lipázszt szint mérését is. Egy pancreatitis epizódot követően a betegeket szoros ellenőrzés alatt kell tartani a kezelés újrakezdése esetén.

Veseelégtelenség

A trametinibet dabrafenibbel kombinációban kapó felnőtt betegek $\leq 1\%$ -ánál észleltek veseelégtelenséget. A felnőtt betegeknél megfigyelt esetek rendszerint lázzal és dehidrációval társultak, és jól reagáltak a kezelés felfüggesztésére, valamint az általános szupportív intézkedésekre. Granulomatosus nephritist is jelentettek felnőtt betegeknél. A betegeknél a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban kreatininszintet. Ha a kreatininszint emelkedik, a kezelés adását fel kell függeszteni, amennyiben az klinikailag indokolt. A trametinibet nem tanulmányozták veseelégtelenségben (definíciója: a normálérték felső határánál több mint 1,5-szer nagyobb kreatininszintek) szenvedő betegeknél, így ilyen esetben alkalmazása során óvatosság szükséges (lásd 5.2 pont).

Májjal kapcsolatos mellékhatások

Májjal kapcsolatos mellékhatásokat jelentettek dabrafenibbel kombinált trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegek májfunkcióját ajánlott a kezelés megkezdését követő 6 hónapban 4 hetente ellenőrizni. A májfunkció monitorozása ezt követően folytatható aszerint, ahogy az klinikailag indokolt.

Májkárosodás

Mivel a trametinib kiürülésének fő útját a metabolizmus és az epével történő kiválasztódás jelenti, a trametinib óvatosan alkalmazandó közepes vagy súlyos fokú májkárosodás esetén (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Mélyvénás trombózis/Tüdőembólia

Tüdőembólia vagy mélyvénás trombózis fordulhat elő. Ha tüdőembólia vagy mélyvénás trombózis tünetei alakulnak ki, pl. légszomj, mellkasi fájdalom vagy kar-, illetve lábduzzanat, azonnali orvosi ellátás szükséges. Életveszélyes tüdőembólia esetén végleg abba kell hagyni a kezelést.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Dabrafenibbel kombinált trametinibet szedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél colitistről és enterocolitistről számoltak be (lásd 4.8 pont). Felnőtt betegeknél esetenként végzetes kimenetelű colitistről és gastrointestinalis perforációról számoltak be. A trametinibet óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél a gastrointestinalis perforáció kockázati tényezői fennállnak, ilyen például a kórtörténetben szereplő diverticulitis, a tápcsatornát érintő metasztázisok, illetve a gastrointestinalis perforáció ismert kockázatával bíró gyógyszerek egyidejű alkalmazása.

Sarcoidosis

Sarcoidosis eseteit jelentették a trametinib és dabrafenib kombinációjával kezelt felnőtt betegeknél, amely elsősorban a bőrt, a tüdőt, a szemet és a nyirokcsomókat érintette. Az esetek többségében a trametinibbel és dabrafenibbel végzett kezelést folytatták. Sarcoidosis diagnózisa esetén mérlegelni kell a megfelelő kezelés alkalmazását.

Fogamzóképes nők/termékenység férfiaknál

A fogamzóképes nőket a kezelés megkezdése előtt megfelelő módon tájékoztatni kell a hatásos fogamzásgátlási módszerekről. A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt, valamint a Spexotras utolsó dózisát követően 16 hétig. A trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedő férfi betegeket tájékoztatni kell a károsodott spermatogenezis potenciális kockázatáról, amely irreverzibilis is lehet (lásd 4.6 pont).

Haemophagocytás lymphohistiocytosis

A forgalomba hozatalt követően haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) figyeltek meg a trametinibbel kezelt felnőtt betegeknél, ha azt dabrafenibbel kombinációban alkalmazták. Körültekintéssel kell eljárni, ha a trametinibet dabrafenibbel kombinációban alkalmazzák. Amennyiben HLH-t diagnosztizálnak, a trametinib és a dabrafenib alkalmazását is le kell állítani, és meg kell kezdeni a HLH kezelését.

Tumorlízis-szindróma (TLS)

A potenciálisan végzetes kimenetelű TLS előfordulását összefüggésbe hozták a trametinib és dabrafenib kombinációjának alkalmazásával (lásd 4.8 pont). A TLS rizikófaktorai többek között a nagy fokú daganatterhelés, a már fennálló krónikus veseelégtelenség, az oliguria, a kiszáradás, a hypotonia és a vizelet savasodása. Azon betegeket, akiknél fennállnak a TLS rizikófaktorai szorosan monitorozni kell továbbá megfontolandó a megelőző jellegű hidrálás alkalmazása. A TLS-t ha klinikailag indokolt, azonnal megfelelően kezelni kell.

Segédanyagok

Szulfobutil-betadex-nátrium

A Spexotras belsőleges oldatban megtalálható a szulfobutil-betadex-nátrium nevű ciklodextrin (100 mg/ml). A ciklodextrinek (CD) olyan segédanyagok, amelyek befolyásolják a hatóanyag és más gyógyszerek tulajdonságait. Intravénásan CD-ket kapó állatokkal végzett preklinikai kísérletek során vesetoxicitást és ototoxicitást figyeltek meg. A ciklodextrinek biztonságossági szempontjait figyelembe vették a gyógyszer fejlesztése és biztonságossági értékelése során. Korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre a CD-k 2 éven aluli gyermekekre kifejtett hatásáról.

Metil-parahidroxibenzoát

Ez a gyógyszer metil-parahidroxibenzoátot tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat (amelyek esetleg csak később jelentkeznek).

Nátrium

Ez a gyógyszer 1,98 mg nátriumot tartalmaz a Spexotras belsőleges oldat minden egyes milliliterében, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 4%-ának felnőtteknél a trametinib 2 mg-os (40 ml) maximális napi dózisának alkalmazása esetén.

Kálium

A maximális napi dózist tekintve a készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Más gyógyszerek hatása a trametinibre

Mivel a trametinib főként hidrolitikus enzimek (pl. karboxil-észterázok) által katalizált dezacetileződés útján metabolizálódik, nem valószínű, hogy farmakokinetikáját más hatóanyagok metabolikus kölcsönhatások útján befolyásolják (lásd 5.2 pont). A gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás ezen hidrolitikus enzimek hatására nem zárható ki, és befolyásolhatja a trametinib expozíciós szintjét.

A trametinib az efflux-transzporter P-gp egyik *in vitro* szubsztrátja. Mivel nem zárható ki, hogy a hepaticus P-gp erős gátlása emelkedett trametinib-szintet eredményezhet, elővigyázatosság javasolt, amikor a trametinibet olyan gyógyszerekkel alkalmazzák egyidejűleg, amelyek a P-gp erős inhibitorai (pl. verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itraconazol).

A trametinib hatása más gyógyszerekre

In vitro és *in vivo* adatok alapján nem valószínű, hogy a trametinib jelentősen befolyásolja más hatóanyagok farmakokinetikáját CYP enzimekkel vagy transzporterekkel való kölcsönhatás révén (lásd 5.2 pont). A trametinib a BCRP szubsztrátok (pl. pitavasztatin) átmeneti gátlását eredményezheti a bélben, amely e hatóanyagok és a trametinib különböző időpontokban (2 óra különbséggel) történő adagolásával minimalizálható.

Klinikai adatok alapján nem várható a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságának csökkenése, ha trametinibbel együtt alkalmazzák (lásd 5.2 pont). A dabrafenibbel együttes alkalmazás azonban csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát.

A szulfobutil-betadex-nátrium segédanyag hatása más, alacsony biohasznosulású és szűk terápiás indexű belsőleges gyógyszerkészítményekre

A trametinib belsőleges oldat 100 mg/ml szulfobutil-betadex-nátriumot tartalmaz, amely potenciálisan befolyásolhatja egyéb belsőleges gyógyszerkészítmények oldhatóságát és biohasznosulását. Elővigyázatosság szükséges abban az esetben, ha a trametinib belsőleges oldatot alacsony biohasznosulású és szűk terápiás indexű belsőleges gyógyszerekkel (például imipramin, dezipramin) együtt alkalmazzák.

Kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib diszpergálódó tabletta készítmény alkalmazási előírásának 4.4 és 4.5 pontjában ismertetett gyógyszerkölcsönhatásokat is a dabrafenib vonatkozásában.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/nők fogamzásgátlása

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a trametinib kezelés alatt és a kezelés abbahagyását követő 16 héten át.

A dabrafenibbel együttes alkalmazás csökkentheti a szájon át alkalmazható vagy bármilyen szisztémás hormonális fogamzásgátlók hatásosságát, és ezért hatékony alternatív fogamzásgátló módszer – például barrier módszer – alkalmazása szükséges trametinib/dabrafenib kombinációs kezelés esetén. Kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib diszpergálódó tabletta készítmény alkalmazási előírását további információkért.

Terhesség

A trametinib terhes nőknél való alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Állatkísérletekben nem észleltek reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont). A trametinibet nem szabad terhes nőknél alkalmazni, kivéve, ha a terápia lehetséges előnye az anyára nézve meghaladja annak lehetséges kockázatát a magzatra nézve. Ha trametinibet alkalmaznak a terhesség alatt, illetve a beteg teherbe esik, mialatt a trametinibet szedi, tájékoztatni kell őt a magzatot érintő esetleges kockázatot illetően.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a trametinib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált gyermekekre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A trametinibet nem szabad szoptató anyáknál alkalmazni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a trametinib-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Humán adatok nem állnak rendelkezésre a trametinibbel kapcsolatban. Nem végeztek fertilitási vizsgálatokat állatokban, de a nőstény nemi szervekben hatásokat észleltek (lásd 5.3 pont). A trametinib károsíthatja az emberi termékenységet.

Trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedő férfiak

Spermatogenezisre gyakorolt hatást figyeltek meg olyan állatoknál, amelyeknek dabrafenibet adtak. A férfibetegeket, akik a trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedik, tájékoztatni kell a károsodott spermatogenezis potenciális kockázatáról, amely irreverzibilis is lehet. Kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib diszpergálódó tabletták készítmény alkalmazási előírását további információkért.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A trametinib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A beteg klinikai állapotát és a trametinib mellékhatásprofilját is szem előtt kell tartani a beteg ítélőképességet igénylő feladatmegoldó, motoros és kognitív képességének mérlegelése során. A beteget tájékoztatni kell az ezen tevékenységeket befolyásoló fáradtság, szédülés vagy szempanaszok előfordulásának lehetőségéről.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Dabrafenibbel kombinációban alkalmazott trametinibbel kezelt gyermekek és serdülők klinikai vizsgálataiban a leggyakoribb ($\geq 20\%$ -os gyakorisággal jelentett) mellékhatások a következők voltak: láz (70%), kiütés (49%), fejfájás (47%), hányás (40%), kimerültség (36%), száraz bőr (35%), hasmenés (34%), haemorrhagia (34%), hányinger (29%), dermatitis acneiformis (29%), hasi fájdalom (28%), neutropenia (26%), köhögés (24%) és transzaminázszint-emelkedés (22%). A leggyakrabban jelentett súlyos (3./4. fokozatú) mellékhatások a következők voltak: neutropenia (15%), láz (11%), transzaminázszint-emelkedés (6%) és testtömeggyarapodás (5%). A gyermekek és serdülők növekedésére és vázrendszerük érésére vonatkozóan jelenleg korlátozottan állnak rendelkezésre hosszú távú adatok (lásd 5.3 pont).

