

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spexotras 0,05 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena pudele satur trametiniba dimetilsulfoksīdu, kura daudzums atbilst 4,7 mg trametiniba (*trametinibum*).

Katrs ml pagatavotā šķīduma satur 0,05 mg trametiniba.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml pagatavotā šķīduma satur 100 mg sulfobutilbetadeksa nātrija sāls, 0,8 mg metilparahidroksibenzoāta un 1,98 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zemas pakāpes glioma

Spexotras kombinācijā ar dabrafenibu ir paredzēts pediatriko pacientu (no 1 gada vecuma) ar zemas pakāpes gliomu (LGG) ar BRAF V600E mutāciju ārstēšanai, kuriem nepieciešama sistēmiska terapija.

Augstas pakāpes glioma

Spexotras kombinācijā ar dabrafenibu ir paredzēts pediatriko pacientu (no 1 gada vecuma) ar augstas pakāpes gliomu (HGG) ar BRAF V600E mutāciju ārstēšanai, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu staru terapiju un/vai ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Spexotras jāuzsāk un jāuzrauga kvalificētam ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

Pirms Spexotras lietošanas pacientam ir jāapstiprina BRAF V600E mutācija, izmantojot CE marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnisku ierīci, kas paredzēta atbilstošam mērķim. Ja CE marķēta IVD nav pieejama, BRAF V600E jāapstiprina ar alternatīvu validētu testu.

Spexotras lieto kombinācijā ar dabrafeniba disperģējamām tabletēm. Dabrafeniba disperģējamo tablešu devu skatīt zāļu aprakstā (ZA).

Devas

Ieteicamo Spexotras devu vienu reizi dienā nosaka pēc ķermeņa masas (1. tabula).

1. tabula. Dozēšanas shēma pēc ķermeņa masas

Ķermeņa masa*	Ieteicamā deva	
	Šķīduma iekšķīgai lietošanai tilpums (ml) vienreiz dienā	Atbilst mg trametiniba
No 8 kg	6 ml	0,30 mg
No 9 līdz 10 kg	7 ml	0,35 mg
No 11 kg	8 ml	0,40 mg
No 12 līdz 13 kg	9 ml	0,45 mg
No 14 līdz 17 kg	11 ml	0,55 mg
No 18 līdz 21 kg	14 ml	0,70 mg
No 22 līdz 25 kg	17 ml	0,85 mg
No 26 līdz 29 kg	18 ml	0,90 mg
No 30 līdz 33 kg	20 ml	1 mg
No 34 līdz 37 kg	23 ml	1,15 mg
No 38 līdz 41 kg	25 ml	1,25 mg
No 42 līdz 45 kg	28 ml	1,40 mg
No 46 līdz 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥51 kg	40 ml	2 mg
*Ja nepieciešams, noapaļo ķermeņa masu līdz tuvākajam kg. Ieteicamā deva pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 8 kg, nav noteikta. Ieteikumus par dabrafeniba lietošanu kombinācijā ar Spexotras, lūdzam skatīt dabrafeniba disperģējamo tablešu zāļu aprakstā (ZA) "Devas" un "Lietošanas veids".		

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana ar Spexotras jāturpina līdz slimības progresēšanai, vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte. Dati par pacientiem ar gliomu, kuri ir vecāki par 18 gadiem, ir ierobežoti, tāpēc ārstēšana pieaugušiem pacientiem jāturpina, pamatojoties uz ārsta izvērtēto ieguvumu un risku konkrētajam pacientam.

Izlaistas vai atliktas devas

Ja Spexotras deva ir izlaista, to drīkst lietot tikai tad, ja līdz nākamajai plānotajai devai ir vairāk nekā 12 stundas. Ja pēc Spexotras lietošanas rodas vemšana, papildu devu nedrīkst lietot, un nākamā deva jālieto nākamajā plānotajā laikā.

Devas pielāgošana

Nevēlamo blakusparādību kontrolei var būt nepieciešama devas samazināšana, ārstēšanas pārtraukšana uz laiku vai pilnīgi (skatīt 2. un 3. tabulu).

Ja rodas ar ārstēšanu saistīta toksicitāte, trametiniba un dabrafeniba deva jāsamazina vienlaicīgi vai lietošana jāpārtrauc uz laiku vai pilnīgi. Izņēmumi, kad ir nepieciešamas devas izmaiņas tikai vienam no šiem abiem terapijas virzieniem, ir sīkāk aprakstīti turpmāk saistībā ar uveītu, ar RAS mutāciju pozitīviem ne-ādas ļaundabīgiem audzējiem (galvenokārt saistītu ar dabrafeniba lietošanu), kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanos, tīklenes vēnas oklūziju (TVO), tīklenes pigmenta epitēlija atslāņošanos (TPEA) un intersticiālu plaušu slimību (IPS)/pneimonītu (galvenokārt saistītu ar trametiniba lietošanu).

Ādas ļaundabīgo audzēju blakusparādību gadījumā devas pielāgošana vai lietošanas pārtraukšana nav ieteicama (sīkāku informāciju skatīt dabrafeniba disperģējamo tablešu ZA).

2. tabula. Devas pielāgošanas grafiks, pamatojoties uz jebkādu nevēlamo blakusparādību (NBP) pakāpi (izņemot drudzi)

Pakāpe (CTCAE)*	Ieteicamā trametiniba devas pielāgošana
1. pakāpe vai 2. pakāpe (panesama)	Turpināt ārstēšanu un novērot atbilstoši klīniskajām indikācijām.
2. pakāpe (nepanesama) vai 3. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu, līdz sasniegta 0.–1. toksicitātes pakāpe; atsākot terapiju, pazemināt devu par vienu līmeni. Norādījumus par devas līmeni skatīt 3. tabulā.
4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu vai pārtraukt, līdz sasniegta 0.–1. toksicitātes pakāpe; atsākot terapiju, pazemināt devu par vienu līmeni. Norādījumus par devas līmeni skatīt 3. tabulā.
*Klīnisko nevēlamo blakusparādību intensitāte, klasificējot pēc Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , CTCAE)	

Ieteicamā devas pazemināšana līdz aptuveni 75% no ieteicamās devas (pirmās devas pazemināšanas līmenis) un līdz aptuveni 50% no ieteicamās devas (otrās devas pazemināšanas līmenis) ir parādīta 3. tabulā.

3. tabula. Ieteicamie devu līmeņu pazeminājumi blakusparādību gadījumā

Ķermeņa masa	Ieteicamā deva	Samazinātā deva	
	ml šķīduma (mg trametiniba) (vienu reizi dienā)	Devu pēc pirmās pazemināšanas (vienu reizi dienā)	Devu pēc otras pazemināšanas (vienu reizi dienā)
No 8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
No 9 līdz 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
No 11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
No 12 līdz 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
No 14 līdz 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
No 18 līdz 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
No 22 līdz 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
No 26 līdz 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
No 30 līdz 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
No 34 līdz 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
No 38 līdz 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
No 42 līdz 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
No 46 līdz 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Spexotras devas pielāgošana zem 50% no ieteicamās devas nav ieteicama.			

Ja personas nevēlamās blakusparādības tiek efektīvi kontrolētas, var apsvērt devas atkārtotu kāpināšanu ar tādiem pašiem dozēšanas soļiem kā devas samazināšanas gadījumā. Trametiniba deva nedrīkst pārsniegt 1. tabulā norādīto devu.

Devas pielāgošana atsevišķu blakusparādību gadījumā

Drudzis

Ja pacienta temperatūra ir $\geq 38^{\circ}\text{C}$, trametiniba un dabrafeniba terapija uz laiku jāpārtrauc. Atkārtotās gadījumā terapiju var uz laiku pārtraukt arī pie pirmajiem drudža simptomiem. Jāuzsāk ārstēšana ar pretdrudža līdzekļiem, piemēram, ibuprofēnu vai acetaminofēnu/paracetamolu. Perorālo kortikosteroīdu lietošana jāapsver gadījumos, kad pretdrudža līdzekļu iedarbība ir nepietiekama. Pacienti jānovērtē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi un, ja nepieciešams, jāārstē saskaņā ar vietējo praksi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Terapija jāatsāk, ja pacientam vismaz 24 stundas nav simptomu, vai nu (1) ar tādu pašu devas līmeni, vai arī (2) par vienu devas līmeni jāsamazina, ja

drudzis atkārtojas un/vai pievienojas citi smagi simptomi, tai skaitā dehidratācija, hipotensija vai nieru mazspēja.

Devas pielāgošanas izņēmumi (ja devu samazina tikai vienai no abām terapijām) atsevišķu blakusparādību gadījumā

Kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanās/kreisā kambara disfunkcija

Trametiniba lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem ir asimptomātiska, absolūta KKIF samazināšanās par >10% salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem un kuriem izsviedes frakcija ir mazāka par iestādē noteikto normas apakšējo robežu (NAR) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietojot kombinācijā ar trametinibu, dabrafeniba deva nav jāpielāgo. Ja KKIF atjaunojas, ārstēšanu ar trametinibu var atsākt, taču deva jāpazemina par vienu devu līmeni un jānodrošina rūpīga uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trametiniba lietošana jāpārtrauc pavisam pacientiem ar 3. vai 4. pakāpes kreisā kambara disfunkciju vai klīniski nozīmīgu KKIF samazināšanos, kas 4 nedēļu laikā neatjaunojas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tīklenes vēnas oklūzija (TVO) un tīklenes pigmenta epitēlija atslāņošanās (TPEA)

Ja pacienti jebkurā brīdī trametiniba un dabrafeniba kombinētās terapijas laikā ziņo par jauniem redzes traucējumiem, piemēram, samazinātu centrālo redzi, neskaidru redzi vai redzes zudumu ieteicama steidzama oftalmoloģiska izmeklēšana. Pacientiem, kuriem diagnosticēta TVO, ārstēšana ar trametinibu jāpārtrauc pavisam. Ja ir diagnosticēta TPEA, rīkojieties saskaņā ar trametiniba devas izmaiņu shēmu 4. tabulā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dabrafeniba deva nav jāpielāgo, ja to lieto kopā ar trametinibu apstiprinātos TVO un TPEA gadījumos.

4. tabula. Ieteicamās trametiniba devas izmaiņas TPEA gadījumā

1. pakāpes TPEA	Turpiniet ārstēšanu, ik mēnesi novērtējot tīkleri, līdz traucējumi izzuduši. Ja TPEA pastiprinās, sekojiet tālāk sniegtajiem norādījumiem un līdz 3 nedēļām pārtrauciet trametiniba lietošanu.
2. vai 3. pakāpes TPEA	Līdz 3 nedēļām pārtrauciet trametiniba lietošanu.
2. vai 3. pakāpes TPEA, kas 3 nedēļu laikā uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpes TPEA	Atsāciet trametiniba lietošanu, lietojot par vienu līmeni zemāku devu (skatīt 3. tabulu) vai pārtrauciet trametiniba lietošanu pacientiem, kuri lieto zemāko devas līmeni.
2. vai 3. pakāpes TPEA, kas 3 nedēļu laikā neuzlabojas vismaz līdz 1. pakāpei	Pārtrauciet trametiniba lietošanu pavisam.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Trametiniba lietošana jāpārtrauc pacientiem, par kuriem ir aizdomas, ka varētu būt IPS vai pneimonīts, tai skaitā pacientiem, kuriem ir jauni vai progresējoši pulmonāli simptomi un atrade, tai skaitā klepus, aizdusa, hipoksija, izsvīdums pleirā vai infiltrāti, līdz klīnisko izmeklējumu rezultātu noskaidrošanai. Ja pacientam konstatē ar ārstēšanu saistītu IPS vai pneimonītu, ārstēšana ar trametinibu jāpārtrauc pavisam. Trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, dabrafeniba deva nav jāpielāgo IPS vai pneimonīta gadījumā.

Uveīts

Devu izmaiņas uveīta gadījumā nav nepieciešamas tik ilgi, kamēr acu iekaisumu var kontrolēt ar efektīvu lokālu terapiju. Ja uveīta gadījumā nav atbildes reakcijas uz lokālu acu terapiju, jāpārtrauc dabrafeniba lietošana līdz acu iekaisuma simptomu izzušanai un pēc tam jāatsāk dabrafeniba lietošana, samazinot devu par vienu līmeni. Lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, trametiniba deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

RAS mutāciju pozitīvi ne-ādas ļaundabīgi audzēji

Pirms turpināt ārstēšanu ar dabrafenibu pacientiem, kuriem ir ne ādas ļaundabīgi audzēji ar RAS mutāciju, jāapsver ieguvumi un riski. Lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, trametiniba deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieejamie dati no klīniskās farmakoloģijas pētījuma liecina par ierobežotu vidēji smagu vai smagu aknu darbības traucējumu ietekmi uz trametiniba iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem trametinibs jālieto piesardzīgi.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskie dati par trametiniba lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami; tādēļ, iespējamo nepieciešamību pēc devas pielāgošanas nevar noteikt (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem trametinibs jālieto piesardzīgi.

Pediātriskā populācija

Trametiniba un dabrafeniba kombinētās terapijas drošums un efektivitāte bērniem līdz 1 gada vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami. Pētījumos ar jauniem dzīvniekiem ir novērota trametiniba ietekme, kāda nebija novērota pieaugušiem dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ilgtermiņa drošuma dati par pediātriskiem pacientiem pašlaik ir ierobežoti.

Lietošanas veids

Spexotras paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Pirms izsniegšanas Spexotras pulveri farmaceitam jāpagatavo šķīduma iekšķīgai lietošanai formā. Pirms pirmās devas ievadīšanas veselības aprūpes speciālistam ieteicams ar pacientu vai aprūpētāju pārrunāt, kā ievadīt nozīmēto iekšķīgi lietojamā šķīduma dienas devu.

