

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Spexotras 0.05 mg/ml trab għal soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Flixxun wieħed fih trametinib dimethyl sulfoxide ekwivalenti għal 4.7 mg ta' trametinib.

Kull ml ta' soluzzjoni rikostitwita fiha 0.05 mg ta' trametinib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull ml ta' soluzzjoni rikostitwita fiha 100 mg ta' sulfobutilbetadex tas-sodium, 0.8 mg ta' paraidrossibenzoat tal-metil u 1.98 mg ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni orali.

Trab abjad jew kważi abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Glijoma ta' grad baxx

Spexotras flimkien ma' dabrafenib huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi li għandhom sena u aktar bi glijoma ta' grad baxx (LGG) b'mutazzjoni BRAF V600E li jeħtieġu terapija sistemika.

Glijoma ta' grad għoli

Spexotras flimkien ma' dabrafenib huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi li għandhom sena u aktar bi glijoma ta' grad għoli (HGG) b'mutazzjoni BRAF V600E li ngħataw diġà mill-inqas trattament b'radjazzjoni u/jew b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Trattament bi Spexotras għandu jinbeda u jkun taħt is-superviżjoni ta' tabib ikkwalifikat bl-esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Qabel jittiehed Spexotras, il-pazjenti għandu jkollhom konferma tal-mutazzjoni BRAF V600E evalwata minn tagħmir mediku dijanjostiku *in vitro* (IVD) bil-marka CE li jikkorespondi mal-użu maħsub. Jekk l-IVD bil-marka CE mhux disponibbli, il-konferma ta' BRAF V600E għandha tkun evalwata b'test invalidat.

Spexotras jintuża flimkien ma' dabrafenib pilloli li jinxterdu. Ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) għall-pożoloġija ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu.

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' Spexotras darba kuljum tiddependi mill-piż tal-persuna (Tabella 1).

Tabella 1 Reġim tad-doża mogħtija skont il-piż tal-persuna

Piż tal-persuna*	Doża rrakkomandata	
	Volum ta' soluzzjoni orali (ml) darba kuljum	korrispondenti għal mg trametinib
8 kg	6 ml	0.30 mg
9 sa 10 kg	7 ml	0.35 mg
11 kg	8 ml	0.40 mg
12 sa 13 kg	9 ml	0.45 mg
14 sa 17 kg	11 ml	0.55 mg
18 sa 21 kg	14 ml	0.70 mg
22 sa 25 kg	17 ml	0.85 mg
26 sa 29 kg	18 ml	0.90 mg
30 sa 33 kg	20 ml	1 mg
34 sa 37 kg	23 ml	1.15 mg
38 sa 41 kg	25 ml	1.25 mg
42 sa 45 kg	28 ml	1.40 mg
46 sa 50 kg	32 ml	1.60 mg
≥51 kg	40 ml	2 mg

*Dawwar il-piż għall-eqreb kg shiħ, jekk meħtieġ.
 Id-doża rrakkomandata għal-pazjenti li jiżnu anqas minn 8 kg ma gietx stabbilita.
 Jekk jogħġbok irreferi għat-taqsimiet "Pożoloġija" u "Metodu ta' kif għandu jingħata" fl-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu, biex tkun taf x'doża trid tingħata ta' dabrafenib meta mogħti flimkien ma' Spexotras.

Tul ta' żmien tat-trattament

It-trattament bi Spexotras għandu jkompli sakemm tibqa' għaddejja l-marda jew sakemm tiżviluppa tossiċità inaċċettabbli. Teżisti *data* limitata dwar pazjent akbar minn 18-il sena bi glijoma, u għalhekk it-tkomplija tat-trattament f'pazjenti adulti għandha tissejjes fuq il-benefiċċji u r-riskji eżistenti għall-pazjent individwali skont kif evalwat mit-tabib.

Doži maqbuża jew meħuda tard

Jekk tinqabeż doża ta' Spexotras, din għandha tittiehed biss jekk ikun fadal aktar minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss. Jekk wara li jittiehed Spexotras il-pazjent jirremetti, m'għandhiex tittiehed doża ohra u d-doża li jmiss għandha tittiehed skont meta jmissha.

Modifikazzjoni fid-doża

L-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi jista' jeħtieġ li d-doża titnaqqas, it-trattament tiġi interrotta jew li t-trattament titwaqqaf (ara Tabelli 2 u 3).

Jekk isehħu tossiċitajiet relatati mat-trattament, mela allura trametinib u dabrafenib għandu jkollhom id-doża mnaqqsa, interrotta jew imwaqqfa simultanjament. L-eċċezzjonijiet, meta jkun hemm bżonn ta' modifikazzjoni fid-doża għal wiehed biss miż-żewġ trattamenti, huma spjegati fid-dettall hawn taħt għal uveite, tumuri malinni mhux tal-ġilda pożittivi għal mutazzjoni RAS (primarjament b'rabta ma' dabrafenib), tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikulari tax-xellug (LVEF), okklużjoni tal-vina retinali (RVO), distakkament epiteljali tal-pigment retinali (RPED) u mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/pulmonite (primarjament b'rabta ma' trametinib).

Modifikazzjonijiet jew interruzzjonijiet tad-doża mhumiex irrakkomandati f'każ ta' reazzjonijiet avversi minn malinni tal-ġilda (ara l-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu għal aktar dettalji).

Tabella 2 Skeda tal-modifikazzjonijiet tad-doża abbażi tal-grad ta' xi reazzjonijiet avversi (minbarra deni)

Grad (CTCAE)*	Modifikazzjonijiet irrakkomandati fid-doża ta' trametinib
Grad 1 jew Grad 2 (Tollerabbli)	Kompli t-trattament u mmonitorja kif klinikament indikat.
Grad 2 (Intollerabbli) jew Grad 3	Waqqaf it-terapija sakemm it-tossiċità tkun ta' Grad 0 sa 1 u naqqas id-doża b'livell wiehed meta terġa' tibda t-terapija. Irreferi għal Tabella 3 għal tagħrif dwar il-livell tad-doża.
Grad 4	Waqqaf għal kollox, jew waqqaf it-terapija sa Grad 0 sa 1 u naqqas id-doża b'livell wiehed meta terġa' tibda t-terapija. Irreferi għal Tabella 3 għal tagħrif dwar il-livell tad-doża.
* L-intensità tar-reazzjonijiet avversi kliniċi kklassifikati skont il-Kriterji ta' Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE)	

It-tnaqqis irrakkomandat fid-doża ta' madwar 75% tad-doża rrakkomandata (il-livell ta' tnaqqis tal-ewwel doża) u ta' madwar 50% tad-doża rrakkomandata (il-livell ta' tnaqqis tat-tieni doża) qed jidher f'Tabella 3.

Tabella 3 Rakkomandazzjonijiet għal tnaqqis fil-livelli tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi

Piż	Doża rrakkomandata	Doża mnaqqsa	
	ml soluzzjoni (mg trametinib) (darba kuljum)	Doża wara l-ewwel tnaqqis (darba kuljum)	Doża wara t-tieni tnaqqis (darba kuljum)
8 kg	6 ml (0.30 mg)	5 ml	3 ml
9 sa 10 kg	7 ml (0.35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0.40 mg)	6 ml	4 ml
12 sa 13 kg	9 ml (0.45 mg)	7 ml	5 ml
14 sa 17 kg	11 ml (0.55 mg)	8 ml	6 ml
18 sa 21 kg	14 ml (0.70 mg)	11 ml	7 ml
22 sa 25 kg	17 ml (0.85 mg)	13 ml	9 ml
26 sa 29 kg	18 ml (0.90 mg)	14 ml	9 ml
30 sa 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34 sa 37 kg	23 ml (1.15 mg)	17 ml	12 ml
38 sa 41 kg	25 ml (1.25 mg)	19 ml	13 ml
42 sa 45 kg	28 ml (1.40 mg)	21 ml	14 ml
46 sa 50 kg	32 ml (1.60 mg)	24 ml	16 ml
≥51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Mhuwiex irrakkomandat aġġustament tad-doża ta' Spexotras għal anqas minn 50% tad-doża rrakkomandata.			

Meta r-reazzjonijiet avversi ta' individwu jkunu mmanigġjati b'mod effettiv, tista' terġa' tiġi kkunsidrata zieda fid-doża billi jiġu segwiti l-istess passi tad-dożaġġ bħal daww tat-tnaqqis. Id-doża ta' trametinib m'għandhiex taqbeż id-doża rrakkomandata indikata f'Tabella 1.

Tibdil fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi magħzula

Deni

Jekk it-temperatura tal-pazjent hija ta' $\geq 38^{\circ}\text{C}$, it-terapija bi trametinib u dabrafenib għandha titwaqqaf. Fil-każ ta' rikorrenza, it-terapija tista' tiġi interrotta wkoll mal-ewwel sintomu ta' deni. Għandu jinbeda trattament b'mediċini kontra d-deni bħal ibuprofen jew acetaminophen/paracetamol. L-użu ta' kortikosteroidi orali għandu jitqies f'dawk il-każijiet fejn il-mediċini kontra d-deni ma jkunux biżżejjed. Pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u jekk meħtieġ ittrattati skont il-prattika lokali (ara sezzjoni 4.4). It-terapija għandha terġa' tinbeda jekk il-pazjent ikun ilu hieles mis-sintomi għal tal-inqas 24 siegħa jew (1) bl-istess livell tad-doża, jew (2) b'doża mnaqqsa b'livell wiehed jekk id-deni ikun rikorrenti u/jew akkumpanjat minn sintomi severi ohra inkluż deidratazzjoni, ipotensjoni jew falliment tal-kliwi.

L-eċċezzjonijiet ta' tnaqqis tad-doża (meta titnaqqas id-doża ta' waħda miż-żewġ terapiji biss) għal reazzjonijiet avversi magħżula

Tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikulari tax-xellug (LVEF)/Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug
Trametinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jkollhom tnaqqis asintomatiku, assolut ta' >10% fl-LVEF meta mqabbel mal-linja bażi u l-frazzjoni tal-ħruġ hija taħt il-limitu minimu tal-istituzzjoni tan-normal (LLN) (ara sezzjoni 4.4). Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' dabrafenib meta jittiehed flimkien ma' trametinib. Jekk l-LVEF jirkupra, il-trattament bi trametinib tista' terġa' tinbeda, iżda d-doża għandha titnaqqas minn livell ta' doża waħda b'monitoraġġ bir-reqqa (ara sezzjoni 4.4).

Trametinib għandu jitwaqqaf għal kollox f'pazjenti b'disfunzjoni ventrikulari tax-xellug ta' Grad 3 jew 4 jew bi tnaqqis fl-LVEF klinikament sinifikanti li ma jirkuprax, fi żmien 4 ġimghat (ara sezzjoni 4.4).