A gyermek- és serdülőkorú betegeknél tapasztalt biztonságossági profil nagymértékben hasonló volt, mint a felnőtt betegeknél korábban meghatározott biztonságossági profil. A következőkben felsorolt további mellékhatásokról eddig még csak trametinib tablettával és dabrafenib kapszulával kezelt felnőtt betegeknél számoltak be: a bőr laphámsejtes carcinomája, seborrhoeás keratózis, perifériás neuropathia (beleértve a szenzoros és a motoros neuropathiát), lymphoedema, szájszárazság, actinikus keratosis, veseelégtelenség (gyakori), melanoma, acrochordon, sarcoidosis, chorioretinopathia, pneumonitis, akut veseelégtelenség, nephritis, szívelégtelenség, bal kamrai dysfunctio, interstitialis tüdőbetegség, rhabdomyolysis (nem gyakori), gastrointestinalis perforatio, haemophagocytás lymphohistiocytosis (ritka), tumorlízis-szindróma, myocarditis, Stevens–Johnson-szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (nem ismert gyakoriság).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A dabrafenibbel kombinációban alkalmazott trametinib biztonságosságát egy olyan összevont biztonságossági populációban értékelték, amelyet két vizsgálat 171 gyermek- és serdülőkorú, BRAF V600 mutációra pozitív, előrehaladott szolid daganatos betege alkotott. Négy beteg (2,3%) volt

1 – <2 éves, 39 beteg (22,8%) 2 – <6 éves, 54 beteg (31,6%) 6 – <12 éves, 74 beteg (43,3%) pedig 12 – <18 éves a beválasztásakor. A kezelés átlagos időtartama 2,3 év volt.

A mellékhatások (5. táblázat) MedRA szervrendszeri kategóriák szerinti bontásban, a következő gyakoriság szerint olvashatók az alábbiakban: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat A dabrafenibbel kombinációban alkalmazott trametinib-kezelés kapcsán jelentett mellékhatások

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon gyakori	Paronychia, nasopharyngitis* ¹
Gyakori	Húgyúti fertőzés, cellulitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és a polipokat is)	
Nagyon gyakori	Bőrpapilloma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Neutropenia* ² , anaemia, leukopenia*
Gyakori	Thrombocytopenia*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Dehydratio, étvágycsökkenés
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás, szédülés* ³
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	Homályos látás, látáskárosodás, uveitis* ⁴
Nem gyakori	Retinaleválás, periorbitalis oedema
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Csökkent ejekciós frakció, bradycardia*
Nem gyakori	Atrioventricularis blokk ⁵
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Haemorrhagia* ⁶
Gyakori	Hypertonia, hypotonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Köhögés*
Gyakori	Dyspnoe
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hasi fájdalom*, székrekedés, hasmenés, hányinger, hányás
Gyakori	Pancreatitis, stomatitis
Nem gyakori	Colitis*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Dermatitis acneiformis* ⁷ , száraz bőr* ⁸ , pruritus, kiütés* ⁹ , erythema
Gyakori	Generalizált exfoliatív dermatitis* ¹⁰ , alopecia, palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma, folliculitis, bőrelváltozás, panniculitis, hyperkeratosis, fényérzékenység* ¹¹
Nem gyakori	Akut lázas neutrophil dermatosis, berepedezett bőr, éjszakai izzadás, hyperhidrosis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Arthralgia, végtagfájdalom
Gyakori	Myalgia*, izomgörcsök* ¹²

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Láz*, kimerültség* ¹³ , testtömeg-gyarapodás
Gyakori	Nyálkahártya-gyulladás, arcödéma*, hideglelés, perifériás ödéma, influenzaszerű betegség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	Emelkedett transzaminázszintek* ¹⁴
Gyakori	Hyponatraemia, hypophosphataemia, hyperglykaemia, az alkalikusfoszfátáz emelkedett vérszintje, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz, emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben
*Olyan terminus, amelyben kettő vagy több, klinikainak hasonlóknak ítélt MedDRA preferált kifejezést vontak össze. 1 a nasopharyngitisbe beletartozik a pharyngitis 2 a neutropeniába beletartozik: csökkent neutrofilszám és lázas neutropenia. 3 a szédülésbe beletartozik a vertigo 4 az uveitisbe beletartozik az iridocyclitis 5 az atrioventricularis blokkba beletartozik az elsőfokú atrioventricularis blokk 6 a haemorrhagiába beletartozik az epistaxis, a haematuria, a contusio, a haematoma, a nemzetközi normalizált arány emelkedése, az analis haemorrhagia, a katéter bevezetésénél kialakuló haemorrhagia, a cerebralis haemorrhagia, az ecchymosis, az extraduralis haematoma, a gastrointestinalis haemorrhagia, a haematochezia, a petechiák, a postproceduralis haemorrhagia, a rectalis haemorrhagia, a csökkent vörösvértestszám, haemorrhagia a gastrointestinalis traktus felső szakaszán, haemorrhagia az uterusban, erős menstruációs vérzés és purpura 7 a dermatitis acneiformisbe beletartozik az acne és a pustulosus acne 8 a száraz bőrbe beletartozik a xerosis és a xeroderma 9 a kiütésbe beletartozik a maculo-papulosus kiütés, a pustulosus kiütés, az erythematosus kiütés, a papulosus bőrkiütés és a maculosus kiütés 10 a generalizált exfoliatív dermatitisbe beletartozik a bőrhámlás és az exfoliatív dermatitis 11 a fényérzékenységre beletartozik a fényérzékenységi reakció és a napégés 12 az izomgörcsökbe beletartozik a musculoskeletalis merevség 13 a kimerültségbe beletartozik a rosszullét és az asthenia 14 az emelkedett transzaminázszintekbe beletartozik az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT) szint, az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT) szint és a hypertransaminasaemia	

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

Testtömeg-gyarapodás

A testtömeg-gyarapodásáról csak gyermekeknél és serdülőknél számoltak be. Ezt a jelenséget a gyermekek és serdülők 16%-ánál jelentették nemkívánatos eseményként; a betegek 5%-ánál számoltak be 3-as fokozatú esetekről, a kezelés abbahagyásának aránya a betegek 0,6%-át tette ki. A bejelentett testtömeg-gyarapodás első kialakulásáig eltelt idő mediánja 3,5 hónap volt trametinibet dabrafenibbel kombinációban kapó gyermekek és serdülők esetében. A betegek 36%-ánál figyelték meg a testtömeg ≥ 2 életkornak megfelelő BMI- (testtömeg-index) percentilis kategóriájú gyarapodását a kiinduláshoz képest.

Haemorrhagia

A gyermek- és serdülőkorú betegek 34%-ánál számoltak be vérzéses eseményekről, amelyek a betegek 1,2%-ánál léptek fel 3-as súlyossági fokozattal. A leggyakoribb vérzéses eseményt (epistaxis) a gyermek- és serdülőkorú betegek 18%-ánál jelentették. A vérzéses események első kialakulásáig eltelt idő mediánja 2,6 hónap volt gyermekek és serdülők esetében. Haemorrhagiás események, köztük major és halálos kimenetelű haemorrhagiák fordultak elő a trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedő felnőtt betegeknek.

A vérzési kockázat fokozódhat vérlemezkegátló vagy véralvadásgátló kezelések egyidejű alkalmazásával. Haemorrhagia esetén a beteget a klinikai szükségleteknek megfelelően kell kezelni (lásd 4.4 pont).

Csökkent balkamrai ejekciós frakció (LVEF)/Bal kamrai dysfunctio

Az LVEF csökkenéséről a gyermek- és serdülőkorú betegek 5,3%-ánál számoltak be, és a betegek <1%-ánál fordultak elő 3-as fokozatú események. Az LVEF első csökkenéséig eltelt idő mediánja körülbelül egy hónap volt. Felnőtt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a bal kamrai dysfunctio, a szívelégtelenség és az LVEF-csökkenés első előfordulásáig tartó medián időtartam hossza 2-5 hónap volt.

Az intézményes normálérték alsó határánál alacsonyabb LVEF-fel rendelkező betegeket nem vonták be a trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokba. Trametinibet dabrafenibbel kombináló kezelés esetén óvatosan kell alkalmazni olyan állapotokban, amelyek károsíthatják a balkamrafunkciót (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Láz

Az önmagában, és dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban lázat jelentettek, azonban a láz incidenciája magasabb és súlyossága fokozottabb volt a kombinációs terápia esetén (lásd 4.4 pont). Lázzal a gyermek- és serdülőkorú betegek 70%-ánál számoltak be, és a betegek 11%-ánál léptek fel 3-as fokozatú események. Kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib diszpergálódó tabletták készítmény alkalmazási előírását.

Májjal kapcsolatos események

Hepaticus mellékhatásokat jelentettek a dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban felnőttek, valamint gyermekek és serdülők körében. A gyermekgyógyászati biztonságossági populációban a GPT és a GOT emelkedése nagyon gyakori volt, sorrendben a betegek 13%-ánál, illetve 16%-ánál fordultak elő (lásd 4.4 pont). A hepaticus mellékhatások között felnőtt betegeknél a leggyakoribb az emelkedett A GPT- és GOT-szint volt, amelyek többségében 1. vagy 2. súlyossági fokúak voltak. A trametinib önmagában való alkalmazása esetén e májjal kapcsolatos mellékhatások több, mint 90%-a a kezelés első 6 hónapja során fordult elő. A hepaticus nemkívánatos események a négyhetenkénti ellenőrzésekkel végzett klinikai vizsgálatokban észleltek. Ajánlott, hogy a trametinibet kapó betegeknél az első 6 hónapban négyhetente ellenőrizzék a májfunkciót. A májműködés ellenőrzése azt követően a klinikai szükségletnek megfelelően végezhető (lásd 4.4 pont).

A vérnyomás változásai

Hypertóniáról a gyermek- és serdülőkorú betegek 2,3%-ánál számoltak be, és a betegek 1,2%-ánál fordultak elő 3-as fokozatú események. A hypertonia első kialakulásáig eltelt idő mediánja 5,4 hónap volt gyermekek és serdülők esetében.

Hypotóniáról a gyermek- és serdülőkorú betegek 4,1%-ánál számoltak be, amely a betegek 2,3%-ánál lépett fel ≥ 3 -as súlyossági fokozattal. A hypotonia első kialakulásáig eltelt idő mediánja 2,2 hónap volt gyermekek és serdülők esetében.

