VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Spexotras 0,05 mg/ml mixtúruduft, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt glas inniheldur trametinibtvímetýlsúlfoxíð sem jafngildir 4,7 mg af trametinibi.

Hver ml af blandaðri lausn inniheldur 0,05 mg af trametinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af blandaðri lausn inniheldur 100 mg af súlfóbútýlbetadex natríum, 0,8 mg af metýl parahýdroxýbensóati og 1,98 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúruduft, lausn.

Hvítt eða nánast hvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tróðæxli af lágri gráðu

Spexotras notað samhliða dabrafenibi er ætlað til meðferðar hjá börnum 1 árs og eldri sem eru með tróðæxli af lágri gráðu með BRAF V600E-stökkbreytingu og þurfa á altækri meðferð að halda.

Tróðæxli af hárri gráðu

Spexotras notað samhliða dabrafenibi er ætlað til meðferðar hjá börnum 1 árs og eldri sem eru með tróðæxli af hárri gráðu með BRAF V600E-stökkbreytingu og hafa fengið a.m.k. eina geislameðferð og/eða krabbameinslyfjameðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Spexotras skal hafin af og vera undir eftirliti sérfræðilæknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Áður en notkun Spexotras hefst skal staðfesta BRAF V600E-stökkbreytingu sjúklings með til þess ætluðum CE-merktum búnaði til *in vitro* greiningar (*in vitro* diagnostic (IVD) medical device). Ef CE-merktur IVD-búnaður er ekki tiltækur skal staðfesta BRAF V600E með öðru gilduðu prófi.

Spexotras er notað samhliða dabrafenib dreifitöflum. Sjá upplýsingar um skömmtun fyrir dabrafenib dreifitöflur í samantekt á eiginleikum lyfs.

Skammtar

Ráðlagður skammtur Spexotras sem gefinn er einu sinni á sólarhring er ákvarðaður byggt á líkamsþyngd (tafla 1).

Tafla 1 Skammtaáætlun eftir líkamsþyngd

Líkamsþyngd*	Ráðlagður skammtur	
	Rúmmál mixtúru, lausnar (ml) einu sinni á sólarhring	Magn í mg af trametinibi
8 kg	6 ml	0,30 mg
9 til 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12 til 13 kg	9 ml	0,45 mg
14 til 17 kg	11 ml	0,55 mg
18 til 21 kg	14 ml	0,70 mg
22 til 25 kg	17 ml	0,85 mg
26 til 29 kg	18 ml	0,90 mg
30 til 33 kg	20 ml	1 mg
34 til 37 kg	23 ml	1,15 mg
38 til 41 kg	25 ml	1,25 mg
42 til 45 kg	28 ml	1,40 mg
46 til 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥51 kg	40 ml	2 mg

*Námunda skal líkamsþyngd að næsta kg, ef á þarf að halda.
Ráðlagður skammtur hefur ekki verið ákvarðaður fyrir sjúklinga með minni líkamsþyngd en 8 kg.
Sjá skammtaleiðbeiningar fyrir meðferð með dabrafenibi þegar það er notað samhliða Spexotras í köflunum „Skammtar“ og „Lyfjagjöf“ í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib dreifitöflur.

Lengd meðferðar
Halda skal meðferð áfram með Spexotras þar til sjúkdómur versnar eða þar til óviðunandi eiturverkanir koma fram. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga eldri en 18 ára með tróðæxli og því skal byggja áframhaldandi meðferð á fullorðinsárum á ávinningi og áhættu hjá hverjum sjúklingi fyrir sig samkvæmt mati læknisins.

Ef skammtar gleymast eða eru teknir síðar
Ef skammtur af Spexotras gleymist skal aðeins taka hann ef meira en 12 klst. eru þar til taka á næsta skammt samkvæmt áætlun. Ef uppköst eiga sér stað eftir töku Spexotras skal ekki gefa aukalegan skammt heldur skal taka næsta skammt á réttum tíma.

Aðlögun skammta
Til að hafa stjórn á aukaverkunum getur þurft að grípa til skammtalækkunar, meðferðarhlés eða meðferðarstöðvunar (sjá töflur 2 og 3).

Ef eiturverkanir sem tengjast meðferðinni koma fram skal minnka skammta, gera hlé á meðferð eða stöðva meðferð með bæði trametinibi og dabrafenibi á sama tíma. Undantekningar þar sem nauðsynlegt er að breyta skömmtum aðeins annars lyfsins eru tilgreindar hér fyrir neðan fyrir æðahjúpsbólgu, illkynja æxli sem ekki eru í húð og eru jákvæð fyrir RAS stökkbreytingu (tengist fyrst og fremst dabrafenibi), minnkað útfallsbrot vinstri slegils, sjónubláæðalokun (retinal vein occlusion (RVO)), litþekjulos í sjónhimnu og millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu (lungnabólga) (tengist fyrst og fremst trametinibi).

Ekki er mælt með breytingu á skömmtum eða meðferðarhléi vegna aukaverkana sem eru illkynja sjúkdómar í húð (sjá frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib dreifitöflur).

Tafla 2 Áætlun um skammtaaðlögun með hliðsjón af stigi aukaverkana (fyrir utan hita)

Stig aukaverkana (CTCAE)*	**Ráðleggingar varðandi breytingar á skömmtum af trametinibi**
1. eða 2. stig (þolanlegar)	Haldið meðferð áfram og hafið viðeigandi eftirlit.
2. stig (óbærilegar) eða 3. stig	Gerið hlé á meðferð þar til eiturverkanir hafa náð stigi 0 til 1 og lækkið skammtinn um eitt þrep þegar meðferð er hafin að nýju. Sjá leiðbeiningar um skammtaþrep í töflu 3.
4. stig	Hættið meðferð varanlega eða gerið hlé á meðferð þar til stigi 0 til 1 er náð og lækkið skammtinn um eitt þrep þegar meðferð er hafin að nýju. Sjá leiðbeiningar um skammtaþrep í töflu 3.
*Alvarleikastig aukaverkana er metið samkvæmt almennum viðmiðunarmörkum fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE))	

Ráðleggingar um minnkun skammta í u.þ.b. 75% af ráðlögðum skammti (fyrsta minnkun) og í u.þ.b. 50% af ráðlögðum skammti (önnur minnkun) koma fram í töflu 3.

Tafla 3 Ráðleggingar um minnkun skammta vegna aukaverkana

Líkamsþyngd	**Ráðlagður skammtur**	**Minnkaður skammtur**	
	ml af lausn (mg af trametinibi) (einu sinni á sólarhring)	**Skammtur eftir fyrstu minnkun (einu sinni á sólarhring)**	**Skammtur eftir aðra minnkun (einu sinni á sólarhring)**
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9 til 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12 til 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14 til 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18 til 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22 til 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26 til 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30 til 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34 til 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38 til 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42 til 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46 til 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Ekki er mælt með að minnka skammta af Spexotras niður fyrir 50% af ráðlögðum skammti.			

Þegar náðst hefur virk stjórn á aukaverkunum sjúklingsins má íhuga að hækka skammtinn aftur í sömu þrepum og hann var lækkaður. Skammturinn af trametinibi skal ekki fara yfir ráðlagðan skammt sem kemur fram í töflu 1.

Breytingar á skömmtum vegna tiltekinna aukaverkana

Hiti

Ef sjúklingur er með ≥38°C hita á að gera hlé á meðferð með trametinibi og dabrafenibi. Ef þetta endurtekur sig má einnig gera hlé á meðferð við fyrstu einkenni um hita. Hefja á meðferð með hitalækkandi lyfjum eins og íbúprófeni eða parasetamóli. Íhuga skal notkun barkstera til inntöku í þeim tilvikum sem hitalækkandi lyf reynast ekki fullnægjandi. Meta á sjúklinga með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu og veita meðferð samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum ef nauðsyn krefur (sjá kafla 4.4). Ef sjúklingur hefur verið einkennalaus í að minnsta kosti 24 klukkustundir á að hefja á ný meðferð, annaðhvort (1) með sama skammti, eða (2) minnka skammt um eitt þrep ef hiti kemur endurtekið upp og/eða ef honum fylgja önnur svæsin einkenni, þ.m.t. vökvaskortur, lágþrýstingur og nýrnabilun.

Undantekningar á skammtabreytingum (þar sem skammtur einungis annars lyfsins er minnkaður) fyrir valdar aukaverkanir
Minnkað útfallsbrot vinstri slegils/starfstruflun í vinstri slegli
Gera skal hlé á meðferð með trametinibi hjá sjúklingum sem eru með einkennalausa heildarminnkun á útfallsbroti vinstri slegils >10% miðað við grunngildi og útfallsbrotið undir eðlilegum neðri mörkum (sjá kafla 4.4). Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi. Ef útfallsbrot vinstri slegils verður aftur eðlilegt má hefja meðferð með trametinibi að nýju, en skammtinn skal minnka um eitt þrep undir nákvæmu eftirliti (sjá kafla 4.4).

Hætta skal meðferð með trametinibi endanlega hjá sjúklingum með starfstruflanir í vinstri slegli á 3. eða 4. stigi eða klínískt mikilvæga minnkun á útfallsbroti vinstri slegils sem ekki verður eðlilegt að nýju innan 4 vikna (sjá kafla 4.4).

Sjónubláæðalokun og litþekjulos í sjónhimnu (retinal pigment epithelial detachment (RPED))
Ef sjúklingar greina frá nýjum sjóntruflunum, svo sem skertri miðsjón, þokusýn eða sjóntapi á einhverjum tímapunkti meðan á meðferð með trametinibi og dabrafenibi stendur er mælt með því að leitað sé eftir mati augnlæknis án tafar. Hjá sjúklingum sem greinast með sjónubláæðalokun skal meðferð með trametinibi endanlega hætt. Ef RPED greinist skal fylgja leiðbeiningum um skammtabreytingar fyrir trametinib í töflu 4 hér á eftir (sjá kafla 4.4). Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi fyrir staðfest tilvik sjónubláæðalokunar eða litþekjuloss í sjónhimnu.

Tafla 4 Ráðlagðar breytingar á skömmtum trametinibs vegna RPED

RPED á stigi 1	Haldið meðferð áfram með mati á sjónhimnu mánaðarlega þar til einkenni hafa gengið til baka. Ef RPED versnar skal fylgja leiðbeiningum hér að neðan og gera hlé á notkun trametinibs í allt að 3 vikur.
RPED á stigi 2 eða 3	Gerið hlé á notkun trametinibs í allt að 3 vikur.
RPED á stigi 2 eða 3 sem gengur til baka á stig 0 eða 1 innan 3 vikna	Hefjið notkun trametinibs að nýju í minni skammti (sjá töflu 3) eða hættið notkun trametinibs hjá sjúklingum sem taka minnsta skammtinn.
RPED á stigi 2 eða 3 sem gengur ekki til baka að a.m.k. stigi 1 innan 3 vikna	Hættið endanlega notkun trametinibs.

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis)
Gera þarf hlé á notkun trametinibs hjá sjúklingum ef grunur er um millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu, þ.m.t. sjúklingum sem fá ný eða ágeng einkenni frá lungum m.a. hósta, mæði, súrefnisskort, fleiðruvökva eða íferðir, þar til klínískar niðurstöður liggja fyrir. Hætta verður endanlega meðferð með trametinibi hjá sjúklingum sem greinast með meðferðartengdan millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi þegar um er að ræða millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu.

Æðahjúpsbólga
Ekki er þörf á að breyta skömmtum vegna æðahjúpsbólgu svo lengi sem hægt er að hafa stjórn á bólgunni í augunum með virkri staðbundinni meðferð. Ef æðahjúpsbólga svarar ekki staðbundinni augnmeðferð, skal gera hlé á meðferð með dabrafenibi þar til bólgan í augunum er gengin til baka og þá skal hefja meðferð með dabrafenibi að nýju með skammti sem minnkaður hefur verið um eitt skammtaþrep. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum trametinibs þegar það er notað samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.4).

Illkynja æxli sem ekki eru í húð og eru jákvæð fyrir RAS stökkbreytingu
Íhuga þarf ávinning og áhættu áður en meðferð með dabrafenibi er haldið áfram hjá sjúklingum með illkynja æxli sem ekki eru í húð og eru jákvæð fyrir RAS stökkbreytingu. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum trametinibs þegar það er notað samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar
Skert lifrarstarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Fyrirliggjandi upplýsingar úr klínískri rannsókn benda til þess að miðlungsmikil til veruleg skerðing á lifrarstarfsemi hafi takmörkuð áhrif á útsetningu fyrir trametinibi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við notkun trametinibs hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um trametinib hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og þess vegna er ekki hægt að meta hugsanlega þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við notkun trametinibs hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun samhliðameðferðar með trametinibi og dabrafenibi hjá börnum yngri en 1 árs. Engar upplýsingar liggja fyrir. Rannsóknir á ungum dýrum hafa sýnt áhrif af völdum trametinibs sem ekki komu fram hjá fullorðnum dýrum (sjá kafla 5.3). Sem stendur liggja takmarkaðar upplýsingar fyrir um öryggi til lengri tíma litið hjá börnum.

Lyfjagjöf

Spexotras er ætlað til inntöku.

Lyfjafræðingur þarf að blanda Spexotras mixtúru, lausn úr duftinu áður en lyfið er afhent. Mælt er með því að heilbrigðisstarfsmaður útskýri fyrir sjúklingi eða umönnunaraðila hvernig gefa skuli ávísaðan sólarhringsskammt af mixtúru, lausn áður en fyrsti skammturinn er gefinn.

