I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spexotras 0,05 mg/ml milteliai geriamajam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename buteliuke yra trametinibo dimetilsulfoksido kiekis, kuris atitinka 4,7 mg trametinibo (*trametinibum*).

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 0,05 mg trametinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 100 mg sulfobutilbetadekso natrio druskos, 0,8 mg metilo parahidroksibenzoato ir 1,98 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajam tirpalui.

Balti ar beveik balti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Mažo laipsnio glioma

Spexotras deriniu su dabrafenibu skirtas gydyti 1 metų ir vyresnius vaikų populiacijos pacientus, kuriems nustatyta mažo laipsnio glioma (MLG) su BRAF V600E mutacija ir kuriems reikia sisteminio poveikio gydymo.

Didelio laipsnio glioma

Spexotras deriniu su dabrafenibu skirtas gydyti 1 metų ir vyresnius vaikų populiacijos pacientus, kuriems nustatyta didelio laipsnio glioma (DLG) su BRAF V600E mutacija ir kuriems anksčiau buvo bent kartą skirta radioterapija ir (arba) chemoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Spexotras turi pradėti ir prižiūrėti kvalifikuotas gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties.

Prieš vartojant Spexotras, pacientui patvirtintais tyrimais turi būti įrodyta BRAF V600E mutacija, nustatyta *CE* ženklu pažymėtu diagnostikos *in vitro* (angl. *in vitro diagnostic, IVD*) medicinos prietaisu, atitinkančiu pagal paskirtį. Jei *CE* ženklu pažymėto *IVD* nėra, BRAF V600E įrodymas turi būti nustatytas alternatyviu būdu, naudojant patvirtintą testą.

Spexotras vartojamas deriniu su dabrafenibo disperguojamomis tabletėmis. Informaciją apie dabrafenibo disperguojamųjų tablečių dozavimą žr. preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Dozavimas

Rekomenduojama kartą per parą vartojama Spexotras dozė nustatoma pagal kūno svorį (1 lentelė).

1 lentelė. Dozavimo schema pagal kūno svorį

Kūno svoris*	Rekomenduojama dozė	
	Geriamojo tirpalo tūris (ml), vartojamas kartą per parą	**atitinkantis trametinibo dozę mg**
8 kg	6 ml	0,30 mg
9–10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12–13 kg	9 ml	0,45 mg
14–17 kg	11 ml	0,55 mg
18–21 kg	14 ml	0,70 mg
22–25 kg	17 ml	0,85 mg
26–29 kg	18 ml	0,90 mg
30–33 kg	20 ml	1 mg
34–37 kg	23 ml	1,15 mg
38–41 kg	25 ml	1,25 mg
42–45 kg	28 ml	1,40 mg
46–50 kg	32 ml	1,60 mg
≥ 51 kg	40 ml	2 mg

* Prireikus kūno svorį reikia suapvalinti iki artimiausios kg reikšmės.
Rekomenduojama dozė pacientams, kurių kūno svoris mažesnis nei 8 kg, nenustatyta.
Žiūrėkite dabrafenibo disperguojamųjų tablečių PCS poskyrius „Dozavimas“ ir „Vartojimo metodas“, kuriuose nurodytos dabrafenibo dozavimo instrukcijos, kai jo skiriama deriniu su Spexotras.

Gydymo trukmė
Gydymą Spexotras reikia tęsti iki ligos progresavimo arba iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą vyresniems kaip 18 metų glioma sergantiems pacientams yra nedaug, todėl prieš tęsiant gydymą suaugusiojo amžiaus sulaukusiems pacientams gydytojas kiekvienam pacientui turi įvertinti galimą naudą ir riziką.

Praleistos ar pavėluotos dozės
Praleidus Spexotras dozės vartojimą, ją reikia suvartoti tik tuomet, jeigu iki kitos įprastinės dozės vartojimo liko ne mažiau kaip 12 valandų. Jeigu po Spexotras pavartojimo pasireiškia vėmimas, papildomos dozės vartoti negalima; kitą dozę reikia vartoti įprastu laiku.

Dozės keitimas
Gydant nepageidaujamas reakcijas, gali prireikti sumažinti dozę, pertraukti gydymą arba visam laikui nutraukti gydymą (žr. 2 ir 3 lenteles).

Jei pasireiškia su gydymu susijęs toksinis poveikis, būtina vienu metu mažinti trametinibo ir dabrafenibo dozes arba sustabdyti ar visam laikui nutraukti gydymą jais. Toliau nurodytos išimtys, kai reikia keisti tik vieno iš dviejų vaistinių preparatų dozę, pasireiškus uveitui, ne odos vėžiui su RAS mutacija (toks poveikis visų pirma būna susijęs su dabrafenibu), kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimui, tinklainės venų okliuzijai (TVO), tinklainės pigmento epitelio atšokai (TPEA) ir intersticinei plaučių ligai (IPL)/pneumonitui (toks poveikis visų pirma būna susijęs su trametinibu).

Dozę keisti arba gydymą pertraukti nerekomenduojama, kai pasireiškia nepageidaujamų reakcijų, susijusių su piktybinėmis odos ligomis (išsami informacija pateikiama dabrafenibo disperguojamųjų tablečių PCS).

2 lentelė. Dozės keitimo planas, atsižvelgiant į bet kurių nepageidaujamų reakcijų sunkumo laipsnį (išskyrus karščiavimą)

Sunkumo laipsnis (*CTCAE*)*	**Rekomenduojamas trametinibo dozės keitimas**
1–ojo arba 2–ojo laipsnio (toleruojamas)	Tęsti gydymą ir stebėti pagal klinikines indikacijas.
2–ojo laipsnio (netoleruojamas) arba 3–ojo laipsnio	Pertraukti gydymą, kol toksinis poveikis taps 0 – 1–ojo laipsnio ir, atnaujinant gydymą, dozę sumažinti vienu dydžiu. Rekomendacijos dėl dozės dydžių pateikiamos 3 lentelėje.
4–ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti arba pertraukti gydymą, kol toksinis poveikis taps 0 – 1–ojo laipsnio ir, atnaujinant gydymą, dozę sumažinti vienu dydžiu. Rekomendacijos dėl dozės dydžių pateikiamos 3 lentelėje.
* Klinikinių nepageidaujamų reakcijų intensyvumas laipsniuojamas pagal Nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminologijos kriterijus (angl. *the Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*)	

Rekomenduojamas dozės sumažinimas iki maždaug 75 % rekomenduojamos dozės (pirmasis dozės mažinimo dydis) ir iki maždaug 50 % rekomenduojamos dozės (antrasis dozės mažinimo dydis) nurodyti 3 lentelėje.

3 lentelė. Rekomenduojamas dozės dydžio sumažinimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Kūno svoris	**Rekomenduojama dozė**	**Sumažinta dozė**	
	ml tirpalo (mg trametinibo) (kartą per parą)	**Dozė po pirmojo sumažinimo (kartą per parą)**	**Dozė po antrojo sumažinimo (kartą per parą)**
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9–10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12–13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14–17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18–21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22–25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26–29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30–33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34–37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38–41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42–45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46–50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥ 51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Nerekomenduojama Spexotras dozės koreguoti iki mažesnės kaip 50 % rekomenduojamos dozės.			

Veiksmingai suvaldžius pacientui pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas, dozę vėl galima apgalvotai didinti tokiu pat būdu, kuris buvo naudotas dozę mažinant. Negalima vartoti didesnės nei 1 lentelėje nurodytos rekomenduojamos trametinibo dozės.

Dozės keitimas, pasireiškus atrinktoms nepageidaujamoms reakcijoms

Karščiavimas

Jei paciento kūno temperatūra tampa ≥ 38 °C, gydymą trametinibu ir dabrafenibu būtina nutraukti. Ligos recidyvo atveju, gydymą taip pat galima nutraukti, pasireiškus pirmiesiems karščiavimo simptomams. Reikia pradėti gydymą antipiretikais, pavyzdžiui, ibuprofenu arba acetaminofenu (paracetamoliu). Geriamųjų kortikosteroidų vartojimas svarstytinas tais atvejais, kai antipiretikai yra neveiksmingi. Reikia įvertinti, ar pacientui nėra infekcinės ligos požymių ir simptomų ir, jei reikia, gydyti laikantis vietinės praktikos (žr. 4.4 skyrių). Gydymą reikia atnaujinti, jei pacientui simptomai

nepasikartojo bent 24 valandas arba (1) tokia pačia doze ar (2) sumažinus vienu dozės lygmeniu, jei karščiavimas buvo pasikartojantis ir (arba) lydimas kitų sunkių simptomų, įskaitant dehidraciją, hipotenziją ar inkstų nepakankamumą.

Dozės keitimo išimtys (kai mažinama tik vieno iš dviejų vaistinių preparatų dozė) atrinktoms nepageidaujamoms reakcijoms
Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimas ar kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas
Trametinibo vartojimą reikia pertraukti pacientams, kuriems besimptomis, absoliutus KSIF sumažėja > 10 %, palyginti su pradiniu, ir išstūmimo frakcija yra mažesnė už įstaigos mažiausiąją normos ribą (MNR) (žr. 4.4 skyrių). Dabrafenibo dozės keisti nereikia, jei jo vartojama deriniu su trametinibu. Sunormalėjus KSIF, gydymą trametinibu galima atnaujinti, bet dozę reikia sumažinti vienu dozės lygmeniu, atidžiai stebint (žr. 4.4 skyrių).

Trametinibo vartojimą reikia nutraukti visam laikui, jeigu pasireiškia 3 arba 4 laipsnio kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas arba kliniškai reikšmingas KSIF sumažėjimas, kuris nesunormalėja per 4 savaites (žr. 4.4 skyrių).

Tinklainės venų okliuzija (TVO) ir tinklainės pigmentinio epitelio atšoka (TPEA)
Jeigu pacientai kuriuo nors gydymo laikotarpiu praneša apie naujus regėjimo sutrikimus, pavyzdžiui, apie pasireiškusius centrinio matymo sumažėjimą, neaiškų matymą arba apakimą vartojant trametinibo ir dabrafenibo derinio, rekomenduojama nedelsiant atlikti oftalmologinį tyrimą. Pacientams, kuriems diagnozuojama TVO, reikia visam laikui nutraukti gydymą trametinibu. Jeigu diagnozuojama TPEA, reikia keisti trametinibo dozę pagal toliau esančioje 4 lentelėje pateiktą planą (žr. 4.4 skyrių). Patvirtintų TVO ir TPEA atvejų metu dabrafenibo dozės keisti nereikia, jei jo vartojama deriniu su trametinibu.

4 lentelė. Trametinibo dozės keitimo rekomendacijos TPEA atveju

1–ojo laipsnio TPEA	Tęsti gydymą ir kiekvieną mėnesį įvertinti tinklainę, kol būklė pagerėja. Jeigu TPEA blogėja, laikytis toliau pateiktų instrukcijų ir susilaikyti nuo trametinibo vartojimo ne ilgiau kaip 3 savaites.
2–ojo arba 3–ojo laipsnio TPEA	Susilaikyti nuo trametinibo vartojimo ne ilgiau kaip 3 savaites.
2–ojo arba 3–ojo laipsnio TPEA, kuri per 3 savaites palengvėja iki 0 arba 1–ojo laipsnio	Atnaujinti trametinibo vartojimą, skiriant mažesnę dozę (žr. 3 lentelę), arba nutraukti trametinibo vartojimą pacientams, kurie vartojo mažiausio dydžio dozę.
2–ojo arba 3–ojo laipsnio TPEA, kuri per 3 savaites nepalengvėja bent iki 1–ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą trametinibu.

Intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas
Pacientams įtariant IPL arba pneumonitą, įskaitant pacientus, kuriems atsirado naujų arba progresuojančių plaučių sutrikimo simptomų ir tyrimų duomenų, įskaitant kosulį, dusulį, hipoksiją, skystį pleuros ertmėje arba infiltratus, laukiančius klinikinio ištyrimo, trametinibo vartojimą būtina laikinai nutraukti. Reikia visam laikui nutraukti gydymą trametinibu pacientams, kuriems yra diagnozuota su gydymu susijusi IPL arba pneumonitas. Pasireiškus IPL ar pneumonitui, dabrafenibo dozės keisti nereikia, jei jo vartojama deriniu su trametinibu.

Uveitas
Jei pasireiškia uveitas, dozės nereikia keisti tol, kol akies uždegimą galima kontroliuoti taikant gydymą lokalaus poveikio vaistiniais preparatais. Jei uveitas į gydymą oftalmologiniais lokalaus poveikio vaistiniais preparatais nereaguoja, dabrafenibo vartojimas turi būti sustabdytas iki išnyks akies uždegimas ir tada atnaujintas sumažinus dozę vienu dozės lygmeniu. Jei trametinibo vartojama kartu su dabrafenibu, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Ne odos vėžys su RAS mutacija
Prieš tęsiant pacientų, kuriems pasireiškia ne odos vėžys su RAS mutacija, gydymą dabrafenibu, būtina įvertinti riziką ir naudą. Jei trametinibo vartojama deriniu su dabrafenibu, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos
Sutrikusi kepenų funkcija
Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Turimi klinikinės farmakologijos tyrimo duomenys rodo, kad vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas daro ribotą poveikį trametinibo ekspozicijai (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, trametinibo turi būti vartojama atsargiai.

Sutrikusi inkstų funkcija
Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Duomenų apie trametinibo poveikį pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra; todėl galimo poreikio keisti dozę nustatyti negalima (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, trametinibo turi būti vartojama atsargiai.

Vaikų populiacija
Gydymo trametinibo ir dabrafenibo deriniu saugumas ir veiksmingumas naujagimiams ir kūdikiams iki 1 metų neištirti. Duomenų nėra. Tyrimai su gyvūnų jaunikliais parodė trametinibo poveikį, kurio nebuvo stebėta suaugusiems gyvūnams (žr. 5.3 skyrių). Ilgalaikio vartojimo vaikų populiacijos pacientams saugumo duomenų šiuo metu yra nedaug.

Vartojimo metodas

Spexotras yra vartojamas per burną.

Spexotras miltelius, prieš juos išduodamas, geriamajame tirpale turi ištirpinti vaistininkas. Rekomenduojama, kad sveikatos priežiūros specialistas prieš pirmosios dozės vartojimą aptartų su pacientu ar jo globėju, kaip reikėtų vartoti paskirtą geriamojo tirpalo paros dozę.

Spexotras reikia vartoti nevalgius, likus bent vienai valandai iki valgio arba praėjus bent dviem valandoms po valgio (žr. 5.2 skyrių). Jeigu pacientas negali toleruoti alkio būsenos, prireikus jį galima pažindyti ir (arba) duoti kūdikių mišinių.