A vérnyomást a kezelés kiindulási időpontjában meg kell mérni, és a kezelés során folyamatosan ellenőrizni kell, szükség esetén kontrollálva a hypertóniát a szokásos kezeléssel (lásd 4.4 pont).

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)/Pneumonitis

A trametinibbel kezelt betegeknél ILD vagy pneumonitis alakulhat ki. Fel kell függeszteni a trametinib adását gyanított ILD vagy pneumonitis esetén, beleértve azokat a betegeket is, akik új vagy progrediáló tüdőtünetekkel és leletekkel jelentkeznek, köztük köhögéssel, dyspnoeával, hypoxiával, pleuralis folyadékgyülemmel vagy beszűrődésekkel, és akiknél folyamatban van a klinikai kivizsgálás. Véglegesen abba kell hagyni a trametinib alkalmazását olyan betegeknél, akiket kezeléssel összefüggő ILD-vel vagy pneumonitisszel diagnosztizáltak (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Látásromlás

A dabrafenibbel kombinált trametinibbel kezelt gyermekeknél és serdülőknél szemészeti reakciókról, köztük 3,5%-ban uveitisről és 1,8%-ban iridocyclitisről számoltak be. 3-as fokozatú uveitis a gyermek- és serdülőkorú betegek 1,8%-ánál fordult elő. Retinális pigment-epithelium leválás (RPED) a gyermek- és serdülőkorú betegek <1%-ánál fordult elő. Látászavarokkal szövődő rendellenességeket, köztük RPED-t és RVO-t is észleltek trametinibbel kezelt felnőtt betegeknél.

Trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban olyan tüneteket jelentettek felnőtteknél, mint a homályos látás, csökkent látásélesség és egyéb látási panaszok (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Bőrkiütés

Az integrált biztonságossági populáció vizsgálatban a trametinib-dabrafenib kombinációt szedő gyermekek és serdülők körülbelül 49%-ánál figyeltek meg bőrkiütést. Ezen esetek többsége 1. vagy 2. súlyossági fokú volt, és nem tette szükségessé a kezelés megszakítását vagy a dózis csökkentését (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Rhabdomyolysis

A trametinibet szedő felnőtt betegeknek rhabdomyolysist jelentettek. A rhabdomyolysis jelei vagy tünetei megfelelő klinikai kivizsgálást és kezelést igényelnek (lásd 4.4 pont).

Pancreatitis

Gyermekek- és serdülőkorú betegek körében a betegek 1,2%-ánál számoltak be pancreatitistról, és a betegek <1%-ánál fordultak elő 3-as súlyossági fokozatú események. Az ismeretlen eredetű hasi fájdalmat azonnal ki kell vizsgálni, beleértve a szérum amiláz- és lipázszint mérését is. A betegeket szoros, rendszeres ellenőrzés alatt kell tartani a kezelés pancreatitis epizódot követő újrakezdése esetén (lásd 4.4 pont).

Veseelégtelenség

Veseelégtelenséget észleltek dabrafenibbel kombinált trametinibbel kezelt betegeknek. A lázzal szövődött prerenális azotaemia okozta veseelégtelenség vagy granulomatosus nephritis nem fordult elő gyakran felnőtt betegeknek, azonban a trametinibet nem vizsgálták olyan betegeknek, akiknél veseelégtelenség állt fenn (definíciója: a normálérték felső határánál több mint 1,5-szer nagyobb kreatininszintek). Ilyen esetekben óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem számoltak be akut túlادagolás tüneteiről olyan gyermek- és serdülőkorú betegeknek, akik trametinibet dabrafenibbel kombinációban kaptak klinikai vizsgálatokban. A tartósan fennálló trametinib-túlادagolás fokozódó bőrkiütést, LVEF-csökkenést vagy retinalis rendellenességeket eredményezhet. A túlادagolásnak nincs specifikus kezelése. Ha túlادagolás fordul elő, a beteget támogató kezelésben kell részesíteni, szükség szerint megfelelő ellenőrző vizsgálatokkal.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, Proteinkináz-inhibitorok, mitogénaktivált proteinkináz- (MEK) gátlók, ATC-kód: L01EE01

Hatásmechanizmus

A trametinib egy reverzibilis, nagymértékben szelektív, allosztérikus mitogénaktivált extracelluláris szignálszabályozott kináz 1- (MEK1) és MEK2-aktiváció-, valamint kinázaktivitás-gátló hatóanyag. A MEK-fehérjék az extracelluláris szignálregulált kináz (ERK) jelátviteli út összetevői. Emberi daganatos megbetegedésekben ezt a jelátviteli utat gyakran a BRAF mutáns formái aktiválják, amely

pedig a MEK-et aktiválja. A trametinib a BRAF által gátolja a MEK aktiválását és gátolja a MEK-kináz-aktivitást is.

Dabrafenibbel való kombináció

A dabrafenib egy RAF-kináz-gátló. A BRAF onkogén mutációi a RAS/RAF/MEK/ERK jelátviteli út folyamatos aktiválásához vezetnek.

Ily módon a trametinib és a dabrafenib ezen a jelátviteli úton két kináz enzimet (MEK és RAF) gátolnak, és ezáltal ez a kombináció a jelátviteli út egyidejű gátlását eredményezi. A trametinib és a dabrafenib kombinációja *in vitro* tumor-ellenes aktivitást mutat a BRAF V600 mutációpozitív sejtvonalakban és *in vivo* kísérleti a rezisztencia kialakulását a BRAF V600 mutációpozitív xenograftokban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Gyermekek és serdülők

Egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, II. fázisú vizsgálatot (EudraCT 2015-004015-20) végeztek a dabrafenib és trametinib alkotta kombinációs terápia hatásosságának és biztonságosságának meghatározására 1 és <18 éves közötti életkorú, BRAF V600-mutációra pozitív gliómában szenvedő gyermekek és serdülők körében. Az alacsony fokozatú (WHO 2016 szerinti 1-es és 2-es fokozatú) gliómában (LGG) szenvedő, első szisztémás kezelést igénylő betegek 2:1 arányú véletlen besorolás szerint vagy dabrafenibet és trametinibet, vagy pedig karboplatint és vinkrisztint kaptak, míg a relabáló vagy refrakter, magas fokozatú (WHO 2016 szerinti 3-as és 4-es fokozatú) gliómában (HGG) szenvedő betegeket egyetlen vizsgálati karra, egy dabrafenibet plusz trametinibet kapó kohorszba választották be.

A tumor szövetben prospektív jelleggel a BRAF-mutációs státuszt helyben elvégzett vizsgálattal, vagy, ha a vizsgálatot nem lehetett helyben elvégezni, központi laboratóriumban végzett bioMérieux THxID-BRAF készlettel azonosították. Továbbá a központi laboratóriumban elvégezték a rendelkezésre álló daganatminták visszamenőleges elemzését a BRAF V600E-mutáció megerősítése céljából.

A klinikai vizsgálatban a dabrafenib és a trametinib adagolását az életkor és a testtömeg határozta meg: a dabrafenibet szájon át alkalmazták 2,625 mg/ttkg dózisban naponta kétszer <12 éveseknél, illetve 2,25 mg/ttkg dózisban naponta kétszer 12 éveseknél és idősebbeknél; a trametinibet pedig szájon át alkalmazták 0,032 mg/ttkg dózisban naponta egyszer <6 éveseknél, illetve 0,025 mg/ttkg dózisban naponta egyszer 6 éveseknél és idősebbeknél. A dabrafenib dózisa nem haladhatta meg a naponta kétszer 150 mg-ot, a trametinib dózisa pedig a naponta egyszer 2 mg-ot. A karboplatin és a vinkrisztin dózisát az életkor és a testfelület alapján határozták meg sorrendben 175 mg/m², 1,5 mg/m² adagolás szerint, beadásukra pedig heti infúzió formájában került sor. A karboplatin és a vinkrisztin alkalmazására egy 10 hetes indukciós terápia, majd nyolc, egyenként 6 hetes ciklusban alkalmazott fenntartó kezelés formájában került sor.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét kohorszban az általános válaszarány (overall response rate, ORR: az igazolt teljes válaszok [complete response, CR] és részleges válaszok [partial response, PR] összege) volt, amelyet független felülvizsgálattal határoztak meg a RANO (2017) kritériumok alapján az LGG kohorszban, illetve a RANO (2010) kritériumok alapján a HGG csoportban. Az elsődleges elemzésre akkor került sor, amikor mindkét kohorszban az összes beteg teljesített legalább 32 heti kezelést. A záró elemzésre 2 évvel azt követően került sor, hogy véget ért a beválasztás mindkét kohorszba.

BRAF-mutációpozitív, alacsony (WHO szerinti 1-es és 2-es) fokozatú glioma gyermekeknél és serdülőknél

Az alacsony fokozatú gliomás kohorszban 110 beteg kapott véletlen besorolás szerint dabrafenibet és trametinibet (n=73), illetve karboplatint és vinkrisztint (n=37). A medián életkor 9,5 év volt: 34 beteg (30,9%) 12 hónap és < 6 év közötti, 36 beteg (32,7%) 6 és < 12 év közötti, 40 beteg (36,4%) pedig 12 és < 18 év közötti volt. A lányok aránya 60%-ot tett ki. A betegek többségénél (80%) 1-es fokozatú

glioma állt fenn a kezdeti diagnózis felállításakor. A leggyakoribb kórállapotok a pilocytás astrocytoma (30,9%), a ganglioglioma (27,3%) és a másként nem besorolt (not otherwise specified, NOS) LGG (18,2%) voltak. Kilenc betegnél (8,2%) volt jelen áttét. Korábbi műtétről 91 betegnél (82,7%) számoltak be, közülük a legutóbbi reszekciós műtét volt 28 beteg (25,5%) esetében. Kortikoszteroidok szisztémás alkalmazásáról 44 betegnél (41,5%) számoltak be.

Az elsődleges elemzés időpontjában az ORR a dabrafenib + trametinib vizsgálati karon statisztikailag szignifikánsan javult a karboplatin + vinkrisztinhez képest. Az ezt követő hierarchikus tesztelés szintén a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a kemoterápiához viszonyítva (6. táblázat).