Okklużjoni tal-vina retinali (RVO) u distakkament epiteljali tal-pigment retinali (RPED)

Jekk il-pazjenti jirrappurtaw disturbi viżivi ġodda bħal vista ċentrali mnaqqsa, vista mċajpra, jew telf fil-vista fi kważi kull waqt it-terapija ta' kombinazzjoni bi trametinib u dabrafenib, hija rrakkomandata valutazzjoni oftalmoloġika fil-pront. F'pazjenti li huma dijanjostikati bl-RVO, il-trattament bi trametinib għandha titwaqqaf għal kollox. Jekk jiġi ddijanjostikat RPED, segwi l-iskeda ta' modifikazzjoni fid-doża fit-Tabella 4 hawn taħt għal trametinib (ara sezzjoni 4.4). Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' dabrafenib meta dan jittiehed flimkien ma' trametinib għal każijiet ikkonfermati ta' RVO jew RPED.

Tabella 4 Modifikazzjonijiet fid-doża rrakkomandati għal trametinib għal RPED

RPED ta' Grad 1	Kompli t-trattament ta' kull xahar ta' evalwazzjoni tar-retina sar-riżoluzzjoni. Jekk RPED jiggragva segwi l-istruzzjonijiet ta' hawn taħt u żomm lura minn trametinib sa 3 ġimghat.
RPED ta' Grad 2 jew 3	Waqqaf trametinib sa 3 ġimghat.
RPED ta' Grad 2 jew 3 li jitjieb għal grad 0 jew 1 fi żmien 3 ġimghat	Kompli bi trametinib b'doża aktar baxxa (ara Tabella 3) jew waqqaf trametinib malli jintlaħaq il-livell tal-anqas doża.
RPED ta' Grad 2 jew 3 li ma jitjieb għal mill-inqas Grad 1 fi żmien 3 ġimghat	Waqqaf trametinib b'mod permanenti.

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/Pulmonite

Trametinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'ILD issuspettat jew b'pulmonite ssuspettata inklużi pazjenti li jipprezentaw sintomi u sinjali pulmunari ġodda jew progressivi inklużi sogħla, qtugħ ta' nifs, ipoksja, effużjoni plewrali, jew infiltrati, sakemm isiru investigazzjonijiet kliniċi. Trametinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti ddijanjostikati b'ILD jew b'pulmonite marbuta mat-trattament. Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' dabrafenib meta dan jittiehed flimkien ma' trametinib għal każijiet ikkonfermati ta' ILD jew pulmonite.

Uveite

Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża għal uveite sakemm ikun hemm terapija lokali effettivi li jkunu jistgħu jikkontrollaw l-infjammazzjoni okulari. Jekk l-uveite ma tirrispondix għat-terapija okulari lokali, dabrafenib għandu jitwaqqaf sakemm tiġi riżolta l-infjammazzjoni okulari u mbagħad jerga' jinbeda dabrafenib bid-doża mnaqqsa b'livell wiehed. Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' trametinib meta jittiehed flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.4).

Tumuri malinni mhux tal-ġilda pożittivi għall-mutazzjoni RAS

Il-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu kkunsidrati qabel jitkompla t-trattament b'dabrafenib f'pazjenti b'tumuri malinni mhux tal-ġilda li jkollu l-mutazzjoni RAS. Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' trametinib meta jittiehed flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

M'hemm l-ebda ħtieġa għal aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif. *Data* disponibbli minn studju farmakologiku kliniku indikat li l-esponiment għal trametinib kellu impatt limitat fuq l-indeboliment epatiku minn moderat sa sever (ara sezzjoni 5.2). Trametinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever.

Indeboliment renali

M'hemm l-ebda ħtieġa għal aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat. M'hemm l-ebda *data* dwar trametinib fuq pazjenti b'indeboliment renali sever; għalhekk, ma tistax tiġi ddeterminata l-ħtieġa potenzjali għal aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 5.2). Trametinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment renali sever.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' terapija bi trametinib u dabrafenib mogħtija flimkien fit-tfal taħt is-sena ma ġewx iddeterminati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli. Studji fuq annimali żgħar urew effetti ta' trametinib li ma kinux osservati f'annimali adulti (ara sezzjoni 5.3). *Data* dwar is-sigurtà fuq medda twila ta' żmien fost pazjenti pedjatriċi għalissa hi limitata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Spexotras hu għal użu orali.

It-trab Spexotras għandu jkun rikostitwit għas-soluzzjoni orali mill-ispizjar qabel ma jingħata. Huwa rrakkomandat li qabel ma tingħata l-ewwel doża l-professjonist tat-trattament tas-saħħa jiddiskuti mal-pazjent jew mal-professjonist tal-kuratur dwar kif għandha tingħata d-doża preskritta għal kuljum tas-soluzzjoni orali.

L-esponiment għal Spexotras mhuwiex affettwat mill-ikel (ara sezzjoni 5.2). Spexotras għandu jittiehed fl-istess ħin ma' dabrafenib pilloli li jinxterdu, li jkollu esponiment imnaqqas mal-ikel. Għalhekk, Spexotras għandu jittiehed fuq stonku vojta, mill-inqas siegħa qabel ikla jew saġhtejn warajha (ara sezzjoni 5.2). It-trabi jistgħu jitreddgħu u/jew jingħataw ħalib tat-trab għat-trabi skont il-ħtieġa jekk il-pazjent mhuwiex kapaċi jittollera l-kundizzjonijiet li fihom irid iżomm sajjem.

Huwa rrakkomandat li d-doża ta' Spexotras tittiehed f'ħin simili kuljum, billi tintuża s-siringa orali multiużu pprovduta. Id-doża ta' darba kuljum ta' Spexotras għandha tittiehed fl-istess ħin kuljum mad-doża ta' filgħodu jew mad-doża ta' filgħaxija ta' dabrafenib.

Jekk il-pazjent mhuwiex kapaċi jibla' u għandu mwahħal pajp nażogastriku, is-soluzzjoni orali ta' Spexotras tista' tingħata mill-pajp.

L-istruzzjonijiet għat-thejjija tal-prodott mediċinali jinsabu f'sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Spexotras hija maħsuba sabiex tintuża flimkien ma' dabrafenib pilloli li jinxterdu minhabba li teżisti *data* limitata dwar l-effikaċja ta' trametinib bħala monoterapija u ta' dabrafenib bħala monoterapija f'pazjenti bi BRAF V600 glijoma pożittiva għall-mutazzjoni. L-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu għandu jiġi kkonsultat qabel jinbeda t-trattament. Għal tagħrif addizzjonali dwar it-twissijiet u l-prekawzjonijiet assoċjati mat-trattament bi dabrafenib, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu.

Ittestjar ta' BRAF V600E

L-effikaċja u s-sigurtà ta' trametinib flimkien ma' dabrafenib ma' ġewx evalwati f'pazjenti li għandhom glijoma ttestjata negattiva għall-mutazzjoni BRAF V600E.

Tumuri malinni ġodda

Jista' jkun hemm tumuri malinni ġodda, kemm dawk tal-ġilda kif ukoll dawk li mhumiex tal-ġilda, meta trametinib jintuża flimkien ma' dabrafenib.

Tumuri malinni tal-ġilda

Tumuri malinni tal-ġilda bħalma huma l-karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (cuSCC) fosthom keratoakantoma u melanoma primarja ġdida dehru fost pazjenti adulti ttrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li jsir eżami tal-ġilda qabel il-bidu tat-terapija bi trametinib u kull xahar matul it-trattament u sa sitt xhur wara t-trattament. Il-monitoraġġ għandu jkompli għal 6 xhur wara li trametinib jitwaqqaf jew sakemm tinbeda terapija antineoplastika oħra.

Jekk hemm suspett ta' leżjonijiet fil-ġilda dawna għandhom jiġu kkontrollati permezz ta' qtuġħ dermatoloġiku u ma jkollomx bżonn modifikazzjonijiet fit-trattament. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom minnufih jekk jiżviluppaw leżjonijiet ġodda fil-ġilda.

Tumuri malinni mhux tal-ġilda

Abbażi tal-mekkanżimu ta' azzjoni tiegħu, dabrafenib jista' jżid ir-riskju ta' tumuri malinni mhux tal-ġilda meta jkun preżenti mutazzjonijiet RAS. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu (sezzjoni 4.4). Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' trametinib għat-tumuri malini pożittivi għal mutazzjoni RAS meta jittiehed flimkien ma' dabrafenib.

Emorraġija

Episodji ta' emorraġija kienu rrapportati f'pazjenti adulti u pedjatriċi li qed jieħdu trametinib flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Sehhew episodji emorroġiċi maġġuri u emorroġiċi fatali f'pazjenti adulti li qed jieħdu trametinib flimkien ma' dabrafenib. Il-potenzjal għal dawn l-avvenimenti f'pazjenti b'ammonti baxxi ta' plejtlits ($<75\,000/\text{mm}^3$) ma' ġiex stabbilit għaliex dawn il-pazjenti kienu esklużi mill-istudji kliniċi. Ir-riskju ta' emorraġija jista' jiżdied bl-użu konkomitanti ta' terapija antiplejtlits jew antikoagulant. Jekk issehh emorraġija, il-pazjenti għandhom jiġu kkurati kif indikat klinikament.

Tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikulari tax-xellug (LVEF)/Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

Trametinib flimkien ma' dabrafenib ġie rrapportat li jnaqqas l-LVEF kemm f'pazjenti adulti kif ukoll f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8). Fi studji kliniċi f'pazjenti pedjatriċi, iż-żmien medju sal-bidu tal-ewwel okkorrenza ta' tnaqqis fl-LVEF kien ta' madwar xahar. Fi studji kliniċi f'pazjenti adulti, iż-żmien medju sal-bidu tal-ewwel okkorrenza ta' disfunzjoni ventrikulari tax-xellug, insuffiċjenza kardijaka u tnaqqis fl-LVEF kien ta' bejn xahrejn u 5 xhur.

Trametinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom indeboliment ventrikulari tax-xellug. Pazjenti b' disfunzjoni ventrikulari tax-xellug, insuffiċjenza tal-qalb ta' Klassi II, III jew IV ta' New York Heart Association, sindrome koronarja akuta fl-aħħar 6 xhur, aritmiji klinikament sinifikanti mhux ikkontrollati, u pressjoni għolja mhux ikkontrollata kienu esklużi mill-istudji kliniċi; is-sigurtà tal-użu f'din il-popolazzjoni għalhekk mhijiex magħrufa. L-LVEF għandu jiġi evalwat fil-pazjenti kollha qabel ma jinbeda t-trattament bi trametinib, xahar wara l-bidu tat-terapija, u mbagħad madwar kull tliet xhur waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.2 dwar tibdil fid-doża).

F'pazjenti li jirċievu trametinib f'kombinazzjoni ma' dabrafenib, kultant kien hemm rapporti ta' disfunzjoni akuta u severa tal-ventrikolu tax-xellug ikkawżata minn mijokardite. Irkupru shih kien osservat meta twaqqaf it-trattament. It-tobba għandhom joqogħdu attenti għall-possibbiltà ta' mijokardite f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi kardijaci ġodda jew li qed jaggravaw.