Spexotras dozę rekomenduojama išgerti panašiu laiku kiekvieną dieną, naudojant tiekiamą daugkartinio vartojimo geriamąjį švirkštą. Kartą per parą vartojamą Spexotras dozę būtina gerti kasdien tuo pačiu metu arba su rytine, arba su vakarine dabrafenibo doze.

Jeigu pacientas negali nuryti tirpalo ir jam yra įvestas nazogastrinis zondas, Spexotras geriamąjį tirpalą galima suleisti per zondą.

Vaistinio preparato ruošimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Spexotras skirtas vartoti deriniu su dabrafenibo disperguojamomis tabletėmis, kadangi yra nedaug duomenų apie monoterapijos trametinibu ir monoterapijos dabrafenibu veiksmingumą sergant BRAF V600 mutacijai teigiama glioma. Prieš gydymo pradžią reikia perskaityti dabrafenibo disperguojamųjų tablečių PCS. Papildomos informacijos apie su gydymu dabrafenibu susijusius įspėjimus ir atsargumo priemones pateikiama dabrafenibo disperguojamųjų tablečių PCS.

BRAF V600E tyrimas

Trametinibo derinio su dabrafenibu vartojimo veiksmingumas ir saugumas pacientams, kurių gliomoje nenustatyta BRAF V600E mutacija, neištirti.

Naujai atsiradęs vėžys

Trametinibo vartojant deriniu su dabrafenibu, gali atsirasti naujas vėžys (odos ir ne odos).

Odos piktybiniai navikai
Trametinibo derinį su dabrafenibu vartojusiems suaugusiems pacientams buvo pastebėta odos piktybinių navikų, pavyzdžiui, odos plokščialąstelinio vėžio (oPLV), įskaitant keratoakantomą, ir naujos pirminės melanomos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama atlikti odos tyrimus prieš pradedant gydymą trametinibu ir kas mėnesį gydymo metu bei tirti dar iki šešių mėnesių po gydymo pabaigos. Stebėjimą reikia tęsti dar 6 mėnesius po trametinibo vartojimo nutraukimo arba kol pradedamas kitoks priešnavikinis gydymas.

Įtartinus odos pažeidimus reikia gydyti dermatologinės ekscizijos būdu, ir dėl jų atsiradimo gydymo keisti nereikia. Pacientams reikia paaiškinti, kad atsiradus naujiems odos pažeidimams, nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Ne odos piktybiniai navikai
Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, dabrafenibas gali didinti ne odos vėžio su RAS mutacija riziką. Žr. dabrafenibo disperguojamųjų tablečių PCS (žr. 4.4 skyrių). Jei atsiranda vėžys su RAS mutacija, kartu su dabrafenibu vartojamo trametinibo dozės keisti nereikia.

Kraujavimas

Suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams, vartojantiems trametinibo derinio su dabrafenibu, buvo nustatyta kraujavimo reiškinių (žr. 4.8 skyrių). Trametinibo derinio su dabrafenibu vartojusiems suaugusiems pacientams pasireiškė didžiųjų kraujavimo reiškinių ir mirtį lėmusių kraujavimo atvejų. Tokių reiškinių pasireiškimo rizika pacientams, kuriems yra mažas trombocitų skaičius ($< 75\,000/mm^3$), nenustatyta, kadangi šie pacientai į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti. Kraujavimo rizika gali padidėti, jei kartu vartojama trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų arba antikoaguliantų. Jeigu pasireiškia kraujavimas, pacientus reikia gydyti pagal klinikines indikacijas.

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimas ar kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas

Buvo pranešta, kad trametinibo ir dabrafenibo derinio vartojimas mažina KSIF tiek suaugusiems, tiek vaikų populiacijos pacientams (žr. 4.8 skyrių). Remiantis su vaikais atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, laikotarpio, po kurio pasireiškė pirmasis KSIF sumažėjimas, mediana buvo apytiksliai vienas mėnuo. Remiantis su suaugusiais pacientais atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, laikotarpio, po kurio pasireiškė pirmasis kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, širdies nepakankamumas ir KSIF sumažėjimas, mediana buvo nuo 2 iki 5 mėnesių.

Trametinibą vartoti reikia atsargiai pacientams, kurių kairiojo skilvelio funkcija yra sutrikusi. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, II, III arba IV klasės širdies nepakankamumas pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją, ūminis koronarinis sindromas per praėjusius 6 mėnesius, kliniškai reikšmingos nekontroliuojamos aritmijos ir nekontroliuojama hipertenzija, buvo pašalinti iš klinikinių tyrimų, todėl vartojimo saugumas šios populiacijos pacientams nežinomas. Reikia įvertinti visų pacientų KSIF prieš pradedant gydymą trametinibu, praėjus vienam mėnesiui nuo gydymo pradžios ir vėliau maždaug kas 3 mėnesius gydymo metu (apie dozės keitimą žr. 4.2 skyriuje).

Gauta retų pranešimų apie miokardito sukeltą ūminę, sunkią kairiojo skilvelio disfunkciją pacientams, vartojusiems trametinibo derinio su dabrafenibu. Nutraukus gydymą, pastebėtas pilnas pasveikimas. Gydytojai turi būti budrūs dėl galimo miokardito pacientams, kuriems atsiranda ar pasunkėja širdies

sutrikimų požymiai ar simptomai.

Karščiavimas

Klinikinių tyrimų su suaugusiais ir vaikų populiacijos pacientais metu skiriant trametinibo, buvo pranešta apie karščiavimą (žr. 4.8 skyrių). Karščiavimo dažnis ir sunkumas padidėjo kombinuotojo gydymo metu (žr. dabrafenibo disperguojamųjų tablečių PCS 4.4 skyrių). Pacientams, trametinibo vartojantiems kartu su dabrafenibu, karščiavimas gali pasireikšti kartu su sunkiu sąstingiu, dehidracija ir hipotenzija, kurie kai kuriais atvejais gali sukelti ūminį inkstų nepakankamumą. Dabrafenibo derinio su trametinibu vartojusiems vaikų populiacijos pacientams laiko iki pirmojo karščiavimo reiškinio pasireikšimo pradžios mediana buvo 1,5 mėnesio.

Jeigu paciento kūno temperatūra yra ≥ 38 ºC, gydymą trametinibo ir dabrafenibo deriniu reikia pertraukti (žr. 5.1 skyrių). Ligos recidyvo atveju, gydymą taip pat galima pertraukti, pasireiškus pirmiesiems karščiavimo simptomams. Reikia pradėti gydymą antipiretikais, pavyzdžiui, ibuprofenu arba acetaminofenu (paracetamoliu). Geriamųjų kortikosteroidų vartojimas apsvarstytinas tais atvejais, kai antipiretikai yra neveiksmingi. Reikia įvertinti, ar pacientui nėra infekcinės ligos požymių ir simptomų. Nustojus karščiuoti, gydymą galima atnaujinti. Jeigu karščiavimas yra susijęs su kitais sunkiais požymiais ar simptomais, nustojus karščiuoti, jeigu tinka pagal klinikinę paciento būklę, gydymą reikia atnaujinti, skiriant vartoti mažesnę dozę (žr. 4.2 skyrių).

Pakitęs kraujospūdis

Klinikinių trametinibo, vartojamo deriniu su dabrafenibu, tyrimų metu pacientams buvo nustatyta tiek hipertenzijos, tiek ir hipotenzijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant skirti gydymą ir gydymo metu pacientams reikia matuoti kraujospūdį, o pasireiškusią hipertenziją prireikus reikia kontroliuoti įprastiniais gydymo metodais.

Intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas

III fazės tyrimo su suaugusiais pacientais duomenimis, 2,4 % (5 iš 211) trametinibo monoterapija gydytų pacientų pasireiškė IPL arba pneumonitas. Visiems penkiems pacientams prireikė gydymo ligoninėje. Laikotarpio, po kurio pasireiškė pirmieji IPL arba pneumonito reiškiniai, mediana truko 160 parų (kitimo sritis nuo 60 iki 172 parų). Dviejų tyrimų su suaugusiais pacientais, kuriems buvo skiriamas gydymas trametinibu deriniu su dabrafenibu, metu 1 % pacientų pasireiškė pneumonitas ar IPL (žr. 4.8 skyrių).

Reikia susilaikyti nuo trametinibo vartojimo pacientams, kuriems įtariama IPL arba pneumonitas, įskaitant pacientus, kuriems atsirado naujų arba progresuoja plaučių sutrikimo simptomai ir tyrimų duomenys, įskaitant kosulį, dusulį, hipoksiją, skystį pleuros ertmėje arba infiltratus, laukiančius klinikinio ištyrimo. Pacientų, kuriems yra diagnozuota su gydymu susijusi IPL arba pneumonitas, gydymą trametinibu reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių). Gydymą dabrafenibu galima tęsti vartojant tokią pačią dozę.

Regėjimo sutrikimas

Vartojant trametinibo, gali pasireikšti sutrikimų, susijusių su regėjimo sutrikimu, įskaitant TPEA ir TVO, kai kuriais atvejais besitęsiančius kelis mėnesius. Klinikinių trametinibo tyrimų su suaugusiais pacientais metu gauta pranešimų apie tokius simptomus, kaip neaiškus matymas, regėjimo aštrumo sumažėjimas ir kitus regėjimo reiškinius. Klinikinių tyrimų su suaugusiais pacientais ir vaikais metu pranešta ir apie uveito bei iridociklito atvejus pacientams, trametinibu gydytiems deriniu su dabrafenibu.

Trametinibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie turi TVO anamnezę. Trametinibo vartojimo saugumas pacientams, turintiems TVO rizikos veiksnių, įskaitant nekontroliuojamą glaukomą ar akių hipertenziją, nekontroliuojamą hipertenziją, nekontroliuojamą cukrinį diabetą arba anksčiau pasireiškusius pernelyg didelio klampumo ar pernelyg didelio krešumo sindromus, nenustatytas.

Rekomenduojama nedelsiant atlikti oftalmologinį ištyrimą pacientams, kurie bet kuriuo gydymo trametinibu laikotarpiu praneša apie naujus regėjimo sutrikimus, pavyzdžiui: apie sumažėjusį centrinį matymą, neryškų matymą arba apakimą. Diagnozavus TPEA, dozę reikia keisti pagal 4 lentelėje pateiktą planą (žr. 4.2 skyrių); jei diagnozuojamas uveitas, žr. dabrafenibo disperguojamųjų tablečių PCS (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems diagnozuojamas TVO, gydymas trametinibu turi būti nutrauktas visam laikui.

Jei diagnozuojama TVO ar TPEA, dabrafenibo dozės keisti nereikia, kai jo vartojama deriniu su trametinibu. Jei diagnozuojamas uveitas, derinyje su dabrafenibu vartojamo trametinibo dozės keisti nereikia.

Išbėrimas

Išbėrimas klinikinių tyrimų metu buvo stebėtas 49 % vaikų populiacijos pacientų, vartojusių trametinibo ir dabrafenibo derinio (žr. 4.8 skyrių). Dauguma šių atvejų buvo 1–ojo arba 2–ojo laipsnio ir dėl jų neprireikė jokių dozės vartojimo pertraukų arba dozės sumažinimo.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Gauta pranešimų apie suaugusiems pacientams, vartojantiems trametinibo derinio su dabrafenibu, pasireiškusias sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant Stivenso–Džonsono (*Stevens–Johnson*) sindromą, ir vaistinių preparatų reakciją su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), kurie gali būti pavojingi gyvybei ar mirtini. Prieš pradedant gydymą, pacientus reikia informuoti apie požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti odos reakcijas. Jei atsiranda požymių ir simptomų, galinčių rodyti SNOR, trametinibo ir dabrafenibo vartojimą reikia nutraukti.

Rabdomiolizė

Buvo pranešta apie rabdomiolizės atvejus suaugusiems pacientams, vartojusiems trametinibo. Kai kuriais atvejais pacientai ir toliau galėjo būti gydomi trametinibu. Sunkesniais atvejais prireikė gydymo ligoninėje, teko pertraukti arba visam laikui nutraukti gydymą. Pasireiškus rabdomiolizės požymiams ar simptomams, būtinas tinkamas klinikinės būklės įvertinimas ir turi būti skiriamas gydymas pagal indikacijas.

Pankreatitas

Gauta pranešimų apie pankreatito atvejus suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams, klinikinių tyrimų metu vartojusiems trametinibo derinio su dabrafenibu (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus neaiškios kilmės pilvo skausmui, pacientą reikia nedelsiant ištirti, įskaitant amilazės ir lipazės aktyvumo serume matavimus. Atnaujinus gydymą po pankreatito epizodo, pacientus reikia atidžiai stebėti.

Inkstų nepakankamumas

Inkstų nepakankamumas buvo nustatytas ≤ 1 % trametinibo deriniu su dabrafenibu gydytų suaugusių pacientų. Stebėti atvejai suaugusiems pacientams dažniausiai buvo susiję su karščiavimu ir dehidracija ir gerai reagavo į dozės nutraukimą ir bendrąsias palaikomąsias priemones. Taip pat buvo pranešta apie suaugusiems pacientams pasireiškusį granulomatozinį nefritą. Gydymo metu pacientams reikia įprastai stebėti kreatinino koncentraciją serume. Jeigu kreatinino koncentracija didėja ir jei kliniškai reikalinga, gydymą gali reikėti laikinai nutraukti. Trametinibo tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų nepakankamumas (apibūdinamas kreatinino koncentracija, > 1,5 x VNR), neatlikta, todėl šios grupės pacientus gydyti reikia atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų reiškiniai

Klinikinių trametinibo, vartojamo deriniu su dabrafenibu, tyrimų metu suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams buvo pranešta apie nepageidaujamas kepenų sutrikimų reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama, kad pradėjus gydymą, pirmuosius 6 mėnesius pacientų kepenų funkcija būtų tiriama kas keturias savaites. Vėliau kepenų būklę galima tirti, atsižvelgiant į klinikinius nurodymus.

Sutrikusi kepenų funkcija

Daugiausia trametinibo eliminuojama metabolizmo ir ekskrecijos su tulžimi būdais, todėl pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, trametinibą vartoti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Giliųjų venų trombozė ar plaučių embolija

Pacientams gali pasireikšti plaučių embolija ar giliųjų venų trombozė. Jei pacientui atsiranda plaučių embolijos ar giliųjų venų trombozės simptomų, pvz., dusulys, krūtinės skausmas arba rankų ar kojų patinimas, būtina nedelsiant kreiptis į medikus. Jei pasireiškia gyvybei pavojinga plaučių embolija, gydymą būtina nutraukti visam laikui.