Spexotras skal taka án fæðu, a.m.k. einni klst. fyrir eða tveimur klst. eftir máltíð (sjá kafla 5.2). Gefa má brjóstamjólk og/eða þurrmjólk eftir þörfum ef sjúklingur þolir ekki að fasta.

Mælt er með því að skammturinn af Spexotras sé tekinn á svipuðum tíma dag hvern með meðfylgjandi margnota munngjafarsprautu. Taka skal skammtinn af Spexotras, sem tekinn er einu sinni á sólarhring, á sama tíma á hverjum degi annaðhvort með morgun- eða kvöldskammtinum af dabrafenibi.

Ef sjúklingurinn getur ekki kyngt og er með magaslöngu um nef má gefa Spexotras mixtúru, lausn um slönguna.

Leiðbeiningar fyrir blöndun er að finna í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Spexotras er ætlað til notkunar samhliða dabrafenib dreifitöflum þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun einlyfjameðferðar með trametinibi og einlyfjameðferðar með dabrafenibi við tróðæxli með BRAF V600-stökkbreytingu. Lesa þarf samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib dreifitöflur áður en meðferð er hafin. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib dreifitöflur varðandi nánari upplýsingar um varnaðarorð og varúðarráðstafanir í tengslum við meðferð með dabrafenibi.

BRAF V600-próf

Verkun og öryggi trametinibs við samhliða notkun með dabrafenibi hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með tróðæxli sem reynst hafa neikvæð við prófun fyrir BRAF V600E-stökkbreytingu.

Nýir illkynja sjúkdómar

Nýir illkynja sjúkdómar, í húð og ekki í húð, geta komið fram þegar trametinib er notað samhliða dabrafenibi.

Illkynja sjúkdómar í húð
Vart hefur orðið við illkynja sjúkdóma í húð á borð við flöguþekjukrabbamein í húð, þ.m.t. hyrnifrumuæxli og nýtt frumsortuæxli, hjá fullorðnum sem fá meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.8). Mælt er með húðrannsókn áður en meðferð með trametinibi er hafin og mánaðarlega meðan á meðferð stendur og í allt að sex mánuði eftir meðferð. Halda skal eftirliti áfram í 6 mánuði eftir að meðferð með trametinibi er hætt eða þar til önnur æxlishemjandi meðferð er hafin.

Meðhöndla skal grunsamlegar meinsemdir í húð með brottskurði á húð og ekki þarf að gera breytingar á meðferð. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að láta lækninn strax vita ef ný sár myndast á húð.

Illkynja sjúkdómar ekki í húð
Samkvæmt verkunarmáta getur dabrafenib aukið hættu á illkynja sjúkdómum ekki í húð þegar RAS stökkbreytingar eru til staðar. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib dreifitöflur (kafla 4.4). Ekki þarf að breyta skömmtum trametinibs vegna illkynja sjúkdóma sem eru jákvæðir fyrir RAS stökkbreytingu þegar það er notað samhliða dabrafenibi.

Blæðingar

Greint var frá blæðingum hjá fullorðnum og börnum sem taka trametinib samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.8). Meiriháttar og banvænar blæðingar hafa komið fyrir hjá fullorðnum sjúklingum sem taka trametinib samhliða dabrafenibi. Ekki hefur verið sýnt fram á möguleikann á þessum aukaverkunum hjá sjúklingum með fáar blóðflögur (<75.000/mm^3) því slíkir sjúklingar voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Hætta á blæðingum getur aukist við samhliðanotkun blóðflöguhemjandi eða segavarnandi lyfja. Ef blæðingar eiga sér stað skal meðhöndla sjúklinga samkvæmt klínískum ábendingum.

Minnkað útfallsbrot vinstri slegils/starfstruflun í vinstri slegli

Greint hefur verið frá skerðingu á útfallsbroti vinstri slegils af völdum samhliðameðferðar trametinibs og dabrafenibs, bæði hjá fullorðnum og börnum (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum hjá börnum var miðgildi tíma að upphafi fyrsta tilviks minnkaðs útfallsbrot vinstri slegils u.þ.b. einn mánuður. Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum var miðgildi tíma að upphafi fyrsta tilviks starfstruflunar í vinstri slegli, hjartabilunar og skerðingar á útfallsbroti vinstri slegils 2 til 5 mánuðir.

Gæta skal varúðar við notkun trametinibs hjá sjúklingum með skerta starfsemi í vinstri slegli. Sjúklingar með starfstruflun í vinstri slegli, hjartabilun í NYHA flokki II, III eða IV, brátt kransæðaheilkenni á síðustu 6 mánuðum, hjartsláttartruflanir af klínískri þýðingu sem ekki hefur náðst stjórn á og háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum; öryggi notkunar hjá þessum hópi er því ekki þekkt. Meta skal útfallsbrot vinstri slegils hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með trametinibi er hafin, einum mánuði eftir að meðferð er hafin og síðan á u.þ.b. 3 mánaða fresti meðan á meðferð stendur (sjá upplýsingar um aðlögun skammta í kafla 4.2).

Greint hefur verið frá einstaka tilvikum bráðrar, verulegrar starfstruflunar í vinstri slegli af völdum hjartavöðvabólgu hjá sjúklingum sem fá meðferð með trametinibi og dabrafenibi samhliða. Fullur bati kom fram þegar meðferð var hætt. Læknar skulu vera á verði gagnvart hugsanlegri hjartavöðvabólgu hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni frá hjarta.

Hiti

Greint hefur verið frá hita í klínískum rannsóknum á notkun trametinibs hjá fullorðnum og börnum (sjá kafla 4.8). Tíðni og alvarleiki hita aukast við samhliðameðferð (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib dreifitöflur, kafla 4.4). Hjá sjúklingum á meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi geta svæsinn kuldahrollur, vökvaskortur og lágþrýstingur sem í sumum tilvikum getur leitt til bráðrar vanstarfsemi nýrna (acute renal insufficiency), fylgt hitanum. Hjá börnum sem fengu trametinib samhliða dabrafenibi, var miðgildi tíma þar til fyrst varð vart við hita 1,5 mánuðir.

Gera skal hlé á meðferð með trametinibi og dabrafenibi ef hiti sjúklings er ≥38ºC (sjá kafla 5.1). Ef þetta endurtekur sig má einnig gera hlé á meðferð við fyrstu einkenni um hita. Hefja á meðferð með hitalækkandi lyfjum eins og íbúprófeni eða parasetamóli. Íhuga skal notkun barkstera til inntöku í þeim tilvikum sem hitalækkandi lyf reynast ekki fullnægjandi. Meta á sjúklinga með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu. Hefja má meðferð á ný þegar hitinn er gengin yfir. Ef hitanum fylgja önnur svæsin teikn eða einkenni á að hefja meðferð á ný með minni skammti þegar hitinn er genginn yfir og eftir því sem er klínískt viðeigandi (sjá kafla 4.2).

Breytingar á blóðþrýstingi

Bæði hefur verið greint frá háþrýstingi og lágþrýstingi hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum með trametinibi samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.8). Mæla skal blóðþrýsting í upphafi og hafa eftirlit með honum meðan á meðferð stendur auk þess sem meðhöndla skal háþrýsting með hefðbundinni meðferð eftir því sem við á.

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis)

Í III. stigs rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum fengu 2,4% (5/211) sjúklinga sem fengu meðferð með trametinibi einu sér millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu. Leggja þurfti alla sjúklingana 5 inn á sjúkrahús. Miðgildi tíma þar til fyrstu einkenni millivefslungnasjúkdóms eða lungnabólgu komu fram var 160 dagar (á bilinu: 60 til 172 dagar). Í tveimur rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi fékk 1% sjúklinga lungnabólgu eða millivefslungnasjúkdóm (sjá kafla 4.8).

Hætta þarf notkun trametinibs hjá sjúklingum ef grunur er um millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu, þ.m.t. sjúklingum sem fá ný eða ágeng einkenni frá lungum m.a. hósta, mæði, súrefnisskort, fleiðruvökva eða íferðir, þar til klínískar niðurstöður liggja fyrir. Meðferð með trametinibi skal endanlega hætt hjá sjúklingum sem greinast með meðferðartengdan millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu (sjá kafla 4.2). Halda má meðferð með dabrafenibi áfram með sama skammti.

Sjónskerðing

Sjúkdómar er tengjast sjóntruflunum, þ.m.t. litþekjulos í sjónhimnu og sjónubláæðalokun geta komið fram við notkun trametinibs, sem komu í sumum tilfellum ekki fram fyrr en eftir nokkra mánuði. Greint hefur verið einkennum svo sem þokusýn, skertri sjónskerpu og öðrum sjóntruflunum í klínískum rannsóknum með trametinibi hjá fullorðnum. Einnig hefur verið greint frá æðahjúpsbólgu og litu- og brárkleggjabólgu (iridocyclitis) hjá fullorðnum sjúklingum og börnum á meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi í klínískum rannsóknum.

Notkun trametinibs er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með sögu um sjónubláæðalokun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi notkunar trametinibs hjá sjúklingum með áhættuþætti tengda sjónubláæðalokun, þ.m.t. gláku eða hækkaðan augnþrýsting sem ekki svarar meðferð, háþrýsting sem ekki svarar meðferð, sykursýki sem ekki svarar meðferð eða sögu um heilkenni ofseigju eða of mikillar blóðstorknunar.

Ef sjúklingar greina frá nýjum sjóntruflunum svo sem skertri miðsjón, þokusýn eða sjóntapi á einhverjum tímapunkti meðan á meðferð með trametinibi stendur er mælt með því að leitað sé eftir

mati augnlæknis án tafar. Ef litþekjulos í sjónhimnu greinist skal fylgja leiðbeiningum um skammtabreytingar í töflu 4 (sjá kafla 4.2). Ef æðahjúpsbólga greinist er vísað í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib dreifitöflur (kafla 4.4). Hjá sjúklingum sem greinast með sjónubláæðalokun skal meðferð með trametinibi endanlega hætt.

Ekki þarf að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi eftir greiningu á sjónubláæðalokun eða litþekjulosi í sjónhimnu. Ekki þarf að breyta skömmtum trametinibs þegar það er notað samhliða dabrafenibi eftir greiningu á æðahjúpsbólgu.

Útbrot

Útbrot hafa komið fram hjá 49% barna í klínískum rannsóknum á meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.8). Meirihluti þessara tilvika voru á stigi 1 eða 2 og hvorki þurfti að gera hlé á skömmtun né að minnka skammta.

Alvarleg húðviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum (severe cutaneous adverse reactions (SCARs)), þar með talið Stevens-Johnson heilkenni og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, meðan á samhliðameðferð með trametinibi/dabrafenibi stóð hjá fullorðnum sjúklingum. Áður en meðferð er hafin skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og að hafa náið eftirlit með húðviðbrögðum. Ef teikn eða einkenni sem benda til alvarlegra húðviðbragða koma fram skal stöðva meðferð.

Rákvöðvalýsa

Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu hjá fullorðnum sjúklingum sem taka trametinib. Í sumum tilvikum gátu sjúklingar haldið áfram að taka trametinib. Í alvarlegri tilvikum var innlögn á sjúkrahús, meðferðarhlé eða endanleg meðferðarstöðvun nauðsynleg. Framkvæma skal viðeigandi klínískt mat ef fram koma teikn eða einkenni um rákvöðvalýsu og veita meðferð eftir því sem við á.

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu hjá fullorðnum og börnum sem fengu meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Strax skal rannsaka óskýrða kviðverki með m.a. mælingum á amýlasa og lípasa í sermi. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum þegar meðferð er hafin að nýju eftir að brisbólga hefur komið fram.

Nýrnabilun

Nýrnabilun hefur komið fram hjá ≤1% sjúklinga sem fá meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi. Tilvik hjá fullorðnum sjúklingum tengdust yfirleitt hita og vökvaskorti og svöruðu vel skammtahléi og almennri stuðningsmeðferð. Einnig hefur verið greint frá hnúðanýrnabólgu (granulomatous nephritis) hjá fullorðnum sjúklingum. Hafa skal reglulegt eftirlit með kreatíníni í sermi meðan á meðferð stendur. Ef kreatínín hækkar getur þurft að gera hlé á meðferð eftir því sem klínískt á við. Notkun trametinibs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (skilgreind sem kreatínín >1,5 sinnum eðlileg efri mörk) og því skal gæta varúðar við slíkar aðstæður (sjá kafla 5.2).

Áhrif á lifur

Greint hefur verið frá aukaverkunum á lifur hjá fullorðnum og börnum í klínískum rannsóknum á meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með lifrarstarfsemi á fjögurra vikna fresti í 6 mánuði eftir að meðferð er hafin. Eftir það skal hafa eftirlit með lifrarstarfsemi samkvæmt klínískum ábendingum.

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem umbrot og útskilnaður með galli eru aðalbrotthvarfsleiðir trametinibs skal gæta varúðar við gjöf þess hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Segamyndun í djúplægri bláæð (deep vein thrombosis)/lungnasegarek

Lungnasegarek eða segamyndun í djúpbláæðum geta komið fram. Ef sjúklingar fá einkenni lungnasegareks eða segamyndunar í djúpbláæðum, svo sem mæði, brjóstverk eða þrota á hand- eða fótleggjum, skulu þeir tafarlaust leita læknisaðstoðar. Stöðva skal meðferð endanlega ef um er að ræða lífshættulegt lungnasegarek.