Deni

Id-deni kien irrappurtat fi studji kliniċi bi trametinib f'pazjenti adulti u pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8). L-inċidenza u s-severità tad-deni jiżdiedu bit-terapija ta' kombinazzjoni (ara sezzjoni 4.4 tal-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu). F'pazjenti li jingħataw trametinib flimkien ma' dabrafenib, id-deni jista' jkun akkumpanjat minn bard sever, deidratazzjoni u pressjoni baxxa, li f'xi każijiet jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza renali akuta. F'pazjenti pedjatriċi mogħtija trametinib flimkien ma' dabrafenib, iż-żmien medju sakemm feġġ l-ewwel episodju ta' deni kien ta' 1.5 xhur.

It-terapija bi trametinib u dabrafenib għandha tiġi interrotta jekk it-temperatura tal-pazjent tkun $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (ara sezzjoni 5.1). Fil-każ ta' rikorrenza, it-terapija tista' tiġi interrotta wkoll mal-ewwel sintomu ta' deni. Għandu jinbeda trattament b'mediċini kontra d-deni bħal ibuprofen jew acetaminophen/paracetamol. L-użu ta' kortikosteroidi orali għandu jitqies f'dawk il-każijiet fejn il-mediċini kontra d-deni ma jkunux biżżejjed. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni. It-terapija tista' terġa' tinbeda ladarba d-deni jgħaddi. Jekk id-deni jkun assoċjat ma' sinjali jew sintomi severi oħra, it-terapija għandha terġa' tinbeda f'doża mnaqqsa ladarba d-deni jirrisolvi u kif klinikament xieraq (ara sezzjoni 4.2).

Tibdil fil-pressure tad-demm

Ġew irrappurtati kemm ipertensjoni kif ukoll ipotensjoni f'pazjenti fi studji kliniċi bi trametinib flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-pressure tad-demm għandha titkejjel fil-linja bażi u tibqa' tkun iċċekkjata matul it-trattament, u l-ipertensjoni għandha tkun ikkontrollata permezz ta' terapija standard kif jixraq.

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/Pulmonite

Fi studju f'Fazi III fost pazjenti adulti, 2.4% (5/211) tal-pazjenti kkurati b'monoterapija bi trametinib żviluppaw ILD jew pulmonite; il-ħames pazjenti kollha kellhom bżonn li jiddaħħlu l-isptar. Iż-żmien medjan sa ma seħħet l-ewwel manifestazzjoni ta' ILD jew pulmonite kien ta' 160 jum (medda: 60 sa 172 jum). F'żewġ studji fost pazjenti adulti ttrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib, 1% tal-pazjenti żviluppaw pulmonite jew ILD (ara sezzjoni 4.8).

Trametinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'ILD issuspettat jew b'pulmonite ssuspettata, inklużi pazjenti li jipprezentaw sintomi u sinjali pulmonari godda jew progressivi inkluż soghla, qtugħ ta' nifs, ipoksja, effużjoni plewrali, jew infiltrati, sakemm isiru investigazzjonijiet kliniċi. Trametinib għandu jitwaqqaf għal kollox f'pazjenti ddijanostikati b'ILD jew b'pulmonite marbuta mat-trattament (ara sezzjoni 4.2). It-terapija b'dabrafenib tista' titkompla bl-istess doża.

Indeboliment fil-vista

Disturbi assoċjati ma' disturbi fil-vista, inklużi RPED u RVO, jistgħu jseħħu bi trametinib, f'xi każijiet b'perjodu ta' żmien sakemm ħarġu mifruq fuq bosta xhur. Sintomi bħal vista mċajpra, tnaqqis fl-akutezza u fenomeni viżivi oħrajn ġew irrappurtati fl-istudji kliniċi bi trametinib fost adulti. Fl-istudji kliniċi, uveite u iridoċiklite kienu rrappurtati wkoll f'pazjenti adulti u pedjatriċi kkurati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib.

Trametinib mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti bi storja ta' RVO. Is-sigurtà ta' trametinib f'pazjenti b'fatturi ta' predispożizzjoni għal RVO, inklużi glawkoma jew pressjoni okulari għolja mhux ikkontrollati, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, dijabete mellitus mhux ikkontrollata, jew storja ta' sindromi ta' iperviskożità jew iperkoagulabbiltà, ma ġietx stabbilita.

Jekk il-pazjenti jirrapportaw disturbi viżivi ġodda, bħal vista ċentrali mnaqqsa, vista mċajpra jew telf fil-vista fi kwalunkwe żmien waqt it-trattament bi trametinib, hija rrakkomandata valutazzjoni oftalmoloġika fil-pront. Jekk jiġi ddijanostikat RPED, l-iskeda ta' tibdil fid-doża fit-Tabella 4 għandha tiġi segwita (ara sezzjoni 4.2); jekk tiġi ddijanostikata uveite, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu (sezzjoni 4.4). F'pazjenti li huma ddijanostikati bl-RVO, it-trattament bi trametinib għandha titwaqqaf għal kollox.

Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' dabrafenib meta dan jittiehed flimkien ma' trametinib wara dijanjosi ta' RVO jew RPED. Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' trametinib meta dan jittiehed flimkien ma' dabrafenib wara dijanjosi ta' uveite.

Raxx

Ir-raxx kien osservat f'49% tal-pazjenti pedjatriċi fi studji kliniċi meta trametinib jintuża flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza ta' dawn il-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2 u ma kienu jeħtieġu ebda interruzzjoni fid-doża jew tnaqqis fid-doża.

Reazzjonijiet avversi gravi fil-ġilda

Każijiet ta' reazzjonijiet avversi gravi fil-ġilda (SCARs), li jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson, u reazzjoni mill-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali, kienu rrapportati matul it-trattament b'terapija mħallta ta' trametinib/dabrafenib f'pazjenti adulti. Qabel it-tneġġja tat-trattament, il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi u jkunu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet fil-ġilda. Jekk jidher sinjali u sintomi li jissuggerixxu SCARs, dabrafenib u trametinib għandhom jitwaqqfu.

Rabdomijoloji

Rabdomijoloji għet irrapportata f'pazjenti adulti li kienu qegħdin jiehdu trametinib. F'xi każijiet, il-pazjenti setgħu jkomplu jiehdu trametinib. F'każijiet aktar serji kien hemm bżonn li jiddaħħlu l-isptar, tkun interrotta jew titwaqqaf għal kollox it-terapija. Sinjali jew sintomi ta' rabdomijoloji għandhom iwasslu għal evalwazzjoni u trattament kliniku xieraq kif indikat.

Pankreatite

Pankreatite kienet irrapportata f'pazjenti adulti u pedjatriċi ttrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Uġiġħ addominali inspjegabbli għandu jiġi investigat minnufih u għandu jinkludi kejl tal-amilasi u l-lipasi fis-serum. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib meta jerġgħu jibdeu it-trattament wara episodju ta' pankreatite.

Insuffiċjenza tal-kliwi

Insuffiċjenza tal-kliwi għet identifikata f' $\leq 1\%$ tal-pazjenti adulti ttrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib. Generalment, il-każijiet osservati f'pazjenti adulti kienu assoċjati ma' deni u deidratazzjoni u rrispondew sew għall-interruzzjoni tad-doża u għal miżuri ta' appoġġ ġenerali. Għet irrapportata nefrite granulomatuża wkoll f'pazjenti adulti. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati regolarment għall-kreatinina tas-serum waqt li jkunu qegħdin jingħataw it-terapija. Jekk il-kreatinina tiżdied, jista' jkun meħtieġ li t-trattament jiġi interrott kif klinikament xieraq. Trametinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi (iddefinita bħala kreatinina ta' $>1.5 \times \text{ULN}$) għalhekk għandha tintuża kawtela f'dan il-kuntest (ara sezzjoni 5.2).

Avvenimenti epatiċi

Reazzjonijiet avversi epatiċi ġew irrapportati f'pazjenti adulti u pedjatriċi fi studji kliniċi bi trametinib flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jkollhom il-funzjoni tal-fwied immonitorjata kull 4 ġimgħat għal 6 xhur wara li tinbeda t-trattament. Il-monitoraġġ tal-fwied jista' jtkompla wara dan skont kif ikun indikat klinikament.

Indeboliment tal-fwied

Minhabba li l-metaboliżmu u l-eliminazzjoni mill-marrara huma r-rotot primarji ta' eliminazzjoni ta' trametinib, l-amministrazzjoni ta' trametinib għandha ssir b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn moderat sa sever (ara sezzjoni 4.2).

Trombożi tal-vini fondi/Emboliżmu pulmonari

Emboliżmu pulmonari jew trombożi tal-vini fondi jistgħu jseħħu. Jekk il-pazjenti jiżviluppaw sintomi ta' emboliżmu pulmonari jew trombożi tal-vini fondi bħal qtugħ ta' nifs, uġiġh fis-sider, jew nefha fid-dirgħajn jew fir-riglejn, huma għandhom ifittxu trattament mediku minnufih. It-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'każ ta' emboliżmu pulmonari li jkun ta' theddida għall-hajja.

Disturbi gastrointestinali

Kolite u enterkolite kienu rrapportati f'pazjenti pedjatriċi ttrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Kienu rrapportati kolite u perforazzjoni gastrointestinali, uħud minnhom saħansitra fatali, f'pazjenti adulti. Trametinib għandu jingħata b'għaqqal f'pazjenti li jinsabu f'riskju ta' perforazzjoni gastrointestinali, inkluż bi storja ta' divertikulite, metastazi fil-passaġġ gastrointestinali u meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li għandhom riskju magħruf ta' perforazzjoni gastrointestinali.

Sarkojdożi

Ġew irrappurtati każijiet ta' sarkojdożi f'pazjenti adulti kkurati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib, li jinvolvu l-aktar il-ġilda, il-pulmun, l-għajnejn u l-għenieqed limfatiċi. Fil-maġġoranza tal-każijiet, it-trattament bi trametinib u dabrafenib inżammet. Fil-każ ta' dijanjosi ta' sarkojdożi, għandhu jiġi kkunsidrat trattament rilevanti.

Nisa f'età li jistgħu jgħorġu tqal/Fertilità fl-irġiel

Qabel it-tnedija tat-trattament f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal, għandu jingħata parir xieraq dwar metodi effettivi ta' kontraċezzjoni. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-terapija għal 16-il ġimgha wara l-aħħar doża ta' Spexotras. Pazjenti rġiel li jieħdu trametinib flimkien ma' dabrafenib għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju potenzjali ta' spermatogenezi mdgħajfa, li tista' tkun irriversibbli (ara sezzjoni 4.6).