Virškinimo trakto sutrikimai

Gauta pranešimų apie kolito ir enterokolito atvejus, pasireiškusius vaikų populiacijos pacientams, vartojantiems trametinibo deriniu su dabrafenibu (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų apie kolito ir virškinimo trakto prakiurimo atvejus, įskaitant ir mirtinus, suaugusiems pacientams. Pacientams, kuriems yra virškinimo trakto perforacijos rizika, įskaitant buvusį divertikulitą, metastazes virškinimo trakte ir kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie turi įtakos virškinimo trakto perforacijos rizikai, trametinibo vartoti reikia atsargiai.

Sarkoidozė

Pranešta apie suaugusiems pacientams, kurie vartojo trametinibo ir dabrafenibo derinį, nustatytus sarkoidozės atvejus; pacientams daugiausia buvo pažeista oda, plaučiai, akys ir limfmazgiai. Dauguma atvejų gydymas trametinibu ir dabrafenibu nebuvo nutrauktas. Diagnozavus sarkoidozę, reikia įvertinti poreikį taikyti atitinkamą gydymą.

Vaisingos moterys ir vyrų vaisingumas

Prieš pradedant gydymą vaisingoms moterims, joms reikia nurodyti veiksmingus kontracepcijos metodus. Vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir 16 savaičių po paskutiniosios Spexotras dozės vartojimo. Trametinibo derinio su dabrafenibu vartojantiems vyrams reikia nurodyti galimą spermatogenezės sutrikimo, kuris gali būti negrįžtamas, riziką (žr. 4.6 skyrių).

Hemofagocitinė limfohistiocitozė

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, trametinibo ir dabrafenibo deriniu gydomiems suaugusiems pacientams nustatyta hemofagocitinės limfohistiocitozės (HLH) atvejų. Trametinibo skiriant kartu su dabrafenibu, reikia imtis atsargumo priemonių. Patvirtinus HLH, reikia nutraukti trametinibo ir dabrafenibo vartojimą ir pradėti gydymą nuo HLH.

Tumoro lizės sindromas (TLS)

Nustatytas TLS, kuris gali būti mirtinas, buvo susijęs su trametinibo ir dabrafenibo derinio vartojimu (žr. 4.8 skyrių). TLS rizikos veiksniai apima labai išvešėjusį naviką, esamą lėtinį inkstų nepakankamumą, oliguriją, dehidrataciją, hipotenziją ir rūgštų šlapimą. Pacientai, kuriems pasireiškia

TLS rizikos veiksniai, turi būti atidžiai stebimi ir apsvarstytos profilaktinės hidratacijos priemonės. TLS turi būti gydomas nedelsiant, kaip kliniškai nurodyta.

Pagalbinės medžiagos

Sulfobutilbetadekso natrio druska
Spexotras geriamojo tirpalo sudėtyje yra ciklodekstrino sulfobutilbetadekso natrio druskos (100 mg/ml). Ciklodekstrinai (CD) yra tokios pagalbinės medžiagos, kurios gali daryti įtaką veikliosios medžiagos ir kitų vaistinių preparatų savybėms. Ikiklinikinių tyrimų metu su gyvūnais, kuriems į veną buvo sušvirkšti CD, buvo pastebėtas toksinis poveikis inkstams ir ototoksiškumas. CD saugumo aspektai buvo įvertinti vaistinio preparato kūrimo metu ir jo saugumo savybių tyrimų laikotarpiu. Duomenų apie CD poveikį jaunesniems nei 2 metų vaikams yra nedaug.

Metilo parahidroksibenzoatas
Šio vaistinio preparato sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato, kuris gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

Natris
Viename Spexotras geriamojo tirpalo mililitre yra 1,98 mg natrio, tai atitinka 4 % didžiausios PSO rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio, kai vartojama didžiausia 2 mg (40 ml) trametinibo paros dozė.

Kalis
Šio vaistinio preparato didžiausioje paros dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Kitų vaistinių preparatų poveikis trametinibui

Daugiausia trametinibo yra metabolizuojama deacetilinimo būdu, tarpininkaujant hidrolizės fermentams (pvz., karboksilesterazėms), todėl nesitikima, kad vaistinio preparato farmakokinetines savybes dėl metabolinės sąveikos veiktų kiti vaistiniai preparatai (žr. 5.2 skyrių). Vaistinių preparatų sąveikos veikiant šiems hidrolizės fermentams paneigti negalima ir ji gali turėti įtakos trametinibo ekspozicijai.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, trametinibas yra vaistinių preparatų šalinimo pernašos sistemos P–gp substratas. Kadangi negalima atmesti tikimybės, jog stipriai slopinant kepenų P–gp gali padidėti trametinibo koncentracija, rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių, kai trametinibo skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs P–gp inhibitoriai (pvz., su verapamiliu, ciklosporinu, ritonaviru, chinidinu, itrakonazolu).

Trametinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Remiantis tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenimis, nesitikima, kad trametinibas reikšmingai veiktų kitų vaistinių preparatų farmakokinetines savybes dėl sąveikos, susijusios su poveikiu CYP izofermentams arba nešikliams (žr. 5.2 skyrių). Trametinibas gali laikinai slopinti BCRP substratus (pvz., pitavastatiną) žarnyne. Tokį poveikį galima susilpninti iki minimalaus, atskiriant šių vaistinių preparatų ir trametinibo dozių vartojimą (tarp preparatų vartojimo darant 2 valandų pertrauką).

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis manoma, kad hormoniniai kontraceptikai veiksmingumo nepraranda, jeigu jų vartojama kartu su trametinibu (žr. 5.2 skyrių). Tačiau dabrafenibo vartojimas gali lemti mažesnį hormoninių kontraceptikų veiksmingumą.

Pagalbinės medžiagos sulfobutilbetadekso natrio druskos poveikis kitiems mažo biologinio prieinamumo ir siauro terapinio indekso geriamiems vaistiniams preparatams

Trametinibo geriamajame tirpale yra 100 mg/ml sulfobutilbetadekso natrio druskos, kuri gali turėti įtakos kitų geriamųjų vaistinių preparatų tirpumui ir biologiniam prieinamumui. Trametinibo geriamąjį tirpalą reikia vartoti atsargiai su geriamaisiais vaistiniais preparatais, kurių biologinis prieinamumas yra mažas ir kurių terapinis indeksas yra siauras (pvz., imipraminu, dezipraminu).

Taip pat žiūrėkite informaciją apie vaistinių preparatų sąveiką su dabrafenibu, kuri pateikiama dabrafenibo disperguojamųjų tablečių PCS 4.4 ir 4.5 skyriuose.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo trametinibu metu ir dar 16 savaičių po gydymo pabaigos.

Vartojimas kartu su dabrafenibu gali mažinti geriamųjų arba bet kokių sisteminių hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl gydymo trametinibo ir dabrafenibo deriniu metu reikia skirti kitą veiksmingą kontracepcijos metodą, pavyzdžiui, barjerinį metodą. Išsami informacija pateikiama dabrafenibo disperguojamųjų tablečių PCS.

Nėštumas

Duomenų apie trametinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Trametinibas nėštumo metu neturi būti vartojamas, nebent laukiama nauda motinai persveria galimą riziką vaisiui. Jeigu trametinibo vartojama nėštumo metu arba jeigu pacientė pastoja vartodama trametinibą, pacientei reikia pasakyti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar trametinibo išsiskiria į gydytų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Trametinibo negalima vartoti moterims žindymo laikotarpiu. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo trametinibu.

Vaisingumas

Duomenų apie trametinibo poveikį žmogui nėra. Poveikio vislumui tyrimų su gyvūnais neatlikta, bet buvo pastebėtas poveikis patelių reprodukcijos organams (žr. 5.3 skyrių). Trametinibas gali sutrikdyti žmogaus vaisingumą.

Vyrai, trametinibo vartojantys kartu su dabrafenibu
Dabrafenibo vartojusiems gyvūnams pasireiškė poveikis spermatogenezei. Pacientams vyrams, vartojantiems trametinibo derinio su dabrafenibu, reikia pasakyti apie galimą spermatogenezės sutrikimo, kuris gali būti negrįžtamas, riziką. Išsami informacija pateikiama dabrafenibo disperguojamųjų tablečių PCS.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Trametinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Sprendžiant, ar pacientas gali užsiimti veikla, kurią atliekant, būtina priimti sprendimus bei turėti motorinių ar pažinimo įgūdžių, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie nepageidaujamas reakcijas į trametinibą. Pacientus reikia perspėti apie galimą nuovargį, svaigulį ir akių sutrikimus, kurie gali turėti įtakos šiai veiklai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų su vaikų populiacijos pacientais metu skiriant trametinibo derinio su dabrafenibu, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (kurių dažnis ≥ 20 %) buvo: karščiavimas (70 %), išbėrimas (49 %), galvos skausmas (47 %), vėmimas (40 %), nuovargis (36 %), odos sausmė (35 %), viduriavimas (34 %), kraujavimas (34 %), pykinimas (29 %), akneforminis dermatitas (29 %), pilvo skausmas (28 %), neutropenija (26 %), kosulys (24 %) ir padidėjęs transaminazių aktyvumas (22 %). Dažniausiai pasireiškusios sunkios (3/4 laipsnio) nepageidaujamos reakcijos buvo: neutropenija (15 %), karščiavimas (11 %), padidėjęs transaminazių aktyvumas (6 %) ir padidėjęs kūno svoris (5 %). Šiuo metu ilgalaikių duomenų apie vaikų populiacijos pacientų augimą ir skeleto brendimą yra nedaug (žr. 5.3 skyrių).

Vaikų populiacijos pacientams nustatytas saugumo savybių pobūdis didžiąja dalimi buvo panašus į anksčiau nustatytąjį pobūdį suaugusiems pacientams. Toliau nurodytos papildomos nepageidaujamos reakcijos iki šiol buvo nustatytos tik suaugusiems pacientams, vartojusiems trametinibo tablečių ir dabrafenibo kapsulių: odos plokščialąstelinis vėžys, seborėjinė keratozė, limfedema, burnos sausmė, aktininė keratozė, periferinė neuropatija (įskaitant sensorinę ir motorinę neuropatiją), inkstų nepakankamumas (dažnas), melanoma, odos fibroepiteliniai polipai (*acrochordon*), sarkoidozė, chorioretinopatija, pneumonitas, ūminis inkstų nepakankamumas, nefritas, širdies nepakankamumas, kairiojo skilvelio disfunkcija, intersticinė plaučių liga, rabdomiolizė (nedažnas), virškinimo trakto perforacija, hemofagocitinė limfohistiocitozė (retas), tumoro lizės sindromas, miokarditas, Stivenso–Džonsono sindromas, vaistinių preparatų reakcija su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (dažnis nežinomas).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Trametinibo derinio su dabrafenibu saugumas buvo įvertintas apibendrinus saugumo savybių duomenis 171 vaikų populiacijos pacientui, kuris dalyvavo dviejuose klinikiniuose tyrimuose ir sirgo išplitusiais solidiniais navikais su BRAF V600 mutacija. Keturi pacientai (2,3 %) buvo nuo 1 iki < 2 metų, 39 pacientai (22,8 %) buvo nuo 2 iki < 6 metų, 54 pacientai (31.6 %) buvo nuo 6 iki < 12 metų, o 74 pacientai (43,3 %) buvo nuo 12 iki < 18 metų amžiaus įtraukimo į tyrimus metu. Vidutinė gydymo trukmė buvo 2,3 metų.

Nepageidaujamos reakcijos (5 lentelė) išvardytos toliau pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnis apibūdintas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, trametinibą vartojant kartu su dabrafenibu

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	Paronichija, nazofaringitas*[1]
Dažnas	Šlapimo takų infekcija, celiulitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Labai dažnas	Odos papiloma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Neutropenija*[2], anemija, leukopenija*
Dažnas	Trombocitopenija*
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnas	Dehidracija, sumažėjęs apetitas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Galvos skausmas, svaigulys*[3]
Akių sutrikimai	
Dažnas	Neryškus matymas, sutrikęs regėjimas, uveitas*[4]
Nedažnas	Tinklainės atšoka, periorbitalinė edema
Širdies sutrikimai	
Dažnas	Išstūmimo frakcijos sumažėjimas, bradikardija*
Nedažnas	Atrioventrikulinė blokada[5]
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažnas	Kraujavimas*[6]
Dažnas	Hipertenzija, hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	Kosulys*
Dažnas	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Pilvo skausmas*, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas
Dažnas	Pankreatitas, stomatitas
Nedažnas	Kolitas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Akneforminis dermatitas*[7], odos sausmė*[8], niežėjimas, išbėrimas*[9], eritema
Dažnas	Generalizuotas eksfoliacinis dermatitas*[10], alopecija, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, folikulitas, odos pažaida, panikulitas, hiperkeratozės, padidėjęs jautrumas šviesai*[11]
Nedažnas	Ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė, odos įtrūkimai, naktinis prakaitavimas, hiperhidrozė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Artralgija, galūnių skausmas
Dažnas	Mialgija*, raumenų spazmai*[12]
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	Karščiavimas*, nuovargis*[13], padidėjęs kūno svoris
Dažnas	Gleivinės uždegimas, veido edema*, šaltkrėtis, periferinė edema, į gripą panaši liga

Tyrimai	
Labai dažnas	Padidėjęs transaminazių aktyvumas*[14]
Dažnas	Hiponatremija, hipofosfatemija, hiperglikemija, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs gama gliutamiltransferazės aktyvumas, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje

* Nurodo sugrupuotus du ar daugiau MedDRA klasifikacijos pirmenybinius terminus, kurie buvo laikomi kliniškai panašiais.