Uzturs neietekmē Spexotras iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Spexotras jālieto vienlaikus ar dabrafeniba disperģējamām tabletēm, kam ir samazināta iedarbība kopā ar uzturu. Tāpēc Spexotras jālieto tukšā dūšā, vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Barošana ar krūti un/vai zīdaiņu maisījumu var dot pēc pieprasījuma, ja pacients nespēj panest badošanās stāvokli.

Spexotras devu ieteicams lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā, izmantojot komplektā iekļauto atkārtoti lietojamo šļirci iekšķīgai ievadīšanai. Spexotras deva jālieto vienu reizi dienā vienā un tajā pašā laikā vienlaikus ar dabrafeniba rīta devu vai vakara devu.

Ja pacients nespēj norīt un viņam ir nazogastrālā zonde, Spexotras šķīdumu iekšķīgai lietošanai var ievadīt caur zondi.

Norādījumi par sagatavošanu ir sniegti 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Spexotras ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar dabrafenibu disperģējamām tabletēm, jo ir ierobežoti dati par trametiniba monoterapijas un dabrafeniba monoterapijas efektivitāti BRAF V600 mutācijas pozitīvas gliomas gadījumā. Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāiepazīstas ar dabrafeniba disperģējamo

tablešu ZA. Lai iegūtu papildu informāciju par brīdinājumiem un piesardzību lietošanā, kas saistīti ar dabrafeniba terapiju, lūdzam skatīt dabrafeniba disperģējamo tablešu ZA.

BRAF V600E noteikšana

Trametiniba efektivitāte un drošums, lietojot kombinācijā ar dabrafenibu pacientiem, kuriem ir glioma bez BRAF V600E mutācijas, nav vērtēta.

Jauni ļaundabīgie audzēji

Lietojojot trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, var rasties jauni ļaundabīgie audzēji - gan ādas, gan ne-ādas audzēji.

Ādas ļaundabīgie audzēji

Pieaugušiem pacientiem, kurus ārstēja ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, novēroja ādas ļaundabīgus audzējus, piemēram, ādas plakanšūnu karcinomu (cuSCC), tai skaitā keratoakantomu un jaunu primāro melanomu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms trametiniba terapijas uzsākšanas, kā arī vienu reizi mēnesī visā ārstēšanas laikā un vēl līdz sešiem mēnešiem pēc ārstēšanas, ieteicama ādas izmeklēšana. Kontrole jāturpina vēl 6 mēnešus pēc trametiniba lietošanas pārtraukšanas vai līdz citas pretaudzēju terapijas uzsākšanai.

Aizdomīgi ādas bojājumi jāārstē ar dermatoloģisku ekscīziju, un ārstēšanas izmaiņas nav nepieciešamas. Pacientiem jānorāda nekavējoties informēt ārstu, ja parādās jebkādi jauni ādas bojājumi.

Ļaundabīgie audzēji (ne ādas)

Pamatojoties uz dabrafeniba darbības mehānismu, tas var izraisīt ne-ādas ļaundabīgo audzēju riska paaugstināšanos, ja konstatētas RAS mutācijas. Lūdzu, skatiet dabrafeniba disperģējamo tablešu ZA (4.4. apakšpunktu). Trametiniba devas izmaiņas nav nepieciešamas, to lietojot kopā ar dabrafenibu, RAS mutāciju pozitīvu ļaundabīgu audzēju gadījumā.

Asiņošana

Zinots par asiņošanas gadījumiem pieaugušajiem un bērniem, kuri lietoja trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pieaugušiem pacientiem, kuri lietoja trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, bija apjomīgas asiņošanas un hemorāģijas ar letālu iznākumu gadījumi. Šādu notikumu iespējamība pacientiem ar mazu trombocītu skaitu ($<75\,000/\text{mm}^3$) nav noteikta, jo šādi pacienti tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Vienlaicīgas antiagregantu vai antikoagulantu terapijas laikā šis asiņošanas risks var būt paaugstināts. Ja rodas asiņošana, pacienti jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanās/kreisā kambara disfunkcija

Zinots, ka trametinibs kombinācijā ar dabrafenibu samazina KKIF gan pieaugušajiem, gan pediatriem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos bērniem laika mediāna līdz KKIF pirmās samazināšanās sākumam bija aptuveni viens mēnesis. Klīniskajos pētījumos ar pieaugušiem mediāna līdz kreisā kambara disfunkcijas pirmā gadījuma sākumam, sirds mazspējai un KKIF samazinājumam bija no 2 līdz 5 mēnešiem.

Pacientiem ar kreisā kambara darbības traucējumiem trametinibs jālieto piesardzīgi. Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar kreisā kambara disfunkciju, II, III vai IV pakāpes sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds asociācijas klasifikācijas, akūtu koronāro sindromu iepriekšējo 6 mēnešu laikā, klīniski nozīmīgu nekontrolētu aritmiju vai nekontrolētu hipertensiju, un līdz ar to lietošanas drošums šajā populācijā nav zināms. KKIF jānosaka visiem pacientiem pirms trametiniba terapijas sākuma, vienu mēnesi pēc terapijas sākuma un aptuveni ar 3 mēnešu intervāliem turpmāk ārstēšanas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu par devas pielāgošanu).

Pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, bija atsevišķi ziņojumi par akūtu, smagu kreisā kambara disfunkciju miokardīta dēļ. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas novērota pilnīga atveseļošanās. Ārstiem jāapzinās miokardīta iespējamība pacientiem, kuriem rodas vai pasliktinās sirdsdarbības traucējumu pazīmes vai simptomi.

Drudzis

Par drudzi ziņots pieaugušajiem un pediatriem pacientiem trametiniba klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Drudža biežums ir palielināts kombinētās terapijas gadījumā (skatīt dabrafeniba disperģējamo tablešu ZA, 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, drudzi var pavadīt smagi drebuļi, dehidratācija un hipotensija, kas dažos gadījumos var izraisīt akūtu nieru mazspēju. Pediatriem pacientiem, kuri saņēma trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, laika mediāna līdz pīreksijas pirmās parādīšanās sākumam bija 1,5 mēneši.

Trametiniba terapija kombinācijā ar dabrafenibu jāpārtrauc, ja pacienta temperatūra ir $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (skatīt 5.1. apakšpunktu). Atkārtotās gadījumā terapiju var uz laiku pārtraukt arī pie pirmajiem drudža simptomiem. Jāuzsāk ārstēšana ar pret drudža līdzekļiem, piemēram, ibuprofēnu vai acetaminofēnu/paracetamolu. Perorālo kortikosteroīdu lietošana jāapsver gadījumos, kad pret drudža līdzekļu iedarbība ir nepietiekama. Jānovērtē, vai pacientiem nav infekcijas pazīmju un simptomu. Terapiju var atsākt pēc drudža izzušanas. Ja drudzis ir saistīts ar citām smagām pazīmēm vai simptomiem, terapiju atsāk pēc drudža izzušanas un atbilstoši klīniskajiem apstākļiem, lietojot samazinātu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Asinsspiediena izmaiņas

Trametiniba kombinācijā ar dabrafenibu klīniskajos pētījumos pacientiem ziņots gan par hipertensiju, gan hipotensiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Asinsspiediens jāmēra terapijas sākumā un jākontrolē ārstēšanas laikā, attiecīgi kontrolējot hipertensiju ar standarta terapiju.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

III fāzes pētījumā ar pieaugušiem pacientiem, IPS vai pneimonīts radās 2,4% ar trametinibu, lietojot monoterapijā, ārstēto pacientu (5/211); visiem pieciem pacientiem bija nepieciešama hospitalizācija. Laika mediāna līdz pirmo IPS vai pneimonīta izpausmju sākumam bija 160 dienas (diapazons: no 60 līdz 172 dienām). Divos pētījumos pieaugušiem pacientiem, kas ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, 1% pacientu attīstījās pneimonīts vai IPS (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja ir aizdomas, ka pacientam varētu būt IPS vai pneimonīts, arī tad, ja ir jauni vai progresējoši pulmonāli simptomi un atrades, tai skaitā klepus, aizdusa, hipoksija, izsvīdums pleirā vai infiltrāti, līdz klīnisko izmeklējumu rezultātu noskaidrošanai, ārstēšana ar trametinibu ir jāpārtrauc. Pacientiem, kuriem diagnosticē ar ārstēšanu saistītu IPS vai pneimonītu, trametiniba lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dabrafeniba lietošanu var turpināt tādā pašā devā.

Redzes traucējumi

Saistībā ar trametiniba lietošanu var rasties sarežģījumi, kas saistīti ar redzes traucējumiem, tai skaitā TPEA un TVO, dažos gadījumos ar sākuma laiku līdz vairākiem mēnešiem. Trametiniba klīniskajos pētījumos pieaugušiem ziņots par tādiem simptomiem kā neskaidra redze, samazināts redzes asums un citas ar redzi saistītas parādības. Klīniskajos pētījumos ziņots arī par uveītu un iridociklītu pieaugušiem un pediatriem pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu.

Trametiniba lietošana nav ieteicama pacientiem ar TVO anamnēzē. Trametiniba drošums pacientiem ar TVO riska faktoriem, tai skaitā ar nekontrolētu glaukomu vai okulāru hipertensiju, nekontrolētu hipertensiju, nekontrolētu cukura diabētu vai iepriekš bijušu hiperviskozitātes vai hiperkoagulācijas sindromu, nav pierādīts.

Ja pacienti jebkurā brīdī trametiniba terapijas laikā ziņo par jauniem redzes traucējumiem, piemēram, samazinātu centrālo redzi, neskaidru redzi vai redzes zudumu, ieteicama steidzama oftalmoloģiska izmeklēšana. Ja tiek diagnosticēta TPEA, jārikojas saskaņā ar devas pielāgošanas shēmu 4. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu); ja tiek diagnosticēts uveīts, lūdzam skatīt dabrafeniba disperģējamo tablešu ZA 4.4. apakšpunktu. Pacientiem, kuriem diagnosticēta TVO, ārstēšana ar trametinibu jāpārtrauc pavisam.

Dabrafeniba deva nav jāpielāgo, ja pēc TVO vai TPEA diagnosticēšanas to lieto kombinācijā ar trametinibu. Trametiniba deva nav jāpielāgo, ja pēc uveīta diagnosticēšanas to lieto kombinācijā ar dabrafenibu.

Izsitumi

Izsitumi novēroti 49% pediatrisko pacientu klīniskajos pētījumos, lietojot trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumā gadījumu tie bija 1. vai 2. pakāpes, un to dēļ nebija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana.

Smagas ādas blakusparādības

Ārstēšanas laikā ar trametiniba/dabrafeniba kombinēto terapiju, pieaugušajiem ziņots par smagām ādas blakusparādībām (SCARs – *severe cutaneous adverse reactions*), tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), kas var būt dzīvībai bīstama vai letāla. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti jābrīdina par pazīmēm un simptomiem, un rūpīgi jākontrolē, vai nerodas ādas blakusparādības. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par SCAR, ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.

Rabdomiolīze

Pieaugušiem pacientiem, kuri lietoja trametinibu, ziņots par rabdomiolīzi. Dažos gadījumos pacienti varēja turpināt lietot trametinibu. Smagākos gadījumos bija nepieciešama hospitalizācija un terapijas pārtraukšana vai pilnīga izbeigšana. Ja parādās rabdomiolīzes pazīmes vai simptomi, nepieciešama atbilstoša klīniska novērtēšana un ārstēšana.

Pankreatīts

Klīniskajos pētījumos ziņots par pankreatītu pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Neizskaidrojamu vēdersāpju gadījumi nekavējoties ir jāizmeklē, iekļaujot amilāzes un lipāzes koncentrācijas serumā mērījumus. Atsākot ārstēšanu ar dabrafenibu pēc pankreatīta epizodes, pacienti rūpīgi jānovēro.

Nieru mazspēja

Pieaugušajiem, kurus ārstēja ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, nieru mazspēja ir atklāta $\leq 1\%$ pacientu. Novērotie gadījumi pieaugušajiem pacientiem parasti bija saistīti ar drudzi un dehidratāciju un pacientiem bija laba atbildes reakcija uz devas pārtraukšanu un vispārējiem atbalsta pasākumiem. Pieaugušajiem pacientiem ziņots arī par granulomatozo nefrītu. Terapijas laikā pacientiem regulāri jākontrolē kreatinīna līmenis serumā. Ja kreatinīna līmenis paaugstinās, terapija atbilstoši klīniskajiem apstākļiem jāpārtrauc. Trametiniba lietošana pacientiem ar nieru mazspēju (definēta kā kreatinīns $>1,5 \times \text{NAR}$) nav pētīta, tāpēc lietojot šajos gadījumos jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ar aknām saistītas blakusparādības

Klīniskajos pētījumos pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem, lietojot trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, ziņots par blakusparādībām, kas saistītas ar aknām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem pirmos 6 terapijas mēnešus ieteicams ik pēc četrām nedēļām noteikt aknu darbības rādītājus. Atkarībā no klīniskajām indikācijām aknu rādītāju kontroli var turpināt arī vēlāk.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā metabolisms un izvadīšana ar žulti ir galvenie trametiniba eliminācijas ceļi, trametinibs piesardzīgi jālieto pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Dziļo vēnu tromboze/plaušu embolija

Var rasties plaušu embolija vai dziļo vēnu tromboze. Ja pacientiem attīstās plaušu embolijas vai dziļo vēnu trombozes simptomi, piemēram, elpas trūkums, sāpes krūškurvī, roku vai kāju tūska, viņiem nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Dzīvībai bīstamas plaušu embolijas gadījumā ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Pediatriskiem pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, ziņots par kolītu un enterokolītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pieaugušiem pacientiem ziņots par kolītu un kuņģa-zarnu trakta perforāciju, tajā skaitā ar letālu iznākumu. Trametinibu jālieto piesardzīgi pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta perforācijas riska faktoriem, tajā skaitā divertikulītu anamnēzē, metastāzēm kuņģa-zarnu traktā un vienlaicīgu zāļu lietošanu ar zināmu kuņģa un zarnu trakta perforācijas risku.