Limfoistjoċitożi emofagoċitika

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġiet osservata limfoistjoċitożi emofagoċitika (HLH) f'pazjenti adulti ttrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib. Għandha tingħata attenzjoni meta trametinib jingħata flimkien ma' dabrafenib. Jekk tiġi kkonfermata l-HLH, l-għoti ta' trametinib u dabrafenib għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament għall-HLH.

Sindrome tal-lizi tat-tumur (Tumour lysis syndrome - TLS)

L-okkorrenza ta' TLS, li tista' tkun fatali, ġiet assoċjata mal-użu ta' trametinib flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-fatturi ta' riskju tat-TLS jinkludu piż tumurali għoli, insuffiċjenza renali kronika eżistenti minn qabel, oligurija, deidratazzjoni, pressjoni baxxa u awrina aċiduża. Pazjenti b'fatturi ta' riskju għat-TLS għandhom ikunu segwiti mill-qrib u għandha titqies idratazzjoni profilattika. It-TLS għandha tkun ittrattata minnufih, kif indikat klinikalment.

Eċċipjenti

Sulfobutilbetadex tas-sodium

Spexotras soluzzjoni orali fiha s-sodium cyclodextrin sulfobutylbetadex (100 mg/ml). Cyclodextrins (CDs) huma eċċipjenti li jistgħu jinfluwenzaw il-proprietajiet tas-sustanza attiva u ta' mediċini oħra. Fi studji prekliniċi fl-annimali li ngħataw CDS fil-vina, kienu osservati tossiċità renali u ototossiċità. L-aspetti tas-sigurtà tas-CDs ġew ikkunsidrati matul l-evalwazzjoni ta' żvilupp u sigurtà tal-prodott mediċinali. Teżisti *data* limitata dwar is-sigurtà mill-effetti tas-CDs fi tfal ta' <sentejn.

Paraidrossibenzoat tal-metil

Dan il-prodott mediċinali fih il-paraidrossibenzoat tal-metil, li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi (li jistgħu jittardjaw).

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 1.98 mg ta' sodium għal kull ml ta' Spexotras soluzzjoni orali, ekwivalenti għal 4% tal-ammont massimu ta' 2 g sodium rrakkomandat mill-Għaqda Dinjija tas-Saħħa (WHO) li għandu jiehu adult kuljum meta mogħti l-oġġla doża ta' 2 mg (40 ml) trametinib kuljum.

Potassium

Dan il-prodott mediċinali fih ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull doża massima għal kuljum, jiġifieri essenzjalment "hieles mill-potassium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq trametinib

Minhabba li trametinib huwa mmetabolizzat primarjament permezz ta' deaċetilazzjoni medjata minn enzimi idrolitiċi (eż. carboxyl esterases), il-farmakokinetika tiegħu x'aktarx li tiġi affettwata minn sustanzi oħrajn permezz ta' interazzjonijiet metaboliċi (ara sezzjoni 5.2). Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra permezz ta' dawn l-enzimi idrolitiċi ma jistgħux jiġu esklużi u jistgħu jinfluwenzaw l-esponiment għal trametinib.

In vitro trametinib, huwa sottostratat-trasportatur tal-effluss P-gp. Minhabba li ma jistax jiġi eskluż li inibizzjoni qawwija ta' P-gp epatika tista' tirriżulta f'żieda fil-livelli ta' trametinib, huwa rrakkomandat li tingħata attenzjoni meta trametinib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma inibituri qawwija ta' P-gp (eż. verapamil, cyclosporine, ritonavir, quinidine, itraconazole).

Effett ta' trametinib fuq prodotti mediċinali oħra

Abbażi ta' *data in vitro* u *in vivo*, trametinib probabbilment ma jaffettwax b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra permezz ta' interazzjoni ma' enzimi CYP jew trasportaturi (ara sezzjoni 5.2). Trametinib jista' jirriżulta fl-inibizzjoni temporanja ta' sottostrati BCRP (eż. pitavastatin) fl-imsaren, li jista' jiġi mminimizzat b'dożi mqassma (sagħtejn apparti) ta' dawn is-sustanzi u trametinib.

Abbażi ta' *data* klinika, l-ebda telf fl-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali mhu mistenni meta jingħata flimkien ma' monoterapija bi trametinib (ara sezzjoni 5.2). Madanakollu, l-użu ma' dabrafenib jista' jwassal biex kontraċettivi ormonali jkunu anqas effettivi.

L-effett tal-eċċipjent sulfobutilbetadex tas-sodium fuq prodotti mediċinali orali oħrajn li għandhom bijodisponibbiltà baxxa u indiċi terapewtiku dejjaq

Is-soluzzjoni orali ta' trametinib fiha 100 mg/ml ta' sulfobutilbetadex tas-sodium li jista' jkollu l-potenzjal li jaffettwa s-solubbiltà u l-bijodisponibbiltà ta' prodotti mediċinali orali oħrajn. Wiehed irid joqgħod attent meta s-soluzzjoni ta' trametinib tingħata ma' prodotti mediċinali orali li għandhom bijodisponibbiltà baxxa u indiċi terapewtiku dejjaq (eż. imipramine, desipramine).

Irreferi wkoll għall-gwida dwar l-interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali u dabrafenib misjuba f'sezzjonijiet 4.4 u 4.5 tal-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa f'età li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-trattament bi trametinib u għal 16-il ġimgħa wara li jitwaqqaf it-trattament.

L-użu ma' dabrafenib jista' jnaqqas l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali orali jew ta' kwalunkwe kontraċettiv ormonali sistemiku u għandu jintuża metodu alternattiv effettiv ta' kontraċezzjoni, bħalma hu l-metodu tal-barriera matul it-terapija kkumbinata bi trametinib u dabrafenib. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu għal aktar informazzjoni.

Tqala

M'hemm l-ebda *data* dwar l-użu ta' trametinib f'nisa tqal. Studji fuq annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Trametinib m'għandux jingħata lil nisa tqal sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jegħlibx ir-riskju possibbli għall-fetu. Jekk trametinib jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li qed tiegħu trametinib, il-pazjenta għandha tigi infurmata bil-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk trametinib jiġix eliminat fil-ħalib uman. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija li qed titredda'. Trametinib m'għandux jingħata lil ommijiet li qed iredgħu. Għandha tittiehed deċiżjoni dwar jekk jitwaqqafx it-treddigh jew jitwaqqafx trametinib, filwaqt li jitqiesu l-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* minn fost il-bnedmin dwar trametinib. Fl-annimali, ma sar l-ebda studju dwar il-fertilità, imma ġew osservati effetti fuq l-organi riproduttivi tal-mara (ara sezzjoni 5.3). Trametinib jista' jfixkel il-fertilità fil-bnedmin.

Irgiel li jiehdu trametinib flimkien ma' dabrafenib

Ġew osservati effetti fuq l-ispermatogenesi fl-annimali li ngħataw dabrafenib. Pazjenti rgħiel li jiehdu trametinib flimkien ma' dabrafenib għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju potenzjali għall-ispermatogenesi mdgħajfa, li tista' tkun irriversibbli. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu għal aktar informazzjoni.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Trametinib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Wiehed irid iżomm f'moħħu l-qagħda klinika tal-pazjent u l-profil ta' avvenimenti avversi ta' trametinib meta tiġi kkunsidrata l-kapaċità tal-pazjent li jwettaq attivitajiet li jeħtieġu ġudizzju, ħiliet konjittivi u ta' moviment. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji tal-potenzjal ta' għeja, sturdament u problemi fl-għajnejn li jaffettwaw dawn l-attivitajiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi studji kliniċi fost pazjenti pedjatriċi ttrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni (irrapportati bi frekwenza ta' >20%) kienu: deni (70%), raxx (49%), uġiġħ ta' ras (47%), rimettar (40%), għeja (36%), ġilda xotta (35%), dijarrea (34%), emorragija (34%), dardir (29%), dermatite akneiformi (29%), uġiġħ fl-addome (28%), newtropenija (26%), sogħla (24%) u żieda fit-transaminasi (22%). L-aktar reazzjonijiet avversi gravi rrapportati ta' spiss (Grad 3/4) kienu: newtropenija (15%), deni (11%), żieda fit-transaminasi (6%) u żieda fil-piż (5%). Bħalissa, l-ammont ta' *data* fuq medda twila ta' żmien dwar it-tkabbir u l-maturazzjoni tal-iskelettru f'pazjenti pedjatriċi huwa limitat (ara sezzjoni 5.3).

Il-profil ta' sigurtà tal-pazjenti pedjatriċi kien fil-biċċa l-kbira tiegħu konsistenti mal-profil ta' sigurtà stabbilit minn qabel f'pazjenti adulti. Ir-reazzjonijiet avversi miżjudi li ġejjin s'issa ġew irrapportati f'pazjenti adulti ttrattati b'pilloli ta' trametinib u b'kapsuli ta' dabrafenib: karċinoma taċ-ċelluli skwamożi fil-ġilda, keratosi seborroika, newropatija periferali (li tinkludi newropatija sensorjali u motorja), limfoedema, ħalq xott, keratosi attinika, insuffiċjenza renali (komuni), melanoma, akrokordon, sarkoidosi, korioetinopatija, pulmonite, insuffiċjenza renali akuta, nefrite, insuffiċjenza kardijaka, disfunzjoni ventrikulari tax-xellug, mard interstizjali tal-pulmun, rabdomijolosi (mhux komuni), perforazzjoni gastrointestinali, limfoistjoċitożi emofagoċitika (rari), sindrome tal-liżi tat-tumur, mijokardite, sindrome ta' Stevens-Johnson, reazzjoni mediċinali b'sintomi ta' eosinofilja u sistemiċi, reazzjonijiet tal-ġilda assoċjati mat-tatwaġġi (frekwenza mhux magħrufa).

Tabella bil-lista ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà ta' trametinib flimkien ma' dabrafenib kienet evalwata f'sett miġmugħ dwar is-sigurtà ta' 171 pazjent pedjatriċi f'żewġ studji fost pazjenti bi BRAF V600 b'tumuri solidi avvanzati pożittivi għall-mutazzjoni. Erba' (2.3%) pazjenti kellhom bejn sena u <sentejn, 39 (22.8%) pazjent kellhom bejn sentejn u <6 snin, 54 (31.6%) pazjent kellhom bejn 6 snin u <12-il sena u 74 (43.3%) pazjent kellhom bejn 12 u <18-il sena malli ssieħbu. It-tul ta' żmien medjan tat-trattament kien ta' 2.3 snin.