[1] nazofaringitas apima faringitą
[2] neutropenija apima sumažėjusį neutrofilų skaičių ir febrilinę neutropeniją
[3] svaigulys apima svaigimą (*vertigo*)
[4] uveitas apima iridociklitą
[5] atrioventrikulinė blokada apima pirmojo laipsnio atrioventrikulinę blokadą
[6] kraujavimas apima kraujavimą iš nosies, hematuriją, sumušimą, kraujosruvą, padidėjusį tarptautinį normalizuotą santykį, kraujavimą iš išeinamosios angos, kraujavimą iš kateterio srities, kraujavimą galvos smegenyse, ekchimozę, ekstradurinę kraujosruvą, kraujavimą iš virškinimo trakto, tuštinimąsi su krauju, petechijas, kraujavimą po atliktų procedūrų, kraujavimą iš tiesiosios žarnos, sumažėjusį eritrocitų skaičių, kraujavimą iš viršutinės virškinimo trakto dalies ir kraujavimą iš gimdos, stiprus menstruacinis kraujavimas ir purpura
[7] akneforminis dermatitas apima aknę ir pustulinę aknę
[8] odos sausmė apima kserozę ir kserodermą
[9] išbėrimas apima makulopapulinį išbėrimą, pustulinį išbėrimą, eritematozinį išbėrimą, papulinį išbėrimą, makulinį išbėrimą
[10] generalizuotas eksfoliacinis dermatitas apima odos lupimąsi ir eksfoliacinį dermatitą
[11] padidėjęs jautrumas šviesai apima padidėjusio jautrumo šviesai reakciją ir nudegimą saulėje
[12] raumenų spazmai apima skeleto raumenų sustingimą
[13] nuovargis apima negalavimą ir asteniją
[14] padidėjęs transaminazių aktyvumas apima padidėjusį aspartataminotransferazės (AST) aktyvumą, padidėjusį alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumą ir hipertransaminazemiją

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs kūno svoris
Padidėjusio kūno svorio atvejų nustatyta tik vaikų populiacijoje. Tokių atvejų kaip nepageidaujamų reakcijų pranešta 16 % vaikų, įskaitant 3 laipsnio atvejus 5 % pacientų, o dėl to vaistinio preparato vartojimą nutraukė 0,6 % pacientų. Laiko iki pirmojo nustatyto kūno svorio padidėjimo pasireiškimo trukmės mediana vaikų populiacijos pacientams, vartojusiems trametinibo derinio su dabrafenibu, buvo 3,5 mėnesio. Kūno svorio padidėjimas nuo pradinių reikšmių ≥ 2 KMI (kūno masės indekso) priklausomybės nuo amžiaus procentilio kategorijomis pastebėtas 36 % pacientų.

Kraujavimas
Kraujavimo atvejų pastebėta 34 % vaikų, iš kurių 1,2 % atvejų buvo 3 laipsnio. Dažniausiai pasireiškusių kraujavimo atvejų (kraujavimo iš nosies) nustatyta 18 % vaikų. Laiko iki pirmojo nustatyto kraujavimo atvejo pasireiškimo trukmės mediana vaikų populiacijos pacientams buvo 2,6 mėnesio. Suaugusiems pacientams, vartojantiems trametinibo derinio su dabrafenibu, buvo kraujavimo reiškinių, įskaitant didžiuosius kraujavimo reiškinius ir mirtiną kraujavimą.

Kraujavimo rizika gali būti didesnė kartu vartojant trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų arba antikoaguliantų. Pasireiškus kraujavimui, pacientus reikia gydyti pagal klinikines indikacijas (žr. 4.4 skyrių).

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimas ir (arba) kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas
Sumažėjusio KSIF atvejų nustatyta 5,3 % vaikų populiacijos pacientams, o 3 laipsnio atvejų pasireiškė < 1 % pacientų. Laiko iki pirmojo nustatyto KSIF sumažėjimo atvejo pasireiškimo trukmės mediana buvo maždaug vienas mėnuo. Klinikinių tyrimų su suaugusiais pacientais duomenimis, laikotarpio, po kurio atsirado pirmasis kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, širdies nepakankamumas ir KSIF sumažėjimas, mediana buvo nuo 2 iki 5 mėnesių.

Pacientai, kurių KSIF buvo mažesnis už mažiausią institucinę normalaus rodmens ribą, į klinikinius trametinibo tyrimus nebuvo įtraukti. Trametinibo kartu su dabrafenibu reikia vartoti atsargiai pacientams, esant sveikatos būklei, kuri gali sutrikdyti kairiojo skilvelio funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Karščiavimas
Klinikinių tyrimų metu, vartojant monoterapijai ar deriniu su dabrafenibu, buvo pranešta apie karščiavimo atvejus; vis dėlto, taikant kombinuotąjį gydymą, karščiavimo dažnis ir sunkumas padidėjo (žr. 4.4 skyrių). Karščiavimo atvejų nustatyta 70 % vaikų populiacijos pacientų, o 11 % pacientų pasireiškė 3 laipsnio atvejų. Žr. dabrafenibo disperguojamųjų tablečių PCS.

Kepenų reiškiniai
Klinikinių tyrimų su suaugusiais ir vaikų populiacijos pacientais metu buvo pranešta apie kepenų nepageidaujamas reakcijas, vartojant trametinibo derinio su dabrafenibu. Vaikų populiacijos pacientų saugumo populiacijoje padidėjęs ALT ir AST aktyvumas buvo labai dažni, atitinkamai pasireiškę 13 % ir 16 % pacientų (žr. 4.4 skyrių). Nepageidaujami kepenų sutrikimai, pasireiškę kaip padidėjęs ALT ir AST aktyvumas, buvo dažniausi suaugusiems pacientams nustatyti reiškiniai, o dauguma šių reiškinių buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio. Trametinibo vartojant monoterapijai, daugiau kaip 90 % šių kepenų reiškinių pasireiškė per pirmuosius 6 gydymo mėnesius. Kepenų reiškiniai buvo pastebėti klinikinių tyrimų metu būklę vertinant kas keturias savaites. Rekomenduojama, kad pirmuosius 6 mėnesius trametinibu gydomų pacientų kepenų funkcija būtų tiriama kas keturias savaites. Vėliau kepenų būklę galima stebėti atsižvelgiant į klinikinius nurodymus (žr. 4.4 skyrių).

Kraujospūdžio pokyčiai
Hipertenzijos atvejų nustatyta 2,3 % vaikų populiacijos pacientų, o 3 laipsnio atvejų pasireiškė 1,2 % pacientų. Laiko iki pirmojo nustatyto hipertenzijos atvejo pasireiškimo vaikų populiacijos pacientams trukmės mediana buvo 5,4 mėnesio.

Hipotenzijos atvejų nustatyta 4,1 % vaikų populiacijos pacientų, o ≥ 3 laipsnio atvejų pasireiškė 2,3 % pacientų. Laiko iki pirmojo nustatyto hipotenzijos atvejo pasireiškimo vaikams trukmės mediana buvo 2,2 mėnesio.

Kraujospūdį reikia išmatuoti prieš pradedant gydymą ir matuoti gydymo metu, hipertenziją kontroliuojant tinkamais įprastais gydymo būdais (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas
Trametinibu gydomiems pacientams gali pasireikšti IPL arba pneumonitas. Reikia susilaikyti nuo trametinibo vartojimo pacientams, kuriems įtariama IPL arba pneumonitas, įskaitant pacientus, kuriems atsirado naujų arba progresuoja buvę plaučių sutrikimo simptomai ir tyrimų duomenys, įskaitant kosulį, dusulį, hipoksiją, skystį pleuros ertmėje arba infiltratus, laukiančius klinikinio ištyrimo. Pacientų, kuriems yra diagnozuota su gydymu susijusi IPL arba pneumonitas, gydymą trametinibu reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Regėjimo sutrikimas
Trametinibo derinio su dabrafenibu vartojusiems vaikams buvo nustatyta akių sutrikimų reakcijų, įskaitant uveitą 3,5 % ir iridociklitą 1,8 % pacientų. 3 laipsnio uveitas pasireiškė 1,8 % vaikų. Tinklainės pigmento epitelio atšoka (TPEA) pasireiškė < 1 % vaikų. Vartojant trametinibą, suaugusiems pacientams taip pat buvo stebėti sutrikimai, susiję su regėjimo sutrikimais, įskaitant TPEA ir TVO. Klinikinių trametinibo tyrimų su suaugusiais pacientais metu gauta pranešimų apie tokius simptomus, kaip neaiškus matymas, regėjimo aštrumo sumažėjimas ir kitus regėjimo sutrikimus (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Išbėrimas
Išbėrimas buvo stebėtas 49 % vaikų trametinibo ir dabrafenibo derinio tyrimų metu bendroje saugumo populiacijoje. Dauguma šių atvejų buvo 1 arba 2 laipsnio ir dėl jų neprireikė jokių dozės vartojimo pertraukų arba dozės sumažinimo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Rabdomiolizė
Buvo pranešta apie trametinibą vartojantiems suaugusiems pacientams pasireiškusią rabdomiolizę. Pasireiškus rabdomiolizės požymiams ar simptomams, būtinas tinkamas klinikinės būklės įvertinimas ir turi būti skiriamas gydymas pagal indikacijas (žr. 4.4 skyrių).

Pankreatitas
Pankreatito atvejų nustatyta 1,2 % vaikų populiacijos pacientų, o < 1 % pacientų pasireiškė 3 sunkumo laipsnio reiškinių. Neaiškios kilmės pilvo skausmo atveju pacientą reikia nedelsiant ištirti, įskaitant amilazės ir lipazės aktyvumo serume tyrimus. Atnaujinus gydymą po pankreatito epizodo, pacientus reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų nepakankamumas
Gauta pranešimų apie inkstų nepakankamumo atvejus pacientams, trametinibo vartojusiems deriniu su dabrafenibu. Inkstų funkcijos nepakankamumas dėl su karščiavimu susijusios prereninės azotemijos arba granulomatozinio nefrito suaugusiems pacientams pasireiškė nedažnai. Vis dėlto trametinibo tyrimų su pacientais, kuriems pasireiškia inkstų nepakankamumas (apibūdinamas kreatinino koncentracija > 1,5 x VNR), neatlikta. Šios grupės pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu vaikų populiacijos pacientams, vartojusiems trametinibo dabrafenibo kartu su dabrafenibu, ūmaus perdozavimo simptomų nepastebėta. Nuolatinis trametinibo perdozavimas gali sukelti padidėjusį išbėrimą, sumažėjusį KSIF arba tinklainės anomalijas. Specialaus gydymo perdozavimo atveju nėra. Jeigu reikia, perdozavimo atveju pacientui reikia skirti palaikomąsias priemones ir pacientą tinkamai stebėti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, mitogeno aktyvuotos baltymų kinazės (MABK) inhibitoriai, ATC kodas – L01EE01

Veikimo mechanizmas

Trametinibas yra grįžtamasis, labai selektyvus, alosterinis mitogeno aktyvintosios užląstelinį signalą reguliuojančiosios kinazės 1 (angl., *mitogen–activated extracellular signal regulated kinase 1* [MEK1]) ir MEK2 aktyvinimo bei kinazės aktyvumo inhibitorius. MEK baltymai yra su užląsteliniu signalizavimu susijusių kinazių (angl., *the extracellular signal–related kinase* [ERK]) veikiamų procesų sudėtinė dalis. Žmogaus vėžio atvejais šiuo keliu dažnai aktyvinamos mutavusios BRAF formos, kurios aktyvina MEK. Trametinibas slopina BRAF sukeltą MEK aktyvinimą ir slopina MEK kinazės aktyvumą.

Derinys su trametinibu
Dabrafenibas yra RAF kinazių inhibitorius. BRAF onkogeninė mutacija suaktyvina su RAS/RAF/MEK/ERK susijusius procesus.

Todėl trametinibas ir dabrafenibas slopina dvi su šiais procesais susijusias kinazes MEK ir RAF, todėl, vaistinių preparatų derinys, slopina šiuos procesus vienu metu. Trametinibo ir dabrafenibo derinys

parodė priešnavikinį aktyvumą vėžio ląstelių su BRAF V600 mutacija kultūroms *in vitro* ir vėlina ksenotransplantantų su BRAF V600 mutacija atsparumo atsiradimą *in vivo*.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vaikų populiacija
Dabrafenibo ir trametinibo derinio klinikinis veiksmingumas ir saugumas vaikams ir paaugliams nuo 1 iki < 18 metų, sirgusių glioma su BRAF V600 mutacija, buvo ištirti atlikus daugiacentrį, atvirąjį, II fazės klinikinį tyrimą (EudraCT Nr. 2015–004015–20). Mažo laipsnio glioma (1 ir 2 laipsnio pagal PSO 2016 klasifikaciją) sirgę pacientai, kuriems reikėjo skirti pirmaeilį sisteminio poveikio gydymą, atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta dabrafenibo ir trametinibo derinio arba karboplatinos ir vinkristino derinio, o recidyvavusia ar atsparia didelio laipsnio glioma (3 ir 4 laipsnio pagal PSO 2016 klasifikaciją) sirgę pacientai buvo įtraukti į vienos grupės dabrafenibo ir trametinibo derinio kohortą.

BRAF mutacija buvo nustatoma perspektyviai naviko audinyje atlikus tyrimą vietinėje laboratorijoje arba centrinėje laboratorijoje, naudojant *bioMerieux* (bMx) THxID BRAF prietaisą, kai vietinės laboratorijos tyrimas nebuvo prieinamas. Be to, siekiant patvirtinti BRAF V600E mutaciją buvo atliekamas retrospektyvinis turimų naviko mėginių tyrimas centrinėje laboratorijoje.

Klinikinio tyrimo metu dabrafenibas ir trametinibas buvo dozuojami atsižvelgiant į amžių ir kūno svorį, kai dabrafenibo buvo skiriama per burną po 2,625 mg/kg du kartus per parą < 12 metų vaikams ir po 2,25 mg/kg du kartus per parą 12 metų ir vyresniems vaikams, o trametinibo buvo skiriama per burną po 0,032 mg/kg kartą per parą < 6 metų vaikams ir po 0,025 mg/kg kartą per parą 6 metų ir vyresniems vaikams. Didžiausia dabrafenibo dozė buvo po 150 mg du kartus per parą, didžiausia trametinibo dozė buvo 2 mg kartą per parą. Karboplatina ir vinkristinas buvo dozuojami atsižvelgiant į amžių ir kūno paviršiaus plotą, skiriant atitinkamai 175 mg/m^2 ir 1,5 mg/m^2 dozių infuzijas kas savaitę. Karboplatina ir vinkristinas buvo skiriami vieną 10 savaičių trukmės įvadinio gydymo ciklą, o vėliau aštuonis 6 savaičių trukmės palaikomojo gydymo ciklus.

Pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis abejose kohortose buvo organizmo bendrasis atsako dažnis (BAD, t. y. patvirtinto visiško atsako [VA] ir dalinio atsako [DA] į gydymą suma), nustatytas nepriklausomo peržiūros komiteto, remiantis RANO (2017) kriterijais MLG kohortoje ir RANO (2010) kriterijais DLG kohortoje. Pirminė analizė buvo atlikta, kai visi abiejų kohortų pacientai baigė bent 32 savaičių trukmės gydymą. Galutinė analizė buvo atlikta praėjus 2 metams po pacientų įtraukimo į abi kohortas.