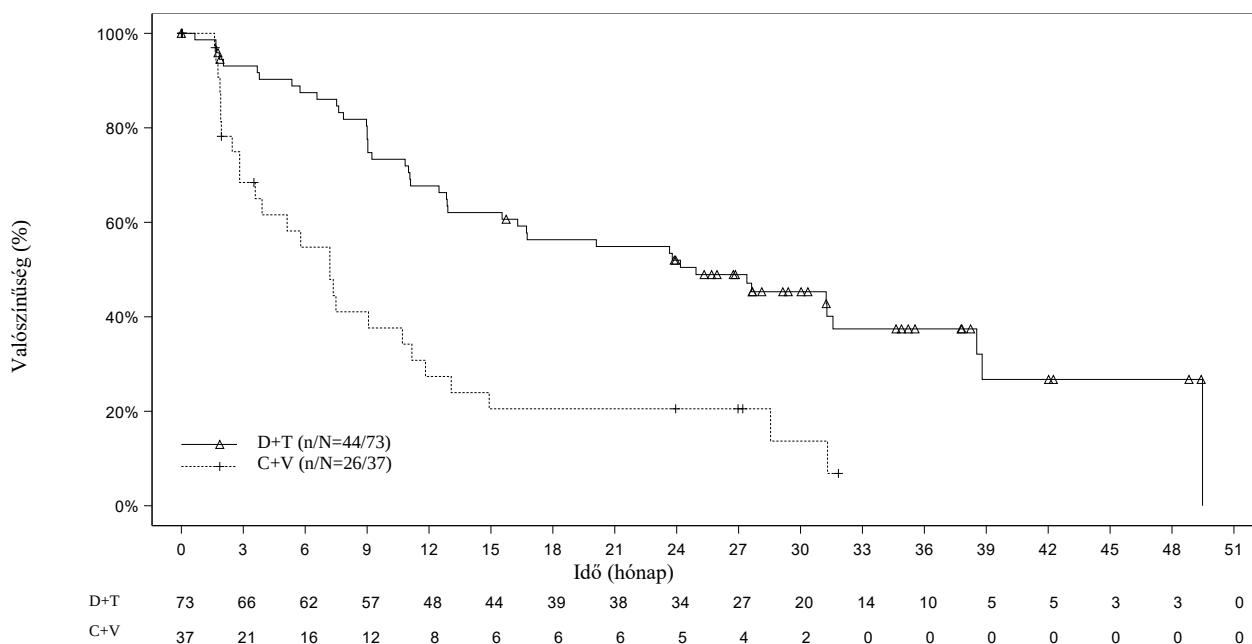
Az elsődleges elemzés időpontjában (amelyre akkor került sor, amikor az összes beteg legalább 32 heti kezelésben részesült, vagy korábban abbahagyta azt) a teljes túlélés (overall survival, OS) adatai még kiforratlanok voltak (egy halálesetről számoltak be a karboplatin + vinkrisztin (C+V) vizsgálati karon).

6. táblázat Válasz és progressziómentes túlélés független értékelés alapján a G2201 pivotális vizsgálatban (LGG kohorsz, elsődleges elemzés)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Karboplatin + vinkrisztin (C+V) N=37
A legjobb általános válasz		
Teljes válasz (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Részleges válasz (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabil betegség (stable disease, SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progrediáló betegség (progressive disease, PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Nem ismert, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Általános válaszarány		
ORR (CR+PR), (95%-os CI)	46,6%, (34,8 - 58,6%)	10,8%, (3,0 - 25,4%)
Esélyhányados ² , p-érték	7,19 (2,3 - 22,4), p<0,001	
Kockázat különbsége	35,8% (20,6 - 51,0)	
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Medián (hónapok), (95%-os CI)	20,1 (12,8 - NB)	7,4 (3,6 - 11,8)
Kockázatarány (95%-os CI), p-érték	0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001	
NB: nem becsülhető		
¹ A C+V alkalmazására randomizáltak közül 4 beteg kilépett a vizsgálatból a kezelés beadása előtt.		
² Az esélyhányados (D+T és C+V összevetése) és a 95%-os CI logisztikus regresszióból származik, amelynek a kezelés az egyetlen együttjáró változója, vagyis ez annak esélye, hogy válasz észlelhető a D+T vizsgálati karon, összevetve annak esélyével, hogy válasz észlelhető a C+V vizsgálati karon. Ha az esélyhányados >1, az a D+T előnyét jelzi.		

A záró elemzés időpontjában (követés medián időtartama: 39,0 hónap) a független értékelés alapján meghatározott ORR 54,8% volt a D+T karon, illetve 16,2% volt a C+V karon, az esélyhányados (odds ratio) értéke 6,26 volt. Az elemzés azt is igazolta, hogy független értékelés alapján a PFS javult a kemoterápiához képest, a progresszió/halálozás kockázatcsökkenésének becsült mértéke 64% volt (kockázatarány, hazard ratio: 0,36). A medián PFS 24,9 hónap volt a D+T karon, míg 7,2 hónap volt a C+V karon. A záró elemzés időpontjában egyik karon sem számoltak be további halálozásról.

1. ábra A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje független értékelés alapján a G2201 pivotális vizsgálatban (LGG kohorsz, záró elemzés)



BRAF-mutációpozitív, magas (WHO szerinti 3-es és 4-es) fokozatú glioma gyermekeknél és serdülőknél

A magas fokozatú gliomás betegek egyetlen vizsgálati karból álló kohorszába 41 relabált vagy refrakter HGG-ben szenvedő beteget választottak be, akiket dabrafenibbel és trametinibbel kezeltek. A medián életkor 13,0 év volt: 5 beteg (12,2%) 12 hónap és <6 év közötti, 10 beteg (24,4%) 6 és <12 év közötti, 26 beteg (63,4%) pedig 12 és <18 év közötti volt. A lányok aránya 56%-ot tett ki. A szövettani fokozatbesorolás a kiindulási diagnózis idején 4-es fokozat volt 20 betegnél (48,8%), 3-as fokozat 13 betegnél (31,7%), 2-es fokozat 4 betegnél (9,8%), 1-es fokozat 3 betegnél (7,3%), míg 1 betegnél nem állt rendelkezésre (2,4%). A leggyakoribb kórállapotok a glioblastoma multiforme (31,7%), az anaplasticus pleomorph xanthoastrocytoma (14,6%), a másként nem besorolt HGG (9,8%) és a pleomorph xanthoastrocytoma (9,8%) voltak. Korábbi műtétről 40 betegnél (97,6%) számoltak be, közülük a legutóbbi reszekciós műtét volt 24 beteg (58,5%) esetében. Korábbi daganatellenes kemoterápiáról 33 betegnél (80,5%), korábbi radioterápiáról 37 betegnél (90,2%) számoltak be. Kortikoszteroidok vizsgálati kezelés közbeni szisztémás alkalmazásáról 24 betegnél (58,5%) számoltak be.

A záró elemzés időpontjában (követés medián időtartama: 45,2 hónap) független értékelés alapján meghatározott ORR 56,1% volt (23/41), (95%-os CI: 39,7; 71,5); CR 14 betegnél (34,1%) és PR 9 betegnél (22,0%). A válasz időtartamának (duration of response, DoR) mediánja 27,4 hónap (95%-os CI: 9,2–NB) volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A trametinib farmakokinetikai tulajdonságait elsősorban felnőtt betegeknél határozták meg szilárd (tabletta) gyógyszerforma alkalmazásával. A trametinib testtömeghez igazított egyszeri vagy ismételt adagolás utáni farmakokinetikáját 244 gyermekgyógyászati betegnél is értékelték. A trametinib farmakokinetikai tulajdonságai (gyógyszerfelszívódási arány és gyógyszer-clearance) hasonlóak voltak gyermekeknél és serdülőknél, mint felnőtteknél. Az eredmények alapján a testtömeg befolyásolja a trametinib *per os* clearance-ét, az életkor azonban nem. A trametinib farmakokinetikai expozíciója az ajánlott, testtömeghez igazított dózisban gyermek- és serdülőkorú betegek körében a felnőtteknél megfigyelt tartományon belül volt.

Felszívódás

A trametinib belsőleges oldat gyorsan felszívódott, a maximális plazma csúskoncentráció kialakulásához szükséges medián időtartam (t_{max}) 1 óra a bevételt követően. A trametinib tabletta átlagos abszolút *per os* biohasznosulása 72%. Egy relatív biohasznosulási vizsgálatban, amelyben a belsőleges oldat gyógyszerformát és a tabletta gyógyszerformát hasonlították össze éhgyomorra történő egyszeri adagolást követően felnőtteknél, a belsőleges oldat gyógyszerforma alkalmazása 12%-kal magasabb $AUC_{(0-inf)}$, 10%-kal magasabb $AUC_{(0-last)}$ és 71%-kal magasabb C_{max} értéket eredményezett a tabletta gyógyszerformához képest.

A trametinib expozíciója dózisarányosan nőtt 0,125 mg és 4 mg közötti dózisok ismételt, naponta egyszeri alkalmazása esetén.

A pivotális gyermekgyógyászati vizsgálatban a dinamikus egyensúlyi mértani átlag (%CV), C_{max} és AUC_{tau} 22,7 ng/ml (41,1%) és 339 ng×h/ml (22,2%) volt az LGG kohorszban, valamint 21,3 ng/ml (36,3%) és 307 ng×h/ml (22,8%) volt a HGG kohorszban.

A trametinib ismételt napi adagolás esetén felhalmozódik. Átlagosan 6,0-os akkumulációs rátát figyeltek meg a tabletta gyógyszerformával naponta egyszer 2 mg-os adagolás mellett. A dinamikus egyensúlyi állapot a 15. napra alakult ki.

Az étel hatása

Nem vizsgálták, milyen hatást fejt ki az étel az elkészített belsőleges oldat farmakokinetikájára. A tabletta formájában alkalmazott trametinib egyszeri dózisának nagy zsír- és nagy kalóriatartalmú étkezés közbeni alkalmazása esetén 70%-kal csökkent a C_{max} és 10%-kal csökkent az AUC az éhomi alkalmazáshoz viszonyítva.

Eloszlás

A trametinib humán plazmafehérjéhez kötődése 97,4%-os. A trametinib megoszlási térfogata kb. 1200 liter, amelyet egy 5 µg-os intravénás mikrodózis beadását követően határoztak meg.

Biotranszformáció

In vitro és *in vivo* vizsgálatok bizonyították, hogy a trametinib főként egyedül dezacetilezéssel vagy mono-oxigenizációval kombinációban metabolizálódik. A dezacetilezett metabolit glukuronidáció által tovább metabolizálódik. A CYP3A4 oxidációt kis jelentőségű metabolikus útnak tekintik. A dezacetilezést a karboxil-észterázok katalizálják 1b, 1c és 2, egyéb hidrolitikus enzimek lehetséges hozzájárulásával.

Egyszeri és ismételt dózisok adagolását követően a plazmában keringő fő komponens a trametinib, mint anyavegyület.

Elimináció

A trametinib átlagos terminális felezési ideje egyszeri dózis beadását követően 127 óra (5,3 nap). A trametinib látszólagos clearance-e dinamikus egyensúlyban 3,44 l/h (CV: 20%) volt gyermek- és serdülőkorú betegeknél (medián testtömeg: 32,85 kg).

A teljes dózis-visszanyerés (radioizotóppal jelölt trametinib oldatos formában történő egyszeri *per os* beadását követően), 10 napos gyűjtési időszak után alacsony (<50%) volt a hosszú eliminációs felezési idő miatt. A gyógyszerrel összefüggő anyag elsősorban a széklettel ürült ki (amely a visszanyert radioaktivitás >80%-áért felelős), és a kisebb mértékű volt a vizelettel való kiválasztódás (≤19%). A kiürült dózis kevesebb, mint 0,1%-át nyerték vissza a vizeletből anyavegyületként.