Ir-reazzjonijiet avversi (Tabella 5) jinsabu mnizzlin hawn taħt skont il-klassifika tal-organi ta' MedDRA u skont il-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni (ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $<1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $<1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $<1/1\ 000$), rari ħafna ($<1/10\ 000$) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F'kull gabra ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 5 Reazzjonijiet avversi bl-ghoti ta' trametinib ma' dabrafenib

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna	Paronikija, nażofarinigite* ¹
Komuni	Infezzjoni fil-pajp tal-awrina, ċellulite
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polpi)	
Komuni ħafna	Papilloma fil-ġilda
Disturbi fid-demm u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna	Newtopenija* ² , anemija, lewkopenija*
Komuni	Tromboċitopenija*
Disturbi fis-sistema immunitarja	
Komuni	Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Deidradazzjoni, nuqqas ta' aptit
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras, sturdament* ³
Disturbi fl-ġhajnejn	
Komuni	Vista mċajpra, indeboliment fil-vista, uveite* ⁴
Mhux komuni	Qluġħ tar-retina, edema periorbitali
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Tnaqqis fil-frazzjoni tat-tfiġħ 'il barra, bradikardija*
Mhux komuni	Imblokk atriyoventrikulari* ⁵
Disturbi vaskulari	
Komuni ħafna	Emorraġija* ⁶
Komuni	Ipertensjoni, ipotensjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni ħafna	Sogħla*
Komuni	Dispnea
Disturbi gastrointestinali	
Komuni ħafna	Uġiġħ fl-addome*, xedda, dijarrea, dardir, rimettar
Komuni	Pankreatite, stomatite
Mhux komuni	Kolite*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni ħafna	Akneiformi dermatite* ⁷ , ġilda xotta* ⁸ , ħakk, raxx* ⁹ , eritema
Komuni	Dermatite esfoljattiva ġġeneralizzata* ¹⁰ , alopeċja, sindrome tal-eritrodisestesija palmar-plantar, follikulite, leżjonijiet fil-ġilda, pannikulite, iperkeratosi, fotosensittività* ¹¹
Mhux komuni	Dermatozi newtrofilika akuta bid-deni, qsim fil-ġilda, għaraq mal-lejl, iperidrorosi
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna	Artralġja, uġiġħ fl-estrematajiet
Komuni	Mijaġġja*, spażmi fil-muskoli* ¹²
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna	Deni*, gheja* ¹³ , żieda fil-piż
Komuni	Infjammazzjoni mukożali, edema fil-wieċċ*, dehxieta ta' bard, edema periferali, mard jixbah lil tal-influwenza

Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna	Żieda fit-transaminasi* ¹⁴
Komuni	Iponatremija, ipofosfatemija, iperglicemija, žieda fil-fosfatasi alkalini fid-demmi, žieda fil-gammaglutamiltransferasi, žieda fil-kreatina fosfokinasi fid-demmi
*Tindika terminu miġmugħ jew tnejn jew aktar tat-termini ppreferuti minn MedDRA li kienu meqjusa simili klinikament.	
1	nażofarinigite tinkludi farinigite
2	newtopenija tinkludi tnaqqis fl-ammont ta' newtrofili u newtopenija bid-deni
3	sturdament jinkludi mejt
4	uveite tinkludi iridoċiklite
5	imblokk atriyoventrikulari jinkludi imblokk atriyoventrikulari tal-ewwel grad
6	emorraġija tinkludi epistassi, ematurija, kontużjoni, ematomija, žieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali, emorraġija anali, emorraġija fis-sit tal-catheter, emorraġija ċerebrali, ekkimożi, ematomija estradurali, emorraġija gastrointestinali, ematokezzija, petekkje, emorraġija wara operazzjoni, emorraġija rettali, tnaqqis fl-ammont ta' ċelluli ħomor fid-demmi, emorraġija gastrointestinali superjuri, emorraġija fl-utru, dmija menstrwali qawwija u purpura
7	akneiformi dermatite tinkludi akne u akne pustulari
8	gilda xotta tinkludi serożi u seroderma
9	raxx jinkludi raxx kakulopapulari, raxx pustulari, raxx eritematożu, raxx papulari, raxx makulari
10	dermatite esfoljattiva ġġeneralizzata tinkludi esfoljazzjoni fil-gilda u dermatite esfoljattiva
11	il-fotosensittività tinkludi reazzjoni ta' fotosensittività u ħruq mix-xemx
12	spazmi fil-muskoli jinkludu ebusija muskuloskeletrika
13	gheja tinkludi telqa u astenja
14	żieda fit-transaminasi tinkludi žieda fl-aspartat aminotransferasi (AST), žieda fl-alanin aminotransferasi (ALT) u ipertransaminasemija

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żieda fil-piż

Iż-żieda fil-piż kienet irrappurtata biss fil-popolazzjoni pedjatrika. Kienet irrappurtata reazzjoni avversa fost 16% tal-popolazzjoni pedjatrika li tinkludi Grad 3 f'5% tal-pazjenti, b'rata ta' twaqqif għal kollox ta' 0.6% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sakemm feġġ l-ewwel episodju ta' żieda fil-piż irrappurtata fost pazjenti pedjatriki mogħtija trametinib flimkien ma' dabrafenib kien ta' 3.5 xhur. Kienet osservata żieda fil-piż mil-linja bażi ta' ≥ 2 BMI (indici tal-massa tal-ġisem) perċentili fil-kategoriji skont l-età f'36% tal-pazjenti.

Emorraġija

Kienu osservati episodji ta' emorraġija f'34% tal-pazjenti pedjatriki, b'episodji fi Grad 3 li seħħew f'1.2% tal-pazjenti. L-aktar episodju frekwenti ta' emorraġija (epistassi) kien irrappurtat fi 18% tal-pazjenti pedjatriki. Iż-żmien medjan sakemm feġġew l-ewwel episodji ta' emorraġija fost pazjenti pedjatriki kien ta' 2.6 xhur. Avvenimenti emorraġiċi, inklużi avvenimenti emorraġiċi ewlenin u emorraġiji fatali, seħħew f'pazjenti adulti li kienu qegħdin jiehdu trametinib flimkien ma' dabrafenib.

Ir-riskju ta' emorraġija jista' jiżdied bl-użu konkometanti ta' terapija antiplejtlits jew antikoagulanti. Jekk isseħħ emorraġija, il-pazjenti għandhom jiġu kkurati kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikulari tax-xellug (LVEF)/Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

Kienet irrappurtata tnaqqis fl- LVEF f'5.3% tal-pazjenti pedjatriki, b'episodji ta' Grad 3 isehħu f'<1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel okkorrenza ta' tnaqqis fl-LVEF kien ta' madwar xahar. Fi studji kliniċi f'pazjenti adulti, iż-żmien medjan sa ma seħħet l-ewwel okkorrenza ta' disfunzjoni ventrikulari tax-xellug, insuffiċjenza kardijaka u tnaqqis fl-LVEF kien ta' bejn xahrejn u 5 xhur.

Pazjenti b'LVEF aktar baxx mill-aktar limitu istituzzjonali baxx tan-normal ma kienux inklużi fl-istudji kliniċi bi trametinib. Trametinib flimkien ma' dabrafenib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'kundizzjonijiet li jistgħu jfixxlu l-funzjoni ventrikulari tax-xellug (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Deni

Ġie rrapportat deni fi studji kliniċi bi trametinib bħala monoterapija u flimkien ma' dabrafenib; madanakollu, l-inċidenza u s-severità tad-deni jiżdiedu bit-terapija kkomibinata (ara sezzjoni 4.4). Id-deni kien irrapportat f'70% tal-pazjenti pedjatriċi, b'episodji fi Grad 3 li sehhew fi 11% tal-pazjenti. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu.

Avvenimenti epatiċi

Reazzjonijiet avversi epatiċi ġew irrapportati f'pazjenti adulti u pedjatriċi fi studji kliniċi bi trametinib flimkien ma' dabrafenib. Fejn tidhol is-sigurtà fil-popolazzjoni pedjatrika, kienu komuni hafna żidiet fl-ALT u fl-AST, kif irrapportati fi 13% u 16% tal-pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4). Ir-reazzjonijiet avversi epatiċi tal-ALT u l-AST miżjuda kienu l-avvenimenti l-aktar komuni f'pazjenti adulti, u l-biċċa l-kbira ta' dawn l-episodji kienu jew ta' Grad 1 jew 2. Għall-monoterapija bi trametinib, aktar minn 90% ta' dawn l-avvenimenti tal-fwied sehhew fl-ewwel 6 xhur tat-trattament. Episodji epatiċi kienu osservati fi studji kliniċi b'monitoraġġ kull erba' ġimgħat. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament b'monoterapija bi trametinib ikollhom il-funzjoni tal-fwied tagħhom immonitorjata kull erba' ġimgħat għal 6 xhur. Minn hemm 'il quddiem, il-monitoraġġ tal-fwied jista' jtkompla skont kif ikun klinikament indikat.

Tibdil fil-pressure tad-dem

Kienet irrapportata pressure għolja fi 2.3% tal-pazjenti pedjatriċi, b'episodji ta' Grad 3 isehhu f'1.2% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sakemm feġġ l-ewwel episodju ta' pressure għolja fost pazjenti pedjatriċi kien ta' 5.4 xhur.

Il-pressure baxxa kienet irrapportata f'4.1% tal-pazjenti pedjatriċi, b'episodji ta' $\geq$ Grad 3 li sehhew fi 2.3% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sakemm feġġ l-ewwel episodju ta' pressure baxxa fost pazjenti pedjatriċi kien ta' 2.2 xhur.

Il-pressure tad-dem għandha titkejjel fil-linja bażi u għandha tiġi ssorveljata matul it-trattament, b'kontroll tal-pressure għolja b'terapija standard kif xieraq (ara sezzjoni 4.4).

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/Pulmonite

Pazjenti kkurati bi trametinib jistgħu jiżviluppaw ILD jew pulmonite. Trametinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'ILD issuspettat jew b'pulmonite ssuspettata, inklużi pazjenti li jipprezentaw sintomi u sinjali pulmonari godda jew progressivi inkluż sogħla, qtugħ ta' nifs, ipoksja, effużjoni plewrali, jew infiltrati, sakemm isiru investigazzjonijiet kliniċi. Għal pazjenti ddijanostikati b'ILD jew b'pulmonite relatat mat-trattament, trametinib għandu jitwaqqaf għal kollox (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment fil-vista

F'pazjenti pedjatriċi ttattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib, kienu rrapportati reazzjonijiet oftalmoloġiċi, fosthom uveite 3.5% u iridoċiklite 1.8%. Uveite fi Grad 3 sehhew f'1.8% tal-pazjenti pedjatriċi. Id-distakkament epiteljali tal-pigment retinali (RPED) sehhew f'<1% tal-pazjenti pedjatriċi. Disturbi assoċjati ma' disturbi fil-vista, inkluż RPED u RVO, ġew ukoll osservati bi trametinib fost pazjenti adulti. Sintomi bħal vista mċajpra, tnaqqis fl-akutezza u disturbi viżivi oħrajn ġew irrapportati fi studji kliniċi bi trametinib fost pazjenti adulti (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Raxx

Ġie osservat raxx f'49% tal-pazjenti pedjatriċi waqt l-istudji bi trametinib u dabrafenib flimkien fil-popolazzjoni ta' sigurtà integrata. Il-maġġoranza ta' dawn il-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2 u ma kienu jeħtieġu ebda interruzzjoni fid-doża jew tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Rabdomijolożi

Rabdomijolożi ġiet irrapportata f'pazjenti adulti li jieħdu trametinib. Sinjali jew sintomi ta' rabdomijolożi għandhom jiggarantixxu evalwazzjoni u trattament kliniku xieraq kif indikat (ara sezzjoni 4.4).