Meltingarfærasjúkdómar

Greint hefur verið frá ristilbólgu og garnar- og ristilbólgu hjá börnum sem fá meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá ristilbólgu og gatmyndun í meltingarfærum, þar með talið banvænum tilvikum, hjá fullorðnum sjúklingum. Gæta skal varúðar við meðferð með trametinibi hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir gatmyndun í meltingarfærum, þar með talið sögu um sarpbólgu, meinvörp í meltingarvegi og samhliða notkun lyfja sem fylgir þekkt hætta á gatmyndun í meltingarfærum.

Sarklíki

Tilkynnt hefur verið um tilvik sarklíkis hjá fullorðnum sjúklingum, sem fengu meðferð með trametinibi ásamt dabrafenibi, einkum í húð, lungum, augum og eitlum. Í meirihluta tilvika var meðferð með trametinibi og dabrafenibi haldið áfram. Ef sarklíki greinist skal íhuga viðeigandi meðferð.

Konur sem geta orðið þungaðar/Frjósemi karla

Áður en meðferð er hafin hjá konum sem geta orðið þungaðar skal veita viðeigandi ráðleggingar um öruggar getnaðarvarnir. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 16 vikur eftir síðasta skammtinn af Spexotras. Upplýsa skal karlkyns sjúklinga sem taka trametinib samhliða dabrafenibi um hugsanlega hættu á skertri sæðismyndun, sem getur verið óafturkræf (sjá kafla 4.6).

Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

Við notkun lyfsins eftir markaðssetningu hefur komið fram eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (HLH) hjá fullorðnum sjúklingum á meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi. Gæta skal varúðar þegar trametinib er gefið samhliða dabrafenibi. Hætta skal meðferð með trametinibi og dabrafenibi og hefja meðferð við eitil- og traffrumnageri, ef greining eitil- og traffrumnagers með rauðkornaáti er staðfest.

Æxlislýsuheilkenni

Æxlislýsuheilkenni, sem getur verið banvænt, hefur verið tengt við notkun trametinibs samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.8). Áhættuþættir æxlislýsuheilkennis eru meðal annars mikil æxlisbyrði, langvarandi vanstarfsemi nýrna sem er fyrir, þvagþurrð, vökvaskortur, lágþrýstingur og súrt þvag. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum með áhættuþætti æxlislýsuheilkennis og íhuga skal fyrirbyggjandi vökvagjöf. Meðhöndla skal æxlislýsuheilkenni tafarlaust, eins og klínískt á við.

Hjálparefni

Súlfóbútýlbetadex natríum
Spexotras mixtúra, lausn inniheldur sýklódextrínið súlfóbútýlbetadex natríum (100 mg/ml). Sýklódextrín eru hjálparefni sem geta haft áhrif á eiginleika virka efnisins og annarra lyfja. Í forklínískum rannsóknum á dýrum sem fengu sýklódextrín í bláæð varð vart við eiturverkanir á nýru og eyru. Öryggi sýklódextrína hefur verið skoðað við þróun og mat á öryggi lyfsins. Takmarkaðar öryggisupplýsingar liggja fyrir um áhrif sýklódextrína hjá börnum <2 ára.

Metýl parahýdroxýbensóat
Lyfið inniheldur metýl parahýdroxýbensóat sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

Natríum
Lyfið inniheldur 1,98 mg af natríum í hverjum ml af Spexotras mixtúru, lausn sem jafngildir 4% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) við daglegan hámarksskammt af trametinibi sem er 2 mg (40 ml).

Kalíum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum hámarksskammti á sólarhring, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Áhrif annarra lyfja á trametinib

Þar sem trametinib er umbrotið aðallega með acetýlsviptingu fyrir tilstilli vatnsrjúfandi ensíma (t.d. karboxýlesterasa) er ólíklegt að lyfjahvörf þess verði fyrir áhrifum af völdum annarra lyfja vegna milliverkana tengdum umbrotum (sjá kafla 5.2). Ekki er hægt að útiloka milliverkanir lyfja fyrir tilstilli þessara vatnsrjúfandi ensíma, sem gætu haft áhrif á útsetningu fyrir trametinibi.

Trametinib er *in vitro* hvarfefni útflæðisferjunnar P-gp. Þar sem ekki er hægt að útiloka að öflug hömlun á P-gp í lifur geti valdið aukinni þéttni trametinibs skal gæta varúðar þegar trametinib er notað samhliða lyfjum sem eru öflugir hemlar P-gp (t.d. verapamil, ciclosporin, ritonavir, kínidín, itraconazol).

Áhrif trametinibs á önnur lyf

Samkvæmt *in vitro* og *in vivo* upplýsingum er ólíklegt að trametinib hafi veruleg áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja með milliverkunum við CYP-ensím eða ferjur (sjá kafla 5.2). Trametinib getur hindrað hvarfefni BCRP (t.d. pítavastatín) tímabundið í meltingarvegi, en þetta er hægt að lágmarka með því að gefa lyfin ekki á sama tíma (með 2 klst. millibili).

Samkvæmt klínískum upplýsingum er ekki búist við því að virkni hormónagetnaðarvarna minnki við samhliðanotkun með trametinibi (sjá kafla 5.2). Hins vegar getur notkun með dabrafenibi dregið úr öryggi hormónagetnaðarvarna.

Áhrif hjálparefnisins súlfóbútýlbetadex natríums á önnur lyf til inntöku með lítið aðgengi og þröngan lækningalegan stuðul

Trametinib mixtúra, lausn inniheldur 100 mg/ml af súlfóbútýlbetadex natríum sem getur haft áhrif á leysanleika og aðgengi annarra lyfja til inntöku. Gæta skal varúðar þegar trametinib mixtúra, lausn er gefin ásamt lyfjum til inntöku með lítið aðgengi og þröngan lækningalegan stuðul (t.d. imipramín, desipramín).

Sjá einnig leiðbeiningar um lyfjamilliverkanir varðandi dabrafenib í köflum 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib dreifitöflur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga tegund getnaðarvarna meðan á meðferð með trametinibi stendur og í 16 vikur eftir að meðferð lýkur.

Notkun ásamt dabrafenibi getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna til inntöku og allra altækra hormónagetnaðarvarna og skal nota aðra tegund öruggra getnaðarvarna, eins og hindrandi getnaðarvörn, meðan á samhliðameðferð með trametinibi/dabrafenibi stendur. Sjá frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib dreifitöflur.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun trametinibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki skal gefa þunguðum konum trametinib nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Ef trametinib er notað á meðgöngu eða kona verður þunguð meðan hún tekur trametinib skal upplýsa hana um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort trametinib skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti. Trametinib má ekki gefa konum með börn á brjósti. Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöf eða notkun trametinibs, með hliðsjón af ávinningi af brjóstagjöf fyrir barnið og meðferð fyrir móðurina.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun trametinibs hjá mönnum. Engar frjósemisrannsóknir hafa verið gerðar hjá dýrum, en áhrif hafa komið fram í æxlunarfærum kvendýra (sjá kafla 5.3). Trametinib gæti skert frjósemi hjá mönnum.

Karlar sem nota trametinib samhliða dabrafenibi
Fram hafa komið áhrif á sæðismyndun hjá dýrum sem fengu dabrafenib. Upplýsa skal karla á meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi um hugsanlega hættu á skertri sæðismyndun, sem getur verið óafturkræf. Sjá frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib dreifitöflur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Trametinib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanamynstur trametinibs við mat á hæfni sjúklingsins til að framkvæma verkefni sem krefjast dómgreindar og hreyfi- og skilvitlegrar færni. Benda skal sjúklingum á mögulega þreytu, sundl og augnvandamál sem geta haft áhrif á þessar athafnir.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Í klínískum rannsóknum á börnum sem fengu meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi voru algengustu aukaverkanirnar (tilkynntar af tíðni ≥20%) eftirfarandi: Hiti (70%), útbrot (49%), höfuðverkur (47%), uppköst (40%), þreyta (36%), þurr húð (35%), niðurgangur (34%), blæðingar (34%), ógleði (29%), húðbólga sem líkist þrymlabólum (29%), kviðverkir (28%), daufkyrningafæð

(26%), hósti (24%) og hækkun transamínasa (22%). Svæsnar aukaverkanir (stig 3/4) sem oftast var tilkynnt um voru: Daufkyrningafæð (15%), hiti (11%), hækkun transamínasa (6%) og þyngdaraukning (5%). Takmarkaðar langtímaupplýsingar liggja fyrir varðandi vöxt og beinþroska hjá börnum enn sem komið er (sjá kafla 5.3).

Upplýsingar um öryggi hjá börnum voru að mestu í samræmi við upplýsingar um öryggi sem þegar lágu fyrir hjá fullorðnum sjúklingum. Til þessa hefur eingöngu verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum til viðbótar hjá fullorðnum sjúklingum sem fá meðferð með trametinib töflum og dabrafenib hylkjum: Flöguþekjukrabbamein í húð, ellivörtur, útlægur taugakvilli (þ.m.t. skyn- og hreyfitaugakvilli), vessabjúgur, munnþurrkur, geislunarhyrning, nýrnabilun (algengar), sortuæxli, húðsepi, sarklíki, æðu- og sjónukvilli, lungnabólga, bráð nýrnabilun, nýrabólga, hjartabilun, starfstruflun í vinstri slegli, millivefslungnasjúkdómur, rákvöðvalýsa (sjaldgæfar), gatmyndun í meltingarfærum, eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (mjög sjaldgæfar), æxlislýsuheilkenni, hjartavöðvabólga, Stevens-Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (tíðni ekki þekkt).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi trametinibs samhliða dabrafenibi var metið hjá samsettu öryggisþýði sem samanstóð af 171 barni í tveimur rannsóknum á sjúklingum með langt gengin æxli sem voru jákvæð hvað varðar BRAF V600-stökkbreytingu. Fjórir (2,3%) sjúklingar voru 1 til <2 ára, 39 (22,8%) sjúklingar voru 2 til <6 ára, 54 (31,6%) sjúklingar voru 6 til <12 ára og 74 (43,3%) sjúklingar voru 12 til <18 ára við upphaf þátttöku. Meðferðin stóð að meðaltali í 2,3 ár.

Aukaverkanir (tafla 5) eru skráðar hér að neðan samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum eftir tíðni með eftirfarandi hætti: Mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5 Aukaverkanir með trametinibi samhliða dabrafenibi

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	Naglgerðisbólga, nefkoksbólga*[1]
Algengar	Þvagfærasýking, húðbeðsbólga
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	
Mjög algengar	Totuvarta í húð
Blóð og eitlar	
Mjög algengar	Daufkyrningafæð*[2], blóðleysi, hvítfrumnafæð*
Algengar	Blóðflagnafæð*
Ónæmiskerfi	
Algengar	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	
Algengar	Vökvaskortur, minnkuð matarlyst
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl*[3]
Augu	
Algengar	Þokusýn, sjónskerðing, æðahjúpsbólga*[4]
Sjaldgæfar	Sjónulos, bjúgur umhverfis augu
Hjarta	
Algengar	Minnkað útfallsbrot, hægtaktur*
Sjaldgæfar	Gáttasleglarof[5]
Æðar	
Mjög algengar	Blæðing*[6]
Algengar	Háþrýstingur, lágþrýstingur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	Hósti*
Algengar	Mæði
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Kviðverkir*, hægðatregða, niðurgangur, ógleði, uppköst
Algengar	Brisbólga, munnbólga
Sjaldgæfar	Ristilbólga*
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Húðbólga sem líkist þrymlabólum*[7], þurr húð*[8], kláði, útbrot*[9], roði
Algengar	Útbreidd flagningshúðbólga*[10], skalli, handa- og fótaheilkenni, hárslíðursbólga, meinsemd í húð, spikfellsbólga, siggmein, ljósnæmi*[11]
Sjaldgæfar	Bráður daufkyrningahúðkvilli, sprungur í húð, nætursviti, ofsvitnun
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	Liðverkir, verkir í útlimum
Algengar	Vöðvaverkir*, vöðvakrampi*[12]
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Hiti*, þreyta*[13], þyngdaraukning
Algengar	Slímhúðarbólga, andlitsbjúgur*, kuldahrollur, útlimabjúgur, inflúensulík veikindi
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	Hækkun transamínasa*[14]
Algengar	Blóðnatríumlækkun, blóðfosfatlækkun, blóðsykurshækkun, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, hækkun gamma glutamyltransferasa, hækkun kreatínkínasa í blóði

*Táknar sameiginlegt heiti tveggja eða fleiri MedDRA kjörheita sem talin voru svipuð í klínísku tilliti.