Sarkoidoze

Pieaugušiem pacientiem, kurus ārstēja ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, ziņots par sarkoidozes gadījumiem, kas galvenokārt skāra ādu, plaušas, acis un limfmezglus. Vairumā gadījumu ārstēšana ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu tika turpināta. Ja diagnosticēta sarkoidoze, jāapsver atbilstoša ārstēšana.

Sievietes reproduktīvā vecumā/fertilitāte vīriešiem

Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā jāsniedz atbilstoši ieteikumi par efektīvām kontracepcijas metodēm. Sievietēm reproduktīvā vecumā terapijas laikā un 16 nedēļas pēc pēdējās Spexotras devas jālieto efektīvas kontracepcijas metodes. Vīrieši, kuri lieto trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, jāinformē par iespējamu spermatogēnēzes traucējumu risku, kas var būt neatgriezenisks (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Hemofagocītiska limfohistiocitoze

Pēcregistrācijas periodā pieaugušiem pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, ir novērota hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH). Lietojot trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, jāievēro piesardzība. Ja HLH tiek apstiprināta, trametiniba un dabrafeniba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk HLH ārstēšana.

Audzēja sabrukšanas sindroms (TLS – *tumour lysis syndrome*)

TLS rašanās, kas var būt letāla, ir saistīta ar trametiniba lietošanu kombinācijā ar dabrafenibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). TLS riska faktori ir augsta audzēja slodze, jau esoša hroniska nieru mazspēja, oligūrija, dehidratācija, hipotensija un skābs urīns. Pacienti ar TLS riska faktoriem ir rūpīgi jānovēro un jāapsver profilaktiska hidratācija. TLS nekavējoties jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Palīgvielas

Sulfobutilbetadeksa nātrijs sāļi

Spexotras šķīdums iekšķīgai lietošanai satur ciklodekstrīna sulfobutilbetadeksa nātrijs sāli (100 mg/ml). Ciklodekstrīni (CD) ir palīgvielas, kas var ietekmēt aktīvās vielas un citu zāļu īpašības. Preklīniskajos pētījumos ar dzīvniekiem, kuriem CD tika ievadīts intravenozi, tika novērota nieru

toksicitāte un ototoksicitāte. CD drošuma aspekti ir izvērtēti zāļu izstrādes un drošuma novērtējuma laikā. Drošuma dati par CD ietekmi uz <2 gadus veciem bērniem ir ierobežoti.

Metilparahidroksibenzoāts

Šīs zāles satur metilparahidroksibenzoātu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

Nātrijs

Šīs zāles satur 1,98 mg nātrija katrā ml Spexotras šķīduma iekšķīgai lietošanai, kas ir līdzvērtīgi 4% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem, lietojot maksimālo trametiniba dienas devu 2 mg (40 ml).

Kālijs

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā maksimālā dienas devā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Citu zāļu ietekme uz trametinību

Tā kā trametinibs tiek metabolizēts galvenokārt deacetilācijas ceļā, ko mediē hidrolītiskie enzīmi (piemēram, karboksilesterāzes), maz ticams, ka tā farmakokinētiku metabolās mijiedarbības ceļā varētu ietekmēt citi līdzekļi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Zāļu savstarpējo mijiedarbību ar šādu hidrolītisko enzīmu starpniecību nevar izslēgt, un tā varētu ietekmēt trametiniba iedarbību.

Trametinibs ir izplūdes transporta proteīna P-gp *in vitro* substrāts. Tā kā nevar izslēgt, ka spēcīga aknu P-gp inhibīcija var izraisīt paaugstinātu trametiniba līmeni, ir ieteicams ievērot piesardzību, vienlaicīgi lietojot trametinību ar zālēm, kas ir spēcīgi P-gp inhibitori (piemēram, verapamils, ciklosporīns, ritonavīrs, hinidīns, itrakonazols).

Trametiniba ietekme uz citām zālēm

Pamatojoties uz *in vitro* un *in vivo* datiem, maz ticams, ka trametinibs varētu būtiski ietekmēt citu zāļu farmakokinētiku, mijiedarbojoties ar CYP enzīmiem vai transporta proteīniem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Trametinibs var izraisīt pārejošu BCRP substrātu (piemēram, pitavastatīna) inhibīciju zarnu traktā, ko var samazināt, nodalot (ar 2 stundu starplaiku) šādu līdzekļu un trametiniba lietošanu.

Balstoties uz klīniskajiem datiem, hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitātes zudums nav paredzams, ja tos lieto vienlaikus ar trametinību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr lietošana kopā ar dabrafenību var padarīt hormonālos kontracepcijas līdzekļus mazāk efektīvus.

Palīgvielas sulfobutilbetadeksa nātrija sāls ietekme uz citām iekšķīgi lietojamām zālēm ar zemu biopieejamību un šauru terapeitisko indeksu.

Trametiniba šķīdums iekšķīgai lietošanai satur 100 mg/ml sulfobutilbetadeksa nātrija sāls, kas var ietekmēt citu iekšķīgi lietojamo zāļu šķīdību un biopieejamību. Jāievēro piesardzība, ja trametiniba šķīdumu iekšķīgai lietošanai lieto kopā ar iekšķīgi lietojamām zālēm, kurām ir zema biopieejamība un šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, imipramīns, desipramīns).

Skatīt arī norādījumus par dabrafeniba zāļu mijiedarbību dabrafeniba disperģējamo tablešu ZA 4.4. un 4.5. apakšpunktā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar trametinibu un 16 nedēļas pēc pēdējās trametiniba devas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Lietošana ar dabrafenibu var samazināt iekšķīgi vai sistēmiski lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti; jālieto efektīva alternatīva kontracepcijas metode, piemēram, barjermetode trametiniba/dabrafeniba kombinētās terapijas laikā. Plašāku informāciju, skatiet dabrafeniba disperģējamo tablešu ZA.

Grūtniecība

Dati par trametiniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Trametinibu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien paredzamais ieguvums mātei neatsver iespējamo risku auglim. Ja trametinibu lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei trametiniba lietošanas laikā iestājas grūtniecība, paciente jāinformē par iespējamo kaitējumu auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai trametinibs izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku bērnam, kuru baro ar krūti. Trametinibu nedrīkst lietot mātēm, kuras baro bērnu ar krūti. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar trametinibu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav datu par trametiniba ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem. Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti, taču novērota ietekme uz mātīšu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Trametinibs var negatīvi ietekmēt cilvēku fertilitāti.

Vīrieši, kuri lieto trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu

Ietekme uz spermatogēzi ir novērota dzīvniekiem, kuriem lietots dabrafenibs. Lietojot trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, vīriešu dzimuma pacienti jāinformē par iespējamu spermatogēzes traucējumu risku; šādi traucējumi var būt neatgriezeniski. Sīkāku informāciju skatīt dabrafeniba disperģējamo tablešu ZA.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Trametinibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Izvērtējot pacienta spēju izpildīt darbības, kurām nepieciešama spriestspēja, motorās vai kognitīvās iemaņas, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un trametiniba nevēlamo blakusparādību spektrs. Pacienti jāinformē par iespējamu nogurumu, reiboni vai redzes traucējumiem, kas var ietekmēt šāda veida darbības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskos pētījumos ar pediatriskiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības (ziņotas ar biežumu $\geq 20\%$) bija: drudzis (70%), izsitumi (49%), galvassāpes (47%), vemšana (40%), nogurums (36%), sausa āda (35%), caureja (34%), asiņošana (34%), slikta dūša (29%), aknei līdzīgs dermatīts (29%), sāpes vēderā (28%), neitropēnija (26%), klepus (24%) un paaugstināts transamināžu līmenis (22%). Visbiežāk ziņotās smagas (3./4. pakāpes) nevēlamās blakusparādības bija: neitropēnija (15%), drudzis (11%),

paaugstināts transamināžu līmenis (6%) un ķermeņa masas palielināšanās (5%). Pašlaik ilgtermiņa dati par augšanu un skeleta nobriešanu bērniem ir ierobežoti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Drošuma profils pediatriem pacientiem lielā mērā atbilda drošuma profilam, kas iepriekš noteikts pieaugušiem pacientiem. Tikai pieaugušiem pacientiem, kuri ārstēti ar trametiniba tabletēm un dabrafeniba kapsulām, līdz šim ziņots par šādām papildu blakusparādībām: ādas plakanšūnu karcinoma, seborejiskā keratoze, perifēra neiropātija (tai skaitā sensora un motora neiropātija), limfoedēma, sausa mute, aktīniskā keratoze, nieru mazspēja, staru terapijas toksicitātes pastiprināšanās (bieži), melanoma, akrohordons, sarkoidoze, horioretinopātija, pneimonīts, akūta nieru mazspēja, nefrīts, sirds mazspēja, kreisā kambara disfunkcija, intersticiāla plaušu slimība, rabdomiolīze (retāk), kuņģa-zarnu trakta perforācija, hemofagocītiskā limfocitocitoze (reti), audzēja sabrukšanas sindroms, miokardīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, zāļu reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem, ar tetovējumu saistītas ādas reakcijas (biežums nav zināms).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Trametiniba drošums kombinācijā ar dabrafenibu ir novērtēts divu pētījumu apvienotajā drošuma kopā 171 pediatrikam pacientam ar BRAF V600 mutācijas pozitīvu progresējošu norobežotu audzēju. Iekļaušanas brīdī četri (2,3%) pacienti bija vecumā no 1 līdz <2 gadiem, 39 (22,8%) pacienti bija vecumā no 2 līdz <6 gadiem, 54 (31,6%) pacienti bija vecumā no 6 līdz <12 gadiem un 74 (43,3%) pacienti bija vecumā no 12 līdz <18 gadiem. Vidējais ārstēšanas ilgums bija 2,3 gadi.

Nevēlamās blakusparādības (5. tabula) ir uzskaitītas turpmāk atbilstoši MedDRA orgānu sistēmas klasifikācijai un pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma pakāpes samazināšanās secībā.

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības, lietojot trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Paronihija, nazofaringīts* ¹
Bieži	Urīnceļu infekcija, celulīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Ļoti bieži	Ādas papiloma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Neitropēnija* ² , anēmija, leukopēnija*
Bieži	Trombocitopēnija*
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Dehidratācija, samazināta ēstgriba
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis* ³
Acu bojājumi	
Bieži	Neskaidra redze, redzes traucējumi, uveīts* ⁴
Retāk	Tīklenes atslāņošanās, periorbitāla tūska
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Samazināta izviedes frakcija, bradikardija*
Retāk	Atrioventrikulāra blokāde ⁵
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Asināšana* ⁵
Bieži	Hipertensija, hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Klepus*
Bieži	Aizdusa

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Sāpes vēderā*, aizcietējums, caureja, slikta dūša, vēšana
Bieži	Pankreatīts, stomatīts
Retāk	Kolīts*
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Aknes veida dermatīts* ⁷ , sausa āda* ⁸ , nieze, izsitumi* ⁹ , eritēma
Bieži	Ģeneralizēts ekfoliatīvs dermatīts* ¹⁰ , alopecija, plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms, folikulīts, ādas bojājumi, panikulīts, hiperkeratoze, fotosensitivitāte* ¹¹
Retāk	Akūta febrila neitrofilā dermatoze, ādas plaisas, svīšana naktī, hiperhidroze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Artralģija, sāpes ekstremitātēs
Bieži	Mialģija*, muskuļu spazmas* ¹²
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Drudzis*, nespēks* ¹³ , ķermeņa masas palielināšanās
Bieži	Ģlotādas iekaisums, sejas tūska*, drebuļi, perifēra tūska, gripai līdzīga slimība
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis* ¹⁴
Bieži	Hiponatriēmija, hipofosfatēmija, hiperglikēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs
*Apzīmē divu vai vairāku MedDRA vēlamu terminu, kas uzskatīti par klīniski līdzīgiem, grupēto terminu. ¹ nazofaringīts ietver faringītu. ² neitropēnija ietver neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos un febrilu neitropēniju. ³ reibonis ietver vertigo. ⁴ uveīts ietver iridociklītu. ⁵ atrioventrikulāra blokāde ietver atrioventrikulāru blokādi (pirmās pakāpes). ⁶ asiņošana ietver deguna asiņošanu, hematūriju, zilumus, hematomu, palielinātu INR, anālo asiņošanu, katetra vietas asiņošanu, galvas smadzeņu asiņošanu, ekhimozi, ekstradurālo hematomu, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, hematēziju, petehijas, asiņošanu pēc procedūras, rektālo asiņošanu, sarkano asins šūnu skaita samazināšanos, kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošanu, dzemdes asiņošanu, spēcīgu menstruālo asiņošanu un purpuru. ⁷ aknes formas dermatīts ietver akne un pustulozu akni. ⁸ sausa āda ietver kserozi un kserodermiju ⁹ izsitumi ietver makulopapulozus izsitumus, pustulozus izsitumus, eritematozus izsitumus, papulozus izsitumus, makulozus izsitumus. ¹⁰ ģeneralizēts ekfoliatīvais dermatīts ietver ādas ekfoliāciju un ekfoliatīvo dermatītu. ¹¹ fotosensitivitāte ietver fotosensitivitātes reakciju un saules apdegumus. ¹² muskuļu spazmas ietver muskuļu un skeleta sistēmas stīvumu. ¹³ nogurums ietver savārgumu un astēniju. ¹⁴ paaugstināts transamināžu līmenis ietver paaugstinātu aspartātaminotransferāzes (ASAT), paaugstinātu alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeni un hipertransaminazēmiju.	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ķermeņa masas palielināšanās

Par ķermeņa masas palielināšanos ziņots tikai pediātriskā populācijā. Par to kā par nevēlamu blakusparādību ziņoja 16% pediātrisko pacientu, ieskaitot 3. pakāpes gadījumus 5% pacientu, un pārtraukšanas biežums bija 0,6% pacientu. Laika mediāna līdz pirmā ziņotā ķermeņa masas palielināšanās sākumam pediātriskiem pacientiem, kuri saņēma trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, bija 3,5 mēneši. Ķermeņa masas palielināšanās no sākotnējā stāvokļa ≥ 2 KMI (ķermeņa masas indekss) vecuma procentīļu kategorijās tika novērots 36% pacientu.