Gyógyszerkölcsonhatások

A trametinib hatása a gyógyszermetabolizáló enzimekre és transzporterekre

In vitro és *in vivo* adatok arra utalnak, hogy nem valószínű, hogy a trametinib befolyásolná más gyógyszerek farmakokinetikáját. *In vitro* vizsgálatok alapján a trametinib nem aktiválja a CYP1A2-t, a CYP2A6-ot, a CYP2B6-ot, a CYP2D6-ot és a CYP3A4-et. *In vitro* vizsgálatok alapján a trametinib a CYP2C8, a CYP2C9 és a CYP2C19 inhibitora, CYP3A4-induktor és az OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp és BCRP transzporterek inhibitora. Azonban az alacsony dózis és alacsony szisztémás klinikai expozíció alapján, az *in vitro* gátló-, illetve induktor értékek potenciáljához képest a trametinibet nem tekintik ezen enzimek vagy transzporterek *in vivo* inhibitorának vagy induktorának, bár a BCRP-szubsztrátok átmeneti gátlása a bélben előfordulhat (lásd 4.5 pont).

Egyéb gyógyszerek hatása a trametinibre

In vivo és *in vitro* adatok arra utalnak, hogy nem valószínű, hogy a trametinib farmakokinetikáját más gyógyszerek befolyásolják. A trametinib nem szubsztrátja a CYP enzimeknek vagy a BCRP-nek, OATP1B1-nek, OATP1B3-nak, OATP2B1-nek, OCT1-nek, MRP2-nek és MATE1-nek. A trametinib a BSEP (bile salt export pump – epesó-export pumpa) és az efflux-transzporter P-gp egyik *in vitro* szubsztrátja. Noha nem valószínű, hogy a trametinib-expozíciót befolyásolja a BSEP gátlása, a hepaticus P-gp erős gátlásakor nem zárható ki a trametinib emelkedett szintje (lásd 4.5 pont).

A trametinib hatása egyéb gyógyszerekre

Az ismételt dózisú trametinib noretiszteron és etinil-ösztadiol szájon át alkalmazandó fogamzásgátlók kombinációjának egyensúlyi farmakokinetikájára mért hatását vizsgálták egy 19, szolid tumoros, női betegekből álló klinikai vizsgálatban. A noretiszteron expozíciója 20%-kal nőtt, az etinil-ösztadiol expozíciója pedig hasonló volt ahhoz, mint amikor trametinib nélkül alkalmazták. Ezen eredmények alapján nem várható a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságának csökkenése, ha trametinibbel együtt alkalmazzák.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Populációs farmakokinetikai elemzések, valamint egy normál májfunkcióval rendelkező, illetve (a Nemzeti Rákkutató Intézet [National Institute of Cancer NCI] besorolása szerint) enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos bilirubin- és/vagy GOT-elevációval érintett felnőtt betegek körében végzett klinikai farmakológiai vizsgálat adatai arra utalnak, hogy a májfunkció nem befolyásolja szignifikánsan a trametinib *per os* clearance-ét.

Vesekárosodás

Tekintettel a trametinib alacsony renális kiválasztódására, nem valószínű, hogy a vesekárosodás klinikailag releváns mértékben befolyásolja a trametinib farmakokinetikáját. A trametinib farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai analízis alkalmazásával klinikai vizsgálatokba beválogatott olyan 223 felnőtt betegnél jellemezték, akik enyhe fokú, valamint 35 olyan felnőtt betegnél, akik közepes fokú vesekárosodásban szenvedtek. Az enyhe és a közepes fokú vesekárosodásnak nem volt hatása a trametinib expozícióra (<6% mindkét csoportban). Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegekről nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 4.2 pont).

Rassz

Nem állnak rendelkezésre elegendő adatok a rassz trametinib farmakokinetikájára gyakorolt potenciális hatásáról, mivel a klinikai tapasztalatok fehérbőrű betegekre korlátozódnak.

Nem

Felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél elvégzett populációs farmakokinetikai elemzések alapján a nem befolyásolja a trametinib *per os* clearance-ét. Bár a nőbetegeknél előre jelezték a magasabb expozíciót a férfibetegekhez képest, e különbségek nem valószínű, hogy klinikailag relevánsak és dózismódosítás nem szükséges.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Trametinibbel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat. A trametinib nem volt genotoxikus baktérium reverz mutációs, emlőssejt kromoszóma aberrációs és patkány csontvelő micronucleus vizsgálatban.

A trametinib károsíthatja a humán női fertilitást, mivel ismételt dózisos vizsgálatokban nőtény patkányoknál follicularis cystákat és a sárgatest csökkenését figyelték meg, az AUC alapján a humán klinikai expozíció alatt.

Ezenkívül a fiatal patkányoknál a trametinib adásakor csökkent ovarium-tömeget, a nőtények nemi érését mutató paraméterek enyhe késését (a hüvely megnyílása, valamint az emlőmirigyeken belül a prominens terminális végbimbók emelkedett előfordulási gyakorisága), illetve az uterus felületi epitheliának enyhe hypertrophiáját észlelték. Mindezek a hatások egy kezelésmentes időszakot követően reverzibilisek voltak, és farmakológiai hatásoknak tulajdoníthatók. Azonban patkányokkal és kutyákkal végzett, legfeljebb 13 hetes toxicitási vizsgálatokban nem észlelték a kezelés hatásait a hím nemi szervek szöveteire.

Patkányokkal és nyulakkal végzett embriofetális fejlődési toxicitási vizsgálatokban a trametinib maternális és fejlődési toxicitást okozott. Patkányoknál csökkentette a magzati testtömeget és fokozta az implantációt követő veszteséget az AUC alapján a humán klinikai expozíció alatti vagy enyhén magasabb expozíció értékeknél. Egy embriofetális fejlődési toxicitási vizsgálatban nyulaknál a trametinib az AUC alapján szubklinikai expozícióknál csökkentette a magzati testtömeget, fokozta az abortusok számát, növelte az osteogenesis imperfecta és a csontváz malformatiók incidenciáját.

Ismételt adagolással végzett vizsgálatokban a trametinib-expozíció után a hatások elsősorban a bőrön, a tápcsatornában, a vérképzőrendszerben, csontban és májban jelentkeztek. A legtöbb eltérés reverzibilis volt a gyógyszermentes felépülési szakott követően. Patkányoknál 8 hét után napi $\geq 0,062$ mg/ttkg-os dózisonál (az AUC alapján a humán klinikai expozíció kb. 0,8-szorosa) hepatocellularis necrosist és transzamináz-emelkedést figyeltek meg.

Egerekkel 3 hét után, $\geq 0,25$ mg/ttkg/nap trametinib dózisonál (az AUC alapján a humán klinikai expozíció kb. 3-szorosa) alacsonyabb szívfrekvenciát, szívtömeget és bal kamrai funkciót figyeltek meg szív hisztopatológiai elváltozások nélkül. Humán klinikai expozícióval összevethető expozíciós értékeknél felnőtt patkányoknál többszervi mineralisatio társult emelkedett szérumszinttel, és szoros összefüggést mutatott a szív-, máj- és vesenecrosissal, valamint a tüdővérzéssel. Patkányoknál physealis hypertrophiát és emelkedett csont turnover-t figyeltek meg. Patkányoknál és kutyáknál a humán klinikai expozíciós értéknél vagy az alatt adott trametinib csontvelő necrosist, a thymusban lymphoid atrophit, GALT-ot és a nyirokcsomókban, a lépben és a thymusban lymphoid necrosist figyeltek meg, amely károsíthatja az immunműködést. Fiatal patkányoknál napi 0,35 mg/ttkg-os dózis mellett (az AUC alapján a humán klinikai expozíció megközelítőleg 2-szerese) a szív kórszövettani elváltozás nélküli megnövekedett tömegét észlelték.

A trametinib egy *in vitro* egér fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) vizsgálatban jelentősen magasabb koncentrációkban volt fototoxikus, mint amilyeneket a humán klinikai expozíciók jelentenek (IC_{50} : 2,92 μ g/ml, ami ≥ 130 -szor nagyobb, mint a C_{max} alapú klinikai expozíció). Ez arra utal, hogy a fototoxicitás kockázata a trametinibet szedő betegeknél alacsony.

Dabrafenibbel való kombináció

Kutyákkal végzett vizsgálatban, amelyben trametinibet és dabrafenibet adtak kombinációban 4 héten át, gastrointestinalis toxicitás jeleit és a thymus csökkent lymphoid cellularitását figyelték meg alacsonyabb expozíciós értékeknél, mint a csak trametinibet kapó kutyák esetében. Más tekintetben hasonló toxicitási jellemzőket észleltek, mint az ezzel a vizsgálattal összevethető monoterápiás vizsgálatokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szulfobutil-betadex-nátrium
szukralóz (E 955)
citromsav-monohidrát (E 330)
dinátrium-foszfát (E 339)
kálium-szorbát (E 202)
metil-parahidroxibenzoát (E 218)
eper aroma

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Por belsőleges oldathoz

3 év.

Elkészített belsőleges oldat

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fel nem használt oldatot ki kell dobni 35 nappal az elkészítést követően.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

12 g port tartalmazó, 180 ml-es borostyánsárga üveg gyermekzáras csavaros kupakkal lezárva.

Egy üveget, egy benyomható üvegadaptert, valamint egy 0,5 ml-es beosztásjelöléssel ellátott, többször felhasználható 20 ml-es adagoló szájfecskendőt tartalmaz dobozonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Spexotras porból gyógyszerész készít belsőleges oldatot, mielőtt kiadná a betegnek.

A feloldásra vonatkozó utasítások (kizárólag a gyógyszerész számára):

1. Mossa és szárítsa meg a kezét.
2. Ellenőrizze a por lejáratási idejét az üvegen.
3. Kopogtassa meg az üveget, hogy fellazuljon a por.
4. Vegye le a kupakot, majd töltsön 90 ml desztillált vagy tisztított vizet az üvegben található porhoz.
5. Csatlakoztassa a kupakot, majd legfeljebb 5 percig ismételt fordítsa fel és le az üveget mindaddig, amíg a por teljesen fel nem oldódik. Óvatosan rázhatja is az üveget.
6. Válassza le az üvegadaptert a szájfecskendőről. Vegye le az üveg kupakját, majd helyezze az üvegadaptert az üveg nyakába. Nyomja le határozottan az üvegadaptert, amíg teljesen nem illeszkedik a helyére. Az üvegadapternek hézagmentesen kell illeszkednie az üveg nyakához.

7. Írja rá a dobozra a készítés dátumát. Az oldat 35 napig tárolható az elkészítést követően.
8. Átadáskor tájékoztassa a beteget a dózisoról és arról, hogy melyik napon készítette el az oldatot.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1781/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2024. január 05.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spexotras 0,05 mg/ml por belsőleges oldathoz
trametinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4,7 mg trametinibnek megfelelő trametinib-dimetil-szulfoxidot tartalmaz üvegenként. A 90 ml vízzel feloldott oldat 0,05 mg/ml trametinibet tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ciklodextrint, nátriumot, E 218-at tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges oldathoz

1 üveg + 1 üvegadapter + 1 szájfecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Feloldás után ütközésig helyezze be az üvegadaptert.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Feloldás után 35 napon belül felhasználandó.