1 nefkoksbólga felur í sér kokbólgu
2 daufkyrningafæð felur í sér fækkun daufkyrninga og daufkyrningafæð ásamt hita
3 sundl felur í sér svima
4 æðahjúpsbólga felur í sér litu- og brárkleggjabólgu
5 gáttasleglarof felur í sér fyrstu gráðu gáttasleglarof
6 blæðing felur í sér blóðnasir, blóðmigu, mar, margúl, hækkað INR-gildi, blæðingu frá endaþarmsopi, blæðingu frá íkomustað æðaleggs, heilablæðingu, flekkblæðingu, utanbastsmargúl, blæðingu frá meltingarvegi, ferskt blóð í hægðum, depilblæðingar, blæðingu eftir aðgerð, blæðingu frá endaþarmi, fækkun rauðra blóðfrumna, blæðingu frá efri hluta meltingarvegar, blæðingu frá legi, miklar tíðablæðingar og purpura
7 húðbólga sem líkist þrymlabólum felur í sér þrymlabólur og graftarbólur
8 þurr húð felur í sér vefjaþurrk og húðþurrk
9 útbrot felur í sér dröfnuörðuútbrot, graftarbóluútbrot, roðaútbrot, örðuútbrot, dröfnuútbrot
10 útbreidd flagningshúðbólga felur í sér húðflögnun og flagningshúðbólgu
11 ljósnæmi felur í sér ljósnæmisviðbrögð og sólbruna
12 vöðvakrampi felur í sér stífleika í stoðkerfi
13 þreyta felur í sér lasleika og þróttleysi
14 hækkun transamínasa felur í sér hækkun aspartat-amínótransferasa (ASAT), hækkun alanín-amínótransferasa (ALAT) og of há gildi transamínasa

Lýsing á völdum aukaverkunum

Þyngdaraukning
Eingöngu var greint frá þyngdaraukningu hjá börnum. Greint var frá þessari aukaverkun hjá 16% barna, þ.m.t. tilvik af stigi 3 hjá 5% sjúklinga, en 0,6% sjúklinga hættu meðferð. Miðgildi tíma fram að greiningu fyrsta tilfellis þyngdaraukningar sem greint var frá hjá börnum sem fengu trametinib samhliða dabrafenibi var 3,5 mánuður. Vart varð við þyngdaraukningu frá upphafi sem nam ≥2 hvað varðar hundraðsmark líkamsþyngdarstuðuls (BMI) fyrir aldurshópa hjá 36% sjúklinga.

Blæðingar
Blæðingar komu fram hjá 34% barna og tilvik af stigi 3 komu fram hjá 1,2% sjúklinga. Greint var frá algengasta blæðingatilvikinu (blóðnasir) hjá 18% barna. Miðgildi tíma fram að greiningu fyrsta tilfellis blæðingar hjá börnum var 2,6 mánuðir. Blæðingar, þ.m.t. meiriháttar blæðingar og banvænar blæðingar, áttu sér stað hjá fullorðnum sjúklingum á meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi.

Hættan á blæðingu kann að aukast við samhliðameðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum og segavarnarlyfjum. Ef blæðing á sér stað skal meðhöndla sjúklinga eftir því sem á klínískt við (sjá kafla 4.4).

Minnkað útfallsbrot vinstri slegils/starfstruflun í vinstri slegli
Greint hefur verið frá minnkuðu útfallsbroti vinstri slegils hjá 5,3% barna og komu tilvik af stigi 3 fram hjá <1% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til minnkað útfallsbrot vinstri slegils kom fram í fyrsta sinn var u.þ.b. einn mánuður. Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum var miðgildi tíma þar til fyrsta tilvik starfstruflunar í vinstri slegli, hjartabilunar og minnkunar á útfallsbroti vinstri slegils átti sér stað 2 til 5 mánuðir.

Sjúklingar með útfallsbrot vinstri slegils undir skilgreindum neðri mörkum eðlilegra gilda voru ekki teknir inn í klínískar rannsóknir með trametinibi. Gæta skal varúðar við notkun trametinibs samhliða dabrafenibi hjá sjúklingum með sjúkdóma sem geta skert starfsemi vinstri slegils (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hiti
Greint hefur verið frá hita í klínískum rannsóknum á notkun trametinibs einu sér og samhliða dabrafenibi. Tíðni og alvarleiki hita aukast hins vegar við samhliðameðferð (sjá kafla 4.4). Greint var frá hita hjá 70% barna og tilvik af stigi 3 komu fram hjá 11% sjúklinga. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib dreifitöflur.

Aukaverkanir á lifur
Greint hefur verið frá aukaverkunum á lifur hjá fullorðnum og börnum í klínískum rannsóknum á meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi. Hjá öryggisþýði barna var greint frá hækkun ALAT hjá 13% sjúklinga og hækkun ASAT hjá 16% sjúklinga, sem hvort tveggja var mjög algengt (sjá kafla 4.4). Algengustu aukaverkanirnar á lifur hjá fullorðnum voru hækkun ALAT og ASAT og flestar voru þær á stigi 1 eða 2. Við meðferð með trametinibi einu sér komu yfir 90% þessara aukaverkana á lifur fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Aukaverkanir á lifur greindust í klínískum rannsóknum með eftirliti á fjögurra vikna fresti. Mælt er með því að fylgst sé með lifrarstarfsemi hjá sjúklingum á meðferð með trametinibi á fjögurra vikna fresti í 6 mánuði. Eftir það skal hafa eftirlit með lifrarstarfsemi samkvæmt klínískum leiðbeiningum (sjá kafla 4.4).

Breytingar á blóðþrýstingi
Greint var frá háþrýstingi hjá 2,3% barna og hjá 1,2% sjúklinga var um stig 3 að ræða. Miðgildi tíma fram að greiningu fyrsta tilfellis háþrýstings hjá börnum var 5,4 mánuðir.

Greint var frá lágþrýstingi hjá 4,1% barna og tilvik af stigi ≥3 komu fram hjá 2,3% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að greiningu fyrsta tilfellis lágþrýstings hjá börnum var 2,2 mánuðir.

Mæla skal blóðþrýsting í upphafi og hafa eftirlit með honum meðan á meðferð stendur, ásamt hefðbundinni blóðþrýstingslækkandi meðferð ef við á (sjá kafla 4.4).

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis)
Sjúklingar á meðferð með trametinibi geta fengið millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu. Hætta skal notkun trametinibs hjá sjúklingum ef grunur er um millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu, þ.m.t. sjúklingum sem fá ný eða ágeng einkenni frá lungum m.a. hósta, mæði, súrefnisskort, fleiðruvökva eða íferðir, þar til klínískar niðurstöður liggja fyrir. Meðferð með trametinibi skal endanlega hætt hjá sjúklingum sem greinast með meðferðartengdan millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Sjónskerðing
Hjá börnum sem fengu trametinib samhliða dabrafenibi var greint frá augnviðbrögðum, þ.m.t. æðahjúpsbólgu hjá 3,5% og litu- og brárkleggjabólgu hjá 1,8%. Æðahjúpsbólga af stigi 3 kom fram hjá 1,8% barna. Litþekjulos í sjónhimnu (RPED) kom fram hjá <1% barna. Sjúkdómar er tengjast sjóntruflunum, þ.m.t. litþekjulos í sjónhimnu og sjónubláæðalokun hafa einnig komið fram við notkun trametinibs hjá fullorðnum sjúklingum. Greint hefur verið frá einkennum svo sem þokusýn, skertri

sjónskerpu og öðrum sjóntruflunum í klínískum rannsóknum með trametinibi hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Útbrot
Útbrot hafa komið fram hjá 49% barna í rannsóknum þar sem trametinib og dabrafenib voru notuð samhliða hjá samsetta öryggisþýðinu. Meirihluti þessara tilvika voru á stigi 1 eða 2 og hvorki þurfti að gera hlé á skömmtun né minnka skammta (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Rákvöðvalýsa
Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu hjá fullorðnum sjúklingum sem taka trametinib. Framkvæma skal viðeigandi klínískt mat ef fram koma teikn eða einkenni um rákvöðvalýsu og veita meðferð eftir því sem við á (sjá kafla 4.4).

Brisbólga
Greint var frá brisbólgu hjá 1,2% barna og hjá <1% sjúklinga var um stig 3 að ræða. Strax skal rannsaka óútskýrða kviðverki, m.a. mæla amýlasa og lípasa í sermi. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum þegar meðferð er hafin aftur eftir brisbólgu (sjá kafla 4.4).

Nýrnabilun
Greint hefur verið frá nýrnabilun við samhliðameðferð með trametinibi og dabrafenibi. Nýrnabilun vegna hita í tengslum við blóðniturauknigu sem ekki er rakin til nýrna (pre-renal) eða hnúðanýrnabólgu (granulomatous nephritis) var sjaldgæf hjá fullorðnum sjúklingum. Hins vegar hefur trametinib ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (skilgreind sem kreatínín >1,5 x eðlileg efri mörk). Gæta skal varúðar við þessar aðstæður (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Ekki var tilkynnt um nein bráð einkenni ofskömmtunar hjá börnum sem fengu trametinib samhliða dabrafenibi í klínískum rannsóknum. Viðvarandi ofskömmtun trametinibs gæti valdið auknum útbrotum, minnkuðu útfallsbroti vinstri slegils eða frávikum í sjónu. Engin sértæk meðferð er til við ofskömmtun. Ef ofskömmtun verður skal sjúklingur fá einkennabundna meðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf, próteinkínasahemill, MEK-hemlar, ATC-flokkur: L01EE01

Verkunarháttur

Trametinib er afturkræfur, mjög sértækur, stýrilnæmur (allosteric) hemill á virkjun kínasa 1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 (MEK 1)) og MEK 2 og kínasavirkni. MEK-prótein eru hlutar utanfrumuboðefnistengds kínasaferlis (ERK). Í krabbameinum hjá mönnum er þetta ferli oft virkjað af stökkbreyttum formum BRAF, sem virkja MEK. Trametinib hindrar virkjun BRAF á MEK og hindrar virkni MEK-kínasa.

Samhliðameðferð með dabrafenibi
Dabrafenib er hemill á RAF kínasa. Æxlisvaldandi stökkbreytingar á BRAF leiða til óskilyrtrar virkjunar á RAS/RAF/MEK/ERK ferlinum.

Trametinib og dabrafenib hamla tveimur kínösum í þessum ferli, MEK og RAF og þar með veitir samsetning þeirra samhliða hömlun á ferilinn. Samsetning trametinibs og dabrafenibs hefur sýnt verkun gegn æxlum á krabbameinsfrumulínur með BRAF V600-stökkbreytingu *in vitro* og seinkar framkomu ónæmis *in vivo* á ósamgena græðlingum sortuæxlis með BRAF V600-stökkbreytingu.

Verkun og öryggi

Börn
Klínísk verkun og öryggi meðferðar með dabrafenibi og trametinibi samhliða hjá börnum á aldrinum 1 til <18 ára, með tróðæxli sem er jákvætt hvað varðar BRAF V600-stökkbreytingu, voru metin í opinni, fjölsetra II. stigs klínískri rannsókn (EudraCT 2015-004015-20). Sjúklingum með tróðæxli af lágri gráðu (gráða 1 og 2 skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni 2016) sem þurftu að fá altæka meðferð í fyrsta sinn var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá dabrafenib ásamt trametinibi eða carboplatin ásamt vincristini og sjúklingar með tróðæxli af hárri gráðu (gráða 3 og 4 skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni 2016) sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð voru skráðir í þýði með stökum armi sem fékk dabrafenib ásamt trametinibi.

Greining á stöðu BRAF-stökkbreytingar í æxlisvef fór fram með framskyggnum hætti með staðbundnu prófi eða á miðlægri rannsóknarstofu með bioMérieux THxID-BRAF greiningarbúnaði ef staðbundið próf var ekki í boði. Auk þess voru fyrirliggjandi æxlissýni rannsökuð á miðlægri rannsóknarstofu með afturskyggnum hætti til að staðfesta BRAF V600E-stökkbreytingu.

Skömmtun dabrafenibs og trametinibs í klínísku rannsókninni fór eftir aldri og þyngd og var dabrafenib gefið til inntöku sem nam 2,625 mg/kg tvisvar á sólarhring hjá þeim sem voru <12 ára og sem nam 2,25 mg/kg tvisvar á sólarhring hjá þeim sem voru 12 ára og eldri; trametinib var gefið til inntöku sem nam 0,032 mg/kg einu sinni á sólarhring hjá þeim sem voru <6 ára og sem nam 0,025 mg/kg einu sinni á sólarhring hjá þeim sem voru 6 ára og eldri. Skammtar dabrafenibs voru hámarkaðir við 150 mg tvisvar á sólarhring og skammtar trametinibs við 2 mg einu sinni á sólarhring. Skömmtun carboplatins og vincristins fór eftir aldri og líkamsyfirborði við skammta sem gefnir voru vikulega með innrennsli og námu 175 mg/m^2 og 1,5 mg/m^2, talið í þessari röð. Carboplatin og vincristin voru gefin sem ein 10 vikna innleiðslumeðferð og síðan voru gefnar átta 6 vikna lotur af viðhaldsmeðferð.

Aðalendapunktur verkunar hjá báðum þýðum var heildarsvörunartíðni (samanlögð staðfest full svörun og hlutasvörun) samkvæmt óháðu mati byggt á RANO-viðmiði (2017) fyrir þýði með tróðæxli af lágri gráðu og RANO-viðmiði (2010) fyrir þýði með tróðæxli af hárri gráðu. Frumgreiningin fór fram þegar allir sjúklingar í báðum þýðum höfðu lokið a.m.k. 32 vikna meðferð. Lokagreining var framkvæmd tveimur árum eftir að skráningu lauk í báða þýðishópa.

Tróðæxli af lágri gráðu hjá börnum, jákvætt hvað varðar BRAF-stökkbreytingu (gráða 1 og 2 skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni)
Í þýðinu sem var með tróðæxli af lágri gráðu var 110 sjúklingum slembiraðað til að fá dabrafenib ásamt trametinibi (n=73) eða carboplatin ásamt vincristini (n=37). Miðgildi aldurs var 9,5 ár og voru 34 sjúklingar (30,9%) á aldrinum 12 mánaða til <6 ára, 36 sjúklingar (32,7%) á aldrinum 6 til <12 ára og 40 sjúklingar (36,4%) á aldrinum 12 til <18 ára; 60% voru kvenkyns. Flestir sjúklinganna (80%) voru með tróðæxli af gráðu 1 við upphaflega sjúkdómsgreiningu. Algengustu meinsemdirnar voru stjarnfrumuæxli af hárfrumugerð (30,9%), hnoðatróðsæxli (27,3%) og tróðæxli af lágri gráðu sem ekki eru tilgreind nánar (18,2%). Meinvörp voru til staðar hjá 9 sjúklingum (8,2%). Greint var frá því að 91 sjúklingur (82,7%) hefði gengist undir skurðaðgerð áður og var um að ræða brottnám við síðustu skurðaðgerð hjá 28 sjúklingum (25,5%). Greint var frá notkun altækra barkstera hjá 44 sjúklingum (41,5%).