Asiņošana

Asiņošanas gadījumi novēroti 34% pediātrisko pacientu, 3. smaguma pakāpes gadījumi radās 1,2% pacientu. Biežākais hemorāģiskais gadījums (deguna asiņošana) ziņots 18% pediātrisko pacientu. Laika mediāna līdz pirmās hemorāģiskās gadījuma sākumam pediātriskiem pacientiem bija 2,6 mēneši. Asiņošanas gadījumi, tai skaitā apjomīga asiņošana un hemorāģijas ar letālu iznākumu, ir radušies pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu.

Antiagregantu vai antikoagulantu vienlaicīgas terapijas laikā asiņošanas risks var būt paaugstināts. Ja rodas asiņošana, pacienti jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanās/kreisā kambara disfunkcija

Par KKIF samazināšanos ziņots 5,3% pediatriko pacientu, 3. pakāpes blakusparādības novērotas <1% pacientu. Laika mediāna līdz pirmajam KKIF samazinājumam bija aptuveni viens mēnesis. Klīniskajos pētījumos pieaugušiem laika mediāna līdz kreisā kambara disfunkcijas pirmā notikuma sākumam, sirds mazspējai un KKIF samazinājumam bija no 2 līdz 5 mēnešiem.

Trametiniba klīniskajos pētījumos neiekļāva pacientus, kuriem KKIF vērtība bija zemāka par iestādes noteikto normas apakšējo robežu. Trametinibs kombinācijā ar dabrafenibu piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir traucējumi, kas var negatīvi ietekmēt kreisā kambara darbību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Drudzis

Par drudzi ziņots klīniskajos pētījumos, lietojot trametinibu monoterapijā un kombinācijā ar dabrafenibu, tomēr drudža biežums un smagums ir palielināts kombinētās terapijas gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par drudzi ziņoja 70% pediatriko pacientu, 3. smaguma pakāpes gadījumi radās 11% pacientu. Lūdzam skatīt dabrafeniba dispersejamo tablešu ZA.

Aknu darbības traucējumi

Trametiniba un dabrafeniba kombinācijas klīniskajos pētījumos pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem ziņots par aknu nevēlamām blakusparādībām. Pediatrikajā drošuma populācijā paaugstināts ALAT un ASAT līmenis novērots ļoti bieži, ziņots attiecīgi 13% un 16% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). No blakusparādībām, kas saistītas ar aknām, pieaugušiem pacientiem biežākās bija paaugstināts ALAT un ASAT līmenis, un lielākā daļa šādu blakusparādību bija 1. vai 2. smaguma pakāpes. Trametiniba terapijas gadījumā vairāk nekā 90% šādu ar aknām saistītu blakusparādību radās pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā. Ar aknām saistītas blakusparādības tika konstatētas klīniskajos pētījumos, veicot kontroli reizi četrās nedēļās. Pacientiem, kurus ārstē ar trametinibu, ieteicams 6 mēnešus ik pēc četrām nedēļām noteikt aknu darbības rādītājus. Atkarībā no klīniskajām indikācijām aknu darbības rādītāju kontroli var turpināt arī vēlāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asinsspiediena izmaiņas

Par hipertensiju ziņoja 2,3% pediatriko pacientu, un 3. pakāpes blakusparādības novēroja 1,2% pacientu. Laika mediāna līdz hipertensijas pirmā gadījuma sākumam pediatrikiem pacientiem bija 5,4 mēneši.

Par hipotensiju ziņoja 4,1% pediatriko pacientu, un ≥ 3 . smaguma pakāpes gadījumi radās 2,3% pacientu. Laika mediāna līdz hipotensijas pirmā gadījuma sākumam pediatrikiem pacientiem bija 2,2 mēneši.

Asinsspiediens jāmēra uzsākot ārstēšanu un jākontrolē ārstēšanas laikā; hipertensija vajadzības gadījumā jākontrolē, izmantojot standarta terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Ar trametinibu ārstētiem pacientiem var attīstīties IPS vai pneimonīts. Ja ir aizdomas, ka pacientam varētu būt IPS vai pneimonīts, arī tad, ja ir jauni vai progresējoši pulmonāli simptomi un atrades, tai skaitā klepus, aizdusa, hipoksija, izsvīdums pleirā vai infiltrāti, līdz klīnisko izmeklējumu rezultātu noskaidrošanai no ārstēšanas ar trametinibu jāatturas. Pacientiem, kuriem diagnosticē ar ārstēšanu saistītu IPS vai pneimonītu, trametiniba lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Redzes traucējumi

Pediatrikiem pacientiem, kas ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, ziņots par oftalmoloģiskām reakcijām, tai skaitā uveītu 3,5% un iridociklītu 1,8%. 3. pakāpes uveīts radās 1,8% pediatriko pacientu. Tiklenes pigmenta epitēlija atslāņošanās (TPEA) radās < 1% pediatriko pacientu. Saistībā ar trametiniba lietošanu arī pieaugušiem pacientiem novēroti sarežģījumi, kas saistīti

ar redzes traucējumiem, tai skaitā TPEA un TVO. Trametiniba klīniskajos pētījumos pieaugušiem ziņots par tādiem simptomiem kā neskaidra redze, samazināts redzes asums un citi ar redzi saistīti traucējumi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Izsitumi

Izsitumi novēroti 49% pediatrisko pacientu trametiniba un dabrafeniba kombinētās terapijas pētījumos integrētajā drošuma populācijā. Vairumā gadījumu tie bija 1. vai 2. pakāpes, un to dēļ nebija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Rabdomiolīze

Pieaugušiem pacientiem, kuri lieto trametinibu, ziņots par rabdomiolīzi. Ja parādās rabdomiolīzes pazīmes vai simptomi, nepieciešama atbilstoša klīniska novērtēšana un ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pankreatīts

Par pankreatītu ziņots 1,2% pediatrisko pacientu, <1% pacientu ar 3. smaguma pakāpi. Neizskaidrojamo vēdersāpju gadījumā steidzami jāveic izmeklēšana, iekļaujot amilāzes un lipāzes koncentrācijas serumā mērījumus. Atsākot ārstēšanu ar dabrafenibu pēc pankreatīta epizodes, pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru mazspēja

Ziņots, ka pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, ir radusies nieru mazspēja. Nieru mazspēja ar drudzi saistītas prerenālas azotēmijas vai granulomatoza nefrīta dēļ pieaugušiem pacientiem novērota retāk, tomēr trametinibs nav pētīts pacientiem ar nieru mazspēju (definēta kā kreatinīna līmenis >1,5 x ANR). Šādā gadījumā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Bērniem, kuri klīniskos pētījumos saņēma trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, nav ziņots par akūtiem pārdozēšanas simptomiem. Pastāvīga trametiniba pārdozēšana var izraisīt izsitumu pastiprināšanos, samazinātu KKIF vai tīklenes anomālijas. Pārdozēšanas gadījumā specifiskas terapijas nav. Ja notikusi pārdozēšana, pacientam jānodrošina atbalstoša ārstēšana ar atbilstošu kontroli pēc vajadzības.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, mitogēna aktivētās proteīnkināzes (MEK) inhibitori, ATĶ kods: L01EE01

Darbības mehānisms

Trametinibs ir atgriezenisks, izteikti selektīvs, allostērisks mitogēnu aktivētās ekstracelulāro signālu regulētās kināzes 1 (MEK1) un MEK2 aktivācijas un kināžu aktivitātes inhibitors. MEK proteīni ir daļa no ekstracelulāro signālu regulētās kināzes (ERK) ceļa. Vēža gadījumā cilvēkiem šo ceļu bieži aktivē mutējušās BRAF formas, kas aktivē MEK. Trametinibs inhibē MEK aktivāciju BRAF ietekmē un inhibē MEK kināzes aktivitāti.

Kombinācija ar dabrafenibu

Dabrafenibs ir RAF kināžu inhibitors. Onkogēnas BRAF mutācijas izraisa būtisku RAS/RAF/MEK/ERK pārvades ceļa aktivāciju.

Tādējādi trametinibs un dabrafenibs šajā ceļā kavē divas kināzes - MEK un RAF, un tāpēc kombinācija nodrošina kopīgu kināžu ceļa inhibīciju. Trametiniba un dabrafeniba kombinācija *in vitro* uzrādīja pretaudzēju aktivitāti BRAF V600 mutācijas pozitīvām vēža šūnu līnijām un pagarina rezistences rašanās laiku *in vivo* BRAF V600 mutācijas pozitīvos ksenotransplantātos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pediatriskā populācija

Dabrafeniba un trametiniba kombinētās terapijas klīniskā efektivitāte un drošums pediatriskiem pacientiem vecumā no 1 līdz 18 gadiem ar BRAF V600 mutācijas pozitīvu gliomu tika novērtēts daudzcentru, atklātā II fāzes klīniskā pētījumā (EudraCT 2015-004015-20). Pacienti ar zemas pakāpes gliomu (PVO 2016. gada 1. un 2. pakāpe), kuriem bija nepieciešama pirmā sistēmiskā terapija, bija randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu dabrafenibu plus trametinibu vai karboplatīnu plus vinkristīnu, bet pacienti ar recidivējošu vai refraktāru augstas pakāpes gliomu (PVO 2016. gada 3. un 4. pakāpe) bija iekļauti tikai vienas grupas dabrafenibs plus trametinibs kohortā.

BRAF mutācijas statuss audzēja audos tika noteikts prospektīvi, izmantojot lokālu testu vai centrālā laboratorijā, izmantojot bioMérieux THxID-BRAF komplektu, ja lokālais tests nebija pieejams. Turklāt, lai apstiprinātu BRAF V600E mutāciju, centrālā laboratorijā retrospektīvi testēja pieejamo audzēju paraugus.

Dabrafeniba un trametiniba deva klīniskajā pētījumā bija atkarīga no vecuma un ķermeņa masas, lietojot dabrafenibu iekšķīgi 2,625 mg/kg divas reizes dienā pacientiem vecumā līdz 12 gadiem un 2,25 mg/kg divas reizes dienā pacientiem vecumā no 12 gadiem; trametinibu lietoja iekšķīgi 0,032 mg/kg vienu reizi dienā pacientiem vecumā līdz 6 gadiem un 0,025 mg/kg vienu reizi dienā pacientiem vecumā no 6 gadiem. Dabrafeniba deva tika ierobežota līdz 150 mg divas reizes dienā un trametiniba deva – līdz 2 mg vienu reizi dienā. Karboplatīnu un vinkristīnu lietoja, pamatojoties uz vecumu un ķermeņa virsmas laukumu, lietojot attiecīgi 175 mg/m² un 1,5 mg/m² devas iknedēļas infūzijas veidā. Karboplatīnu un vinkristīnu lietoja vienā 10 nedēļu indukcijas kursā, kam sekoja astoņi 6 nedēļu uzturošās terapijas cikli.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs abās kohortās bija vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate* – ORR, apstiprinātas pilnīgas/CR un daļējas/PR atbildes reakcijas summa), veicot neatkarīgu pārskatīšanu, pamatojoties uz RANO (2017) kritērijiem LGG kohortai un RANO (2010) kritērijiem HGG kohortai. Primārā analīze tika veikta, kad visi pacienti abās kohortās bija pabeiguši vismaz 32 nedēļas ilgu terapiju. Gala analīze tika veikta 2 gadus pēc uzņemšanas pabeigšanas abās grupās.

BRAF mutāciju pozitīvā pediatriskā zemas pakāpes glioma (PVO 1. un 2. pakāpe)

Zemas pakāpes gliomas kohortā 110 pacienti tika randomizēti dabrafeniba plus trametiniba (n=73) vai karboplatīna plus vinkristīna (n=37) grupā. Vecuma mediāna bija 9,5 gadi, 34 pacienti (30,9%) vecumā no 12 mēnešiem līdz <6 gadiem, 36 pacienti (32,7%) vecumā no 6 līdz <12 gadiem un 40 pacienti (36,4%) vecumā no 12 līdz <18 gadiem; 60% bija sievietes. Lielākajai daļai pacientu (80%) sākotnējā diagnoze bija 1. pakāpes glioma. Visbiežāk novērotās patoloģijas bija pilocītiskā astrocitoma (30,9%), ganglioglioma (27,3%) un LGG bez citas norādes (BCN) (18,2%). Metastātiskas lokalizācijas bija 9 pacientiem (8,2%). Par iepriekšēju operāciju ziņots 91 pacientam (82,7%), no šiem pacientiem pēdējā operācija bija rezekcija 28 pacientiem (25,5%). Par sistēmisku kortikosteroīdu lietošanu ziņots 44 pacientiem (41,5%).