Vaikų mažo laipsnio glioma su BRAF mutacija (1 ir 2 laipsnio pagal PSO klasifikaciją)
Mažo laipsnio glioma sirgusiųjų kohortoje 110 pacientų atsitiktine tvarka buvo priskirti dabrafenibo ir trametinibo vartojusiųjų grupei (n = 73) arba karboplatinos ir vinkristino grupei (n = 37). Pacientų amžiaus mediana buvo 9,5 metų, kai 34 pacientai (30,9 %) buvo nuo 12 mėnesių iki < 6 metų, 36 pacientai (32,7 %) buvo nuo 6 iki < 12 metų, o 40 pacientų (36,4 %) buvo nuo 12 iki < 18 metų amžiaus; 60 % buvo moteriškosios lyties. Daugumai pacientų (80 %) pradinė diagnozė buvo 1 laipsnio glioma. Dažniausiai nustatytos ligos buvo pilocitinė astrocitoma (30,9 %), ganglioglioma (27,3 %) ir kitaip neapibrėžta MLG (18,2 %). Metastazių buvo nustatyta 9 pacientams (8,2 %). Ankstesnis chirurginis gydymas buvo taikytas 91 pacientui (82,7 %), o tarp jų 28 pacientams (25,5 %) paskutiniosios chirurginės operacijos metu buvo atlikta naviko rezekcija. 44 pacientams (41,5 %) anksčiau buvo skirta sisteminio poveikio kortikosteroidų.

Pirminės analizės metu, dabrafenibo ir trametinibo derinio vartojusiųjų grupėje nustatytas BAD rodmuo buvo statistiškai reikšmingai geresnis, lyginant su nustatytu karboplatinos ir vinkristino grupėje. Vėlesnė hierarchiniu principu atlikta analizė taip pat parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą, vertinant išgyvenimo be ligos progresavimo (IBLP) rodmenį bei lyginant su chemoterapijos grupe (6 lentelė).

Pirminės duomenų analizės, atliktos tuomet, kai visi pacientai baigė bent 32 savaičių trukmės gydymą arba anksčiau nutraukė dalyvavimą tyrime, metu bendrojo išgyvenamumo (BI) duomenų dar buvo nepakankamai (vienas mirties atvejis nustatytas karboplatinos ir vinkristino [C + V] grupėje).

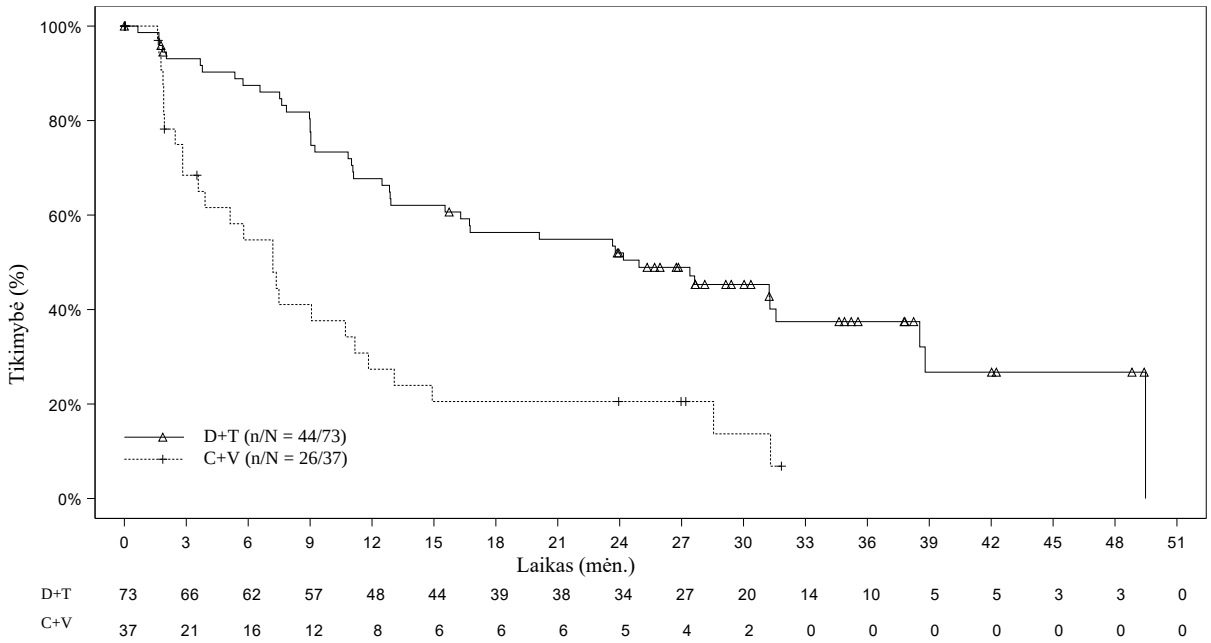
6 lentelė. Organizmo atsako į gydymą ir išgyvenimo be ligos progresavimo duomenys, nustatyti nepriklausomo peržiūros komiteto, pagrindžiamojo tyrimo metu G2201 (MLG kohorta, pirminė analizė)

	Dabrafenibas + trametinibas (D + T) N = 73	**Karboplatina + vinkristinas (C + V) N = 37**
Geriausiasis bendrasis atsakas		
Visiškas atsakas (VA), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Dalinis atsakas (DA), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabili liga (SL), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progresuojanti liga (PL), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Nežinomas, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2)[1]
Bendrasis atsako dažnis		
BAD (VA + DA), (95 % PI)	46,6 % (34,8 - 58,6 %)	10,8 % (3,0 - 25,4 %)
Šansų santykis[2], p reikšmė	7,19 (2,3 - 22,4), p < 0,001	
Rizikos skirtumas	35,8 % (20,6 - 51,0 %)	
Išgyvenimas be ligos progresavimo (IBLP)		
Mediana (mėn.), (95 % PI)	20,1 (12,8 - NĮ)	7,4 (3,6 - 11,8)
Rizikos santykis (95 % PI), p reikšmė	0,31 (0,17 - 0,55), p < 0,001	

NĮ – neįvertinamas
[1] 4 pacientai, randomizuoti į C + V grupę, nutraukė dalyvavimą tyrime prieš jiems paskiriant gydymą.
[2] Šansų santykis (D + T, lyginant su C + V) ir 95 % PI pateikiami atlikus logistinės regresijos analizę, kai gydymo grupė buvo vienintelis kovariantinis veiksnys, t. y. nustatytas šansas pasireikšti atsakui D + T grupėje, lyginant su šansu pasireikšti atsakui C + V grupėje. Šansų santykis > 1 rodo naudingą D + T poveikį.

Galutinės analizės metu (stebėjimo trukmės mediana buvo 39,0 mėnesio) BAD rodmuo, nustatytas nepriklausomo peržiūros komiteto, D + T grupėje buvo 54,8 % ir 16,2 % C + V grupėje su šansų santykiu 6,26. Nepriklausomo peržiūros komiteto analizė taip pat patvirtino, kad IBLP pagerėjo, lyginant su chemoterapija, o progresavimo/mirties rizika sumažėjo 64 % (rizikos santykis 0,36). Vidutinis IBLP buvo 24,9 mėnesio D + T grupėje ir 7,2 mėnesio C + V grupėje. Galutinės analizės metu nė vienoje grupėje nebuvo gauta pranešimų apie papildomus mirčių atvejus.

1 pav. Išgyvenimo be ligos progresavimo *Kaplan–Meier* kreivės pagrindžiamojo tyrimo duomenimis G2201 (MLG kohorta, galutinė analizė), nustatytais nepriklausomo peržiūros komiteto



Vaikų didelio laipsnio glioma su BRAF mutacija (3 ir 4 laipsnio pagal PSO klasifikaciją)
Vienos šakos tyrimo metu didelio laipsnio glioma sirgusiųjų kohortoje 41 pacientas, sirgęs recidyvavusia ar atsparia DLG, buvo įtrauktas į tyrimą bei gydytas dabrafenibo ir trametinibo deriniu. Pacientų amžiaus mediana buvo 13,0 metų, kai 5 pacientai (12,2 %) nuo 12 mėnesių iki < 6 metų, 10 pacientų (24,4 %) buvo nuo 6 iki < 12 metų, o 26 pacientai (63,4 %) buvo nuo 12 iki < 18 metų amžiaus; 56 % buvo moteriškosios lyties. Pradinės diagnozės nustatymo metu atlikus histologinį naviko tyrimą 4 laipsnis nustatytas 20 pacientų (48,8 %), 3 laipsnis - 13 pacientų (31,7 %), 2 laipsnis - 4 pacientams (9,8 %), 1 laipsnis - 3 pacientams (7,3 %) ir buvo nežinomas 1 pacientui (2,4 %). Dažniausiai nustatytos ligos buvo daugiaformė glioblastoma (31,7 %), anaplastinė pleomorfinė ksantoastrocitoma (14,6 %), kitaip neapibrėžta DLG (9,8 %) ir pleomorfinė ksantoastrocitoma (9,8 %). Ankstesnis chirurginis gydymas buvo taikytas 40 pacientų (97,6 %), o tarp jų 24 pacientams (58,5 %) paskutiniosios chirurginės operacijos metu buvo atlikta naviko rezekcija. 33 pacientams (80,5 %) anksčiau buvo skirta priešvėžinė chemoterapija. Radioterapija anksčiau buvo skirta 37 pacientams (90,2 %). 24 pacientui (58,5 %) kartu su tiriamaisiais vaistiniais preparatais buvo skiriama sisteminio poveikio kortikosteroidų.

Galutinės analizės metu (stebėjimo trukmės mediana buvo 45,2 mėnesio) BAD rodmuo, nustatytas nepriklausomo peržiūros komiteto, buvo 56,1 % (23/41), (95 % PI: 39,7; 71,5): VA nustatytas 14 pacientų (34,1 %), o DA nustatytas 9 pacientams (22,0 %). Organizmo atsako į gydymą trukmės mediana buvo 27,4 mėnesio (95 % PI: 9,2 – NĮ).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Trametinibo farmakokinetinės savybės daugiausia buvo nustatytos suaugusiems pacientams, vartojusiems kietąją farmacinę formą (tablečių pavidalu). Trametinibo farmakokinetinės savybės po vienos ar kartotinių dozių, koreguotų pagal kūno svorį, vartojimo taip pat buvo įvertintos 244 vaikų populiacijos pacientams. Trametinibo farmakokinetinės savybės (vaistinio preparato absorbcijos greitis ir vaistinio preparato klirensas) vaikams buvo panašios į nustatytąsias suaugusiems pacientams. Nustatyta, kad kūno svoris turėjo įtakos per burną pavartoto trametinibo klirensui, tuo tarpu amžius klirenso įtakos neturėjo. Skiriant rekomenduojamas pagal kūno svorį koreguotas trametinibo dozes vaikų populiacijos pacientams, nustatytos farmakokinetinės ekspozicijos buvo ekspozicijų, nustatytų suaugusiems pacientams, ribose.

Absorbcija

Trametinibo geriamasis tirpalas buvo greitai absorbuojamas, o laiko nuo dozės vartojimo iki didžiausiosios koncentracijos plazmoje susidarymo trukmės (T_{max}) mediana buvo 1 valanda. Vidutinis absoliutusis biologinis geriamųjų trametinibo tablečių prieinamumas buvo 72 %. Santykinio biologinio prieinamumo tyrimo metu lyginant geriamojo tirpalo farmacinę formą su tabletės farmacine forma po vienos dozės pavartojimo nevalgius suaugusiesiems nustatyta, kad paskyrus geriamojo tirpalo farmacinę formą susidarė 12 %, 10 % ir 71 % didesni $AUC_{(0\text{-}inf)}$, $AUC_{(0\text{-}last)}$ ir C_{max} rodmenys, lyginant su nustatytaisiais skiriant tabletės farmacinę forma.

Trametinibo ekspozicija padidėjo proporcingai dozei nuo 0,125 mg iki 4 mg po kartotinės dozės, vartojant kartą per parą.

Pagrindžiamojo tyrimo su vaikų populiacijos pacientais duomenimis, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai nustatyti C_{max} ir AUC_{tau} rodmenų geometriniai vidurkiai (variacijos koeficientas, %CV) buvo 22,7 ng/ml (41,1 %) ir 339 ng*val./ml (22,2 %) MLG kohortoje bei 21,3 ng/ml (36,3 %) ir 307 ng*val./ml (22,8 %) DLG kohortoje.

Vartojant kartotines dozes, trametinibas kaupiasi organizme. Nustatyta, kad vidutinis kaupimosi santykis vartojant tabletės farmacinės formos 2 mg dozę vieną kartą per parą yra lygus 6,0. Apykaitos pusiausvyra pasiekiama 15–ą parą.

Maisto įtaka
Maisto įtaka paruošto geriamojo tirpalo farmakokinetikai netirta. Pavartojus vieną trametinibo dozę (tabletės farmacine forma) su riebiu ir kaloringu maistu, C_{max} ir *AUC* sumažėjo atitinkamai 70 % ir 10 %, lyginant su vartojimu nevalgius.

Pasiskirstymas

97,4 % trametinibo prisijungia prie plazmos baltymų. Trametinibo pasiskirstymo tūris suleidus 5 µg mikrodozę į veną buvo maždaug 1 200 l.

Biotransformacija

In vitro ir *in vivo* tyrimai parodė, kad daugiausia trametinibo metabolizuojama vien tik deacetilinimo būdu arba deacetilinimo kartu su monooksigenacijos būdu. Deacetilintas metabolitas toliau metabolizuojamas gliukuronidacijos būdu. Manoma, kad CYP3A4 oksidacijos būdu metabolizuojama nedidelė vaistinio preparato dalis. Deacetilinimas vyksta tarpininkaujant karboksilesterazėms 1b, 1c ir 2, galimai tarpininkaujant kitiems hidrolizės fermentams.

Išgėrus vienkartinę arba geriant kartotines trametinibo dozes, nepakitęs trametinibas yra pagrindinė plazmoje esanti medžiaga.

Eliminacija

Vidutinis galutinės pusinės eliminacijos periodas trunka 127 valandas (5,3 paros) po vienkartinės dozės suvartojimo. Menamas klirensas, nustatytas trametinibo apykaitai, vaikų populiacijos pacientams (vidutinis kūno svoris: 32,85 kg) buvo atitinkamai 3,44 l/val. (CV 20 %).

Per 10 parų rinkimo laikotarpį, bendras iš organizmo pašalintos medžiagos kiekis po vienkartinės žymėtojo trametinibo tirpalo dozės išgėrimo buvo mažas (< 50 %) dėl ilgo pusinės eliminacijos periodo. Su trametinibu susijusi medžiaga buvo pašalinta daugiausia su išmatomis (> 80 % nepakitusios radioaktyvios medžiagos) ir nedidelis kiekis su šlapimu (≤ 19 %). Mažiau kaip 0,1 % pasišalinusios dozės buvo pašalinta su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Vaistinių preparatų sąveika

Trametinibo poveikis vaistinių medžiagų metabolizmą veikiantiems fermentams ir nešikliams
Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenys rodo, kad trametinibas greičiausiai neveikia kitų vaistinių preparatų farmakokinetinių savybių. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, trametinibas neslopina CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ir CYP3A4. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, trametinibas slopina CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19, sužadina CYP3A4 ir slopina nešiklius OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P–gp ir BCRP. Vis dėlto, atsižvelgiant į nedidelę dozę ir nedidelę susidarančią sisteminę ekspoziciją, palyginti su slopinamosios ir sužadinamosios galios dydžiais *in vitro*, manoma, kad trametinibas neslopina ir nesužadina šių fermentų ar nešiklių *in vivo,* nors gali pasireikšti trumpalaikis BCRP substratų slopinimas žarnyne (žr. 4.5 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis trametinibui
Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenys rodo, kad kiti vaistiniai preparatai trametinibo farmakokinetikos greičiausiai neveikia. Trametinibas nėra CYP fermentų arba nešiklių BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 ir MATE1 substratas. Trametinibas *in vitro* yra BSEP ir vaistinių preparatų šalinimo nešiklio P–gp substratas. Nors nesitikima, kad trametinibo ekspoziciją veiktų BSEP slopinimas, tačiau negalima atmesti tikimybės, jog stipriai slopinant kepenų P–gp nešiklį gali padidėti trametinibo koncentracija (žr. 4.5 skyrių).

Trametinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams
Kartotinių trametinibo dozių poveikis sudėtinių geriamųjų kontraceptikų (noretindrono ir etinilestradiolio), farmakokinetikai pusiausvyrinės apykaitos metu buvo nustatytas klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 19 pacienčių, sergančių solidiniais navikais. Noretindrono ekspozicija padidėjo 20 %, o etinilestradiolio ekspozicija buvo panaši, kaip ir vartojant kartu su trametinibu. Remiantis šiais rezultatais manoma, kad hormoniniai kontraceptikai veiksmingumo nepraranda, jeigu jų vartojama kartu su trametinibu.

Ypatingos pacientų populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija
Farmakokinetikos duomenų populiacijoje analizė ir klinikinės farmakologijos tyrimo su suaugusiais pacientais, kurių kepenų funkcija normali ar kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus bilirubino koncentracijos padidėjimas ir (arba) AST suaktyvėjimas (remiantis Nacionalinio vėžio instituto, angl., *National Cancer Institute [NCI]* klasifikacija) duomenys rodo, kad kepenų funkcija reikšmingai neveikia išgerto trametinibo klirenso.

Sutrikusi inkstų funkcija
Nesitikima, kad inkstų funkcijos sutrikimas kliniškai reikšmingai veiktų trametinibo farmakokinetines savybes, nes trametinibo per inkstus šalinama mažai. Trametinibo farmakokinetinės savybės buvo apibūdintos, išanalizavus trametinibo klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių 223 suaugusių pacientų, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, ir 35 suaugusių pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, farmakokinetikos populiacijoje duomenis. Lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas neveikė trametinibo ekspozicijos (< 6 % kiekvienoje grupėje). Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra (žr. 4.2 skyrių).

Rasė
Nepakanka duomenų, kad būtų galima įvertinti galimą rasės įtaką trametinibo farmakokinetinėms savybėms, nes yra tik europidų tiriamųjų duomenys.

Lytis
Remiantis farmakokinetikos suaugusių ir vaikų populiacijos pacientų populiacijose analize, pastebėta, kad lytis turi įtakos išgerto trametinibo klirensui. Nors numatoma, kad moteriškos lyties pacienčių organizme bus didesnė vaistinio preparato ekspozicija nei vyriškos lyties pacientų organizme, nesitikima, kad šie skirtumai būtų kliniškai reikšmingi ir dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeninio poveikio tyrimai su trametinibu neatlikti. Trametinibas nesukėlė genotoksinio poveikio tyrimų, kurių metu buvo įvertintos reversinės bakterijų mutacijos, chromosomų aberacijos žinduolių ląstelėse ir žiurkių kaulų čiulpų ląstelių mikrobranduoliuose, metu.

Žmogui vartojamas trametinibas gali sutrikdyti moters vaisingumą, nes kartotinių dozių vartojimo tyrimų duomenimis, padaugėjo cistinių folikulų ir sumažėjo geltonkūnių žiurkių patelėms, kurių organizme ekspozicija buvo mažesnė už tą, kuri būna gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į *AUC*.

Be to, žiurkių jaunikliams paskyrus trametinibo, pastebėti sumažėjęs kiaušidžių svoris, nežymus patelių lytinio brendimo (makšties atsivėrimo ir pieno liaukos latakų terminalinio galo iškilimų skaičiaus padidėjimo) požymių vėlavimas bei nežymi gimdos paviršinio epitelio hipertrofija. Visi šie pokyčiai buvo grįžtami nutraukus vaistinio preparato skyrimą ir jie priskirtini farmakologiniam poveikiui. Vis dėlto ne ilgiau kaip 13 savaičių trukusių toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu gydymo sukelto poveikio patinų reprodukciniams audiniams nepastebėta.

Toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimų su žiurkėmis ir triušiais duomenimis, trametinibas sukėlė toksinį poveikį motininėms patelėms ir vystymuisi. Remiantis tyrimų su žiurkėmis duomenimis, sumažėjo vaisiaus kūno masė ir padaugėjo rezorbcijų po implantacijos atvejų, kai ekspozicijos buvo mažesnės arba šiek tiek didesnės už tas, kurios būna gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į *AUC*. Remiantis toksiškumo embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimų su triušiais duomenimis, sumažėjo vaisiaus kūno masė, padaugėjo abortų, padažnėjo nepilno sukaulėjimo ir skeleto apsigimimo atvejų, kai ekspozicijos buvo mažesnės už tas, kurios būna gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į *AUC*.

Kartotinių dozių tyrimo duomenimis, stebėtas poveikis po trametinibo ekspozicijos daugiausiai pasireiškė odoje, virškinimo trakte, kraujo sistemoje, kauluose ir kepenyse. Dauguma reiškinių buvo grįžtami po vaistinio preparato nevartojimo laikotarpio. Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, po 8 savaičių ≥ 0,062 mg/kg dozės per parą vartojimo (ekspozicija atitinka maždaug 0,8 ekspozicijos, kuri būna gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į *AUC*) buvo stebėta kepenų ląstelių nekrozė ir transaminazių aktyvumo padidėjimas.

Tyrimų su pelėmis duomenimis, po 3 savaičių ≥ 0,25 mg/kg trametinibo dozės per parą vartojimo (maždaug 3 kartus didesnė už ekspoziciją, kuri būna gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į *AUC*) buvo stebėtas širdies susitraukimų dažnio, širdies masės ir kairiojo skilvelio funkcijos sumažėjimas be histopatologinių širdies pokyčių. Tyrimų su suaugusiomis žiurkėmis duomenimis, daugybinė organų mineralizacija buvo susijusi su fosforo koncentracijos serume padidėjimu ir buvo glaudžiai susijusi su širdies, kepenų ir inkstų nekroze ir kraujavimu iš plaučių, kai ekspozicijos buvo panašios į tas, kurios būna gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme. Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, buvo stebėta epifizių hipertrofija ir kaulų apykaitos suintensyvėjimas. Žiurkėmis ir šunims girdant dozes, kurias vartojant organizme susidaranti ekspozicija yra lygi žmogaus organizme susidarančiai ekspozicijai arba mažesnė, buvo stebėta kaulų čiulpų nekrozė, užkrūčio liaukos ir su žarnomis susijusio limfoidinio audinio atrofija bei limfmazgių, blužnies ir užkrūčio liaukos limfoidinio audinio nekrozė, o tai gali sutrikdyti imuninę funkciją. Žiurkių jaunikliams skiriant 0,35 mg/kg kūno svorio per parą dozę (maždaug 2 kartus didesnę už ekspoziciją, kuri būna gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į *AUC*), stebėtas padidėjęs širdies svoris be histopatologinių pokyčių.

Trametinibas sukėlė fototoksinį poveikį 3T3 neutralios raudonos šviesos pasisavinimo (angl., *Neutral Red Uptake [NRU]*) mėginiuose su pelių fibroblastais *in vitro*, esant reikšmingai didesnėms koncentracijoms už žmogaus organizme susidarančią klinikinę ekspoziciją (IC_{50} esant 2,92 µg/ml, ≥ 130 kartų didesnė už žmogaus organizme susidarančią klinikinę ekspoziciją, atsižvelgiant į C_{max}), o tai rodo, kad fototoksinio poveikio pacientams, vartojantiems trametinibą, rizika yra maža.

Derinys su dabrafenibu

Tyrimo su šunimis, kurie trametinibo ir dabrafenibo derinį vartojo 4 savaites, metu nustatyta toksinio poveikio virškinimo traktui požymių ir užkrūčio liaukos limfodinių ląstelių kiekio sumažėjimas, kai ekspozicija buvo mažesnė, palyginti su buvusia šunims, kurie vartojo tik trametinibo. Vertinant kitus aspektus, toksinio poveikio savybės buvo panašios į nustatytas panašių monoterapijos tyrimų metu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sulfobutilbetadekso natrio druska
Sukralozė (E955)
Citrinų rūgštis monohidratas (E330)
Dinatrio fosfatas (E339)
Kalio sorbatas (E202)
Metilo parahidroksibenzoatas (E218)
Žemuogių skonio medžiaga

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Milteliai geriamajam tirpalui

3 metai

Paruoštas geriamasis tirpalas

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.
Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti po 35 dienų nuo jo paruošimo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.
Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gintaro spalvos 180 ml stiklo buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu užsukamu dangteliu, kuriame yra 12 g miltelių.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas buteliukas, vienas įstumiamas buteliuko adapteris ir vienas 20 ml daugkartinio naudojimo geriamasis švirkštas, sugraduotas 0,5 ml žymomis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Spexotras miltelius prieš išduodamas pacientui vaistininkas turi ištirpinti ir paruošti geriamąjį tirpalą.

Ruošimo instrukcijos (tik vaistininkui):

1. Nusiplaukite ir nusausinkite rankas.
2. Patikrinkite ant buteliuko nurodytą miltelių tinkamumo laiką.
3. Pabarbenkite buteliuką, kad išpurentumėte miltelius.
4. Atidarykite dangtelį ir į buteliuką su milteliais įpilkite 90 ml distiliuoto ar išgryninto vandens.
5. Užsukite dangtelį ir buteliuką 5 minutes pavartykite, kol milteliai visiškai ištirps. Taip pat galite švelniai papurtyti.
6. Atskirkite buteliuko adapterį nuo geriamojo švirkšto. Nuimkite buteliuko dangtelį ir įstumkite buteliuko adapterį į buteliuko kaklelį. Spauskite stipriai, kol buteliuko adapteris visiškai įsistatys. Buteliuko adapteris turi tvirtai jungtis su buteliuko kakleliu.
7. Ant dėžutės užrašykite pagaminimo datą. Tirpalo tinkamumo laikas yra 35 dienos po jo paruošimo.
8. Informuokite pacientą apie jam skirtą dozę ir tirpalo paruošimo datą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1781/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

2024 m. sausio 5 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spexotras 0,05 mg/ml milteliai geriamajam tirpalui
trametinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename buteliuke yra 4,7 mg trametinibo (trametinibo dimetilsulfoksido pavidalu). Ištirpinus 90 ml vandens, tirpale yra 0,05 mg/ml trametinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra ciklodekstrino, natrio, E218. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai geriamajam tirpalui

1 buteliukas + 1 buteliuko adapteris + 1 geriamasis švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną
Po paruošimo tvirtai įstatyti buteliuko adapterį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Suvartoti per 35 dienas nuo paruošimo.
Tirpalas paruoštas:
Nesuvartotą tirpalą išmesti po 35 dienų nuo jo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.
Prieš paruošimą: laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Po paruošimo: Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1781/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Spexotras 0,05 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spexotras 0,05 mg/ml milteliai geriamajam tirpalui
trametinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename buteliuke yra 4,7 mg trametinibo (trametinibo dimetilsulfoksido pavidalu). Ištirpinus 90 ml vandens, tirpale yra 0,05 mg/ml trametinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra ciklodekstrino, natrio, E218. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai geriamajam tirpalui

4,7 mg

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Nesuvartotą tirpalą išmesti po 35 dienų nuo jo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.
Prieš paruošimą: laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Po paruošimo: Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1781/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Spexotras 0,05 mg/ml milteliai geriamajam tirpalui
trametinibas (*trametinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradedant vartoti vaistą, nes jame pateikiama svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Informacija, pakeikta šiame lapelyje, skirta Jums arba Jūsų vaikui, tačiau lapelyje bus tiesiog parašyta „Jūsų vaikas“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Spexotras ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš duodant Spexotras
3. Kaip duodamas Spexotras
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Spexotras
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Spexotras ir kam jis vartojamas

Vaisto Spexotras sudėtyje yra veikliosios medžiagos trametinibo.

Šis vaistas deriniu su kitu vaistu (dabrafenibo disperguojamosiomis tabletėmis), vartojamas gydyti 1 metų ir vyresnius vaikus, kurie serga galvos smegenų naviku, vadinamu glioma.

Spexotras galima vartoti pacientams, sergantiems:
- mažo laipsnio glioma;
- didelio laipsnio glioma, kai anksčiau buvo skirtas bent vienas spindulinio gydymo ir (arba) chemoterapijos (gydymo priešvėžiniais vaistais) kursas.

Spexotras deriniu su dabrafenibo disperguojamosiomis tabletėmis skirtas gydyti pacientus, kuriems nustatyta smegenų naviko specifinė geno, vadinamo BRAF, mutacija (pokytis). Dėl šios mutacijos organizmas gamina klaidingus baltymus, kurie savo ruožtu gali sukelti naviko vystymąsi. Prieš pradėdamas gydymą, gydytojas ištirs, ar yra ši mutacija.

Kartu su dabrafenibu, Spexotras veikia šiuos klaidingus baltymus ir sulėtina arba sustabdo naviko vystymąsi. **Taip pat perskaitykite dabrafenibo disperguojamųjų tablečių pakuotės lapelį.**

2. Kas žinotina prieš duodant Spexotras

Spexotras duoti draudžiama
- **jeigu Jūsų vaikui yra alergija** trametinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju prieš skiriant Spexotras. Turite pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui:
- yra **širdies sutrikimų**, tokių kaip širdies nepakankamumas ar širdies plakimo sutrikimas;
- yra arba kada nors buvo kokių nors **plaučių ar kvėpavimo sutrikimų**, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą, dažnai lydimą sauso kosulio, dusulį ir nuovargį;
- yra **akių sutrikimų**, įskaitant venos, kuria kraujas nuteka iš akies, užsikimšimą (tinklainės venos užakimą) ar akių patinimą, kurį gali sukelti skysčių nutekėjimas (chorioretinopatija);
- yra arba kada nors buvo kokių nors **kepenų sutrikimų**;
- yra arba kada nors buvo kokių nors **inkstų sutrikimų**;
- yra arba kada nors buvo kokių nors **virškinimo trakto problemų**, tokių kaip divertikulitas (storosios žarnos maišelio formos išsiplėtimo uždegimas) arba metastazės virškinimo trakte.