Þegar frumgreining fór fram sýndi heildarsvörunartíðni í arminum sem fékk dabrafenib ásamt trametinibi tölfræðilega marktæka framför miðað við carboplatin ásamt vincristini. Næstu stigskiptu próf sýndu einnig tölfræðilega marktæka framför hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms fram yfir krabbameinslyfjameðferð (tafla 6).

Þegar frumgreiningin fór fram, eftir að allir sjúklingar höfðu lokið a.m.k. 32 vikna meðferð eða hætt fyrr, voru upplýsingar um heildarlifun (OS) enn ófullnægjandi (tilkynnt var um eitt dauðsfall í arminum þar sem carboplatin var gefið ásamt vincristini (C+V)).

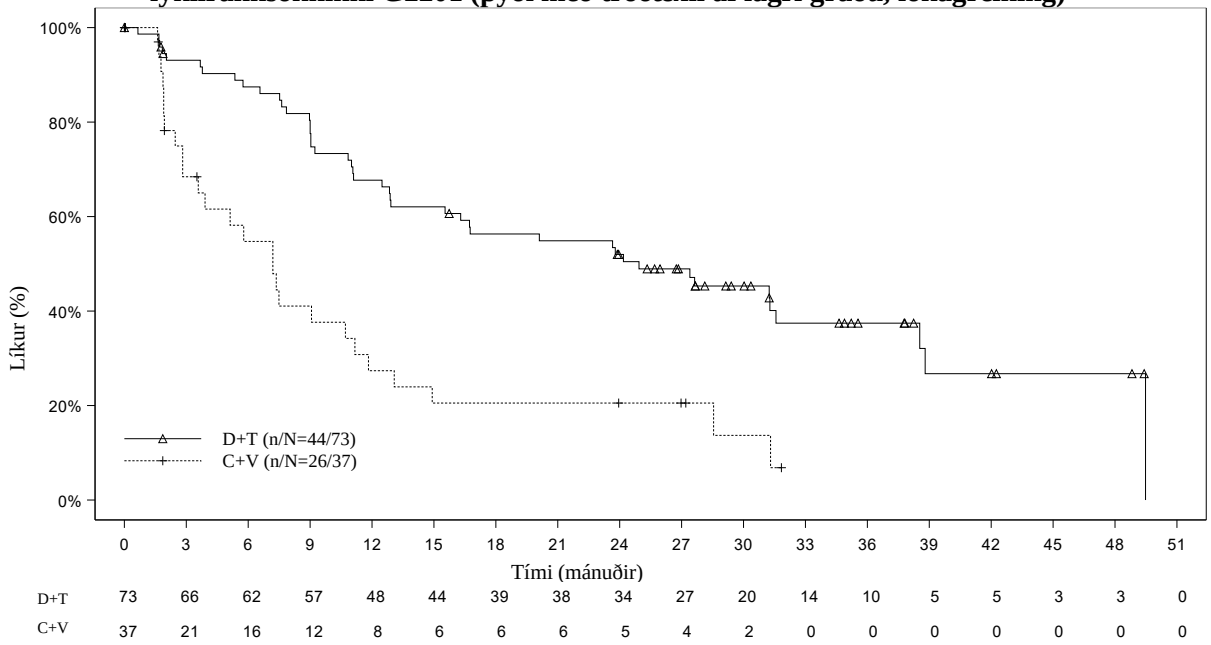
Tafla 6 Svörun og lifun án versnunar sjúkdóms byggt á óháðu mati í lykilrannsókninni G2201 (þýði með tróðæxli af lágri gráðu, frumgreining)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	**Carboplatin + Vincristin (C+V) N=37**
Besta heildarsvörun		
Full svörun (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Hlutasvörun (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stöðugur sjúkdómur, n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Versnandi sjúkdómur, n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Ekki þekkt, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2)[1]
Heildarsvörunartíðni (ORR)		
ORR (CR+PR), (95% CI)	46,6% (34,8 - 58,6%)	10,8% (3,0 - 25,4%)
Líkindahlutfall[2], p-gildi	7,19 (2,3 - 22,4), p<0,001	
Áhættumunur	35,8% (20,6 - 51,0)	
Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS)		
Miðgildi (mánuðir), (95% CI)	20,1 (12,8 - EM)	7,4 (3,6 - 11,8)
Áhættuhlutfall (95% CI), p-gildi	0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001	

EM=ekki hægt að meta
[1] 4 sjúklingar sem var slembiraðað til að fá C+V hættu í rannsókninni áður en meðferð var hafin.
[2] Líkindahlutfall (D+T samanborið við C+V) og 95% öryggisbil eru úr tvíundargreiningu þar sem meðferð var eina skýribreytan, þ.e. líkur á að sjá svörun í D+T arminum samanborið við líkur á að sjá svörun í C+V arminum. Líkindahlutfallið >1 er D+T í hag.

Þegar lokagreining fór fram (miðgildi eftirfylgni: 39,0 mánuðir) var heildarsvörunartíðni byggð á óháðu mati 54,8% í D+T arminum og 16,2% í C+V arminum og líkindahlutfallið var 6,26. Greiningin staðfesti einnig bætta lifun án versnunar sjúkdóms samanborið við krabbameinslyfjameðferð samkvæmt óháðu mati og sýndi áætlaða 64% minnkun hættu á versnun/dauða (áhættuhlutfall 0,36). Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 24,9 mánuðir í D+T arminum og 7,2 mánuðir í C+V arminum. Ekki var tilkynnt um frekari dauðsföll í báðum örmum þegar lokagreining fór fram.

Mynd 1 Kaplan-Meier ferlar varðandi lifun án versnunar sjúkdóms byggt á óháðu mati í lykilrannsókninni G2201 (þýði með tróðæxli af lágri gráðu, lokagreining)



Tróðæxli af hárri gráðu hjá börnum, jákvætt hvað varðar BRAF-stökkbreytingu (gráða 3 og 4 skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni)
Hjá þýðinu með staka arminum sem var með tróðæxli af hárri gráðu tók þátt 41 sjúklingur með tróðæxli af hárri gráðu sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð og fékk meðferð með dabrafenibi ásamt trametinibi. Miðgildi aldurs var 13,0 ár og voru 5 sjúklingar (12,2%) á aldrinum 12 mánaða til <6 ára, 10 sjúklingar (24,4%) á aldrinum 6 til <12 ára og 26 sjúklingar (63,4%) á aldrinum 12 til <18 ára; 56% voru kvenkyns. Vefjafræðileg flokkun við upphaflega sjúkdómsgreiningu var gráða 4 hjá 20 sjúklingum (48,8%), gráða 3 hjá 13 sjúklingum (31,7%), gráða 2 hjá 4 sjúklingum (9,8%), gráða 1 hjá 3 sjúklingum (7,3%) og hana skorti hjá 1 sjúklingi (2,4%). Algengustu meinsemdirnar voru margfrumna taugakímsæxli (31,7%), villivaxtarstjarnfrumuæxli af fjölgerð (anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma) (14,6%), tróðæxli af hárri gráðu sem ekki eru tilgreind nánar (9,8%) og stjarnfrumuæxli af fjölgerð (pleomorphic xanthoastrocytoma) (9,8%). Greint var frá því að 40 sjúklingar (97,6%) hefðu gengist undir skurðaðgerð áður og var um að ræða brottnám við síðustu skurðaðgerð hjá 24 sjúklingum (58,5%). Greint var frá því að 33 sjúklingar (80,5%) hefðu fengið krabbameinslyfjameðferð áður. Greint var frá því að 37 sjúklingar (90,2%) hefðu fengið geislameðferð áður. Greint var frá notkun altækra barkstera hjá 24 sjúklingum (58,5%) meðan á rannsókninni stóð.

Þegar lokagreining fór fram (miðgildi eftirfylgni: 45.2 mánuðir) var heildarsvörunartíðni byggð á óháðu mati 56,1% (23/41), (95% CI: 39,7; 71,5): Full svörun hjá 14 sjúklingum (34,1%) og hlutasvörun hjá 9 sjúklingum (22,0%). Miðgildi svörunarlengdar var 27,4 mánuðir (95% CI: 9,2; ekki hægt að meta).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfaeiginleikar trametinibs hafa að mestu verið ákvarðaðir hjá fullorðnum sjúklingum sem fá lyfið í föstu formi (töflur). Einnig var lagt mat á lyfjahvörf trametinibs eftir staka og endurtekna skammta sem voru aðlagaðir að þyngd hjá 244 börnum. Lyfjahvarfaeiginleikar trametinibs (frásogshraði lyfs og úthreinsun lyfs) hjá börnum voru svipaðir og hjá fullorðnum. Þyngd reyndist hafa áhrif á úthreinsun trametinibs eftir inntöku, en ekki aldur. Lyfjahvarfaútsetning trametinibs við ráðlagða skammta sem voru aðlagaðir að þyngd hjá börnum var innan marka þess sem kom fram hjá fullorðnum.

Frásog

Trametinib mixtúra, lausn frásogaðist hratt og miðgildi tíma fram að hámarksþéttni í plasma (T_{max}) var 1 klst. eftir skömmtun. Meðalnýting trametinib taflna eftir inntöku var 72%. Í rannsókn á afstæðu aðgengi með samanburði á mixtúru, lausn og töflum eftir gjöf staks skammts á fastandi maga hjá fullorðnum, olli gjöf mixtúru, lausnar 12% hærra $AUC_{(0\text{-inf})}$, 10% hærra $AUC_{(0\text{-last})}$ og og 71% hærra C_{max}, samanborið við töflur.

Útsetning fyrir trametinibi jókst í réttu hlutfalli við skammta á milli 0,125 mg og 4 mg eftir endurtekna gjöf einu sinni á dag.

Í lykilrannsókninni hjá börnum var margfeldismeðaltal (% frávikssstuðull) C_{max} og AUC_{tau} við jafnvægi 22,7 ng/ml (41,1%) og 339 ng*klst./ml (22,2%) hjá þýði með tróðæxli af lágri gráðu og 21,3 ng/ml (36,3%) og 307 ng*klst./ml (22,8%) hjá þýði með tróðæxli af hárri gráðu.

Trametinib safnast upp við endurtekna daglega skömmtun. Meðaluppsöfnunarhlutfallið var 6,0 þegar töflur voru notaðar til að gefa 2 mg skammt einu sinni á sólarhring. Jafnvægi náðist á degi 15.

Áhrif fæðu
Áhrif fæðu á lyfjahvörf blandaðrar mixtúru, lausnar hafa ekki verið rannsökuð. Gjöf staks skammts af trametinibi (töflu) með fituríkri, hitaeiningaríkri máltíð olli 70% lækkun á C_{max} og 10% lækkun á AUC samanborið við gjöf á fastandi maga.

Dreifing

Próteinbinding trametinibs í mannaplasma er 97,4%. Trametinib hefur dreifingarrúmmál sem er u.þ.b. 1.200 l samkvæmt mælingum eftir gjöf 5 µg örskammts í bláæð.

Umbrot

Í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum kom fram að trametinib er umbrotið aðallega með acetýlsviptingu einni sér eða ásamt tengingu við súrefni (mono-oxygenation). Acetýlsvipta umbrotsefnið umbrotnaði enn frekar með samtengingu við glúkúróníð. CYP3A4 oxun er talin lítill hluti umbrotanna. Acetýlsviptingin er fyrir tilstilli karboxýlesterasanna 1b, 1c og 2, þar sem önnur vatnsrjúfandi ensím geta hugsanlega komið við sögu.

Eftir gjöf stakra og endurtekinna skammta af trametinibi er óbreytt trametinib aðalefnið sem finnst í plasma.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími er að meðaltali 127 klst. (5,3 dagar) eftir gjöf staks skammts. Úthreinsun trametinibs hjá börnum (miðgildi þyngdar: 32,85 kg) var 3,44 l/klst. (frávikssstuðull 20%).

Heildarheimtur skammts voru litlar eftir söfnun í 10 daga (<50%) eftir gjöf staks skammts af geislamerktu trametinibi sem mixtúru, vegna langs helmingunartíma brotthvarfs. Efni tengd trametinibi skildust fyrst og fremst út með hægðum (>80% af endurheimtri geislavirkni) og í litlu magni í þvagi (≤19%). Innan við 0,1% af skammti sem skilinn var út fannst sem óbreytt lyfið í þvagi.

Lyfjamilliverkanir

Áhrif trametinibs á lyfjaumbrotaensím og ferjur
In vitro og *in vivo* upplýsingar benda til að ólíklegt sé að trametinib hafi áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja. Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er trametinib ekki hemill á CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 og CYP3A4. Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er trametinib hemill á CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, virkir á CYP3A4 og hemill á ferjurnar OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp og BCRP. Með hliðsjón af lágum skammti og lítilli altækri klínískri útsetningu miðað

við virkni hömlunar- eða virkjunargilda *in vitro*, er trametinib hins vegar ekki talið vera hemill eða virkir þessara ensíma eða ferja *in vivo*, þó tímabundin hindrun hvarfefna BCRP í þörmum geti komið fram (sjá kafla 4.5).