Primārās analīzes laikā ORR dabrafeniba un trametiniba grupā uzrādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos salīdzinājumā ar karboplatīna un vinkristīna grupu. Tam sekojošā hierarhiskā testēšana arī

pierādīja statistiski nozīmīgu dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*Progression-free Survival* – PFS) uzlabošanu, salīdzinot ar ķīmijterapiju (6. tabula).

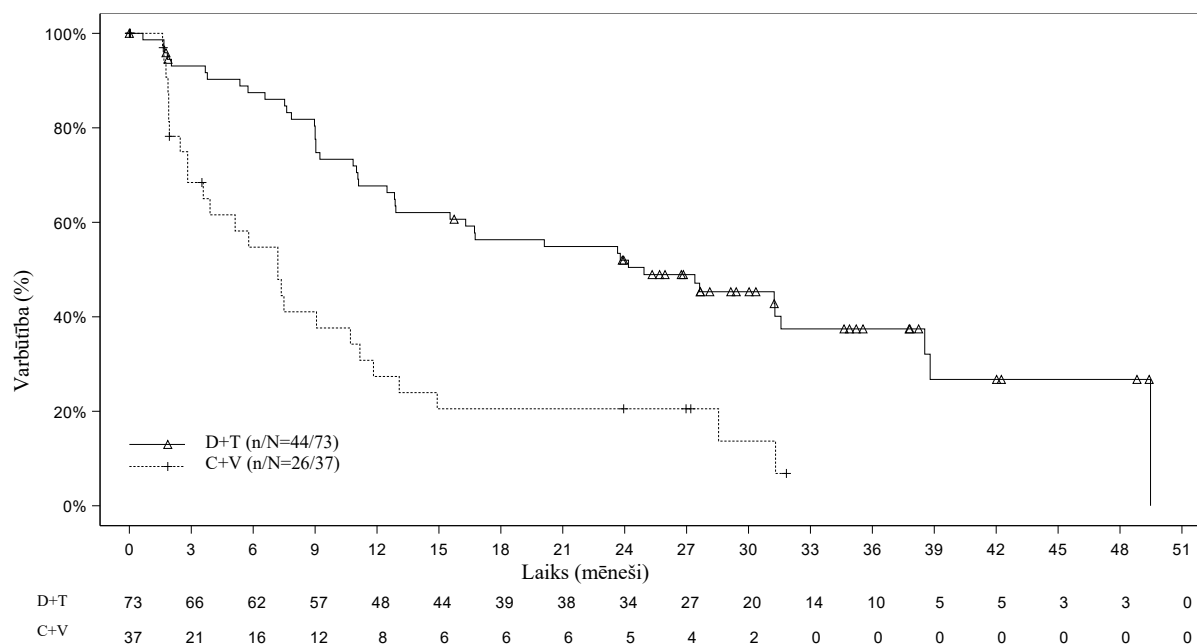
Primārās analīzes laikā, kas veikta pēc tam, kad visi pacienti bija pabeiguši vismaz 32 ārstēšanas nedēļas vai pārtraukuši terapiju agrāk, kopējās dzīvildzes (*Overall Survival* – OS) dati joprojām nebija novērtējami (ziņots par vienu nāvi karboplatīna un vinkristīna (C+V) grupā).

6. tabula. Atbildes reakcija un dzīvildze bez slimības progresēšanas, pamatojoties uz neatkarīgu pārskatu, pivotālā pētījumā G2201 (LGG kohorta, primārā analīze)

	Dabrafenibs + trametinibs (D+T) N=73	Karboplatīns + vinkristīns (C+V) N=37
Labākā kopējā atbildes reakcija		
Pilnīga atbildes reakcija (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Daļēja atbildes reakcija (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabila slimība (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progresējoša slimība (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Nav zināms, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR)		
ORR (CR+PR), (95% TI)	46,6% (34,8 - 58,6%)	10,8% (3,0 - 25,4%)
Izredžu attiecība ² , p-vērtība	7,19 (2,3 - 22,4); p<0,001	
Riska atšķirība	35,8% (20,6 - 51,0)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)		
Mediāna (mēneši), (95% TI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 - 11,8)
Riska attiecība (95% TI), p vērtība	0,31 (0,17 - 0,55); p<0,001	
NE= nav sasniedzams.		
¹ 4 pacienti, kas bija randomizēti C+V grupā, pārtrauca ārstēšanu pirms terapijas saņemšanas.		
² Izredžu attiecība (D+T, salīdzinot ar C+V) un 95% TI ir no loģistiskas regresijas ar ārstēšanu kā vienīgo kovariātu, t.i., tās ir izredzes novērot atbildes reakciju D+T grupā, salīdzinot ar izredzi novērot atbildes reakciju C+V grupā. Izredžu attiecība >1 norāda uz D+T grupas pārkumu.		

Gala analīzes laikā (novērošanas ilguma mediāna: 39,0 mēneši) ORR, pamatojoties uz neatkarīgu pārskatu, bija 54,8% D+T grupā un 16,2% C+V grupā ar izredžu attiecību 6,26. Pamatojoties uz neatkarīgu pārskatu, analīze arī apstiprināja, ka PFS ir uzlabojusies salīdzinājumā ar ķīmijterapiju, ar aptuveno progresēšanas/nāves riska samazināšanos par 64% (risku attiecība 0,36). PFS mediāna bija 24,9 mēneši D+T grupā un 7,2 mēneši C+V grupā. Gala analīzes laikā nevienā grupā netika ziņots par papildu nāves gadījumiem.

1. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne, pamatojoties uz neatkarīgu pārskatu, pivotālā pētījumā G2201 (LGG kohorta, gala analīze)



***BRAF* mutāciju pozitīvā pediātriskā augstas pakāpes glioma (PVO 3. un 4. pakāpe)**

Vienas grupas augstas pakāpes gliomas grupā iesaistīja 41 pacientu ar recidivējošu vai refraktāru HGG, un ārstēšanas ar dabrafenibu plus trametinibu. Vecuma mediāna bija 13,0 gadi, 5 pacienti (12,2%) bija vecumā no 12 mēnešiem līdz <6 gadiem, 10 pacienti (24,4%) bija vecumā no 6 līdz <12 gadiem un 26 pacienti (63,4%) bija vecumā no 12 līdz <18 gadiem; 56% bija sievietes. Histoloģiskā pakāpe sākotnējās diagnozes noteikšanas brīdī bija 4. pakāpe 20 pacientiem (48,8%), 3. pakāpe 13 pacientiem (31,7%), 2. pakāpe 4 pacientiem (9,8%), 1. pakāpe 3 pacientiem (7,3%) un iztrūkstoša 1 pacientam (2,4%). Visbiežāk novērotās patoloģijas bija multiformā glioblastoma (31,7%), anaplastiskā pleomorfā ksantoastrocitoma (14,6%), HGG BCN (9,8%) un pleomorfā ksantoastrocitoma (9,8%). Par iepriekšēju operāciju ziņots 40 pacientiem (97,6%), no šiem pacientiem 24 pacientiem (58,5%) pēdējā operācijā bija rezekcija. Par iepriekšēju pretaudzēju ķīmijterapiju ziņots 33 pacientiem (80,5%). Par iepriekšēju staru terapiju ziņots 37 pacientiem (90,2%). Par sistēmisku kortikosteroīdu lietošanu pētījuma laikā ziņots 24 pacientiem (58,5%).

Gala analīzes laikā (novērošanas ilguma mediāna: 45,2 mēneši) ORR, pamatojoties uz neatkarīgu pārskatu, bija 56,1% (23/41), (95% TI: 39,7; 71,5); CR 14 pacientiem (34,1 %) un PR 9 pacientiem (22,0%). Atbildes reakcijas ilguma mediāna (DoR) bija 27,4 mēneši (95% TI: 9,2; NE).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Trametiniba farmakokinētiskās īpašības galvenokārt ir noteiktas pieaugušiem pacientiem, kuri lieto cieto zāļu formu (tabletes). Trametiniba farmakokinētiku pēc vienreizējas vai atkārtotas devas, kas pielāgota ķermeņa masai, novērtēja arī 244 pediātriskiem pacientiem. Trametiniba farmakokinētiskās īpašības (zāļu uzsūkšanās ātrums un klīrenss) pediātriskiem pacientiem bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Tika konstatēts, ka ķermeņa masa ietekmē trametiniba klīrensu, lietojot iekšķīgi, bet vecums – ne. Trametiniba farmakokinētiskā iedarbība pēc ķermeņa masai pielāgotās ieteicamās devas, pediātriskiem pacientiem bija robežās no pieaugušajiem novērotās.

Uzsūkšanās

Trametiniba šķīdums iekšķīgai lietošanai ātri uzsūcās, un laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (T_{max}) bija 1 stunda pēc devas lietošanas. Vidējā absolūtā perorālā biopieejamība trametiniba tabletēm ir 72%. Relatīvā biopieejamības pētījumā, kurā salīdzināja iekšķīgi lietojama šķīduma un tablešu formu pēc vienreizējas devas lietošanas tukšā dūšā pieaugušajiem,

iekšķīgi lietojama šķīduma lietošanas rezultātā $AUC_{(0-\text{inf})}$, $AUC_{(0-\text{last})}$ un C_{max} palielinājās attiecīgi par 12%, 10% un 71% salīdzinājumā ar tablešu formu.

Trametiniba iedarbība palielinājās proporcionāli devai no 0,125 mg līdz 4 mg pēc atkārtotas lietošanas vienu reizi dienā.

Pivotālajā pediatrikālā pētījumā ģeometriskais vidējais (%CV) C_{max} un AUC_{tau} līdzsvara koncentrācijas stāvoklī bija 22,7 ng/ml (41,1%) un 339 ng*hr/ml (22,2%) LGG grupā un 21,3 ng/ml (36,3%) un 307 ng*hr/ml (22,8%) HGG grupā.

Trametinibs uzkrājas, lietojot vienu reizi dienā atkārtoti katru dienu. Lietojot tablešu formu 2 mg devā vienu reizi dienā, novēroja vidējo uzkrāšanās attiecību 6,0. Līdzsvara koncentrācija bija sasniegta 15. dienā.

Uztura ietekme

Vienreizējas 2 mg trametiniba orālā šķīduma devas lietošana kopā ar mazkaloriju maltīti ar zemu tauku saturu izraisīja C_{max} samazināšanos attiecīgi par 12 %, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, kas netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. AUC_{last} nemainījās.

Izkliede

Ar plazmas proteīniem saistās 97,4% trametiniba. Trametiniba izklijes tilpums bija aptuveni 1 200 l, nosakot pēc intravenozas 5 mikrogramu mikrodevas.

Biotransformācija

In vitro un *in vivo* pētījumi liecināja, ka trametinibs tiek metabolizēts galvenokārt tikai deacetilācijas ceļā vai kombinācijā ar monooksigenāciju. Deacetilētais metabolīts tiek tālāk metabolizēts glikuronizācijas ceļā. CYP3A4 oksidāciju uzskata par mazāk svarīgu metabolisma ceļu. Deacetilāciju mediē karboksilesterāzes 1b, 1c un 2, ar iespējamu citu hidrolītisku enzīmu iesaistīšanos.

Pēc vienreizējas un atkārtotām trametiniba devām galvenais plazmā cirkulējošais komponents ir trametinibs.

Eliminācija

Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods pēc vienreizējas devas lietošanas ir 127 stundas (5,3 dienas). Trametiniba šķīdamais klīrenss pediatrikiem pacientiem (ķermeņa masas mediāna: 32,85 kg) bija 3,44 l/h (CV, 20%).

Ilgā eliminācijas pusperioda dēļ kopējā devas atgūstamība pēc radioloģiski iezīmētas trametiniba šķīduma devas vienreizējas perorālas lietošanas pēc 10 dienu paraugu ņemšanas perioda bija zema (<50%). Ar trametinibu saistītais materiāls galvenokārt izdalās ar fecēm (>80% no atgūtās radioaktivitātes) un nelielā daudzumā ar urīnu (<19%). Sākotnējā savienojuma veidā urīnā tika atgūti mazāk nekā 0,1% no izvadītās devas.

Zāļu mijiedarbība

Trametiniba ietekme uz zāles metabolizējošiem enzīmiem un transporta proteīniem

In vitro un *in vivo* dati liecina, ka trametinibs ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku ir maz ticama. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, trametinibs nav CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 un CYP3A4 inhibitors. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, trametinibs ir CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 inhibitors, CYP3A4 induktors un transporta proteīnu OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp un BCRP inhibitors. Tomēr, ņemot vērā trametiniba mazo devu un vāju klīnisko sistēmisko iedarbību, salīdzinot ar *in vitro* inhibīcijas potenciālam vai indukcijas vērtībām, trametinibs nav uzskatāms par šo enzīmu vai transporta proteīnu inhibitoru vai induktoru *in vivo*, lai gan ir iespējama īslaicīga BCRP substrātu inhibīcija zarnu traktā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz trametinibu

In vivo un *in vitro* dati liecina, ka citas zāles neietekmē trametiniba farmakokinētiku. Trametinibs nav CYP enzīmu vai izplūdes transporta proteīna BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 un MATE1 substrāts. Trametinibs ir BSEP un izvades transporta proteīna P-gp *in vitro* substrāts. Kaut arī ir maz ticams, ka trametiniba iedarbību ietekmēs BSEP inhibīcija, nevar izslēgt paaugstinātu trametiniba līmeni aknu P-gp inhibīcijas dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Trametiniba ietekme uz citām zālēm

Atkārtotas trametiniba devas ietekme uz kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu, noretindrona un etinilestradiola līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku tika vērtēta klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 19 sievietes ar norobežotiem audzējiem. Noretindrona iedarbība palielinājās par 20%, un etinilestradiola iedarbība bija līdzīga, lietojot vienlaikus ar trametinibu. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitātes zudums nav gaidāms, ja tos lieto vienlaikus ar trametinibu.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētiskās analīzes un dati no klīniskās farmakoloģijas pētījuma pieaugušiem pacientiem ar normālu aknu darbību vai ar nedaudz, vidēji vai ļoti paaugstinātu bilirubīna un/vai ASAT līmeni (pēc Nacionālā Vēža institūta [National Cancer Institute, NCI] klasifikācijas) liecina, ka aknu funkcija nozīmīgi neietekmē perorāli lietota trametiniba klīrensu.