Prieš Jūsų vaikui pradedant vartoti Spexotras, gydymo metu ir po jo, gydytojas atliks patikrinimus, kad būtų išvengta komplikacijų.

Odos tyrimas
Gydymas gali sukelti odos vėžį. Paprastai šie odos pokyčiai išlieka vietiniai ir gali būti pašalinti chirurginiu būdu, o gydymą galima tęsti be pertraukų. Gydytojas gali patikrinti Jūsų vaiko odą prieš gydymą ir reguliariai ją tikrinti gydymo metu.

Gydymo metu tikrinkite savo vaiko odą kas mėnesį ir dar bent 6 mėnesius po paskutinės dozės pavartojimo. Jeigu pastebėjote kokių nors Jūsų vaiko odos pokyčių, kaip nauja karpa, odos skausmas ar paraudęs guzas, kuris kraujuoja arba negyja, arba apgamo dydžio ar spalvos pakitimas, apie tai kaip galima greičiau **pasakykite gydytojui**.

Naviko (tumoro) lizės sindromas
Jei Jūsų vaikui pasireiškia šie simptomai: pykinimas, dusulys, širdies ritmo sutrikimai, raumenų mėšlungis, traukuliai, drumstas šlapimas, sumažėjęs šlapimo kiekis ir nuovargis, nedelsdami **pasakykite gydytojui**, nes tai gali būti pavojinga gyvybei būklė. Juos gali sukelti medžiagų apykaitos komplikacijos, kurios gali atsirasti vėžio gydymo metu dėl greito vėžinių ląstelių irimo skilimo atsiradusių medžiagų (naviko (tumoro) lizės sindromas arba TLS), todėl gali pakisti inkstų funkcija (taip pat žr. 4 skyrių).

Vaikams, jaunesniems nei 1 metų
Spexotras ir dabrafenibo disperguojamųjų tablečių derinio vartojimas jaunesniems kaip 1 metų vaikams (kūdikiams ir naujagimiams) neištirtas. Todėl Spexotras nerekomenduojama vartoti šios amžiaus grupės vaikams.

Pacientams, vyresniems nei 18 metų
Informacijos apie vyresnių kaip 18 metų pacientų, sergančių glioma, gydymą yra nedaug, todėl tolesnis gydymas vaikui pasiekus suaugusiojo amžių turi būti aptartas su gydytoju.

Kiti vaistai ir Spexotras
Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų, įskaitant vaistus, vartojamus kraujui skystinti ar bet kokius kitus vaistus, taip pat įskaitant be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas
- Jeigu Jūsų dukra yra nėščia, arba manote, kad galbūt Jūsų dukra yra nėščia, tai prieš vartojant šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju. Spexotras gali pakenkti vaisiui.
- Jeigu Jūsų duktė pastojo vartodama šį vaistą, apie tai nedelsiant pasakykite gydytojui.

Žindymo laikotarpis
Nežinoma, ar Spexotras išsiskiria į motinos pieną. Jeigu Jūsų duktė žindo arba planuoja žindyti kūdikį, apie tai turite pasakyti gydytojui. Jūs, Jūsų duktė ir gydytojas turėsite nuspręsti dėl Spexotras vartojimo ar žindymo.

Vaisingumas
Spexotras gali pakenkti tiek vyrų, tiek moterų vaisingumui.

Vartojant Spexotras kartu su dabrafenibo disperguojamosiomis tabletėmis: Dabrafenibas gali sumažinti spermatozoidų kiekį ir, nutraukus gydymą dabrafenibu, spermatozoidų kiekis gali nepasiekti normalaus lygmens.

Prieš pradėdami gydymą dabrafenibo disperguojamosiomis tabletėmis aptarkite su gydytoju, kaip galima pagerinti Jūsų vaiko galimybes ateityje susilaukti vaikų.

Kontracepcija
- Jeigu Jūsų dukra yra vaisinga moteris, ji turi naudoti veiksmingas apsisaugojimo nuo nėštumo (kontraceptines) priemones Spexotras vartojimo metu ir dar bent 16 savaičių po paskutiniosios Spexotras dozės pavartojimo.
- Kontraceptikai, kurių sudėtyje yra hormonų (pvz., sudėtinės kontraceptinės tabletės, injekciniai vaistai arba pleistrai), gali būti neveiksmingi vartojant Spexotras derinio su dabrafenibo disperguojamosiomis tabletėmis. Norint išvengti nėštumo rizikos šio vaistų derinio vartojimo metu, reikia naudoti alternatyvų veiksmingą kontracepcijos metodą. Patarimo kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Spexotras gali sukelti šalutinį poveikį, kuris gali paveikti Jūsų vaiko gebėjimą vairuoti, važinėtis dviračiu/paspirtuku, valdyti mechanizmus arba dalyvauti kitoje veikloje, kuriai reikia budrumo. Sutrikus Jūsų vaiko regėjimui arba jeigu jis jaučia nuovargį ar silpnumą, arba jam trūksta jėgų (energijos), jis turi vengti dalyvauti tokioje veikloje.

Šio poveikio aprašymą galite perskaityti 4 skyriuje. Norėdami sužinoti daugiau rekomendacijų, perskaitykite visą šiame lapelyje pateikiamą informaciją.

Jeigu dėl ko nors abejojate, tai aptarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju. Jūsų vaiko gebėjimą dalyvauti tokioje veikloje taip pat gali veikti ir Jūsų vaiko liga, simptomai ar gydymo aplinkybės.

Spexotras sudėtyje yra ciklodekstrino
Kiekviename šio vaisto geriamojo tirpalo Spexotras mililitre yra 100 mg ciklodekstrino.

Spexotras sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato
Gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

Spexotras sudėtyje yra natrio
Viename šio vaisto geriamojo tirpalo mililitre yra 1,98 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 4 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems, kai vartojama didžiausia rekomenduojama trametinibo dozė.

Spexotras sudėtyje yra kalio
Šio vaisto didžiausioje paros dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip duodamas Spexotras

Visada duokite šio vaisto savo vaikui tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kokią dozę reikia duoti?
Gydytojas nuspręs, kokią tinkamą Spexotras dozę paskirti Jūsų vaikui, remdamasis Jūsų vaiko kūno svoriu.

Gydytojas gali nuspręsti, kad Jūsų vaikas turi vartoti mažesnę dozę, jeigu jam pasireiškia šalutinis poveikis.

Kaip duoti vaisto?
Išsami informacija apie tai, kaip duoti vartojimui geriamąjį tirpalą, pateikiama šio lapelio pabaigoje esančiose Vartojimo instrukcijose. Geriamąjį tirpalą Jums paruoš vaistininkas.

- Duokite **Spexotras vieną kartą per parą**. Spexotras duodant kasdien tuo pačiu metu, lengviau prisiminsite, kada turite duoti vaisto. Spexotras duokite **arba** su rytine doze, **arba** su vakarine dabrafenibo doze. Tarp dabrafenibo disperguojamųjų tablečių dozių vartojimo turi praeiti maždaug 12 valandų.
- Spexotras duokite nevalgius, likus ne mažiau kaip vienai valandai iki valgio arba praėjus bent dviem valandoms po valgio, tai reiškia, kad:
  - išgėręs Spexotras, Jūsų vaikas turės palaukti **ne trumpiau kaip 1 valandą**, kol galės valgyti, arba
  - pavalgęs, turės palaukti **ne trumpiau kaip 2 valandas**, kol galės vartoti Spexotras.
  - prireikus vaiką galima pažindyti ir (arba) duoti kūdikių mišinių.

Ką daryti, jei davėte per didelę Spexotras dozę?
Jeigu davėte per didelę Spexotras dozę, **kreipkitės patarimo į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.** Jeigu įmanoma, parodykite jiems Spexotras pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

Pamiršus duoti Spexotras
Jeigu vėluojate duoti vaisto dozę mažiau kaip 12 valandų, duokite ją iš karto prisiminę.
Jeigu vėluojate duoti vaisto dozę 12 valandų arba daugiau, šią dozę praleiskite, o kitą dozę duokite įprastu laiku ir Spexotras duokite reguliariai įprastu laiku.
Negalima duoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pavartojęs Spexotras Jūsų vaikas vemia
Jeigu Jūsų vaikas, pavartojęs Spexotras vemia, negalima duoti papildomos dozės, kol neateis laikas vartoti kitą dozę įprastu laiku.

Nustojus duoti Spexotras
Duokite Spexotras visą gydytojo rekomenduotą laikotarpį. Nenutraukite vaisto vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nustokite duoti šio vaisto ir kreipkitės skubios medicininės pagalbos, jei Jūsų vaikui pasireiškia bet kuris iš žemiau išvardytų simptomų:

- atkosėjimas kraujo krešuliais, šlapinimasis krauju, vėmimas turiniu, kuriame yra kraujo, arba į kavos tirščius panašiu turiniu, raudonos arba juodos išmatos, panašios į degutą. Tai gali būti kraujavimo požymiai;
- karščiavimas (kūno temperatūra yra 38 ºC arba didesnė);
- krūtinės skausmas arba dusulys, kartais lydimas karščiavimo ar kosulio. Tai gali būti pneumonito ar plaučių uždegimo (intersticinės plaučių ligos) požymiai;
- neaiškus matymas, regėjimo sutrikimas ar kiti regėjimo pokyčiai. Tai gali būti tinklainės atsiskyrimo požymiai;
- akies paraudimas, akies skausmas, padidėjęs jautrumas šviesai. Tai gali būti uveito požymiai;
- nepaaiškinamas raumenų skausmas, raumenų mėšlungis arba raumenų silpnumas, patamsėjęs šlapimas. Tai gali būti rabdomiolizės požymiai;
- stiprus pilvo skausmas. Tai gali būti pankreatito požymis;
- karščiavimas, padidėję limfmazgiai, kraujosruvos ar odos išbėrimas. Tai gali būti ligos, dėl kurios imuninė sistema gamina per daug su infekcijomis kovojančių ląstelių, galinčių sukelti įvairius simptomus (hemofagocitinę limfohistiocitozę), požymis;
- pykinimas, dusulys, širdies ritmo sutrikimai, raumenų mėšlungis, traukuliai, drumstas šlapimas, sumažėjęs šlapimo kiekis ir nuovargis. Tai gali būti kai kuriems žmonėms mirtinos būklės, pasireiškusios dėl greito vėžinių ląstelių irimo, požymiai (naviko (tumoro) lizės sindromas arba TLS).
- apvalios arba taikinio formos rausvos dėmės ant liemens, viduryje su pūslelėmis arba be jų, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, genitalijų ir akių opos. Tai gali būti rimtų odos išbėrimų, kurie gali būti pavojingi gyvybei, požymiai, o prieš juos gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso–Džonsono sindromas), plačiai paplitęs išbėrimas, karščiavimas, padidėję limfmazgiai DRESS).

Kiti galimi šalutiniai reiškiniai

Labai dažnas *(gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)*

- galvos skausmas;
- svaigulys;
- kosulys;
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas;
- odos sutrikimai, pvz., išbėrimas, į spuogus panašus išbėrimas, sausa ar niežtinti, paraudusi oda;
- į karpas panašios išaugos (odos papiloma);
- nagų guolio infekcija;
- rankų, kojų ar sąnarių skausmas;
- energijos stoka arba silpnumo ar nuovargio pojūtis;
- padidėjęs kūno svoris;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos su tokiais simptomais kaip gerklės (ryklės) skausmas ir nosies užgulimas (nazofaringitas);
- kepenų fermentų kiekio padidėjimą rodantys kraujo tyrimų rodmenys;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija, leukopenija);
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija).

Dažnas *(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)*

- dažnas šlapinimasis su skausmo ar deginimo pojūčiu (šlapimo takų infekcija);
- odos pokyčiai, įskaitant odos infekciją (celiulitą), odos plaukų folikulų uždegimas, uždegimo apimta besilupanti oda (generalizuotas eksfoliacinis dermatitas), išorinio odos sluoksnio sustorėjimas (hiperkeratozė);
- sumažėjęs apetitas;
- sumažėjęs kraujospūdis (hipotenzija);
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija);
- dusulys;
- burnos ertmės skausmas ar burnos opos, gleivinės uždegimas;
- poodinio riebalinio audinio uždegimas (panikulitas);
- neįprastas plaukų slinkimas arba retėjimas;
- paraudusios skausmingos plaštakos ir pėdos (rankų ir pėdų sindromas);
- raumenų spazmai;
- šaltkrėtis;
- alerginė reakcija (padidėjusio jautrumo reakcija);
- dehidracija;
- regėjimo sutrikimas, įskaitant neryškų matymą;
- sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis (bradikardija);
- nuovargis, diskomfortas krūtinėje, galvos svaigimas, smarkus širdies plakimas (sumažėjusi išstūmimo frakcija);
- audinių patinimas (edema);
- raumenų skausmas (mialgija);
- nuovargis, šaltkrėtis, gerklės (ryklės), sąnarių ar raumenų skausmas (į gripą panaši liga);
- pakitę tyrimų rodmenys, susiję su kreatinkinazės (daugiausia širdyje, galvos smegenyse ir skeleto raumenyse aptinkamo fermento) aktyvumo padidėjimu;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje;
- sumažėję natrio kiekis arba fosfatų kiekis kraujyje;
- sumažėjęs trombocitų (ląstelių, kurios padeda kraujui krešėti) kiekis;
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai.

Nedažnas *(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)*

- nereguliarus širdies plakimas (atrioventrikulinė blokada);
- žarnyno uždegimas (kolitas);
- skeldėjanti oda;
- naktinis prakaitavimas;
- per didelis prakaitavimas;
- iškilusios, skausmingos, raudonos arba tamsiai rausvos–violetinės odos dėmės arba žaizdos, kurios dažniausiai atsiranda ant rankų, kojų, veido ir kaklo, ir kurias lydi karščiavimas (ūminės febrilinės neutrofilinės dermatozės požymiai).