Az oldat elkészítésének dátuma:

A fel nem használt oldatot ki kell dobni 35 nappal az elkészítést követően.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Feloldás előtt: Hűtőszekrényben tárolandó.

Feloldás után: Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1781/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Spexotras 0,05 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEGCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spexotras 0,05 mg/ml por belsőleges oldathoz
trametinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4,7 mg trametinibnek megfelelő trametinib-dimetil-szulfoxidot tartalmaz üvegenként. A 90 ml vízzel feloldott oldat 0,05 mg/ml trametinibet tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ciklodextrint, nátriumot, E 218-at tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges oldathoz

4,7 mg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A fel nem használt oldatot ki kell dobni 35 nappal az elkészítést követően.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Feloldás előtt: Hűtőszekrényben tárolandó.

Feloldás után: Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1781/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ - OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Spexotras 0,05 mg/ml por belsőleges oldathoz trametinib

Mielőtt gyermeke elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon a kezelőorvoshoz, a gyógyszerészhez vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei a gyermeke tüneteire hasonlók.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- A betegtájékoztatóban foglalt információk Önre vagy gyermekére egyaránt vonatkozhatnak, a szövegezésben azonban csak „az Ön gyermeke” megfogalmazás szerepel.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Spexotras és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Spexotras adása előtt
3. Hogyan kell beadni a Spexotras-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Spexotras-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Spexotras és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Spexotras a trametinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

Egy másik gyógyszerrel (dabrafenibet tartalmazó diszpergálódó tablettával) együttesen alkalmazzák 1 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél a glióma nevű agydaganat kezelésére.

A Spexotras a következő betegségekben szenvedő betegeknél alkalmazható:

- alacsony fokozatú glióma,
- magas fokozatú glióma, abban az esetben, ha a beteg már részesült legalább egy sugárkezelésben és/vagy kemoterápiás kezelésben.

A Spexotras, dabrafenib diszpergálódó tablettával kombinációban, olyan betegek kezelésére szolgál, akiknek az agydaganatában fennáll a BRAF nevű gén egy meghatározott mutációja (megváltozása). Ez a mutáció hibás fehérjék termelésére készteti a szervezetet, ennek következtében pedig daganat fejlődhet ki. A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvos erre a mutációra irányuló tesztet fog végezni.

A dabrafenibbel kombinációban alkalmazott Spexotras ezeket a hibás fehérjéket veszi célba és lelassítja vagy leállítja a daganat fejlődését. **Kérjük, a dabrafenibet tartalmazó diszpergálódó tablettá betegtájékoztatóját is olvassa el.**

2. Tudnivalók a Spexotras adása előtt

Ne adjon Spexotras-t

- **ha gyermeke allergiás** a trametinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Spexotras adása előtt beszéljen a kezelőorvossal. A kezelőorvosnak tudnia kell, ha gyermekének:

- **szívbetegsége**, például szívelégtelensége vagy szívritmuszavara van;
- bármilyen **tüdőbetegsége vagy légzési panasza** van vagy volt korábban bármikor, köztük gyakran száraz köhögéssel kísért légzési nehézsége, légszomja és kimerültsége;
- **szempanasza** van, köztük a szem vénás keringésének elzáródása (retinális vénaelzáródás) vagy vizenyő a szemben, amit folyadékiszvárgás okozhat (korioretinopátia);
- jelenleg vagy korábban bármilyen **májbetegsége** van, illetve volt;
- jelenleg vagy korábban bármilyen **vesebetegsége** van, illetve volt;
- jelenleg vagy korábban bármilyen **emésztőrendszeri problémája**, például divertikulitisze (a vastagbél falán lévő tasakszerű kitüremkedések gyulladása) van vagy volt, vagy a tápcsatornát érintő áttétei vannak, vagy korábban voltak.

A szövődmények elkerülése érdekében a kezelőorvos vizsgálatokat fog elvégezni, mielőtt gyermeke megkezdene a Spexotras szedését, valamint a kezelés során és azt követően.

A bőr vizsgálata

A kezelés bőrrákot okozhat. Ezek a bőrelváltozások általában lokálisak maradnak, nem terjednek tovább, és műtétrel eltávolíthatók, a kezelés pedig megszakítás nélkül folytatható. A kezelőorvos megvizsgálhatja gyermeke bőrét a kezelés előtt, majd a kezelés során rendszeresen.

Havonta ellenőrizze gyermeke bőrét a kezelés során, valamint a gyógyszer abbahagyását követően még 6 hónapig. A lehető leghamarabb **tájékoztassa a kezelőorvost**, ha bármilyen változást észlel a gyermeke bőrén, például új szemölcs, bőrfekély vagy vérző, nem gyógyuló vöröses duzzanat alakul ki, illetve ha megváltozik egy anyajegy nagysága vagy színe.

Tumorfelzárkózás-szindróma

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő tüneteket tapasztalja gyermekénél, ezek ugyanis életet veszélyeztető állapotot jelezhetnek: hányinger, légszomj, szabálytalan szívverés, izomgörcsök, görcsrohamok, zavaros vizelet, az ürített vizelet mennyiségének csökkenése, valamint fáradtság. Ezeket a tüneteket az anyagcserét érintő szövődmények együttese válthatja ki, amelyek a daganattelenes kezelés során léphetnek fel az elpusztuló daganatos sejtek bomlástermékei miatt (ezt az állapotot tumorfelzárkózás-szindrómának, rövidítve TLS-nek nevezik) és a vesefunkció megváltozását idézhetik elő (lásd még 4. pont).

1 évesnél fiatalabb gyermekek

A Spexotras és a dabrafenib diszpergálódó tabletták kombinációját nem vizsgálták 1 évesnél fiatalabb gyermekeknél. Emiatt a Spexotras nem javasolt ebben a korcsoportban.

18 évesnél idősebb betegek

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 18 évesnél idősebb, gliomában szenvedő betegeknél, ennél fogva a kezelés felnőttkorban történő folytatását a kezelőorvosnak kell meghatároznia.

Egyéb gyógyszerek és a Spexotras

Feltétlenül tájékoztassa a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert a gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a véralvadás gátlására használt úgynevezett vérhígítókra, valamint a vénák nélkül kapható egyéb gyógyszerekre is vonatkozik.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

- Ha gyermeke terhes, illetve ha Ön úgy gondolja, hogy fennáll gyermekénél a terhesség lehetősége, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen a kezelőorvossal vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberrel. A Spexotras árthat a magzatnak.
- Ha gyermeke teherbe esik, mialatt ezt a gyógyszert szedi, azonnal tájékoztassa az orvost.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Spexotras átjut-e az anyatejbe. Ha gyermeke szoptat, illetve ha szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt ezt beszélje meg a kezelőorvossal. Ön, gyermeke és a kezelőorvos eldöntik, hogy gyermeke a Spexotras-t szedje, vagy szoptasson.

Termékenység

A Spexotras károsíthatja mind a nők, mind a férfiak termékenységét.

A Spexotras egyidejű alkalmazása dabrafenib diszpergálódó tablettával: A dabrafenib csökkentheti a hímivarsejtek számát, és lehet, hogy ez nem tér vissza a normális szintre a dabrafenib-kezelés abbahagyását követően.

A dabrafenib diszpergálódó tablettával történő kezelés megkezdése előtt beszéljen a kezelőorvossal azokról a lehetőségekről, amelyek növelhetik annak az esélyét, hogy gyermekének a jövőben gyermeke születhessen.

Fogamzásgátlás

- Ha gyermeke teherbe eshet, megbízható születésszabályozási (fogamzásgátló) módszert kell használnia, mialatt a Spexotras-t szedi, és még legalább 16 hétig annak abbahagyását követően.
- A hormontartalmú fogamzásgátló gyógyszerek (például tabletták, injekciók vagy tapaszok) esetlegesen nem hatnak olyan jól a Spexotras és a dabrafenib-tartalmú diszpergálódó tabletták együttes alkalmazása során. Egy másik, hatékony fogamzásgátló módszert kell használni a teherbe esés elkerülésére ennek a gyógyszerkombinációnak az alkalmazása során. Forduljon tanácsért a kezelőorvoshoz vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberhez.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Spexotras-nak lehetnek olyan mellékhatásai, amelyek befolyásolhatják a gyermeke gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz/rollerezéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit, illetve azt, hogy odafigyelést igénylő egyéb tevékenységekben vegyen részt. Ha gyermekének látási panaszai vannak vagy fáradt, illetve gyenge, vagy kevés az energiája, kerülje az ilyen tevékenységeket.

Ezen hatások leírása a 4. pontban található. További útmutatásért olvassa el az ebben a beteg tájékoztatóban szereplő összes információt.

Beszéljen a kezelőorvossal, a gyógyszerésszel vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberrel mindenről, amiben bizonytalan. A gyermeke betegsége, tünetei és aktuális kezelése is befolyásolhatja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

A Spexotras ciklodextrint tartalmaz

Ez a gyógyszer 100 mg ciklodextrint tartalmaz a Spexotras belsőleges oldat minden milliliterében.

A Spexotras metil-parahidroxibenzoátot tartalmaz

Allergiás reakciókat okozhat (amelyek esetleg csak később jelentkeznek).

A Spexotras nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 1,98 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz a Spexotras belsőleges oldat minden milliliterében. Ez megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 4%-ának felnőtteknél a trametinib legmagasabb javasolt adagjának alkalmazása esetén.

A Spexotras káliumot tartalmaz

A maximális napi dózist tekintve a készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

3. Hogyan kell beadni a Spexotras-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos, a gyógyszerész vagy a gondozást végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően adja be gyermekének. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell beadni?

A kezelőorvos a gyermeke testtömege alapján határozza meg a Spexotras megfelelő adagját.

A kezelőorvos dönthet úgy, hogy gyermekének kisebb adagot kell szednie, ha mellékhatások lépnek fel nála.

Hogyan kell beadni?

Kérjük, olvassa el a betegájékoztató végén található használati utasítást, amely további információkat tartalmaz a belsőleges oldat alkalmazásával kapcsolatban. A belsőleges oldatot gyógyszerészükhöz készíti el Önöknek.

- A **Spexotras-t naponta egyszer** kell beadni. Ha minden nap ugyanabban az időpontban adja be a Spexotras-t, az segít, hogy eszébe jusson beadni a gyógyszert. A Spexotras-t **vagy** a dabrafenib diszpergálódó tabletta reggeli, **vagy** az esti adagjával egy időben adja be. A dabrafenib adagokat egymástól kb. 12 órás különbséggel kell beadni.
- A Spexotras-t éhgyomorra adja be, legalább egy órával étkezés előtt vagy két órával étkezés után, vagyis:
 - a Spexotras bevitelét követően gyermekének **legalább 1 órát** kell várnia az étkezéssel.
 - étkezés után gyermekének **legalább 2 órát** kell várnia a Spexotras beviteléig.
 - igény szerint, ha szükséges, a gyermeket meg lehet szoptatni vagy csecsemőtápszerrel megetetni.