Nieru darbības traucējumi

Ņemot vērā trametiniba vājo izvadīšanu caur nierēm, maz ticams, ka nieru darbības traucējumi varētu klīniski nozīmīgi ietekmēt trametiniba farmakokinētiku. Trametiniba farmakokinētiku, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi, raksturoja 223 pieaugušiem pacientiem, kuri bija iesaistīti trametiniba klīniskajos pētījumos un kuriem bija viegli nieru darbības traucējumi, un 35 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi neietekmēja trametiniba iedarbību (<6% jebkurā grupā). Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rase

Dati, lai novērtētu rases potenciālo ietekmi uz trametiniba farmakokinētiku, nav pietiekami, jo klīniskā pieredze aprobežojas ar baltās rases cilvēkiem.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm pieaugušiem un pediatriem pacientiem, konstatēts, ka dzimums ietekmē trametiniba perorālo klīrensu. Lai gan sievietēm ir prognozējama augstāka ekspozīcija nekā vīriešiem, maz ticams, ka šīs atšķirības būtu klīniski nozīmīgas, un devas pielāgošana nav nepieciešama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Trametiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti. Pētījumos, kuros vērtēja reversās mutācijas baktērijās, hromosomu aberācijas zīdītāju šūnās un žurku kaulu smadzeņu kodoliņos, trametinibs nebija genotoksisks.

Trametinibs var ietekmēt sieviešu auglību, jo atkārtotu devu pētījumos ar žurku mātītēm, iedarbības, kas ir zemāka par klīnisko iedarbību cilvēkiem, pamatojoties uz AUC, gadījumā novērota cistisku folikulu skaita palielināšanās un *corpora lutea* samazināšanās.

Papildus, jaunām žurkām lietojot trametinibu, novēroja samazinātu olnīcu masu, mātīšu dzimumpazīmju nelielas novirzes (maksts atvēršanos un redzamo krūts dziedzeru izvadkanālu gala sabiezējumu biežuma palielināšanos) un nelielu dzemdes virsmas epitēlija hipertrofiju. Visi šie efekti bija atgriezeniski pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un bija saistīti ar farmakoloģiju. Savukārt līdz

13 nedēļas ilgos toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem nenovēroja ārstēšanas ietekmi uz tēviņu reproduktīvajiem audiem.

Embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem trametinibs izraisīja toksicitāti mātītei un attīstības toksicitāti. Žurkām novēroja samazinātu augļa masu un pastiprinātu augļa bojāeju pēc ieligzdošanās, ja iedarbība, pamatojoties uz AUC, bija zemāka vai nedaudz augstāka par klīnisko iedarbību cilvēkiem. Embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumos ar trušu mātītēm novēroja samazinātu augļa masu, palielinātu spontāno abortu skaitu, palielinātu nepilnīgas pārkaulošanās un skeleta patoloģiju sastopamību subklīniskas iedarbības gadījumā, vērtējot pēc AUC.

Atkārtotu devu pētījumos ietekme pēc trametiniba iedarbības galvenokārt tiek konstatēta ādā, kuņģa-zarnu traktā, hematoloģiskajā sistēmā, kaulos un aknās. Lielākā daļa atrades ir atgriezeniska pēc zāļu nelietošanas perioda. Žurkām pēc 8 nedēļām, lietojot >0,062 mg/kg dienā (aptuveni 0,8 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkiem, pamatojoties uz AUC), novēroja hepatocelulāru nekrozi un paaugstinātu transamināžu līmeni.

Pelēm pēc 3 nedēļām, lietojot trametinibu devā >0,25 mg/kg dienā (aptuveni 3 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkiem, vērtējot pēc AUC), novēroja palēninātu sirdsdarbību, samazinātu sirds masu un samazinātu kreisā kambara darbību, bet bez histoloģiskas sirds patoloģijas. Pieaugušām žurkām vairāku orgānu mineralizācija bija saistīta ar paaugstinātu fosfora koncentrāciju serumā, un tā bija cieši saistīta ar nekrozi sirdī, aknās un nierēs un asiņošanu plaušās, kad iedarbība bija līdzīga klīniskajai iedarbībai cilvēkiem. Žurkām tika novērota augšanas zonas hipertrofija un pastiprināta kaulu vielmaiņa. Žurkām un suņiem, lietojot trametinibu klīniskās iedarbības cilvēkiem vai zemākā līmenī, novēroja kaulu smadzeņu nekrozi, limfoīdu atrofiju aizkrūts dziedzerī un GALT un limfoīdu nekrozi limfmezglos, liesā un aizkrūts dziedzerī, kas varētu negatīvi ietekmēt imunitāti. Jaunām žurkām novēroja palielinātu sirds masu bez histoloģiskām novirzēm, lietojot 0,35 mg/kg/dienā (aptuveni divas reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkiem, vērtējot pēc AUC).

In vitro peļu fibroblastu 3T3 neitrāli sarkanā piesaistes (*Neutral Red Uptake (NRU)*) testā trametinibs bija fototoksisks, izmantojot būtiski lielākas koncentrācijas nekā klīniskā iedarbība (IC_{50} pie 2,92 pg/ml, >130 reizu pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkiem, balstoties uz C_{max}), kas norāda, ka fototoksiskuma risks pacientiem, kuri lieto trametinibu, ir zems.

Kombinācija ar dabrafenibu

Pētījumā ar suņiem, kurā trametinibu un dabrafenibu lietoja kombinācijā 4 nedēļas, kuņģa un zarnu trakta toksicitātes pazīmes un samazināta aizkrūts dziedzeru limfoīdo šūnu veidošanās tika novērota, lietojot mazākas devas, nekā lietojot suņiem trametinibu vienu pašu. Citādi, tika novērotas līdzīgas toksicitātes kā salīdzināmos monoterapijas pētījumos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Sulfobutilbetadeksa nātrijs sāls

Sukraloze (E 955)

Citronskābes monohidrāts (E 330)

Nātrijs hidroģēnfosfāts (E 339)

Kālija sorbāts (E 202)

Metilparahidroksibenzoāts (E 218)

Zemeņu aromatizētājs (akācijas sveķi, triacetīns, mākslīgie aromatizētāji)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

3 gadi.

Pagatavots šķīdums iekšķīgai lietošanai

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nesasaldēt.

35 dienas pēc izšķīdināšanas izmetiet neizlietoto šķīdumu.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

180 ml dzintara stikla pudele ar bērniem neatveramu skrūvējamu vāciņu, pudele satur 12 g pulvera.

Katrā kastītē ir viena pudele, viens iespraužams pudeles adapteris un viena 20 ml atkārtoti lietojama šļirce perorālai dozēšanai ar 0,5 ml dozēšanas iedaļām.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms izsniegšanas farmaceitam jāizšķīdina Spexotras pulveris, lai iegūtu šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Atšķaidīšanas norādījumi (tikai farmaceitam)

1. Nomazgājiet un nosusiniet rokas.
2. Pārbaudiet pulvera derīguma termiņu uz pudeles.
3. Piesitiet pudeli, lai atbrīvotu pulveri.
4. Noņemiet vāciņu un pudelē esošajam pulverim pievienojiet 90 ml destilēta vai attīrīta ūdens.
5. Uzlieciet vāciņu un vairākas reizes atkārtoti apgrieziet pudeli līdz 5 minūtēm, līdz pudelē esošais pulveris ir pilnībā izšķīdis. Varat arī viegli sakratīt.
Piezīme. Gatavajā šķīdumā var būt redzamas baltas, peldošas daļiņas, kas raksturīgas produktam.
6. Atdaliet pudeles adapteri no šļirces perorālai dozēšanai. Noņemiet pudeles vāciņu un ievietojiet pudeles adapteri pudeles kakliņā. Stingri nospiediet, līdz pudeles adapteris ir pilnībā ievietots. Pudeles adapterim jābūt pilnībā vienā līmenī ar pudeles kakliņu.
7. Uzrakstiet uz kastītes pagatavošanas datumu. Šķīduma derīguma termiņš ir 35 dienas pēc pagatavošanas.
8. Informējiet saņēmēju par devu un šķīduma pagatavošanas datumu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1781/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2024. gada 5. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr.7A
540472 Targu Mures
Rumānija

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz;

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spexotras 0,05 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
trametinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pudele satur 4,7 mg trametiniba (trametiniba dimetilsulfoksīda veidā). Pēc izšķīdināšanas 90 ml ūdens šķīdums satur 0,05 mg/ml trametiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur ciklodekstrīnu, nātriju, E 218. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

1 pudele + 1 pudeles adapteris + 1 šļirce perorālai dozēšanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Pēc izšķīdināšanas pilnībā ievietojiet pudeles adapteri.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Izlietot 35 dienu laikā pēc izšķīdināšanas.

Šķīdums sagatavots:

35 dienas pēc izšķīdināšanas izmetiet neizlietoto šķīdumu.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Pirms izšķīdināšanas: uzglabāt ledusskapī.

Pēc izšķīdināšanas: uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1781/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Spexotras 0,05 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spexotras 0,05 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
trametinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pudele satur 4,7 mg trametiniba (trametiniba dimetilsulfoksīda veidā). Pēc izšķīdināšanas 90 ml ūdens šķīdums satur 0,05 mg/ml trametiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur ciklodekstrīnu, nātriju, E 218. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

4,7 mg

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

35 dienas pēc izšķīdināšanas izmetiet neizlietoto šķīdumu.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Pirms izšķīdināšanas: uzglabāt ledusskapī.

Pēc izšķīdināšanas: uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1781/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Spexotras 0,05 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai *trametinibum*

Pirms Jūsu bērns uzsāk zāļu lietošanu uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāšai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jūsu bērnam.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāšu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šajā instrukcijā sniegtā informācija ir paredzēta Jums vai Jūsu bērnam, taču instrukcijā būs tikai rakstīts "Jūsu bērns".

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Spexotras un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Spexotras lietošanas
3. Kā lietot Spexotras
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Spexotras
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Spexotras un kādam nolūkam to lieto

Spexotras ir zāles, kuru sastāvā ir aktīvā viela trametinibs.

Tās lieto kombinācijā ar citām zālēm (dabrafeniba disperģējamām tabletēm) bērniem no 1 gada vecuma, lai ārstētu smadzeņu audzēja veidu, ko sauc par gliomu.

Spexotras var lietot pacientiem ar:

- zemas pakāpes gliomu;
- augstas pakāpes gliomu, ja pacients ir saņēmis vismaz vienu staru un/vai ķīmijterapiju.

Spexotras kombinācijā ar dabrafeniba disperģējamām tabletēm lieto, lai ārstētu pacientus, kuru smadzeņu audzējam ir specifiska mutācija (izmaiņas) tā sauktajā BRAF gēnā. Šī mutācija izraisa bojātu olbaltumvielu ražošanu organismā, kas savukārt var izraisīt audzēja attīstību. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs šo mutāciju.

Kombinācijā ar dabrafenibu Spexotras vērsas pret šīm bojātajām olbaltumvielām un palēnina vai aptur audzēja attīstību. **Izlasiet arī dabrafeniba disperģējamo tablešu lietošanas instrukciju.**

2. Kas Jums jāzina pirms Spexotras lietošanas

Nelietojiet Spexotras šādos gadījumos:

- ja Jūsu bērnam ir **alerģija** pret trametinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Spexotras lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārstam jāzina, ja Jūsu bērnam:

- ir **sirds darbības traucējumi**, piemēram, sirds mazspēja vai sirds ritma traucējumi;
- ir vai jebkad ir bijuši kādi **plaušu vai elpošanas traucējumi**, tai skaitā apgrūtināta elpošana bieži kopā ar sausu klepu, elpas trūkumu un nogurumu;
- ir **problēmas ar acīm**, tai skaitā nosprostota vēna, kas aizvada asinis no acs (tīklenes vēnas oklūzija) vai acu pietūkums, ko var izraisīt šķidruma noplūde (horioretinopātija);
- ir vai ir bijuši **aknu darbības traucējumi**;
- ir vai ir bijuši **nieru darbības traucējumi**;
- ir vai ir bijuši kādi **kuņģa un zarnu trakta traucējumi**, piemēram, divertikulīts (iekaisusi maisveida veidojumi resnajā zarnā) vai metastāzes kuņģa un zarnu traktā.

Pirms Jūsu bērns sāk lietot Spexotras, ārstēšanas laikā un pēc tās ārsts veiks pārbaudes, lai izvairītos no komplikācijām.

Ādas pārbaude

Ārstēšana var izraisīt ādas vēzi. Parasti šīs ādas izmaiņas paliek lokālas, un tās var noņemt ar operāciju, un ārstēšanu var turpināt bez pārtraukuma. Ārsts pārbaudīs Jūsu bērna ādu pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri tās laikā.