Áhrif annarra lyfja á trametinib
In vivo og *in vitro* upplýsingar benda til að ólíklegt sé að lyfjahvörf trametinibs verði fyrir áhrifum af öðrum lyfjum. Trametinib er ekki hvarfefni CYP ensíma eða ferjanna BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 og MATE1. Trametinib er hvarfefni BSEP og útflæðisferjunnar P-gp *in vitro*. Þrátt fyrir að ólíklegt sé að hömlun á BSEP hafi áhrif á útsetningu fyrir trametinibi er ekki hægt að útiloka aukna þéttni trametinibs við öfluga hömlun á P-gp í lifur (sjá kafla 4.5).

Áhrif trametinibs á önnur lyf
Áhrif endurtekinna skammta af trametinibi á lyfjahvörf samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku, sem innihalda noretindron og etinýlestradíól, við jafnvægi, voru metin í klínískri rannsókn sem tók til 19 kvenna með föst æxli. Útsetning fyrir noretindroni jókst um 20% og útsetning fyrir etinýlestradióli var svipuð við samhliðanotkun með trametinibi. Samkvæmt þessum niðurstöðum er ekki búist við því að virkni hormónagetnaðarvarna minnki við samhliðanotkun með trametinibi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi
Þýðisgreining á lyfjahvörfum og gögn úr klínískri rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi eða væga, miðlungsmikla eða verulega hækkun á bilírúbíni og/eða ASAT (samkvæmt flokkun National Cancer Institute [NCI]) benda til þess að lifrarstarfsemi hafi ekki marktæk áhrif á úthreinsun trametinibs eftir inntöku.

Skert nýrnastarfsemi
Ólíklegt er að skerðing á nýrnastarfsemi hafi klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf trametinibs vegna lítils útskilnaðar trametinibs um nýru. Lyfjahvörf trametinibs voru greind með þýðisgreiningu hjá 223 fullorðnum sjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum með trametinibi og voru með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og 35 fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á útsetningu fyrir trametinibi (<6% í hvorum hópi). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Kynþáttur
Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að meta hugsanleg áhrif kynþáttar á lyfjahvörf trametinibs þar sem klínísk reynsla nær eingöngu til einstaklinga af hvíta kynstofninum.

Kyn
Samkvæmt þýðisgreiningum á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum og börnum, reyndist kyn hafa áhrif á úthreinsun trametinibs eftir inntöku. Þó gert sé ráð fyrir meiri útsetningu hjá konum en körlum, er ekki líklegt að þessi munur hafi klíníska þýðingu og þörf sé á skammtaaðlögun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum trametinibs. Trametinib hafði ekki eituráhrif á erfðaefni í rannsóknum á afturkræfum stökkbreytingum hjá bakteríum, litningafrávikum í spendýrafrumum og örkjörnum í beinmerg hjá rottum.

Trametinib getur skert frjósemi hjá konum, þar sem í rannsóknum með endurteknum skömmtum komu fram fjölgun eggbúsbelgja og fækkun gulbúa hjá kvenrottum við útsetningu sem var minni en klínísk útsetning hjá mönnum miðað við AUC.

Hjá ungum rottum sem fengu trametinib kom að auki fram skert þyngd eggjastokka, örlítil seinkun á einkennum kynþroska hjá kvendýrum (opnun legganga og aukin tíðni greinilegra endaknappa [terminal end buds] í brjóstakirtlum) og örlítill ofvöxtur í yfirborðsþekjuvef í legi. Öll þessi áhrif

gengu til baka eftir tímabil án meðferðar og þau mátti rekja til lyfjafræðilegra eiginleika. Í allt að 13 vikna rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum og hundum komu hins vegar engin meðferðartengd áhrif fram á vefjum tengdum æxlunarfærum karldýra.

Í rannsóknum á eiturverkunum á þroska fósturvísis-fósturs hjá rottum og kanínum olli trametinib eiturverkunum á móður og þroska. Hjá rottum minnkaði fósturþyngd og aukning á missi eftir hreiðrun kom fram við útsetningu sem var undir eða svolítið yfir klínískri útsetningu hjá mönnum miðað við AUC. Í rannsóknum á eiturverkunum á þroska fósturvísis-fósturs hjá kanínum minnkaði fósturþyngd, fósturlátum fjölgaði, tíðni ófullkominnar beinmyndunar jókst og beinagrindargallar komu fram, við útsetningu sem var undir klínískri útsetningu miðað við AUC.

Í rannsóknum með endurteknum skömmtum voru áhrif sem komu fram eftir útsetningu fyrir trametinibi aðallega á húð, í meltingarvegi, blóði, beinum og lifur. Flest gengu þau til baka eftir lyfjalaust tímabil. Hjá rottum kom fram drep í lifrarfrumum og hækkun transamínasa eftir 8 vikur við ≥0,062 mg/kg/dag (u.þ.b 0,8 sinnum klínísk útsetning hjá mönnum miðað við AUC).

Hjá músum kom fram lægri hjartsláttartíðni, minni þyngd hjarta og skert virkni vinstri slegils án vefjameinafræðilegra áhrifa á hjarta eftir 3 vikur við ≥0,25 mg/kg/dag af trametinibi (u.þ.b. 3 sinnum klínísk útsetning hjá mönnum miðað við AUC) í allt að 3 vikur. Hjá fullorðnum rottum tengdist steinefnaútfelling í mörgum líffærum aukningu fosfórs í sermi og veruleg tenging var við drep í hjarta, lifur og nýrum og blæðingar í lungum við útsetningu sem var sambærileg við klíníska útsetningu hjá mönnum. Hjá rottum kom fram ofvöxtur kastþynnu (physis) og aukin umsetning beina. Hjá rottum og hundum sem fengu trametinib við eða undir klínískri útsetningu hjá mönnum kom fram drep í beinmerg, eitilvefjarýrnun í hóstarkirtli og eitlavef í meltingarvegi (GALT) og eitilvefjadrep í eitlum, milta og hóstarkirtli, sem getur skert ónæmisstarfsemi. Hjá ungum rottum kom fram aukin þyngd hjarta án vefjaskemmda við 0,35 mg/kg/sólarhring (um það bil tvöföld klínísk útsetning hjá mönnum samkvæmt AUC).

Trametinib reyndist valda eiturverkunum við útsetningu fyrir ljósi í *in vitro* prófun á trefjakímfrumum í músum (fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) assay) við þéttni sem var verulega hærri en klínísk útsetning (IC_{50} við 2,92 µg/ml, ≥130 sinnum klínísk útsetning hjá mönnum miðað við C_{max}), sem bendir til lítillar hættu á eiturverkunum við útsetningu fyrir ljósi hjá sjúklingum sem taka trametinib.

Samhliðameðferð með dabrafenibi

Í rannsókn hjá hundum sem fengu samhliðameðferð með trametinibi og dabrafenibi í 4 vikur komu fram merki um eiturverkanir á maga- og garnir og skert eitilfrumumagn í hóstarkirtli við lægri útsetningu en hjá hundum sem fengu trametinib eitt sér. Að öðru leyti voru eiturverkanir svipaðar og í sambærilegum rannsóknum á meðferð með lyfjunum einum sér.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súlfóbútýlbetadex natríum
Súkralósi (E 955)
Sítrónusýrueinhýdrat (E 330)
Tvínatríumfosfat (E 339)
Kalíumsorbat (E 202)
Metýl parahýdroxýbensóat (E 218)
Jarðarberjabragð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Mixtúruduft, lausn

3 ár.

Blönduð mixtúra, lausn

Geymið við lægri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.
Fleygið ónotaðri mixtúru 35 sólarhringum eftir blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

180 ml glas úr brúnleitu gleri með skrúfloki með barnalæsingu sem inniheldur 12 g af dufti.

Hver askja inniheldur eitt glas, eitt millistykki sem þrýst er í glasið og eina margnota 20 ml munngjafarsprautu merkta með 0,5 ml kvörðun.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfjafræðingur þarf að blanda Spexotras duftinu til að útbúa mixtúru, lausn áður en lyfið er afhent.

Leiðbeiningar fyrir blöndun (eingöngu fyrir lyfjafræðing):

1. Þvoðu og þurrkaðu hendur.
2. Skoðaðu fyrningardagsetningu duftsins á glasinu.
3. Sláðu létt í glasið til að losa um duftið.
4. Taktu lokið af og bættu 90 ml af eimuðu eða hreinsuðu vatni við duftið í glasinu.
5. Festu lokið á og hvolfdu glasinu með endurteknum hætti í allt að 5 mínútur, þar til duftið hefur leyst fyllilega upp. Einnig má hrista það varlega.
6. Taktu millistykkið fyrir glasið af munngjafarsprautunni. Fjarlægðu lokið af glasinu og settu millistykkið fyrir glasið inn í stútinn á glasinu. Þrýstu millistykkinu fyrir glasið kröftuglega alla leið. Millistykkið fyrir glasið á að vera alveg inni í stútnum á glasinu.
7. Skráðu dagsetninguna þegar lyfið var blandað á öskjuna. Mixtúran fyrnist 35 sólarhringum eftir blöndun.
8. Láttu þann sem á að fá lyfið vita hvaða skammt á að nota og hvaða dag mixtúran var blönduð.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1781/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

5. janúar 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Spexotras 0,05 mg/ml mixtúruduft, lausn
trametinib

2. VIRK(T) EFNI

Eitt glas inniheldur 4,7 mg af trametinibi (sem trametinibtvímetýlsúlfoxíð). Eftir blöndun með 90 ml af vatni inniheldur lausnin 0,05 mg/ml af trametinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sýklódextrín, natríum, E 218. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruduft, lausn

1 glas + 1 millistykki fyrir glas + 1 munngjafarsprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Þrýstið millistykkinu fyrir glasið alla leið inn eftir blöndun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 35 sólarhringa eftir blöndun.
Mixtúran blönduð þann:
Fleygið ónotaðri mixtúru 35 sólarhringum eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
Fyrir blöndun: Geymið í kæli.
Eftir blöndun: Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1781/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Spexotras 0,05 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIÐI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Spexotras 0,05 mg/ml mixtúruduft, lausn
trametinib

2. VIRK(T) EFNI

Eitt glas inniheldur 4,7 mg af trametinibi (sem trametinibtvímetýlsúlfoxíð). Eftir blöndun með 90 ml af vatni inniheldur lausnin 0,05 mg/ml af trametinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sýklódextrín, natríum, E 218. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruduft, lausn

4,7 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Fleygið ónotaðri mixtúru 35 sólarhringum eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
Fyrir blöndun: Geymið í kæli.
Eftir blöndun: Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1781/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Spexotras 0,05 mg/ml mixtúruduft, lausn
trametinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Upplýsingarnar í fylgiseðlinum eru ætlaðar þér eða barninu þótt eingöngu sé minnst á barnið í fylgiseðlinum.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Spexotras og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Spexotras
3. Hvernig gefa á Spexotras
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Spexotras
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Spexotras og við hverju það er notað

Spexotras er lyf sem inniheldur virka efnið trametinib.

Það er notað samhliða öðru lyfi (dabrafenib dreifitöflum) hjá börnum 1 árs og eldri til að meðhöndla gerð heilaæxlis sem kallast tróðæxli.

Nota má Spexotras handa sjúklingum með:
- tróðæxli af lágri gráðu
- tróðæxli af hárri gráðu, þegar sjúklingur hefur fengið a.m.k. eina geislameðferð og/eða krabbameinslyfjameðferð.

Spexotras, samhliða dabrafenib dreifitöflum, er notað til að meðhöndla sjúklinga þegar heilaæxlið er með sérstaka stökkbreytingu (breytingu) í svokölluðu BRAF-geni. Þessi stökkbreyting veldur því að líkaminn framleiðir gölluð prótein sem geta valdið myndun æxlis. Læknirinn gerir próf til að athuga hvort stökkbreytingin er fyrir hendi áður en meðferð er hafin.

Þegar Spexotras er notað samhliða dabrafenibi beinist það að þessum gölluðu próteinum og hægir á eða stöðvar þróun æxlisins. **Lesið einnig fylgiseðil fyrir dabrafenib dreifitöflur.**

2. Áður en byrjað er að gefa Spexotras

Ekki má gefa Spexotras
- **ef barnið er með ofnæmi** fyrir trametinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum áður en Spexotras er gefið. Læknirinn þarf að vita ef barnið:
- er með **hjartavandamál** svo sem hjartabilun eða vandamál með hvernig hjartað slær.
- er með eða hefur verið með **lungna- eða öndunarvandamál**, þ.m.t. öndunarerfiðleika sem oft fylgir þurr hósti, mæði og þreyta.
- er með **augnvandamál** þ.m.t. stíflu í æðinni sem liggur frá auganu (sjónubláæðalokun) eða þrota í auganu sem getur verið vegna vökvaleka (æðu- og sjónukvilli).
- er með eða hefur verið með **lifrarvandamál**.
- er með eða hefur verið með **nýrnavandamál**.
- er með eða hefur verið með **meltingarfærasjúkdóm** svo sem sarpbólgu (bólgnir pokar í ristlinum) eða meinvörp í meltingarfærunum.

Áður en barnið byrjar að taka Spexotras, meðan á meðferðinni stendur og eftir að henni lýkur mun læknirinn gera rannsóknir til að koma í veg fyrir fylgikvilla.