Pankreatite

Il-pankreatite kienet irrappurtata f' 1.2% tal-pazjenti pedjatriċi, b' <1% tal-pazjenti bi gravità ta' Grad 3. Uġiġ addominali inispjegabbli għandu jiġi investigat minnufih u għandu jinkludi kejl tal-amilasi u l-lipasi fis-serum. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib meta jerġgħu jibdedew it-trattament wara episodju ta' pankreatite (ara sezzjoni 4.4).

Insuffiċjenza renali

Ġiet irrappurtata insuffiċjenza renali bi trametinib flimkien ma' dabrafenib. Insuffiċjenza renali minhabba aġożemija prerrenali assoċjata mad-deni jew nefrite granulomatika ma kinitx komuni f' pazjenti adulti; madanakollu, trametinib ma ġiex studjat f' pazjenti b' insuffiċjenza renali (iddefinita bħala kreatinina >1.5 x ULN). Għandha tintuża kawtela f' din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma kienu rrappurtati ebda sintomi ta' doża eċċessiva gravi fost pazjenti pedjatriċi mogħtija trametinib flimkien ma' dabrafenib waqt studji kliniċi. Doża eċċessiva persistenti ta' trametinib tista' twassal biex jiżdied ir-raxx, jonqos l-LVEF, jew f'anormalitajiet retinali. M'hemm l-ebda trattament speċifika għal doża eċċessiva. Jekk ikun hemm doża eċċessiva, il-pazjent għandu jingħata l-għajnuna b' monitoraġġ xieraq kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinasi, inibituri tal-proteina kinasi attiva b' mitogenu (MEK), Kodiċi ATC: L01EE01

Mekkanizmu ta' azzjoni

Trametinib huwa inibitur allosteriku, reversibbli u selettiv ħafna ta' kinasi 1 (MEK1) u attivazzjoni MEK2 irregolati b' sinjal ekstraċċellulari attivat b' mitogenu. Proteini MEK huma komponenti tal-mogħdija tal-kanisi relatata mas-sinjal ekstraċċellulari (ERK). F' kanċers umani, din il-mogħdija hija spiss attivata minn forom immutati ta' BRAF li jattiva MEK. Trametinib jinibixxi l-attivazzjoni tal-MEK mill-BRAF u jinibixxi l-attività tal-kinasi MEK.

Kombinazzjoni ma' dabrafenib

Dabrafenib huwa inibitur tal-kinasijiet RAF. Il-mutazzjonijiet onkoġeniċi fi BRAF iwasslu għall-attivazzjoni kostitutiva tal-mogħdija RAS/RAF/MEK/ERK.

B'hekk, trametinib u dabrafenib jinibixxu żewġ kinasijiet f' din il-mogħdija, MEK u RAF, u għalhekk il-kombinazzjoni tipprovdi inibizzjoni konkomitanti tal-mogħdija. Il-kombinazzjoni ta' trametinib ma' dabrafenib uriet attività antitumurali f' linji ta' ċelluli tal-kanċer pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 *in vitro* u ddewwem l-ħolqien tar-reżistenza *in vivo* f' xenotrapjanti tal-melanoma pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600.

Effikaċja klinika u sigurtà

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja klinika u sigurtà ta' dabrafenib flimkien ma' terapija mlaqqgħa ma' trametinib f'pazjenti pedjatriki ta' bejn is-sena u <18-il sena bi BRAF V600 glijoma pożittiva għall-mutazzjoni kienu evalwati fi studju kliniku multiċentriku, open-label, f'Fażi II (EudraCT 2015-004015-20). Pazjenti bi glijoma ta' grad baxx (WHO 2016 Gradi 1 u 2) li kellhom bżonn terapija sistemika l-ewwel ingħażlu għal għarrieda skont proporzjon ta' 2:1 għal dabrafenib flimkien ma' trametinib jew caroplatin plus vincristine, u pazjenti bi glijoma ta' grad għoli b'rikaduta jew refrattorja (WHO 2016 Gradi 3 u 4) issieħbu f'koorti magħmul minn grupp wieħed mogħti dabrafenib plus trametinib.

Il-qagħda tal-mutazzjoni BRAF kienet identifikata b'mod prospettiv f'tessut tat-tumur permezz ta' test lokali, jew permezz tal-użu tal-kit bioMérieux THxID-BRAF f'hin reali f'laboratorju ċentrali meta t-test lokali ma kienx disponibbli. Barra minn hekk, sar ukoll test retrospektiv tal-kampjuni tumurali disponibbli fil-laboratorju ċentrali biex tkun ikkonfermata mutazzjoni BRAF V600E.

Id-doża ta' dabrafenib u trametinib waqt l-istudju kliniku kienet skont l-età u l-piż, b'dabrafenib mogħti bħala doża orali ta' 2.625 mg/kg darbtejn kuljum għal pazjenti li kellhom <12-il sena u 2.25 mg/kg darbtejn kuljum għal pazjenti li kellhom 12-il sena u aktar; trametinib ingħata bħala doża orali ta' 0.032 mg/kg darba kuljum għal pazjenti li kellhom <6 snin u 0.025 mg darba kuljum għal pazjenti li kellhom 6 snin u aktar. Id-doži ta' dabrafenib kellhom massimu ta' 150 mg darbtejn kuljum u d-doži ta' trametinib ta' 2 mg darba kuljum. Id-doži ta' carboplatin u vincristine kienu skont l-età u s-superfiċje tal-gisem u dawn kienu ta' 175 mg/m² u 1.5 mg/m², rispettivament, bħala infużjonijiet fil-gimgha. Carboplatin u vincristine ngħataw f'kurs introdutturju ta' 10 gimghat wara tmien ċikli ta' terapija ta' manutenzjoni kull waħda twila 6 gimghat.

L-endpoint tal-effikaċja primarja fiż-żewġ koorti kien ir-rata ta' rispons ġenerali (ORR, is-somma kkonfermata tar-rispons shiħ/CR u parzjali/PR) permezz ta' kriterji ta' evalwazzjoni indipendenti skont RANO (2017) għall-koorti b'LGG u l-kriterji skont RANO (2010) għall-koorti b'HGG. L-analiżi primarja twettqet meta l-pazjenti kollha fiż-żewġ koorti temmew mill-inqas 32 gimgha ta' terapija. L-analiżi finali saret sentejn wara li ntemm il-proċess ta' sħubija fiż-żewġ koorti.

Glijoma ta' grad baxx pożittiva għall-mutazzjoni ta' BRAF fost pazjenti pedjatriki (WHO Gradi 1 u 2)
Fil-koorti bi glijoma ta' grad baxx, 110 pazjenti ntgħażlu għal għarrieda biex jingħataw dabrafenib plus trametinib (n=73) jew carboplatin plus vincristine (n=37). L-età medjana kienet ta' 9.5 snin, b'34 pazjent (30.9%) kellhom 12-il xahar sa <6 snin, 36 pazjent (32.7%) kellhom 6 snin sa <12-il sena u 40 pazjent (36.4%) kellhom 12 sa <18-il sena; 60% kienu nisa. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (80%) kellhom dijanjosi inizjali ta' glijoma fi Grad 1. L-aktar patoloġiji komuni kienu astrocitoma piloċitika (30.9%), ganglioglioma (27.3%) u LGG mhux speċifikata b'mod ieħor (NOS) (18.2%). Is-siti metastati kienu preżenti f'9 pazjenti (8.2%). Operazzjoni qabel kienu rrapportati f'91 pazjent (82.7%), u fost dawn il-pazjenti l-proċedura fl-aħħar operazzjoni kienet tinvolvi l-qtugħ fi 28 pazjent (25.5%). L-użu ta' kortikosteroidi sistemici kien irrappurtat f'44 pazjent (41.5%).

Matul iż-żmien meta sehhet l-analiżi primarja, l-ORR fil-grupp mogħti dabrafenib plus trametinib wera titjib qawwi statistikament imqabbel ma' carboplatin plus vincristine. L-ittestjar ġerarkiku ta' wara wera wkoll titjib qawwi statistikament fis-sopravivenza ħielsa minn progressjoni (PFS) fuq il-kimoterapija (Tabella 6).

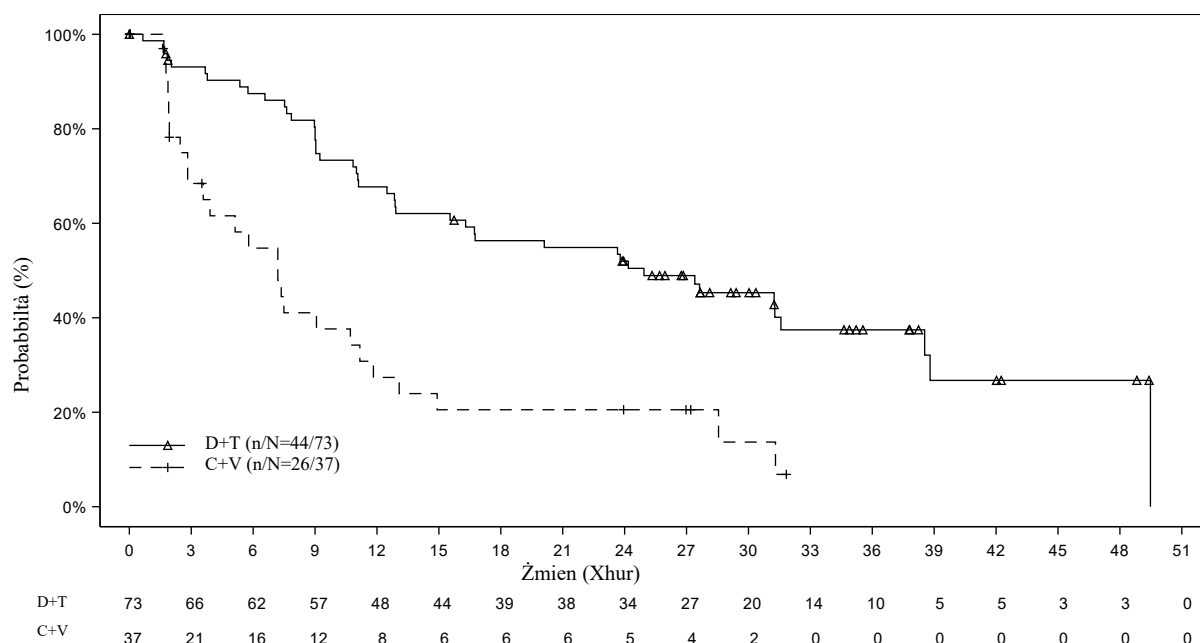
Fil-mument tal-analiżi primarja, imwettqa wara li l-pazjenti kollha temmew mill-inqas 32 gimgha ta' trattament jew inkella waqfu għal kollox qabel iż-żmien, id-data mis-sopravivenza ġenerali (OS) kienet għadha immatura (kienet irrappurtata mewta fil-grupp mogħti carboplatin plus vincristine (C+V)).