Pārbaudiet Jūsu bērna ādu katru mēnesi un 6 mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas. Pēc iespējas ātrāk **pastāstiet ārstam**, ja pamanāt Jūsu bērnam jebkādas ādas izmaiņas, piemēram, jaunu kārpas, ādas iekaisumu vai sarkanīgu izcili, kas asiņo vai nedzīst, vai dzimumzīmes izmēra vai krāsas izmaiņas.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Nekavējoties **pastāstiet savam ārstam**, ja Jums rodas šādi simptomi: slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, krampji, duļķains urīns, samazināts urīna daudzums un nogurums. Tās var būt pazīmes, kas liecina par stāvokli, ko izraisa strauja vēža šūnu sabrukšana, kas dažiem cilvēkiem var būt letāla (audzēja sabrukšanas sindroms vai TLS), skatīt 2. punktu (biežums nav zināms).

Bērni līdz 1 gada vecumam

Spexotras kombinācijā ar dabrafeniba disperģējamām tabletēm nav pārbaudīts bērniem, kas jaunāki par 1 gadu. Tādēļ Spexotras nav ieteicams lietot šajā vecuma grupā.

Pacienti, kas vecāki par 18 gadiem

Informācija par gliomas terapiju pacientiem, kas vecāki par 18 gadiem, ir ierobežota, tāpēc ārstam jāizvērtē ārstēšanas turpināšana pieaugušā vecumā.

Citas zāles un Spexotras

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot, tajā skaitā zāles asins šķīdināšanai un bezrecepšu zāles.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

- Ja Jūsu bērnam ir grūtniecība vai ja domājat, ka Jūsu bērnam varētu būt grūtniecība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Spexotras var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.
- Ja Jūsu bērnam iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

Bērna barošana ar krūti

Nav zināms, vai Spexotras var nonākt mātes pienā. Ja Jūsu bērns baro bērnu ar krūti vai plāno barot bērnu ar krūti, Jums jāinformē par to ārsts. Jūs, Jūsu bērns un ārsts izlemsiet, vai Jūsu bērns lieto Spexotras, vai baros bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Spexotras var negatīvi ietekmēt gan vīriešu, gan sieviešu auglību.

Spexotras lietošana ar dabrafeniba disperģējamām tabletēm: dabrafenibs var samazināt spermatozoīdu skaitu, un tas pēc ārstēšanas ar dabrafenibu pārtraukšanas var neatjaunoties.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar dabrafeniba disperģējamām tabletēm, konsultējieties ar ārstu par iespējām uzlabot Jūsu bērna izredzes nākotnē radīt bērnus.

Kontracepcija

- Ja Jūsu bērnam var iestāties grūtniecība, Spexotras lietošanas laikā un vismaz 16 nedēļas pēc tās lietošanas pārtraukšanas viņiem jāizmanto uzticama dzimstības kontroles metode (kontracepcija).
- Lietojot Spexotras kombinācijā ar dabrafeniba disperģējamām tabletēm, dzimstības kontroles metode, kas satur hormonus (piemēram, tabletes, injekcijas vai plāksteri), var nedarboties tik labi. Lai izvairītos no grūtniecības riska šīs zāļu kombinācijas lietošanas laikā, jāizmanto alternatīva efektīva dzimstības kontroles metode. Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Spexotras var izraisīt blakusparādības, kas var ietekmēt Jūsu bērna spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu/skūteri, izmantot mehānismus vai veikt citas darbības, kurām nepieciešama modrība. Ja Jūsu bērnam ir redzes traucējumi vai ja viņš jūtas noguris vai nespēcīgs, vai ja viņam ir zems enerģijas līmenis, viņam jāizvairās no šīm darbībām.

Šīs blakusparādības ir aprakstītas 4. punktā. Lai iegūtu norādījumus, izlasiet visu informāciju šajā lietošanas instrukcijā.

Ja Jums ir kādas neskaidrības, pārrunājiet tās ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Jūsu bērna slimība, simptomi un ārstēšana arī var ietekmēt viņa spēju veikt šādas darbības.

Spexotras satur ciklodekstrīnu

Šīs zāles satur 100 mg ciklodekstrīna katrā ml Spexotras iekšķīgi lietojama šķīdumā.

Spexotras satur metilparahidroksibenzoātu

Var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

Spexotras satur nātriju

Šīs zāles satur 1,98 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā mililitrā Spexotras iekšķīgi lietojama šķīdumā. Tas ir līdzvērtīgi 4% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem, lietojot maksimālo trametiniba dienas devu.

Spexotras satur kāliju

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā maksimālā dienas devā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

3. Kā lietot Spexotras

Vienmēr lietojiet savam bērnam šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikuši. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Cik daudz zāļu lietot

Ārsts lems par pareizu Spexotras devu, pamatojoties uz Jūsu bērna ķermeņa masu.

Ārsts var izlemt, ka Jūsu bērnam jālieto mazāka deva, ja viņam radīsies blakusparādības.

Kā lietot šīs zāles

Sīkāku informāciju par to, kā pagatavot un ievadīt iekšķīgi lietojamo šķīdumu, lūdzam, izlasīt nodaļā “Norādījumi par lietošanu” šīs instrukcijas beigās. Šķīdumu iekšķīgai lietošanai pagatavos farmaceits.

- Lietojiet **Spexotras vienu reizi dienā**. Lietojiet Spexotras katru dienu vienā un tajā pašā laikā, tas palīdzēs Jums atcerēties, kad jālieto zāles. Lietojiet Spexotras **vai nu** kopā ar rīta devu **vai** dabrafeniba disperģējamo tablešu vakara devu. Dabrafeniba devas vajadzētu lietot ar aptuveni 12 stundu starplaiku.
- Lietojiet Spexotras tukšā dūšā, vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas, tas nozīmē, ka:
 - pēc Spexotras, lietošanas Jūsu bērnam jānogaida **vismaz 1 stunda** pirms ēšanas;
 - pēc ēšanas Jūsu bērnam jānogaida **vismaz 2 stundas** pirms Spexotras lietošanas;
 - ja nepieciešams, pēc pieprasījuma var barot bērnu ar krūti un/vai dot mākslīgo maisījumu zīdaiņiem.

Ja esat lietojis Spexotras vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Spexotras, **sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, lai saņemtu ieteikumus**. Ja ir iespējams, parādiēt viņiem Spexotras iepakojumu un šo instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Spexotras

Ja devas lietošanas laiks nokavēts par mazāk nekā 12 stundām, lietojiet to, tiklīdz atceraties.

Ja devas lietošanas laiks nokavēts par 12 stundām vai vairāk, izlaidiet šo devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Pēc tam turpiniet lietot Spexotras parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pēc Spexotras lietošanas Jūsu bērnam ir vemšana

Ja Jūsu bērnam ir vemšana pēc Spexotras lietošanas, nedodiet citu devu līdz nākamajai plānotajai devai.

Ja pārtraucat lietot Spexotras

Lietojiet Spexotras tik ilgi, cik iesaka ārsts. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet šo zāļu lietošanu un meklējiēt neatliekamo medicīnisko palīdzību, ja Jūsu bērnam ir kāds no šiem simptomiem:

- asiņu atklepošana, asiņu parādīšanās urīnā, vemšana ar asinīm vai vēmekļi, kas izskatās līdzīgi kafijas biezumiem, sarkani vai melni, darvai līdzīga vēdera izeja. Tās var būt asiņošanas pazīmes;
- drudzis (temperatūra 38°C vai augstāka);

- sāpes krūškurvī vai elpas trūkums, dažreiz ar drudzi vai klepu. Tās var būt pneimonīta vai plaušu iekaisuma (intersticiālas plaušu slimības) pazīmes;
- neskaidra redze, redzes zudums vai citas redzes izmaiņas. Tās var būt tīklenes atslāņošanās pazīmes;
- acu apsārtums, sāpes acīs, paaugstināta jutība pret gaismu. Tās var būt uveīta pazīmes;
- neizskaidrojamas muskuļu sāpes, muskuļu krampji vai muskuļu vājums, tumšs urīns. Tās var būt rhabdmiolīzes pazīmes;
- spēcīgas sāpes vēderā. Tā var būt pankreatīta pazīme;
- drudzis, limfmezglu pietūkums, zilumi vai izsitumi uz ādas vienlaicīgi. Tas var liecināt par stāvokli, kad imūnā sistēma veido pārāk daudz infekciju apkarojošu šūnu, kas var izraisīt dažādus simptomus (hemofagocītiska limfohistiocitoze);
- slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, krampji, duļķains urīns, samazināts urīna daudzums un nogurums. Tās var būt pazīmes, kas liecina par stāvokli, ko izraisa strauja vēža šūnu sabrukšana, kas daži cilvēkiem var būt letāla (audzēja sabrukšanas sindroms vai TLS);
- sarkanīgi plankumi uz ķermeņa, kas ir aplveida vai mērķa formas, ar pūšļiem centrā vai bez tiem, ādas lobīšanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un ap acīm. Tās var būt nopietnu ādas izsitumu pazīmes, kas var būt dzīvībai bīstami, un pirms tām var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms), plaši izsitumi, drudzis un palielināti limfmezgli (DRESS).

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- reibonis;
- klepus;
- caureja, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, sāpes vēderā;
- ādas bojājumi, piemēram, izsitumi, pūtītēm līdzīgi izsitumi, sausa vai niezoša āda, apsārtusi āda;
- kārpām līdzīgi izaugumi (ādas papiloma);
- naga pamatnes infekcija;
- sāpes rokās vai kājās, vai locītavās;
- enerģijas trūkums vai vājuma vai noguruma sajūta;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- augšējo elpceļu infekcijas ar tādiem simptomiem kā iekaisis kakls un aizlikts deguns (nazofaringīts);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asins analīzēs;
- samazināts leukocītu līmenis (neitropēnija, leukopēnija);
- samazināts eritrocītu līmenis (anēmija).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- bieža urinēšana ar sāpēm vai dedzinošu sajūtu (urīnceļu infekcija);
- ādas bojājumi, tai skaitā ādas infekcija (celulīts), ādas matu folikulu iekaisums, iekaisusi pārsļveida āda (ģeneralizēts eksfoliatīvs dermatīts), ādas ārējā slāņa sabiezēšana (hiperkeratoze);
- samazināta ēstgriba;
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- elpas trūkums;
- sāpes mutē vai mutes čūlas, gļotādas iekaisums;
- zemādas tauku slāņa iekaisums (panikulīts);
- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plāni;
- sarkanas, sāpīgas rokas un kājas (plauktu-pēdu sindroms);
- muskuļu spazmas;
- drebuļi;
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība);

- dehidratācija;
- redzes traucējumi, tai skaitā neskaidra redze;
- samazināts sirdsdarbības ātrums (bradikardija);
- nogurums, diskomforts krūškurvī, galvas reibonis, sirdsklauves (samazināta izsviedes frakcija);
- audu pietūkums (tūska);
- sāpes muskuļos (mialģija);
- nogurums, drebuļi, iekaisis kakls, sāpes locītavās vai muskuļos (gripai līdzīga slimība);
- patoloģiski testa rezultāti saistībā ar kreatīnfosfokināzi, enzīmu, kas atrodams galvenokārt sirdī, smadzenēs un skeleta muskuļos;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- zems nātrijs vai fosfātu līmenis asinīs;
- samazināts trombocītu (šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt) skaits asinīs;
- paaugstināta ādas jutība pret sauli.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neregulāra sirdsdarbība (atrioventrikulāra blokāde);
- zarnu iekaisums (kolīts);
- ādas plaisāšana;
- nakts svīšana;
- pastiprināta svīšana;
- pacelti, sāpīgi, sarkani līdz tumši sarkanīgi-purpursarkani ādas plankumi vai čūlas, kas galvenokārt parādās uz rokām, kājām, sejas un kakla, ar drudzi (akūtas febrila neitrofilas dermatozes pazīmes).

Papildus iepriekš aprakstītajām blakusparādībām, līdz šim tikai pieaugušiem pacientiem ziņots par šādām blakusparādībām, bet tās var rasties arī bērniem:

- nervu slimība, kas var izraisīt sāpes, jušanas zudumu vai tirpšanu plaukstās un pēdās un/vai muskuļu vājumu (perifēra neiropātija);
- sausa mute;
- nieru mazspēja;
- labdabīgi ādas audzēji (akrohordons);
- iekaisīga slimība, kas galvenokārt skar ādu, plaušas, acis un limfmezglus (sarkoidoze);
- nieru iekaisums;
- caurums (perforācija) kuņģī vai zarnās;
- sirds muskuļa iekaisums, kas var izraisīt elpas trūkumu, drudzi, sirdsklauves un sāpes krūtīs,
- tetovējumos lokalizētas ādas reakcijas,
- staru terapijas blakusparādību pastiprināšanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālo ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Spexotras

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles etiķetes un uz kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Pirms izšķīdināšanas: uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Pēc izšķīdināšanas: uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt. Pēc 35 dienām pēc izšķīdināšanas jebkurš neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Spexotras satur

- Aktīvā viela ir trametinibs. Viena pudele satur trametiniba dimetilsulfoksīdu, kura daudzums atbilst 4,7 mg trametiniba. Katrs pagatavotā šķīduma ml satur 0,05 ml trametiniba.
- Citas sastāvdaļas ir: sulfobutilbetadeksa nātrijs sāls (skatīt 2. punktu), sukraloze (E 955), citronskābes monohidrāts (E 330), nātrijs hidroģēnfosfāts (E 339) (skatīt 2. punktu), kālija sorbāts (E 202) (skatīt 2. punktu), metilparahidroksibenzoāts (E 218) (skatīt 2. punktu) un zemeņu aromatizētājs (akācijas sveķi, triacefīns, mākslīgie aromatizētāji).

Spexotras ārējais izskats un iepakojums

Spexotras 0,05 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ir balts vai gandrīz balts pulveris.