Ha az előírtnál több Spexotras-t adott be

Ha túl sok Spexotras-t adott be, **keresse fel a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert**. Ha lehetséges, mutassa meg nekik a Spexotras csomagolását és ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette beadni a Spexotras-t

Ha az adagot kevesebb mint 12 órája felejtette el beadni, adja be a gyógyszert, amint eszébe jutott.

Ha az adagot 12 órája vagy 12 óránál régebben felejtette el beadni, hagyja ki azt az adagot. Adja be a következő adagot a szokásos időpontban, majd ezt követően folytassa a Spexotras adását a szokásos időpontokban.

Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha hányszor lép fel gyermekénél a Spexotras bevétele után

Ha gyermeke hány a Spexotras bevétele után, a következő tervezett adag beviteléig ne adjon be neki újabb adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Spexotras adását

Adja a Spexotras-t addig, ameddig a kezelőorvos javasolja. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését mindaddig, amíg a kezelőorvos ezt nem mondja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a gyógyszer beadását és sürgősen forduljon orvoshoz, ha gyermekénél a következő tünetek bármelyike fellép:

- vér felköhögése, véres vizelet ürítése, vérhányás, vagy „öröltkávé-szerű” hányadék, vörös vagy fekete színű széklet, amely szurokhoz hasonlít. Ezek vérzés jelei lehetnek;
- láz (38 °C-os vagy azt meghaladó testhőmérséklet);
- mellkasi fájdalom vagy légszomj, időnként láz vagy köhögés kíséretében. Ezek pneumónitisz vagy tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség) jelei lehetnek;
- homályos látás, látásvesztés vagy a látást érintő egyéb változások. Ezek retinaleválás jelei lehetnek;
- a szem kivörösödése, szemfájdalom, fokozott fényérzékenység. Ezek a szemgolyó középső rétegét érintő gyulladás (uveitisz) jelei lehetnek;
- tisztázatlan eredetű izomfájdalom, izomgörcsök vagy izomgyengeség, sötét színű vizelet. Ezek rhabdomyolízis jelei lehetnek;
- erős hasi fájdalom. Ez hasnyálmirigy-gyulladás jele lehet;
- láz, duzzadt nyirokcsomók, véraláfutások vagy bőrkiütés egyidejű fennállása. Ezek egy olyan állapotot jelezhetnek, amelyben az immunrendszer túl sok fertőzéstől védő sejtet termel, ami különféle tüneteket (hemofagocitózis limfocitózist) okozhat;
- hányinger, légszomj, szabálytalan szívverés, izomgörcsök, görcsrohamok, zavaros vizelet, az ürített vizelet mennyiségének csökkenése, valamint fáradtság. Ezek a jelek egy, a daganatos sejtek gyors szétesése miatt kialakuló állapot fennállását jelezhetik, amely bizonyos embereknél végzetes kimenetelű lehet (tumorlízis-szindróma, rövidítve: TLS);
- kör vagy céltábla alakú pirosas foltok a törzsön, központi hólyagokkal vagy anélkül; bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemben. Ezek súlyos, akár életet veszélyeztető bőrkiütések jelei lehetnek, amelyeket (Stevens–Johnson-szindróma esetében) láz és influenzaszerű tünetek, (DRESS esetében) kiterjedt kiütés, láz és nyirokcsomó-megnagyobbodás előzhetnek meg.

További lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- fejfájás,
- szédülés,
- köhögés,
- hasmenés, hányinger, hányás, székrekedés, gyomorfájdalom,
- bőr problémák, például kiütés, akneszerű bőrkiütés, száraz vagy viszkető bőr, bőrpír,
- szemölcsszerű kinövések (bőrpapillóma),
- körömfertőzés,
- kar-, lábszár- vagy ízületi fájdalom,
- energiahányor vagy gyengeség, illetve fáradtságérzet,
- a testtömeg gyarapodása,
- felső légúti fertőzések, amelyek olyan tünetekkel járnak, mint a torokfájás és az orrdugulás (nazofaringitisz),
- májenzimek szintjének vérvizsgálattal kimutatható emelkedése,
- csökkent fehérvérsejtszám (neutropénia, leukopénia),
- csökkent vörösvértestszám (vérszegénység).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- gyakori vizeletürítés fájdalom vagy égő érzés kíséretében (húgyúti fertőzés),
- bőrön kialakuló mellékhatások, pl. a bőr fertőzése (cellulitisz), a bőrben lévő szőrtüszők gyulladása, gyulladt, pikkelyes bőr (generalizált exfoliatív dermatitisz), a bőr külső rétegének megvastagodása (hiperkeratózis),
- csökkent étvágy,
- alacsony vérnyomás (hipotónia),
- magas vérnyomás (hipertónia),
- légszomj,
- szájüregi sebek vagy szájüregi fekélyek, nyálkahártya-gyulladás,
- a bőr alatti zsírszövet gyulladása (pannikulitisz),
- szokatlan hajhullás vagy a hajszálok elvékonyodása,
- vörös, fájdalmas kezek és lábak (kéz-láb szindróma),
- izomgörcsök,
- hidegrázás,
- allergiás reakció (túlérzékenység),
- kiszáradás,
- látáspanaszok, beleértve a homályos látást,
- csökkent pulzusszám (bradikardia),
- fáradtság, kellemetlen érzés a mellkasban, szédülés, szívdobogásérzés (csökkent ejekciós frakció),
- szöveti duzzanat (ödéma),
- izomfájdalom (mialgia),
- fáradtság, hideglelés, torokfájdalom, ízületi vagy izomfájdalom (influenzaszerű betegség),
- eltérések a kreatinin-foszfokinázra vonatkozó laborvizsgálati eredményekben (ez egy főként a szívben, az agyban és a vázizmokban előforduló enzim),
- a vércukorszint emelkedése,
- alacsony nátriumszint a vérben vagy alacsony foszfátszint a vérben,
- a vérlemezkék (a vér alvadását elősegítő sejtek) számának csökkenése,
- a bőr fokozott érzékenysége a napfényre.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szabálytalan szívverés (pitvar-kamrai blokk),
- a belek gyulladása (vastagbélgyulladás),
- a bőr berepedezése,
- éjszakai izzadás,
- fokozott verejtékezés,
- lázzal járó, kiemelkedő, fájdalmas, vörös vagy sötétvöröses-lilás színű foltok vagy fekélyek a bőrön, amelyek főként a karon, a lábakon, az arcon és a nyakon jelentkeznek (akut lázas neutrofil dermatózis jelei).

A fent ismertetett mellékhatások mellett a következő mellékhatásokról mindeddig csak felnőtt betegeknél számoltak be, mindazonáltal gyermekeknél is előfordulhatnak:

- az idegeket érintő probléma, amely fájdalmat, érzékelésvesztést vagy a kézen és a lábfejen jelentkező bizsergést, és/vagy izomgyengeséget okozhat (perifériás neuropátia),
- szájszárazság,
- veseelégtelenség,
- jóindulatú bőrdaganat (akrokordon vagy lágy fibróma),
- egy, elsősorban a bőrt, a tüdőt, a szemet és a nyirokcsomókat érintő gyulladásos betegség (szarkoidózis),
- vesegyulladás,
- gyomor- vagy bélfalátfúródás (perforáció),
- a szívizom gyulladása, amely légszomjat, lázat, szívdobogásérzést és mellkasi fájdalmat okozhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Spexotras-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Feloldás előtt: Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Feloldás után: Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható! A fel nem használt oldatot ki kell dobni 35 nappal a feloldás után.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg a gyógyszerészt, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Spexotras?

- A készítmény hatóanyaga a trametinib. Egy üveg 4,7 mg trametinibnek megfelelő trametinib-dimetil-szulfoxidot tartalmaz. Az elkészített oldat 0,05 mg trametinibet tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: szulfobutil-betadex-nátrium (lásd 2. pont), szukralóz (E 955), citromsav-monohidrát (E 330), dinátrium-foszfát (E 339) (lásd 2. pont), kálium-szorbát (E 202) (lásd 2. pont), metil-parahidroxibenzoát (E 218) (lásd 2. pont) és eper aroma.

Milyen a Spexotras külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Spexotras 0,05 mg/ml por belsőleges oldathoz fehér vagy csaknem fehér színű por.

A Spexotras gyermekzáras csavaros kupakkal lezárt, 180 ml-es, 12 g port tartalmazó borostyánszínű üvegben kerül forgalomba. Egy üveget, egy benyomható üvegadaptert, valamint egy 0,5 ml-es beosztásjelöléssel ellátott, többször felhasználható 20 ml-es adagoló szájfecskendőt tartalmaz dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Spanyolország

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Polska

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<https://www.ema.europa.eu> található.

Az alábbi információk kizárólag gyógyszerészeknek szólnak:

A feloldásra vonatkozó utasítások (kizárólag a gyógyszerész számára):

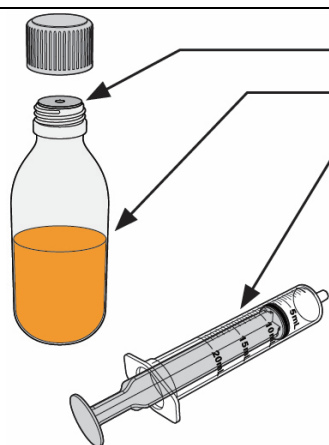
1. Mossa és szárítsa meg a kezét.
2. Ellenőrizze a por lejárati idejét az üvegen.
3. Kopogtassa meg az üveget, hogy fellazuljon a por.
4. Vegye le a kupakot, majd töltsön 90 ml desztillált vagy tisztított vizet az üvegben található porhoz.
5. Csatlakoztassa a kupakot, majd legfeljebb 5 percig ismételt fordítsa fel és le az üveget mindaddig, amíg a por teljesen fel nem oldódik. Óvatosan rázhatja is az üveget.
6. Válassza le az üvegadaptert a szájfecskendőről. Vegye le az üveg kupakját, majd helyezze az üvegadaptert az üveg nyakába. Nyomja le határozottan az üvegadaptert, amíg teljesen nem illeszkedik a helyére. Az üvegadapternek hézagmentesen kell illeszkednie az üveg nyakához.
7. Írja rá a dobozra a készítés dátumát. Az oldat 35 napig tárolható az elkészítést követően.
8. Átadáskor tájékoztassa a beteget a dózisoról és arról, hogy melyik napon készítette el az oldatot.

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogyan kell helyesen alkalmazni a Spexotras-t. A Spexotras-t mindig pontosan az Önt kezelő egészségügyi szakember vagy a gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza.