Be anksčiau nurodyto šalutinio poveikio, toliau išvardytų šalutinių reiškinių iki šiol buvo nustatyta tik suaugusiems pacientams, tačiau jų gali pasireikšti ir vaikams:

- nervų sutrikimas, dėl kurio gali pasireikšti plaštakų ir pėdų skausmas, dilgčiojimas arba sumažėti jų jautrumas ir (arba) gali pasireikšti raumenų silpnumas (periferinė neuropatija);
- burnos sausmė;
- inkstų uždegimas;
- gerybinis odos navikas (akrochordonas);
- uždegiminė liga, daugiausia pažeidžianti odą, plaučius, akis ir limfmazgius (sarkoidozė);
- inkstų uždegimas;
- skrandžio ar žarnyno skylė (perforacija);
- širdies raumens uždegimas, kuris gali sukelti dusulį, karščiavimą, smarkų širdies plakimą ir krūtinės skausmą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Spexotras

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir išorinės dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Prieš paruošimą: laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Po paruošimo: Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. Nepanaudotą tirpalą išmeskite per 35 dienas po paruošimo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Spexotras sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra trametinibas. Viename buteliuke yra trametinibo dimetilsulfoksido kiekis, kuris atitinka 4,7 mg trametinibo. Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 0,05 mg trametinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra: sulfobutilbetadekso natrio druska (žr. 2 skyrių), sukralozė (E955), citrinų rūgštis monohidratas (E330), dinatrio fosfatas (E339) (žr. 2 skyrių), kalio sorbatas (E202) (žr. 2 skyrių), metilo parahidroksibenzoatas (E218) (žr. 2 skyrių) ir žemuogių skonio medžiaga.

Spexotras išvaizda ir kiekis pakuotėje
Spexotras 0,05 mg/ml milteliai geriamajam tirpalui yra balti ar beveik balti milteliai.

Spexotras tiekiamas 180 ml gintaro spalvos stiklo buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu užsukamu dangteliu, kuriame yra 12 g miltelių. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas buteliukas, vienas įstumiamas buteliuko adapteris ir 20 ml daugkartinis geriamasis dozavimo švirkštas, sugraduotas 0,5 ml žymomis.

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

Toliau pateikta informacija skirta tik vaistininkams.

Ruošimo instrukcijos (tik vaistininkui):

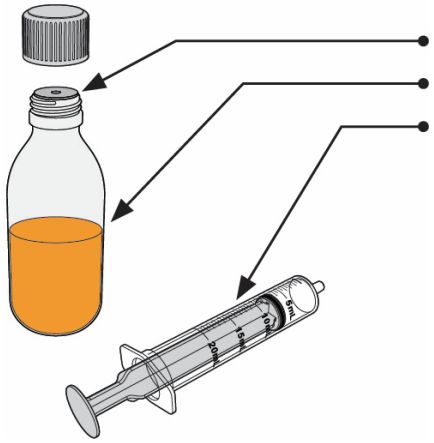
1. Nusiplaukite ir nusausinkite rankas.
2. Patikrinkite ant buteliuko nurodytą miltelių tinkamumo laiką.
3. Pabarbenkite buteliuką, kad išpurentumėte miltelius.
4. Atidarykite dangtelį ir į buteliuką su milteliais įpilkite 90 ml distiliuoto ar išgryninto vandens.
5. Užsukite dangtelį ir buteliuką 5 minutes pavartykite, kol milteliai visiškai ištirps. Taip pat galite švelniai papurtyti.
6. Atskirkite buteliuko adapterį nuo geriamojo švirkšto. Nuimkite buteliuko dangtelį ir įstumkite buteliuko adapterį į buteliuko kaklelį. Spauskite stipriai, kol buteliuko adapteris visiškai įsistatys. Buteliuko adapteris turi tvirtai jungtis su buteliuko kakleliu.
7. Ant dėžutės užrašykite pagaminimo datą. Tirpalo tinkamumo laikas yra 35 dienos po jo paruošimo.
8. Informuokite pacientą apie jam skirtą dozę ir tirpalo paruošimo datą.

VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

Paprašykite sveikatos priežiūros specialisto arba vaistininko, kad Jums parodytų, kaip teisingai vartoti Spexotras. Visada vartokite Spexotras tiksliai, kaip nurodė sveikatos priežiūros specialistas arba vaistininkas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų apie tai, kaip vartoti Spexotras dozę, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą arba vaistininką.

A SKYRIUS VARTOJIMAS PER GERIAMĄJĮ ŠVIRKŠTĄ

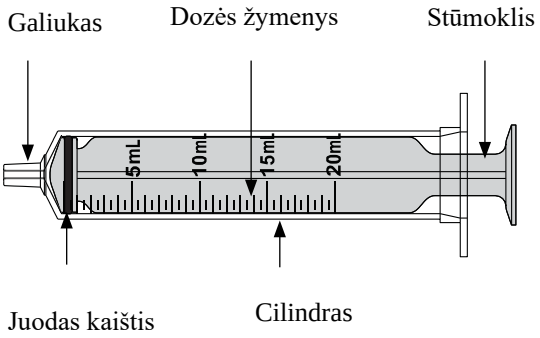


Norint vartoti Spexotras, Jums reikės:
Buteliuko adapterio (jis jau yra įstumtas į buteliuko kaklelį).
Buteliuke esančio tirpalo
Geriamojo švirkšto

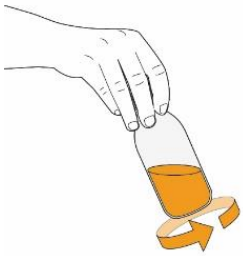
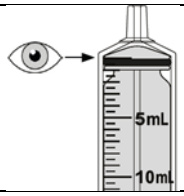
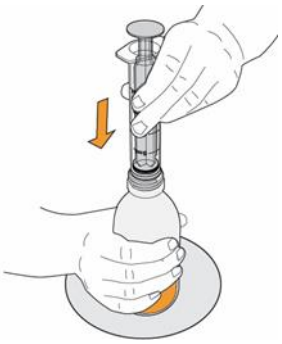
Jeigu išpylėte Spexotras tirpalą arba jo pateko ant odos ar į akis, vadovaukitės skyriuje „IŠPILTO TIRPALO VALYMAS“ pateikta informacija.

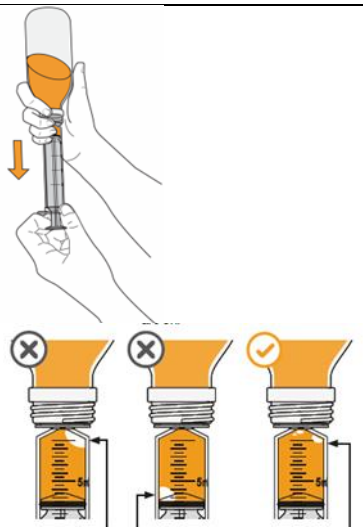
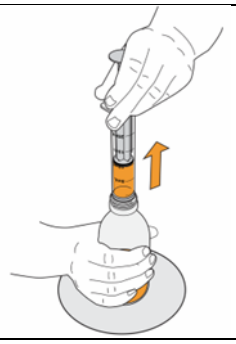
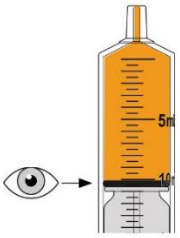
Prieš vartodami Spexotras nusiplaukite ir nusausinkite rankas.

Daugkartinio naudojimo geriamojo švirkšto dalys:



1 Patikrinkite ant dėžutės nurodytą tirpalo paruošimo datą. **Nevartokite** Spexotras, jeigu praėjo daugiau kaip 35 dienos nuo tirpalo paruošimo. **Pastaba:** Ant buteliuko etiketės dešiniojo krašto atspausdintas tinkamumo laikas **NETAIKOMAS** tirpalui. Šis atspausdintas tinkamumo laikas taikomas tik milteliams, prieš vaistininkui pradedant iš jų ruošti tirpalą.	

2 Švelniai pasukiokite buteliuką 30 sekundžių, kad tirpalas susimaišytų. Jeigu susidaro putų, leiskite buteliukui pastovėti, kol putos išnyks.	
3 Atsukite vaikų sunkiai atidaromą dangtelį, jį spausdami žemyn ir sukdami prieš laikrodžio rodyklę.	
4 Patikrinkite, ar buteliuko adapteris įstumtas į buteliuko kaklelį. Jeigu buteliuko adapterio nėra, kreipkitės į vaistininką.	
5 Geriamojo švirkšto stūmoklį įstumkite iki galo, kad pašalintumėte visą jame esantį orą.	
6 Pastatykite buteliuką ant lygaus paviršiaus ir laikykite jį vertikaliai aukštyn. Įveskite geriamojo švirkšto galiuką į buteliuko adapterio angą. Įsitikinkite, kad geriamasis švirkštas gerai prisitvirtino. **SVARBU:** dėl oro slėgio, stūmoklis gali savaime judėti, kai matuosite savo dozę, atlikdami 7 veiksmą. Laikykite stūmoklį, kad jis nejudėtų.	

7 Atsargiai apverskite buteliuką vertikaliai žemyn ir atitraukdami stūmoklį įtraukite Jums paskirtą dozę. Švirkšto galiukas turi būti nukreiptas aukštyn, o juodo kaiščio **viršūnė** turi susilyginti su paskirtos dozės žyma. Jeigu švirkšte susidaro didelių oro burbulų, kaip parodyta paveikslėliuose, vaistą įstumkite į buteliuką ir dar kartą įtraukite vaisto dozę. Tai kartokite tol, kol švirkšte nebus didelių oro burbulų. Jame gali likti nedidelių oro burbuliukų.	 **Dideli oro burbulai** **Maži oro burbuliukai**
8 Nejudindami stūmoklio, apverskite buteliuką ir pastatykite jį ant lygaus paviršiaus. Švelniai traukdami geriamąjį švirkštą ištraukite iš buteliuko.	
9 Dar kartą patikrinkite, ar juodo kaiščio **viršūnė** rodo Jums paskirtą dozę. Jeigu taip nėra, pakartokite nuo 6 iki 8 veiksmus. Jeigu vaisto vartojate geriamuoju švirkštu jo nurydami, tęskite 10 veiksmą. Jeigu vaisto vartojate maitinimo zondu, pereikite į „B SKYRIŲ“.	
10 Geriamojo švirkšto galiuką įveskite į burną, kad galiukas liestų skruosto vidinį paviršių. Lėtai stumdami švirkšto stūmoklį iki galo suleiskite visą dozę. **ĮSPĖJIMAS:** Spexotras leidžiant tiesiai į gerklę arba stūmoklį stumiant per greitai, galima užspringti.	

11 Patikrinkite, ar švirkšte neliko Spexotras geriamojo tirpalo. Jeigu švirkšte liko geriamojo tirpalo, jį suvartokite. **Pastaba:** Jeigu Jums paskirta dozė yra didesnė nei geriamojo švirkšto tūris, kartokite veiksmus, kol suvartosite visą dozę.	
12 Uždėkite dangtelį ant buteliuko ir jį uždarykite užsukdami dangtelį pagal laikrodžio rodyklę. Įsitikinkite, kad buteliukas sandariai užsuktas dangteliu. **Neištraukite** buteliuko adapterio.	
13 Išvalykite geriamąjį švirkštą pagal instrukcijas, pateiktas „C SKYRIUJE“, tuomet laikykite tirpalą ir geriamąjį švirkštą pagal instrukcijas, pateiktas skyriuje „LAIKYMAS“.	

B SKYRIUS VARTOJIMAS PER MAITINIMO ZONDĄ
Šiame skyriuje nurodytomis instrukcijomis vadovaukitės **tik** tuomet, jeigu Spexotras ketiname skirti per maitinimo zondą. Skirdami vaisto per maitinimo zondą, perskaitykite toliau nurodytą informaciją ir tuomet pereikite prie 1 veiksmo. ● Tirpalą galima skirti per maitinimo zondą. ● Naudokite nazogastrinį arba gastrinį maitinimo zondą, kuris yra **mažiausiai** 4 prancūziškosios skalės dydžio. ● Spexotras skyrimui visada naudokite pakuotėje tiekiamą 20 ml geriamąjį švirkštą. ● Jums gali prireikti ENFIT adapterio (netiekiamo pakuotėje), kad galėtumėte prijungti 20 ml geriamąjį švirkštą prie maitinimo zondo.
1 Prieš pat Spexotras vartojimą maitinimo zondą praplaukite, vadovaudamiesi jo gamintojo instrukcijomis.
2 Atlikite „A SKYRIUJE“ nurodytus nuo 1 iki 9 veiksmus, tuomet pereikite prie šiame skyriuje nurodyto 3 veiksmo.

3 Sujunkite 20 ml geriamąjį švirkštą, kuriame yra Spexotras, su maitinimo zondu. Jums gali prireikti ENFIT adapterio, kad galėtumėte prijungti geriamąjį švirkštą prie maitinimo.
4 Vienoda jėga suleiskite tirpalą į maitinimo zondą.
5 Patikrinkite, ar geriamajame švirkšte neliko Spexotras tirpalo. Jeigu geriamajame švirkšte liko tirpalo, jį suleiskite.
6 Vėl praplaukite maitinimo zondą, vadovaudamiesi jo gamintojo instrukcijomis.
7 Valymo instrukcijos pateikiamos „C SKYRIUJE“.

C SKYRIUS VALYMAS
Kad Spexotras nesiliestų su kitais indais, visada valykite geriamąjį švirkštą atskirai nuo kitų indų. Norėdami išvalyti geriamąjį švirkštą: 1. Pripilkite stiklinę šilto, muiluoto vandens. 2. Įdėkite geriamąjį švirkštą į stiklinę su šiltu vandeniu. 3. 4–5 kartus įtraukite vandenį į geriamąjį švirkštą ir jį išstumkite. 4. Atskirkite stūmoklį nuo švirkšto cilindro. 5. Praskalaukite stiklinę, stūmoklį ir cilindrą šiltu tekančiu vandeniu. 6. Palikite stūmoklį ir cilindrą ant sauso paviršiaus, kad nudžiūtų iki kito naudojimo.

IŠPILTO TIRPALO VALYMAS
Jeigu Spexotras pateko ant odos, ją gerai nuplaukite muilu ir vandeniu. Jeigu Spexotras pateko į akis, jas gerai praplaukite vandeniu. Jeigu bent kiek išpylėte Spexotras tirpalo, atlikite šiuos veiksmus: 1. Užsimaukite plastikines pirštines. 2. Sugerkite visą tirpalą naudodami absorbuojančiąsias medžiagas, pavyzdžiui, popierinius rankšluosčius. 3. Panaudotas absorbuojančiąsias medžiagas išmeskite į sandarų plastikinį maišą. 4. Visus su tirpalu kontaktavusius paviršius nuvalykite alkoholiu suvilgyta šluoste. 5. Pirštines ir šluostes įdėkite į tą patį plastikinį maišą ir užsandarinkite. 6. Kaip išmesti plastikinį maišelį, klauskite vaistininko. 7. Gerai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

LAIKYMAS
Spexotras tirpalą ir geriamąjį švirkštą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje. Tirpalo buteliuką laikykite vertikaliai aukštyn, gamintojo dėžutėje, sandariai užsuktu dangteliu. Tirpalą laikykite žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. **Neužšaldykite** buteliuko. Geriamąjį švirkštą laikykite gamintojo dėžutėje kartu su Spexotras tirpalu.