Húðskoðun
Meðferðin getur valdið húðkrabbameini. Yfirleitt haldast þessar húðbreytingar staðbundnar og er hægt að fjarlægja þær með skurðaðgerð og halda meðferðinni áfram án hlés. Læknirinn skoðar hugsanlega húð barnsins áður en það byrjar að nota lyfið og reglulega meðan á meðferðinni stendur.

Skoðaðu húð barnsins mánaðarlega meðan á meðferðinni stendur og í 6 mánuði eftir að það hættir að taka lyfið. **Láttu lækninn vita** eins fljótt og hægt er ef fram koma breytingar á húð barnsins eins og nýjar vörtur, sár á húð eða rauðleitur hnútur sem blæðir úr eða grær ekki, eða breytingar á stærð eða lit fæðingarbletts.

Æxlislýsuheilkenni
Ef barnið finnur fyrir eftirtöldum einkennum skaltu strax **láta lækninn vita** því þetta getur verið lífshættulegt ástand: Ógleði, mæði, óreglulegur hjartsáttur, vöðvakrampar, flog, skýjað þvag, minnkað þvagmagn og þreyta. Þetta getur verið af völdum hóps fylgikvilla sem tengjast efnaskiptum og geta komið fram meðan á krabbameinsmeðferð stendur og er vegna niðurbrots æxlisfruma (æxlislýsuheilkenni) sem getur leitt til breytinga á nýrnastarfsemi (sjá einnig kafla 4).

Börn yngri en 1 árs
Notkun Spexotras samhliða dabrafenib dreifitöflum hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 1 árs. Þess vegna er ekki mælt með Spexotras fyrir þennan aldurshóp.

Sjúklingar eldri en 18 ára
Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um meðferð sjúklinga eldri en 18 ára með tróðæxli og því skal læknirinn leggja mat á hvort halda skuli meðferð áfram fram á fullorðinsár.

Notkun annarra lyfja samhliða Spexotras
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem barnið notar, hefur nýlega notað eða kynni að nota áður en meðferð hefst. Þetta á einnig við um blóðþynningarlyf eða önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Meðganga
- Við meðgöngu eða grun um þungun hjá barninu skal leita ráða hjá lækninum eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er notað. Spexotras getur skaðað ófætt barnið.
- Láttu lækninn strax vita ef barnið verður þungað á meðan það notar lyfið.

Brjóstagjöf
Ekki er vitað hvort Spexotras berst í brjóstamjólk. Þú verður að láta lækninn vita ef barnið er með barn á brjósti eða ráðgerir að hafa barn á brjósti. Þú, barnið og læknirinn ákveðið í sameiningu hvort það tekur Spexotras eða verður með barn á brjósti.

Frjósemi
Spexotras getur skert frjósemi hjá bæði körlum og konum.

Notkun Spexotras ásamt dabrafenib dreifitöflum: Dabrafenib getur dregið úr fjölda sæðisfrumna og ekki er víst að hann verði aftur eðlilegur eftir að meðferð með dabrafenibi er hætt.

Áður en meðferð með dabrafenib dreifitöflum hefst skaltu ræða við lækninn um möguleika til að auka líkur á að barnið geti eignast börn í framtíðinni.

Getnaðarvarnir
- Ef barnið getur orðið þungað þarf það að nota örugga getnaðarvörn meðan það tekur Spexotras og í a.m.k. 16 vikur eftir að töku þess er hætt.
- Getnaðarvarnir sem innihalda hormóna (svo sem pillur, sprautur og plástrar) virka hugsanlega ekki jafn vel meðan á töku Spexotras stendur samhliða dabrafenib dreifitöflum. Nota skal aðra örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan þessi lyf eru tekin samhliða. Leitaðu ráða hjá lækninum eða hjúkrunarfræðingnum.

Akstur og notkun véla
Spexotras getur haft aukaverkanir sem geta haft áhrif á hæfni barnsins til aksturs, hjólreiða/rafskútunotkunar og notkunar véla eða athafna sem krefjast árvekni. Ef barnið fær sjóntruflanir, finnur fyrir þreytu eða máttleysi eða er þróttlaust, skal það forðast slíkar athafnir.

Þessum áhrifum er lýst í kafla 4. Lesið allar upplýsingar í fylgiseðlinum til að fá nauðsynlegar leiðbeiningar.

Ræðið við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef eitthvað er óljóst. Sjúkdómurinn, einkenni og aðstæður við meðferð geta einnig haft áhrif á hæfni til þátttöku í slíkum athöfnum.

Spexotras inniheldur sýklódextrín
Lyfið inniheldur 100 mg af sýklódextríni í hverjum ml af Spexotras mixtúru, lausn.

Spexotras inniheldur metýl parahýdroxýbensóat
Getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

Spexotras inniheldur natríum
Lyfið inniheldur 1,98 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum ml af Spexotras mixtúru, lausn. Þetta jafngildir 4% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna við stærsta ráðlagða skammt af trametinibi.

Spexotras inniheldur kalíum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum hámarksskammti á sólarhring, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

3. Hvernig gefa á Spexotras

Gefið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hve mikið á að gefa
Læknirinn ákveður réttan skammt af Spexotras byggt á líkamsþyngd barnsins.

Læknirinn getur ákveðið að gefa eigi barninu minni skammt ef það fær aukaverkanir.

Hvernig gefa á lyfið
Lesa skal notkunarleiðbeiningar í lok fylgiseðilsins til að fá upplýsingar um gjöf mixtúru, lausnar. Lyfjafræðingurinn sér um að blanda mixtúruna, lausnina.

- Gefðu **Spexotras einu sinni á dag**. Ef Spexotras er gefið á sama tíma á hverjum degi er auðveldara að muna eftir að gefa lyfið. Spexotras á að gefa **annaðhvort** með morgunskammtinum **eða** með kvöldskammtinum af dabrafenib dreifitöflum. Um það bil 12 klst. eiga að líða á milli dabrafenib skammtanna.
- Gefðu Spexotras á fastandi maga, a.m.k. einni klst. fyrir eða tveimur klst. eftir máltíð, þ.e.:
  - barnið verður að bíða í **a.m.k. 1 klst.** eftir að það tekur Spexotras áður en það borðar.
  - barnið verður að bíða í **a.m.k. 2 klst.** frá því að það borðar áður en það tekur Spexotras.
  - ef á þarf að halda má gefa brjóstamjólk og/eða þurrmjólk eftir þörfum.

Ef gefinn er stærri skammtur af Spexotras en mælt er fyrir um
Ef of mikið er gefið af Spexotras **skal leita ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.** Sýnið þeim umbúðirnar utan af Spexotras og þennan fylgiseðil ef unnt er.

Ef gleymist að gefa Spexotras
Ef minna en 12 klst. eru síðan það gleymdist að gefa skammtinn, skalt þú gefa hann um leið og þú manst eftir því.
Ef 12 klst. eða meira eru síðan það gleymdist að gefa skammtinn, skalt þú sleppa þeim skammti. Gefðu þann næsta á venjulegum tíma og síðan skal halda áfram að gefa Spexotras á sömu tímum og venjulega.
Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef barnið kastar upp eftir töku Spexotras
Ef barnið kastar upp eftir töku Spexotras skaltu ekki gefa annan skammt fyrr en komið er að næsta skammti.

Ef hætt er að gefa Spexotras
Gefið Spexotras eins lengi og læknirinn ráðleggur. Ekki hætta nema samkvæmt ráðleggingum frá lækninum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu gjöf lyfsins og leitaðu tafarlaust til læknis ef vart verður við eitthvert eftirfarandi einkenna hjá barninu:
- ef hóstað er upp blóði, blóð er í þvagi, ef kastað er upp blóði eða einhverju sem líkist kaffikorgi, rauðar eða svartar tjörukenndar hægðir. Þetta geta verið merki um blæðingu.
- hiti (38°C eða hærri).
- verkur fyrir brjósti eða mæði, stundum ásamt hita eða hósta. Þetta geta verið merki um millivefslungnabólgu eða bólgu í lungum (millivefslungnasjúkdómur).
- þokusýn, sjóntap eða aðrar breytingar á sjón. Þetta geta verið merki um sjónulos.
- augnroði, augnverkur, aukið ljósnæmi. Þetta geta verið merki um æðahjúpsbólgu.
- óútskýrðir vöðvaverkir, vöðvakrampar eða vöðvaslappleiki, dökkt þvag. Þetta geta verið merki um rákvöðvalýsu.
- miklir kviðverkir. Þetta geta verið merki um brisbólgu.
- hiti, bólgnir eitlar, mar eða húðútbrot samtímis. Þetta geta verið merki um sjúkdóm þar sem ónæmiskerfið framleiðir of mikið magn af frumum sem berjast gegn sýkingum, sem getur valdið ýmsum einkennum (eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti).

- ógleði, mæði, óreglulegur hjartsláttur, vöðvakrampar, flog, skýjað þvag, minnkað þvagmagn og þreyta. Þetta geta verið merki um ástand sem er afleiðing hraðs niðurbrots æxlisfruma og getur verið banvænt hjá sumum einstaklingum (æxlislýsuheilkenni).
- rauðleitir flekkir á bol sem eru hringlaga eða eins og skotskífur, með eða án blöðru í miðjunni, húðflögnun, sár í/á munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Þetta geta verið merki um alvarleg húðútbrot sem geta verið lífshættuleg og áður en þau koma fram geta hiti og inflúensulík einkenni komið fram (Stevens-Johnson heilkenni), útbreidd útbrot, hiti og stækkaðir eitlar (DRESS-heilkenni).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Mjög algengar *(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)*
- Höfuðverkur
- Sundl
- Hósti
- Niðurgangur, ógleði, uppköst, hægðatregða, magaverkir
- Húðkvillar, svo sem útbrot, útbrot sem líkjast þrymlabólum, þurrkur eða kláði í húð, húðroði
- Vöxtur sem líkist vörtum (totuæxli í húð)
- Sýking í naglbeði
- Verkir í handleggjum, fótleggjum eða liðum
- Skert orka, þróttleysi eða þreyta
- Þyngdaraukning
- Sýking í efri hluta öndunarvegar ásamt einkennum á borð við hálsbólgu og stíflað nef (nefkoksbólga)
- Hækkun lifrarensíma samkvæmt blóðrannsóknum
- Fækkun hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð)
- Fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi)

Algengar *(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)*
- Tíð þvaglát ásamt verkjum eða sviða (þvagfærasýking)
- Áhrif á húð á borð við sýkingu í húð (húðbeðsbólga), bólgu í hársekkjum húðar, bólgu og flögnun í húð (útbreidd flagningshúðbólga), þykknun ytra lags húðarinnar (siggmein)
- Minnkuð matarlyst
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Mæði
- Særindi í munni eða munnangur, bólga í slímhúð
- Bólga í fitulaginu undir húðinni (spikfellsbólga)
- Óvenjulegur hármissir eða þynning hárs
- Roði og verkir í höndum og fótum (handa- og fótaheilkenni)
- Vöðvakrampi
- Kuldahrollur
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- Vökvaskortur
- Sjónkvillar á borð við þokusýn
- Lækkuð hjartsláttartíðni (hægtaktur)
- Þreyta, óþægindi fyrir brjósti, vægur svimi, hjartsláttarónot (minnkað útfallsbrot)
- Þroti í vef (bjúgur)
- Vöðvaverkir
- Þreyta, kuldahrollur, hálsbólga, verkir í liðum eða vöðvum (inflúensulík veikindi)
- Óeðlilegar niðurstöður prófa tengdar kreatínkínasa sem er ensím sem er að mestu að finna í hjarta, heila og beinagrindarvöðvum
- Hækkaður blóðsykur
- Lág natríum- eða fosfatgildi í blóðinu
- Fækkun blóðflagna í blóðinu (frumur sem auðvelda blóðstorknun)

- Aukið næmi húðar fyrir sól

Sjaldgæfar *(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)*
- Óreglulegur hjartsláttur (gáttasleglarof)
- Bólga í þörmum (ristilbólga)
- Sprungur í húð
- Nætursviti
- Óeðlilega mikil svitamyndun
- Upphleyptir, sárir, rauðir til dökkrauðir eða fjólubláir húðblettir eða sár sem koma aðallega fram á hand- og fótleggjum, í andliti og á hálsi, ásamt hita (einkenni bráðs daufkyrningahúðkvilla)

Auk ofangreindra aukaverkana hefur eingöngu verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum hjá fullorðnum sjúklingum en þær kunna einnig að koma fyrir hjá börnum:
- taugavandamál sem getur valdið verkjum, tilfinningarleysi eða stingjum í höndum og fótum og/eða vöðvaslappleika (útlægur taugakvilli)
- munnþurrkur
- nýrnabilun
- góðkynja æxli í húð (húðsepi)
- bólgusjúkdómur sem kemur að mestu fram í húð, lungum, augum og eitlum (sarklíki)
- bólga í nýrum
- gat í maga eða þörmum
- hjartavöðvabólga sem getur valdið mæði, hita, hjartsláttarónotum og verkjum fyrir brjósti

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Spexotras

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Fyrir blöndun: Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Eftir blöndun: Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa. Fargið ónotaðri mixtúru 35 sólarhringum eftir blöndun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Spexotras inniheldur
- Virka innihaldsefnið er trametinib. Eitt glas inniheldur trametinibtvímetýlsúlfoxíð sem jafngildir 4,7 mg af trametinibi. Hver ml af blandaðri mixtúru inniheldur 0,05 mg af trametinibi.
- Önnur innihaldsefni eru: súlfóbútýlbetadex natríum (sjá kafla 2), súkralósi (E 955), sítrónusýrueinhýdrat (E 330), tvínatríumfosfat (E 339) (sjá kafla 2), kalíumsorbat (E 202) (sjá kafla 2), metýl parahýdroxýbensóat (E 218) (sjá kafla 2) og jarðarberjabragð.