Ha bármilyen kérdése merül fel a Spexotras alkalmazásáról, forduljon az Önt kezelő egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.

„A” FEJEZET ALKALMAZÁS SZÁJFECSESKENDŐVEL

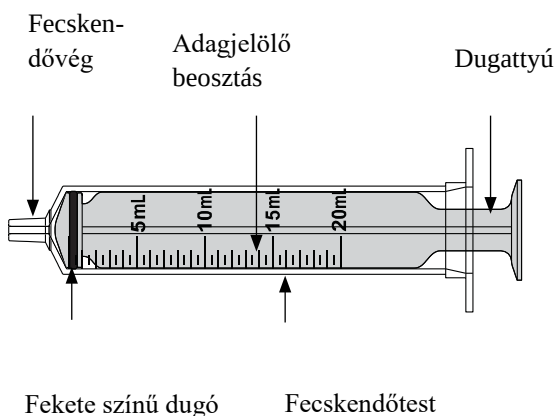


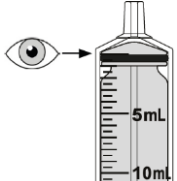
- A Spexotras beadásának kellékei a következők:
- Üvegadapter (már bele van illesztve az üveg nyakába)
- Az üvegben található oldat
- Szájfecskendő

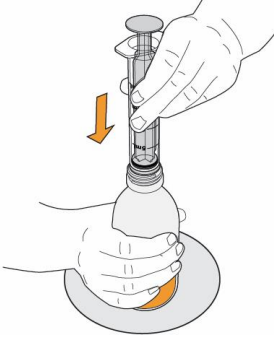
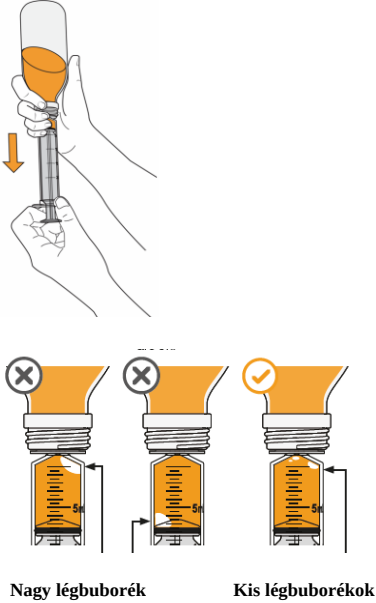
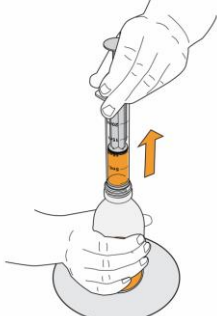
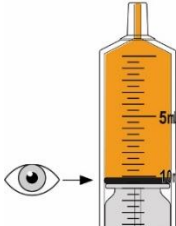
Ha a Spexotras oldat kiömlik, illetve bőrrel vagy szemmel érintkezik, a „KIÖMLŐTT OLDAT FELTAKARÍTÁSA” fejezetben leírtak szerint járjon el.

A Spexotras beadása előtt mosson kezet és szárítsa meg a kezét.

Az újra felhasználható szájfecskendő részei:



1 Ellenőrizze az oldat elkészítésének dátumát a dobozon. Ne adja be a Spexotras oldatot, ha több mint 35 nap telt el az oldat elkészítése óta. Megjegyzés: Az üveg címkéjének jobb oldalára nyomtatott lejárati idő NEM az oldat felhasználhatóságát jelenti. A nyomtatott lejárati idő csak a porra vonatkozik, amelyből beadás előtt oldatot készít a gyógyszerész.	
2 Finoman mozgassa körkörösén az üveget 30 másodpercig, hogy elkeveredjen az oldat. Hab keletkezése esetén hagyja állni az üveget addig, amíg el nem tűnik a hab.	
3 A gyermekzáras kupak eltávolításához nyomja le és fordítsa el azt az óramutató járásával ellentétes irányban.	
4 Győződjön meg arról, hogy az üvegadapter már bele van-e illesztve az üveg nyakába. Ha nincs beillesztve, szóljon gyógyszerészének.	
5 Nyomja le a dugattyút ütközésig, hogy minden levegőt eltávolítson belőle.	

6 Tegye az üveget lapos felületre és tartsa függőlegesen. Helyezze be a szájfecskendőt az üvegadapter nyílásába. Ellenőrizze, hogy a szájfecskendő biztosan rögzült-e. FONTOS: Előfordulhat, hogy a légnyomás miatt a dugattyú magától felfelé mozog, miközben a 7. lépés során kiméri az adagját. Fogja meg a dugattyút, hogy ne mozogjon.	
7 Figyelmesen fordítsa fejjel lefelé az üveget és a dugattyút kihúzva mérje ki az adagját. Miközben a szájfecskendő csúcsa felfelé mutat, a fekete dugó tetejének kell egy vonalban lennie az Ön számára előírt adaggal. Ha nagy levegőbuborékok jelennek meg a fecskendőben (ahogy az a képeken látható), nyomja vissza a gyógyszert az üvegbe és ismét vegye ki az adagját. Ezt addig ismételje, amíg sikerül nagy levegőbuborékok nélkül felszívni a gyógyszert. Nem baj, ha jelen vannak kis levegőbuborékok.	 Nagy légbuborék Kis légbuborék
8 Változatlanul tartsa a dugattyút a helyén, közben fordítsa vissza az üveget a talpára és tegye lapos felületre. Vegye ki a szájfecskendőt az üvegből; ehhez óvatosan húzza egyenesen felfelé.	
9 Még egyszer ellenőrizze, hogy a fekete dugó teteje az Ön számára előírt adagnál található-e. Ellenkező esetben ismételje meg a 6–8. lépést. Ha szájfecskendővel adja be a gyógyszert, folytassa a 10. lépéssel. Ha táplálószoncán keresztül adja be, lépjen a „B FEJEZET”-re.	

10 Tegye a szájfecskendő végét a beteg szájába úgy, hogy a szájfecskendő vége az orcák egyikének belső felületével érintkezzen. A dugattyút lassan, ütközésig lenyomva adja be a teljes adagot. FIGYELMEZTETÉS: Ha a Spexotras-t a torokba adják be vagy ha túl gyorsan nyomják le a dugattyút, fulladás léphet fel.	
11 Ellenőrizze, nem maradt-e Spexotras a szájfecskendőben. Ha bármennyi oldat a szájfecskendőben maradt, adja be azt is. Megjegyzés: Ha az adagja nem fér bele egyszerre a szájfecskendőbe, ismételje meg a beadást, amíg be nem adta a teljes térfogatot.	
12 Helyezze vissza a kupakot az üvegre és az óramutató járásával megegyező irányban elforgatva zárja le. Ellenőrizze, hogy a kupak biztosan rögzült-e az üvegre. Ne vegye le az üvegadaptert.	
13 Tisztítsa meg a szájfecskendőt a „C FEJEZET”-ben előírtaknak megfelelően, majd a „TÁROLÁS” fejezetben leírtak szerint tárolja el az oldatot és a szájfecskendőt.	

„B” FEJEZET TÁPLÁLÓSZONDÁN KERESZTÜL TÖRTÉNŐ BEADÁS	
Kérjük, kizárólag akkor járjon el az ebben a fejezetben leírtak szerint, ha táplálószoncán keresztül adja be a Spexotras-t. Táplálószoncán keresztüli beadáshoz olvassa el a következő tájékoztatást, majd folytassa az 1. lépéssel. • Az oldatot táplálószoncán keresztül is be lehet adni. • Legalább 4 French méretű orr-gyomorszondát (NG) vagy gyomorszondát (G) használjon. • Mindig a csomagoláshoz mellékelt 20 ml-es szájfecskendővel adja be a Spexotras-t. • Lehetséges, hogy a 20 ml-es szájfecskendő táplálószoncához csatlakoztatásához ENFIT adapterre is szüksége lesz (ezt nem tartalmazza a csomag).	
1	Mossa át a táplálószoncát a gyártó utasításainak megfelelően, közvetlenül a Spexotras beadása előtt.
2	Végezze el az „A FEJEZET”-ben leírt 1–9. lépést, majd folytassa az ebben a fejezetben bemutatott 3. lépéssel.
3	Csatlakoztassa a Spexotras-t tartalmazó 20 ml-es szájfecskendőt a táplálószoncához. Lehetséges, hogy a szájfecskendő táplálószoncához csatlakoztatásához ENFIT adapterre is szüksége lesz.
4	Egyszeres nyomással adagolja az oldatot a táplálószoncába.
5	Ellenőrizze, nem maradt-e Spexotras a szájfecskendőben. Ha bármennyi oldat a szájfecskendőben maradt, adja be azt is.
6	Még egyszer mossa át a táplálószoncát a gyártó utasításainak megfelelően.
7	Tisztítsa meg a „C FEJEZET”-ben leírtak szerint.

„C” FEJEZET TISZTÍTÁS

Ügyeljen, hogy a Spexotras ne érintkezzen más konyhai eszközökkel; ennek érdekében a szájfecskendőt mindig az egyéb konyhai eszközöktől elkülönítve tisztítsa meg.

A szájfecskendő megtisztításához:

1. Töltsön meg egy poharat szappanos meleg vízzel.
2. Tegye a szájfecskendőt a szappanos meleg vizet tartalmazó pohárba.
3. Szívjon fel vizet a szájfecskendőbe, majd ürítse ki 4-5 alkalommal ismételve.
4. Válassza le a dugattyút a fecskendőtestről.
5. Öblítse el a poharat, a dugattyút és a fecskendőtestet meleg csapvízzel.
6. Hagyja a dugattyút és a fecskendőtestet száraz felületen, ahol megszáradhatnak a következő felhasználásig.

KIÖMLÖTT OLDAT FELTAKARÍTÁSA

Amennyiben Spexotras kerül a bőrére, alaposan mossa le az érintett területet szappanos vízzel. Ha a Spexotras a szemébe kerül, mossa ki a szemét vízzel.

A Spexotras oldat kiömlése esetén a következők szerint járjon el:

1. Vegyen fel gumikesztyűt.
2. Maradéktalanul itassa fel az oldatot nedvszívó anyag, például papír törülköző segítségével.
3. Helyezze a nedvszívó anyagot lezárható műanyag zsákba.
4. Tisztítsa meg az oldattal érintkezésbe került felületeket alkoholos törülközővel.
5. Helyezze a kesztyűt és a törülközőket is a műanyag zsákba, majd zárja le.
6. Kérdezze meg a gyógyszerészt, hogy hová kell kidobni a műanyag zsákot.
7. Alaposan mosson kezet szappanos vízzel.

TÁROLÁS

A Spexotras oldat és a szájfecskendő gyermekektől elzárva tárolandó.

Az oldatot függőleges helyzetben, a dobozában tárolja. Ügyeljen, hogy a kupak szorosan lezárja az üveget.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. **Nem** fagyasztható!

A szájfecskendőt a Spexotras oldathoz tartozó dobozban tárolja.