Tabella 6 Rispons u sopravivenza hielsa minn progressjoni skont konsulta indipendenti fl-istudju pivotali G2201 (koorti LGG, analiżi primarja)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Carboplatin + Vincristine (C+V) N=37
L-ahjar rispons totali		
Rispons sħiħ (CR), n (%)	2 (2.7)	1 (2.7)
Rispons parzjali (PR), n (%)	32 (43.8)	3 (8.1)
Marda stabbli (SD), n (%)	30 (41.1)	15 (40.5)
Marda progressiva (PD), n (%)	8 (11.0)	12 (32.4)
Mhux magħruf, n (%)	1 (1.4)	6 (16.2) ¹
Rata ta' rispons ġenerali		
ORR (CR+PR), (95% CI)	46.6% (34.8 - 58.6%)	10.8% (3.0 - 25.4%)
Rapport ta' probabbiltà ² , valur-p	7.19 (2.3 - 22.4), p<0.001	
Differenza fir-riskju	35.8% (20.6 – 51.0)	
Sopravivenza hielsa minn progressjoni (PFS)		
Medjana (xhur), (95% CI)	20.1 (12.8 - NE)	7.4 (3.6 - 11.8)
Proporzjon tal-periklu (95% CI), valur-p	0.31 (0.17 - 0.55), p<0.001	
NE=mhux stimabbli		
¹ 4 pazjenti magħżula għal għarrieda biex jingħataw C+V waqfu għal kollox qabel ma ngħataw it-trattament.		
² Ir-rapport ta' probabbiltà (D+T vs C+V) u l-95% CI huma minn rigressjoni logistika bit-trattament bħala l-uniku kovarjat, i.e. hija l-probabbiltà li tosserva rispons fil-grupp mogħti D+T imqabbel mal-probabbiltà li tosserva rispons fil-grupp mogħti C+V. Rapport ta' probabbiltà ta' >1 favur D+T.		

Matul iż-żmien meta seħħet l-analiżi finali (tul medjan taż-żmien sal-vista li jmiss: 39.0 xhur), l-ORR skont il-konsulta indipendenti kien ta' 54.8% fil-grupp D+T u ta' 16.2% fil-grupp C+V bir-rapport ta' probabbiltà ta' 6.26. L-analiżi kkonfermat ukoll titjib tal-PFS fuq il-kimoterapija skont konsulta indipendenti bir-riskju ta' progressjoni/mewt stmat li tnaqqas b'64% (proporzjon ta' periklu ta' 0.36). Il-PFS medjan kien ta' 24.9 xhur fil-grupp D+T u ta' 7.2 xhur fil-grupp C+V. Ma kienet irrappurtata ebda mewta addizzjonali fl-ebda grupp matul iż-żmien tal-analiżi finali.

Figura 1 Il-kurvaturi Kaplan-Meier għas-sopravivenza hielsa minn progressjoni skont konsulta indipendenti fl-istudju pivotali G2201 (koorti LGG, analiżi finali)



Glijoma ta' grad għoli bi BRAF pożittiva għall-mutazzjoni fost pazjenti pedjatriċi (WHO Gradi 3 u 4) Fil-koorti magħmul minn grupp wiehed bi glijoma ta' grad għoli, 41 pazjent b'HGG b'rikaduta jew refrattorja ssieħbu u kienu ttrattati b'dabrafenib plus trametinib. L-età medjana kienet ta' 13.0 snin, b'5 pazjent (12.2%) kellhom minn 12-il xahar sa <6 snin, 10 pazjent (24.4%) kellhom minn 6 snin sa <12-il sena u 26 pazjent (63.4%) kellhom minn 12 sa <18-il sena; 56% kienu nisa. Il-grad istoloġiku fid-dijanjozi inizjali kien ta' Grad 4 f'20 pazjent (48.8%), Grad 3 fi 13-il pazjent (31.7%), Grad 2 f'4 pazjenti (9.8%), Grad 1 fi 3 pazjenti (7.3%) u pazjent wiehed li gie nieqes (2.4%). L-aktar patoloġiji komuni kienu glioblastoma multiformi (31.7%), santoastrocitoma pleomorfika anaplastika (14.6%), HGG NOS (9.8%) u santoastrocitoma pleomorfika (9.8%). Operazzjoni qabel kienu rrappurtati f'40 pazjent (97.6%), u fost dawn il-pazjenti l-proċedura fl-aħħar operazzjoni kienet tinvolvi l-qtugħ f'24 pazjent (58.5%). L-użu ta' kimoterapija antineoplastika minn qabel kien irrappurtat fi 33 pazjent (80.5%). L-użu ta' radjuterapija minn qabel kien irrappurtat f'37 pazjent (90.2%). L-użu ta' kortikosteroidi sistemiċi waqt l-istudju dwar it-trattament kien irrappurtat f'24 pazjent (58.5%).

Matul iż-żmien meta seħħet l-analiżi finali (tul medjan taż-żmien sal-vista li jmiss: 39.0 xhur), l-ORR skont il-konsulta indipendenti kien ta' 56.1% (23/41), (95% CI: 39.7, 71.5): CR f'14-il pazjent (34.1%) u PR f'9 pazjenti (22.0%). Id-dewmien medjan tar-rispons (DoR) kien ta' 27.4 xhur (95% CI: 9.2, NE).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' trametinib kienu ddeterminati l-aktar f'pazjenti adulti li jużaw formulazzjoni solida (pillola). Il-farmakokinetiċi ta' trametinib wara aġġustament ta' darba jew ripetut tad-doża skont il-piż kienu wkoll evalwati f'244 pazjent pedjatriċi. Il-karatteristiċi farmakokinetiċi (ir-rata li biha tiġi assorbita l-mediċina u t-tneħħija tal-mediċina) ta' trametinib f'pazjenti pedjatriċi kienu jittqabblu ma' daww fl-adulti. Instab li l-piż influwenza t-tneħħija orali ta' trametinib, filwaqt li l-età le. L-espożizzjonijiet farmakokinetiċi ta' trametinib meta mogħtija d-doża rrakkomandata skont il-piż f'pazjenti pedjatriċi kienet skont il-parametri ta' daww osservati fl-adulti.

Assorbiment

Is-soluzzjoni orali ta' trametinib kienet assorbita malajr bil-hin medjan sakemm tinkiseb l-ogħla konċentrazzjoni fil-plasma (T_{max}) kien ta' siegħa wara t-tehid tad-doża. Il-bijodisponibbiltà assoluta orali medja tal-pilloli ta' trametinib kienet 72%. Fi studju dwar il-bijodisponibbiltà relattiva li jqabbel il-formulazzjoni tas-soluzzjoni orali mal-formulazzjoni tal-pillola wara l-ghoti ta' doża singola lil adulti li kienu sajjem, l-ghoti tal-formulazzjoni tas-soluzzjoni orali wassal biex l-AUC_(0-inf), l-AUC_(0-last) u s-C_{max} jogħlew bi 12%, 10% u 71% rispettivament imqabbel mal-formulazzjoni tal-pillola.

Kien hemm żieda proporzjonali fl-espożizzjoni ta' trametinib skont id-doża ta' bejn 0.125 mg u 4 mg wara doża ripetuta darba kuljum.

Waqt l-istudju pedjatriku pivotali, il-medja ġeometrika fi stat wieqaf (%CV) ta' C_{max} u AUC_{-tau} kienet ta' 22.7 ng/ml (41.1%) u 339 ng*hr/ml (22.2%) fil-koorti b'LGG u ta' 21.3 ng/ml (36.3%) u 307 ng*hr/ml (22.8%) fil-koorti tal-HGG.

Trametinib jakkumula b'dożagġ ripetut ta' kuljum. Kienet osservata proporzjon medja ta' akkumulazzjoni ta' 6.0 għall-formulazzjoni tal-pillola meta mogħtija f'doża ta' 2 mg darba kuljum. Sa Jum 15 inkiseb stat wieqaf.

L-effett tal-ikel

L-ghoti ta' doża waħda ta' 2 mg tas-soluzzjoni orali ta' trametinib ma' ikla b'kontenut baxx ta' xaham u b'kontenut baxx ta' kaloriji wassal għal tnaqqis ta' 12% fis-C_{max} meta mqabbel ma' meta din tittiehed meta l-pazjent ikun sajjem, li mhuwix ikkunsidrat li huwa klinikament sinifikanti. L-AUC_{last} ma nbidlitx.

Distribuzzjoni

L-irbit ta' trametinib mal-proteini umani huwa ta' 97.4%. Trametinib għandu volum ta' distribuzzjoni ta' madwar 1200 L iddeterminat wara l-għoti ta' 5 µg mikrodoża fil-vina.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* u *in vivo* wrew li trametinib huwa mmetabolizzat primarjament permezz ta' deaċetilazzjoni waħdu jew flimkien ma' monossiginazzjoni. Il-metaboli deaċetilizzati kienu mmetabolizzati aktar bil-glukuronidazzjoni. L-ossidazzjoni ta' CYP3A4 hija kkunsidrata bħala mogħdija minuri tal-metaboliżmu. Id-deaċetilazzjoni hija mmedjata minn esterasi tal-karbossili 1b, 1c u 2, b'kontribuzzjonijiet possibbli minn enzimi idrolitiċi oħrajn.

Wara doži waħdihom u rripetuti ta' trametinib, trametinib bħala l-'omm' huwa l-komponent ewlieni li jiċċirkola fil-plażma.

Eliminazzjoni

Il-half-life terminali hija ta' 127 siegħa (5.3 jiem) wara l-għoti ta' doża waħda. L-eliminazzjoni ta' trametinib minn pazjenti pedjatriċi (piż medjan tal-gisem: 32.85 kg) kienet ta' 3.44 L/h (CV ta' 20%).

L-irkupru totali tad-doża kien baxx wara perjodu ta' 10 ijiem ta' ġbir (<50%) wara l-għoti ta' doża waħda orali ta' trametinib radjutikkettat bħala soluzzjoni, minhabba l-half-life twila ta' eliminazzjoni. B'mod predominanti, il-mataerjal releat ta' trametinib tneħħa fl-ippurgar (>80% tar-radjuattività rkuprata) u f'tit li xejn fl-awrina (≤19%). Inqas minn 0.1% tad-doża mneħħija għet irkuprata bħala 'omm' fl-awrina.