Lýsing á útliti Spexotras og pakkningastærðir
Spexotras 0,05 mg/ml mixtúruduft, lausn er hvítt eða nánast hvítt duft.

Spexotras er í 180 ml glasi úr brúnleitu gleri, með skrúfloki með barnalæsingu, sem inniheldur 12 g af dufti. Hver askja inniheldur eitt glas, millistykki sem þrýst er í glasið og eina margnota 20 ml munngjafarsprautu merkta með 0,5 ml kvörðun.

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar lyfjafræðingum:

Leiðbeiningar fyrir blöndun (eingöngu fyrir lyfjafræðing):

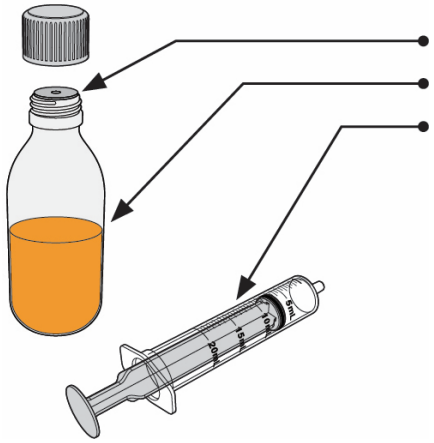
1. Þvoðu og þurrkaðu hendur.
2. Skoðaðu fyrningardagsetningu duftsins á glasinu.
3. Sláðu létt í glasið til að losa um duftið.
4. Taktu lokið af og bættu 90 ml af eimuðu eða hreinsuðu vatni við duftið í glasinu.
5. Festu lokið á og hvolfdu glasinu með endurteknum hætti í allt að 5 mínútur, þar til duftið hefur leyst fyllilega upp. Einnig má hrista það varlega.
6. Taktu millistykkið fyrir glasið af munngjafarsprautunni. Fjarlægðu lokið af glasinu og settu millistykkið fyrir glasið inn í stútinn á glasinu. Þrýstu millistykkinu fyrir glasið kröftuglega alla leið. Millistykkið fyrir glasið á að vera alveg inni í stútnum á glasinu.
7. Skráðu dagsetninguna þegar lyfið var blandað á öskjuna. Mixtúran fyrnist 35 sólarhringum eftir blöndun.
8. Láttu þann sem á að fá lyfið vita hvaða skammt á að nota og hvaða dag mixtúran var blönduð.

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Þú skalt biðja heilbrigðisstarfsmann eða lyfjafræðing að sýna þér hvernig nota á Spexotras á réttan hátt. Notaðu Spexotras alltaf nákvæmlega eins og heilbrigðisstarfsmaður eða lyfjafræðingur gefur fyrirmæli um.

Ef spurningar vakna um notkun Spexotras skaltu ræða við heilbrigðisstarfsmanninn eða lyfjafræðinginn.

KAFLI A LYFJAGJÖF MEÐ MUNNGJAFARSPRAUTU

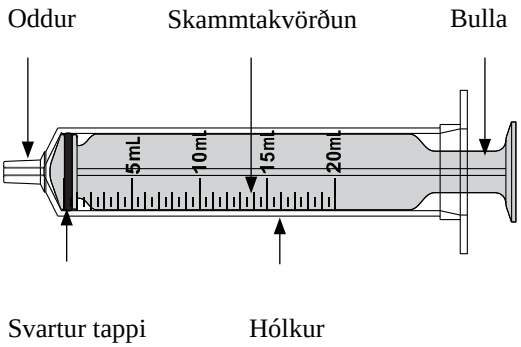


Til að gefa Spexotras þarftu á eftirfarandi að halda:
Millistykki fyrir glas (er þegar í stútnum á glasinu)
Mixtúra í glasi
Munngjafarsprauta

Ef Spexotras mixtúran hellist niður eða kemst í snertingu við húð eða augu skal fylgja upplýsingum í kaflanum „ÞRIF EF LYFIÐ HELLIST NIÐUR“.

Þvoðu og þurrkaðu hendurnar áður en þú gefur Spexotras.

Hlutar margnota munngjafarsprautu:

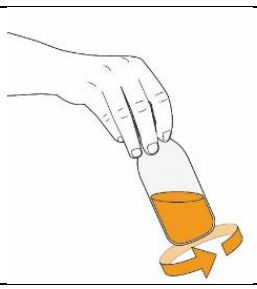
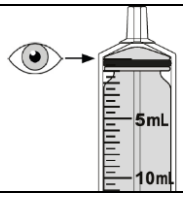
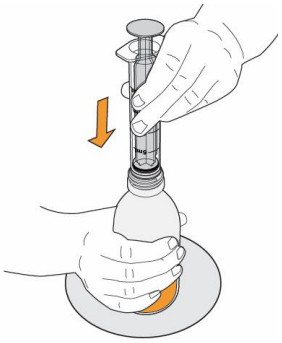


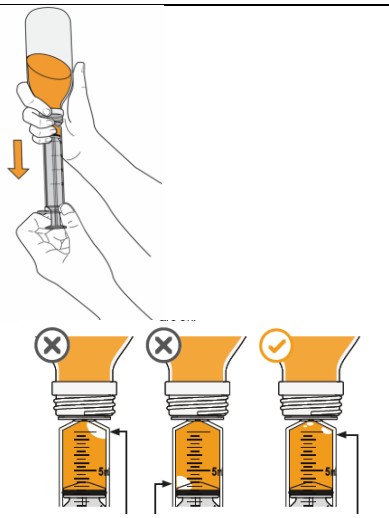
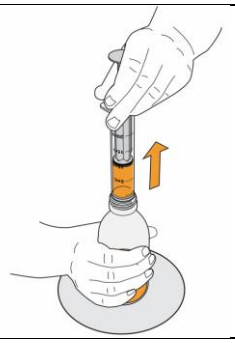
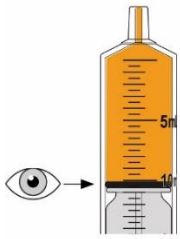
1

Skoðaðu dagsetninguna þegar mixtúran var blönduð á öskjunni.

Ekki gefa Spexotras ef meira en 35 sólarhringar hafa liðið síðan mixtúran var blönduð.

Athugið: Fyrningardagsetningin sem er prentuð hægra megin á miðanum á glasinu á **EKKI** við um mixtúruna. Þessi prentaða fyrningardagsetning á aðeins við um duftið áður en lyfjafræðingur blandar mixtúruna úr því.

2 Þyrlaðu glasinu varlega í 30 sekúndur til að blanda mixtúruna. Ef froða myndast skaltu láta glasið standa þar til froðan hverfur.	
3 Taktu lokið með barnalæsingunni af með því að þrýsta lokinu niður og snúa því rangsælis.	
4 Athugaðu hvort millistykkið fyrir glasið er þegar í stútnum á glasinu. Ef það er ekki til staðar skaltu hafa samband við lyfjafræðing.	
5 Þrýstu bullunni eins langt og hún kemst inn í munngjafarsprautuna til að tæma loftið úr henni.	
6 Settu glasið á slétt yfirborð og haltu því í uppréttri stöðu. Settu oddinn á munngjafarsprautunni inn í opið á millistykkinu fyrir glasið. Gakktu úr skugga um að munngjafarsprautan sé tryggilega fest. **MIKILVÆGT:** Bullan getur hreyfst sjálfkrafa af völdum loftþrýstings þegar skammturinn er mældur í skrefi 7. Haltu í bulluna til að koma í veg fyrir að hún hreyfist.	

7 Snúðu glasinu varlega á hvolf og togaðu út bulluna til að mæla skammtinn. Oddurinn á að vísa upp og **efsti hlutinn** á svarta tappanum þarf að nema við ávísaðan skammt. Ef vart verður við stórar loftbólur í sprautunni, eins og sjá má á myndunum, skaltu þrýsta lyfinu aftur í glasið og draga skammtinn upp aftur. Haltu þessu áfram þar til engar stórar loftbólur sjást. Litlar loftbólur eru í lagi.	
8 Haltu bullunni áfram á sínum stað, snúðu glasinu aftur við og settu það á slétt yfirborð. Togaðu munngjafarsprautuna beint upp til að fjarlægja hana af glasinu.	
9 Gakktu úr skugga um að **efsti hlutinn** á svarta tappanum nemi við ávísaðan skammt. Ef ekki skaltu endurtaka skref 6 til 8. Ef lyfið er gefið með munngjafarsprautu skaltu fara yfir í skref 10. Ef lyfið er gefið með magaslöngu skaltu fara yfir í „KAFLA B“.	
10 Settu endann á munngjafarsprautunni inn í munninn þannig að oddurinn snerti aðra kinnina að innanverðu. Þrýstu bullunni hægt alla leið niður til að gefa fullan skammt. **VARNAÐARORÐ:** Ef Spexotras er gefið beint í hálsinn eða ef bullunni er þrýst of hratt inn getur það valdið köfnun.	

11 Gakktu úr skugga um að ekkert sé eftir af Spexotras í munngjafarsprautunni. Ef einhver mixtúra er eftir í munngjafarsprautunni skaltu gefa hana. **Athugið:** Ef skammturinn er stærri en magnið sem munngjafarsprautan rúmar skal endurtaka gjöfina þar til heildarrúmmálið hefur verið gefið.	
12 Settu lokið aftur á glasið og snúðu réttsælis til að loka því. Gakktu úr skugga um að lokið sé tryggilega fest á glasið. **Ekki** fjarlægja millistykkið fyrir glasið.	
13 Þrífðu munngjafarsprautuna samkvæmt leiðbeiningunum í „KAFLA C“ og geymdu svo mixtúruna og munngjafarsprautuna samkvæmt leiðbeiningum í kaflanum „GEYMSLA“.	

KAFLI B LYFJAGJÖF MEÐ MAGASLÖNGU
Farðu **eingöngu** eftir upplýsingunum í þessum kafla ef gefa á Spexotras með magaslöngu. Ef um er að ræða gjöf með magaslöngu skaltu lesa eftirfarandi upplýsingar og fara svo yfir í skref 1. • Mixtúran hentar til gjafar um magaslöngu. • Notaðu magaslöngu um nef eða magaslöngu sem er að **lágmarki** Fr 4 að stærð. • Notaðu alltaf 20 ml munngjafarsprautuna sem fylgir pakkningunni til að gefa Spexotras. • Hugsanlega þarf að nota ENFIT millistykki (fylgir ekki í pakkningunni) til að tengja 20 ml munngjafarsprautuna við magaslönguna.
1 Skolaðu magaslönguna í samræmi við leiðbeiningar framleiðanda rétt áður en Spexotras er gefið.
2 Fylgdu skrefum 1 til 9 í „KAFLA A“ og farðu svo yfir í skref 3 í þessum kafla.
3 Tengdu 20 ml munngjafarsprautuna með Spexotras við magaslönguna. Þú gætir þurft ENFIT millistykki til að tengja munngjafarsprautuna við magaslönguna.

4 Beittu stöðugum þrýstingi til að dæla mixtúrunni inn í magaslönguna.
5 Gakktu úr skugga um að ekkert sé eftir af Spexotras í munngjafarsprautunni. Ef einhver mixtúra er eftir í munngjafarsprautunni skaltu gefa hana.
6 Skolaðu magaslönguna aftur í samræmi við leiðbeiningar framleiðanda.
7 Sjá upplýsingar um þrif í „KAFLA C“.

KAFLI C ÞRIF
Til að koma í veg fyrir að Spexotras komist í snertingu við önnur eldhúsáhöld skal aldrei þrífa munngjafarsprautuna samtímis öðrum eldhúsáhöldum. Þrif munngjafarsprautu: 1. Fylltu glas með volgu sápuvatni. 2. Settu munngjafarsprautuna í glasið með volga sápuvatninu. 3. Dragðu vatnið upp í munngjafarsprautuna og tæmdu hana aftur 4 til 5 sinnum. 4. Taktu bulluna úr hólknum. 5. Skolaðu glasið, bulluna og hólkinn með volgu kranavatni. 6. Leyfðu bullunni og hólknum að þorna á þurru yfirborði fyrir næstu notkun.

ÞRIF EF LYFIÐ HELLIST NIÐUR
Ef Spexotras berst á húð skaltu skola svæðið vel með sápu og vatni. Ef Spexotras berst í augu skaltu skola augun með vatni. Fylgdu þessum skrefum ef Spexotras lausnin hellist niður: 1. Settu upp plasthanska. 2. Þurrkaðu lausnina alveg upp með ídrægu efni, svo sem pappírsþurrkum. 3. Settu ídræga efnið í plastpoka sem hægt er að innsigla. 4. Þurrkaðu öll svæði sem lausnin barst á með sprittþurrku. 5. Settu hanskana og þurrkurnar í sama plastpokann og innsiglaðu hann. 6. Spurðu lyfjafræðing hvernig best sé að fleygja plastpokanum. 7. Þvoðu hendurnar vel með sápu og vatni.

GEYMSLA
Geymið Spexotras mixtúruna og munngjafarsprautuna þar sem börn hvorki ná til né sjá. Geymið mixtúruna í uppréttri stöðu í meðfylgjandi öskju og með lokið tryggilega fest. Geymið við lægri hita en 25°C. **Má ekki** frjósa. Geymið munngjafarsprautuna í meðfylgjandi öskju ásamt Spexotras mixtúrunni.