Spexotras ir piegādāts dzintara stikla pudelē 180 ml tilpumā ar bērniem neatveramu skrūvējamu vāciņu un satur 12 g pulvera. Katrs iepakojums satur vienu pudeli, iespraužamu pudeles adapteri un vienu 20 ml atkārtoti lietojamu šļirci perorālai dozēšanai ar 0,5 ml dozēšanas iedaļām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merriem Road
Dublin 4
Īrija

Ražotājs

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr.7A
540472 Targu Mures
Rumānija

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai farmaceitiem.

Atšķaidīšanas norādījumi (tikai farmaceitam):

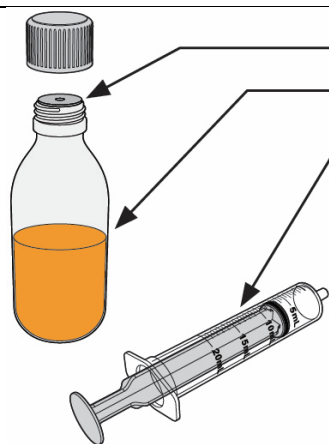
1. Nomazgājiet un nosusiniet rokas.
2. Pārbaudiet pulvera derīguma termiņu uz pudeles.
3. Piesitiet pudeli, lai atbrīvotu pulveri.
4. Noņemiet vāciņu un pudelē iekļautajam pulverim pievienojiet 90 ml destilēta vai attīrīta ūdens.
5. Uzlieciet vāciņu un vairākas reizes atkārtoti apgrieziet pudeli līdz 5 minūtēm, līdz pudelē esošais pulveris ir pilnībā izšķīdis. Varat arī viegli sakratīt.
Piezīme. Gatavajā šķīdumā var būt redzamas baltas, peldošas daļiņas, kas raksturīgas produktam.
6. Atdaliet pudeles adapteri no šļirces perorālai dozēšanai. Noņemiet pudeles vāciņu un ievietojiet pudeles adapteri pudeles kakliņā. Stingri nospiediet, līdz pudeles adapteris ir pilnībā ievietots. Pudeles adapterim jābūt pilnībā vienā līmenī ar pudeles kakliņu.
7. Uzrakstiet uz kastītes pagatavošanas datumu. Šķīduma derīguma termiņš ir 35 dienas pēc pagatavošanas.
8. Informējiet saņēmēju par devu un šķīduma pagatavošanas datumu.

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Lūdziet veselības aprūpes speciālistam vai farmaceitam parādīt, kā pareizi lietot Spexotras. Vienmēr lietojiet Spexotras tieši tā, kā veselības aprūpes speciālists vai farmaceits Jums teicis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Spexotras lietošanu, sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu vai farmaceitu.

A. SADAĻA. IEVADĪŠANA AR ŠLIRCI IEKŠKĪGAI LIETOŠANAI



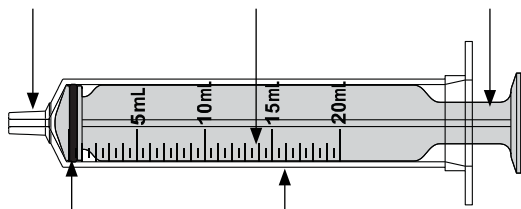
Lai ievadītu Spexotras, Jums nepieciešami:
 Pudeles adapteris (jau ievietots pudeles kakliņā)
 Šķīdums pudelē
 Šļirce iekšķīgi lietojama šķīduma lietošanai

Spexotras šķīduma izšķīdināšanās vai saskares ar ādu vai acīm gadījumā ievērojiet informāciju, kas sniegta sadaļā “IZLIJUŠU ŠĶIDRUMU TĪRĪŠANA”.

Pirms Spexotras lietošanas nomazgājiet un nosusiniet rokas.

Atkārtoti lietojamas šļirces sastāvdaļas:

Gals Devas marķējuma iedaļas Virzulis



Melns aizbāznis

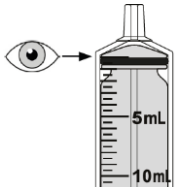
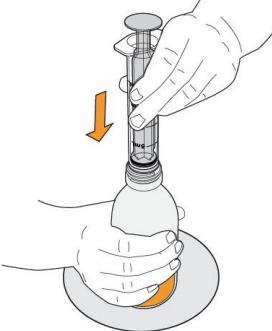
Cilindrs

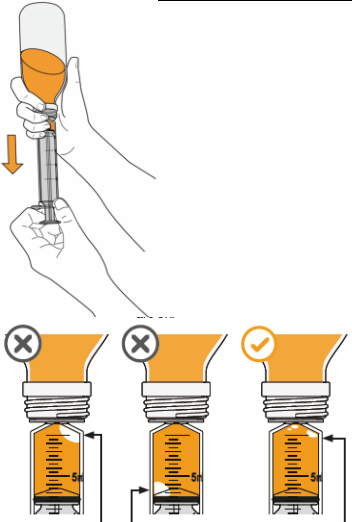
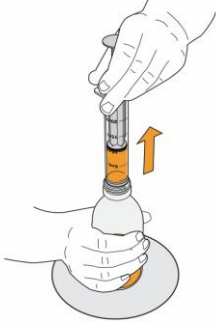
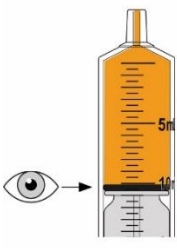
1.

Pārbaudiet šķīduma pagatavošanas datumu uz kastītes.

Neievadiet Spexotras, ja pēc šķīduma pagatavošanas ir pagājušas vairāk nekā 35 dienas.

Piezīme. Drukātais derīguma termiņš pudeles etiķetes labajā pusē **NEATTIECAS** uz šķīdumu. Šis izdrukātais derīguma termiņš attiecas tikai uz pulveri, pirms farmaceits to izšķīdina.

2. Viegli virpiniet pudeli 30 sekundes, lai sajauktu šķīdumu. Ja parādās putas, ļaujiet pudelei nostāvēties, līdz putas izzūd.	
3. Noņemiet bērniem neatveramo vāciņu, nospiežot uz leju un pagriežot pretēji pulksteņrādītāja virzienam.	
4. Pārbaudiet, vai pudeles kakliņā jau ir ievietots pudeles adapteris. Ja tas nav ievietots, sazinieties ar savu farmaceitu.	
5. Iespiediet virzuli uz leju šļircē iekšķīgai ievadīšanai līdz galam, lai izvadītu visu iekšpusē esošo gaisu.	
6. Novietojiet pudeli uz līdzenas virsmas un turiet to vertikāli. Ievietojiet šļirces galu pudeles adaptera atverē. Pārliecinieties, vai šļirce iekšķīgai ievadīšanai ir droši pievienota. SVARĪGI. Gaisa spiediena dēļ virzulis var kustēties pats no sevis, mērot devu 7. soļa laikā. Turiet virzuli, lai tas nepārvietotos.	

7. Uzmanīgi apgrieziet pudeli otrādi un velciet virzuli, lai izmērītu devu. Turot galu pavērstu uz augšu, melnā aizbāžņa augšdaļai ir jāsakrīt ar Jums noteikto devu. Ja šļircē parādās lieli gaisa burbuļi, kā parādīts attēlos, iespiediet zāles atpakaļ pudelē un vēlreiz ievelciet devu. Turpiniet to darīt, līdz nav lielu gaisa burbuļu. Pieņemami ir nelieli gaisa burbuļi.	 Liels gaisa burbulis Neliels gaisa burbulis
8. Turpiniet turēt virzuli vietā, apgrieziet pudeli atpakaļ un novietojiet to uz līdzenas virsmas. Izņemiet šļirci iekšķīgai ievadīšanai no pudeles, viegli pavelkot taisni uz augšu.	
9. Divreiz pārbaudiet, vai melnā aizbāžņa augšpuse ir Jums norādītajā devā. Ja tā nav, atkārtojiet 6. līdz 8. soli. Ja ir paredzēts ievadīt ar šļirci iekšķīgai ievadīšanai, turpiniet 10. soli. Ja ir paredzēts ievadīt ar barošanas zondi, dodieties uz “B. SADAĻU”.	
10. Ievietojiet šļirces galu mutē, uzgalim pieskaroties vaiga iekšpusei. Lēnām spiediet virzuli līdz galam, lai ievadītu pilnu devu. BRĪDINĀJUMS. Spexotras ievadīšana rīklē vai virzuļa nospiešana pārāk ātri var izraisīt aizrīšanos.	

11.	
Pārbaudiet, vai šļircē iekšķīgai ievadīšanai nav palicis Spexotras. Ja šļircē iekšķīgai ievadīšanai ir palicis kāds šķīdums, ievadiet to. Piezīme. Ja Jūsu deva ir lielāka par šļirces iekšķīgai ievadīšanai ietilpību, atkārtojiet ievadīšanu, līdz tiek ievadīts kopējais tilpums.	
12.	
Uzlieciet vāciņu atpakaļ uz pudeles un pagrieziet to pulksteņrādītāja virzienā, lai to aizvērtu. Pārliecinieties, vai vāciņš ir droši piestiprināts pie pudeles. Neizņemiet pudeles adapteri.	
13.	
Iztīriet šļirci iekšķīgai ievadīšanai saskaņā ar norādījumiem “C. SADAĻĀ”, pēc tam uzglabājiēt šķīdumu un šļirci iekšķīgai ievadīšanai saskaņā ar norādījumiem sadaļā “UZGLABĀŠANA”.	

B. SADAĻA. LIETOŠANA, IZMANTOJOT BAROŠANAS ZONDI	
Lūdzu, ievērojiet šo sadaļu tikai tad, ja gatavojaties ievadīt Spexotras caur barošanas zondi. Lai ievadītu caur barošanas zondi, izlasiet tālāk sniegto informāciju un pēc tam pārejiet pie 1. darbības. • Šķīdums ir piemērots ievadīšanai caur barošanas zondi. • Izmantojiet nazogastrālo (NG) vai kuņģa (G) padeves zondi, kuras minimālais izmērs ir 4F. • Lai ievadītu Spexotras, vienmēr izmantojiet šajā iepakojumā iekļauto 20 ml šļirci iekšķīgai ievadīšanai. • Jums var būt nepieciešams ENFIT adapteris (nav iekļauts iepakojumā), lai 20 ml šļirci iekšķīgai ievadīšanai pievienotu barošanas zondei.	
1	Izskalojiet barošanas zondi saskaņā ar ražotāja norādījumiem tieši pirms Spexotras ievadīšanas.
2	Izpildiet A. SADAĻAS 1.–9. darbību, pēc tam pārejiet pie šīs sadaļas 3. darbības.
3	Pievienojiet 20 ml šļirci iekšķīgai ievadīšanai, kura satur Spexotras, barošanas zondei. Jums var būt nepieciešams ENFIT adapteris, lai savienotu šļirci iekšķīgai ievadīšanai ar barošanas zondi.

4
Pielieciet vienmērīgu spiedienu, lai šķīdumu ievadītu barošanas zondē.
5
Pārbaudiet, vai šļircē iekšķīgai ievadīšanai nav palicis Spexotras. Ja šķīdums ir palicis šļircē, ievadiet to.
6
Vēlreiz izskalojiet barošanas zondi saskaņā ar ražotāja norādījumiem.
7
Lai veiktu tīrīšanu, dodieties uz “C. SADAĻU”.

C. SADAĻA. TĪRĪŠANA
Lai Spexotras nenokļūtu saskarē ar citiem virtuves priekšmetiem, vienmēr tīriet šļirci iekšķīgai ievadīšanai atsevišķi no citiem virtuves priekšmetiem. Lai iztīrītu šļirci iekšķīgai ievadīšanai: 1. Piepildiet glāzi ar siltu ziepjūdeni. 2. Ievietojiet šļirci iekšķīgai ievadīšanai glāzē ar siltu ziepjūdeni. 3. Ievelciet ūdeni šļircē iekšķīgai ievadīšanai un vēlreiz iztukšojiet 4 - 5 reizes. 4. Izņemiet virzuli no cilindra. 5. Glāzi, virzuli un cilindru izskalojiet siltā tekošā ūdensvada ūdenī. 6. Pirms nākamās lietošanas atstājiet virzuli un cilindru uz sausas virsmas, lai tie nožūtu.

IZLIJUŠU ŠĶIDRUMU TĪRĪŠANA
Ja Spexotras nokļūst uz ādas, rūpīgi nomazgājiet šo vietu ar ziepēm un ūdeni. Ja Spexotras nokļūst acīs, izskalojiet acis ar ūdeni. Ja Spexotras šķīdums izlijis, veiciet šādas darbības: 1. Uzvelciet plastmasas cimdus. 2. Savāciet visu šķīdumu, izmantojot absorbējošu materiālu, piemēram, papīra dvieļus. 3. Ievietojiet absorbējošo materiālu noslēdzamā plastmasas maisiņā. 4. Noslaukiet visas virsmas, kas pakļautas šķīdumam, ar spirta salveti. 5. Ievietojiet maisiņu, cimdus un salvetes otrā plastmasas maisiņā un aizveriet to. 6. Jautājiet farmaceitam, kā izmest plastmasas maisiņu. 7. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

UZGLABĀŠANA

Šķiduma uzglabāšana

Uzglabāt Jūsu Spexotras šķidumu un šļirci iekššķīgai ievadīšanai bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabājiet šķidumu vertikāli, cieši aizverot vāciņu, oriģinālā kastītē.

Uzglabāt šķidumu temperatūrā līdz 25°C. **Nesasaldēt.**

Uzglabājiet šļirci iekššķīgai lietošanai kartona kastītē, kas tiek piegādāts kopā ar Spexotras šķidumu.