Interazzjonijiet tal-prodott mediċinali

Effetti ta' trametinib fuq enzimi u trasportaturi metabolizzanti tal-mediċina

Data *in vitro* u *in vivo* tissuġġerixxi li trametinib x'aktarx ma jaffettwax il-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali oħra. Abbażi ta' studji *in vitro*, trametinib mhuwiex inibitur ta' CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 u CYP3A4. Skont studji *in vitro*, trametinib huwa inibitur ta' CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19, induttur ta' CYP3A4 u inibitur tat-trasportaturi OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp u BCRP. Madanakollu, abbażi tad-doża baxxa u tal-espożizzjoni sistemika klinika baxxa relattiva għall-valuri tal-potenza tal-inibizzjoni jew tal-induzzjoni *in vitro*, trametinib mhuwiex meqjus li huwa inibitur jew induttur *in vivo* ta' dawn l-enzimi jew it-trasportaturi, għalkemm tista' sseħh inibizzjoni temporanja tas-sottostrati BCRP fl-imsaren (ara sezzjoni 4.5).

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq trametinib

Data *in vivo* u *in vitro* tindika li l-PK ta' trametinib mhuwiex probabbli li jiġi affettwat minn prodotti mediċinali oħrajn. Trametinib mhuwiex sottostrat tal-enzimi CYP jew tat-trasportaturi BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 u MATE1. Trametinib huwa sottostrat *in vitro* ta' BSEP u t-trasportatur ta' efluss P-gp. Għalkemm mhux probabbli li l-espożizzjoni għal trametinib tiġi affettwata minn inibizzjoni ta' BSEP, ma tistax tiġi eskluża żieda fil-livelli ta' trametinib wara inibizzjoni qawwija ta' P-gp epatika (ara sezzjoni 4.5).

Effett ta' trametinib fuq prodotti mediċinali oħra

L-effett ta' doži rripetuti ta' trametinib fuq il-farmakokinetika fi stat wieqaf tal-kombinazzjoni ta' kontraċettivi orali, norethindrone u ethinyl estradiol, kien ivvalutat fi studju kliniku li kien jikkonsisti minn 19-il pazjenta mara b'tumuri solidi. L-esponiment għal norethindrone żdied b'20% u l-esponimenti għal ethinyl estradiol kien simili meta nġata flimkien ma' trametinib. Fuq il-baži ta' dawn ir-riżultati, l-ebda telf fl-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali mhu mistenni meta jingħata flimkien ma' trametinib.

Popolazzjonijiet ta' pazjenti speċjali

Indeboliment tal-fwied

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni u *data* minn studju farmakoloġiku kliniku f'pazjenti adulti b'funzjoni epatika normali jew b'żidiet ħfief, moderati jew severi ta' bilirubin u/jew AST (abbażi tal-klassifikazzjoni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer [NCI]) jindikaw li l-funzjoni epatika ma taffettwax b'mod sinifikanti t-tneħħija mill-ħalq ta' trametinib.

Indeboliment renali

Mhuwiex probabbli li indeboliment renali jkollu effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetiċi ta' trametinib meta wiehed iqs li l-eliminazzjoni renali ta' trametinib hija baxxa. Il-farmakokinetika ta' trametinib kienet ikkaratterizzata f'223 pazjent adulti rreġistrati fi studji kliniċi bi trametinib li kellhom indeboliment renali ħafif u 35 pazjent adulti b'indeboliment renali moderat permezz ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Indeboliment renali ħafif u moderat ma kellhom ebda effett fuq l-espożizzjoni ta' trametinib (<6% għal kull grupp). M'hemmx *data* disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Razza

M'hemmx *data* suffiċjenti biex jiġi evalwat l-effett potenzjali tar-razza fuq il-farmakokinetika ta' trametinib minħabba li l-esperjenza klinika hija limitata għall-Kawkażjaċi.

Sess

Skont analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni fost pazjenti adulti u pedjatriċi, instab li s-sess jinfluwenza t-tneħħija mill-ħalq ta' trametinib. Għalkemm pazjenti nisa huwa mbassar li jkollhom esponiment oghla minn pazjenti rġiel, dawn id-differenzi mhuwiex probabbli li jkunu klinikament rilevanti u l-ebda aġġustament fid-doża mhuwa obbligat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sarux studji tal-karċinogeniċità bi trametinib. Trametinib ma kienx ġenotossiku fi studji li jevalwaw mutazzjonijiet irriversjati fil-batterji, aberrazzjonijiet kromosomali fil-ċelluli tal-mammiferi u mikronuklei fil-mudullun tal-firien.

Trametinib jista' jfixxkel il-fertilità femminili fil-bnedmin, hekk kif fi studji b'dożi ripetuti, żidiet fil-follikuli ċistiċi u tnaqqis fil-corpora lutea ġew osservati fil-firien nisa f'espożizzjonijiet taħt l-espożizzjoni klinika tal-bnedmin ibbażat fuq l-AUC.

Barra minn hekk, fil-firien li għadhom qed jikbru mogħtija trametinib, ġew osservati tnaqqis fil-piż tal-ovarji, dewmien żgħir fil-karatteristiċi tal-maturazzjoni sesswali femminili (ftuħ vaginali u incidenza akbar ta' blanzuni terminali prominenti fil-glandola mammarja) u ipertrofija żgħira tal-epitelju tal-wiċċ tal-utru. Dawn l-effetti kollha kienu reversibbli wara perjodu mingħajr trattament u attribwibbli lill-farmakoloġija. Madanakollu, fi studji tat-tossiċità fil-firien u fil-klieb li damu sa 13-il ġimgħa, ma deherx li t-trattament affettwat it-tessuti riproduttivi maskili.

Fi studji ta' tossiċità fl-iżvilupp embrijofetali fil-firien u l-fniek, trametinib ta bidu għal tossiċità materna u fl-iżvilupp. Fil-firien, piżijiet tal-feti mnaqqsin u żieda fit-telf wara l-impjantazzjoni deheru f'espożizzjonijiet taħt jew ftit oghla mill-espożizzjonijiet kliniċi umani bbażati fuq l-AUC. Fi studju ta' tossiċità tal-iżvilupp embrijofetali fil-fniek, tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu, żieda fl-aborti, incidenza akbar ta' ossifikazzjoni mhux kompluta u malformazzjonijiet skeletriċi deheru f'esponimenti sottokliniċi bbażati fuq l-AUC.

Fi studji b'dożi ripetuti, l-effetti li deheru wara l-espożizzjoni ta' trametinib jinstabu prinċipalment fil-ġilda, fil-passaġġ gastrointestinali, fis-sistema ematoloġika, fl-għadam u fil-fwied. Ħafna mis-sinjali huma reversibbli wara l-irkupru mingħajr medikazzjoni. Fil-firien, ġew osservati nekrozi epatoċellulari u żidiet fit-transaminasi wara 8 ġimgħat b' ≥ 0.062 mg/kg/jum (madwar 0.8 drabi tal-espożizzjoni klinika tal-bnedmin ibbażat fuq l-AUC).

Fil-ġrieden, ir-rata tat-taħbit tal-qalb baxxa, il-piż tal-qalb aktar baxx u l-funzjoni indebolita tal-ventrikulari tax-xellug kienu osservati mingħajr istopatoloġija kardijaka wara 3 ġimgħat $b' \geq 0.25$ mg/kg/jum trametinib (madwar 3 darbiet tal-espożizzjoni klinika tal-bnedmin ibbażat fuq l-AUC) sa 3 ġimgħat. Fil-firien adulti, il-mineralizzazzjoni ta' organi multipli kienet assoċjata ma' żieda tal-fosfru fis-serum u kienet assoċjata mill-qrib ma' nekrozi fil-qalb, fil-fwied u fil-kliewi u fl-emorraġija fil-pulmun f'espożizzjonijiet komparabbli għall-espożizzjoni klinika tal-bnedmin. Fil-firien, ġew osservati ipertrofija tal-fiżi u tibdil miżjud ta' għadam. Fil-firien u l-klieb li ngħataw trametinib fi jew taħt espożizzjonijiet kliniċi umani, ġew osservati nekrozi tal-mudullun, atrofija tal-limfojde fit-timu u GALT u nekrozi limfojde fin-nodi tal-limfa, fil-milsa u fit-timu, li għandhom il-potenzjal li jfixxlu l-funzjoni immuni. Fil-firien li għandhom qed jikbru, ġiet osservata żieda fil-piż tal-qalb mingħajr istopatoloġija ta' 0.35 mg/kg/jum (madwar darbtejn aktar mill-espożizzjoni klinika ta' umani bbażat fuq l-AUC).

Trametinib kien fototossiku fi prova *in vitro* tat-Tehid Ahmar Newtrali (NRU) tal-fibroblast 3T3 fil-ġrieden f'konċentrazzjonijiet ferm oghla mill-esponimenti kliniċi (IC_{50} at 2.92 μ g/mL, ≥ 130 darba tal-espożizzjoni klinika umana bbażat fuq is- C_{max}), li jindika li hemm riskju baxx ta' fototossicità f'pazjenti li hađu trametinib.

Kombinazzjoni ma' dabrafenib

Fi studju fuq klieb li ngħataw trametinib u dabrafenib flimkien għal 4 ġimgħat, ġew osservati sinjali ta' tossicità gastrointestinali u ċellularità fil-limfojde mnaqqsqa tat-timus f'espożizzjonijiet aktar baxxi milli fi klieb li ngħataw trametinib waħdu. F'sitwazzjonijiet oħra, ġew osservati tossicitàjiet simili bħal fl-istudji ta' monoterapija komparabbli.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sulfobutylbetadex sodium
Sucralose (E 955)
Citric acid monohydrate (E 330)
Disodium phosphate (E 339)
Potassium sorbate (E 202)
Methyl parahydroxybenzoate (E 218)
Togħma ta' frawli

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Trab għal soluzzjoni orali

3 snin

Soluzzjoni orali rikostitwita

Ahžen f'temperatura taħt 25°C.

Tagħmlux fil-frیża.

Armi kull soluzzjoni mhux użata wara 35 jum mir-rikostituzzjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-ħġieġ lewn l-ambra ta' 180 ml b'tapp bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal, li fih 12 g trab.

Kull kaxxa fiha flixxun wieħed, adattur tal-flixxun li jingħafas u siringa ta' 20 ml li terġa' tintuża mmarkata b'kejl li jiżdied kull 0.5 ml.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

It-trab Spexotras għandu jkun riskostitwit għas-soluzzjoni orali mill-ispizjar qabel ma jingħata lill-pazjent.

Istruzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni (għall-ispizjar biss):

1. Aħsel idejk u xxuttahom.
2. Iċċekkja d-data ta' meta jiskadi l-prodott mediċinali misjuba fuq il-flixxun.
3. Tektek mal-flixxun sabiex jinqala' kull trab miġmugh.
4. Nehhi t-tapp u zid 90 ml ilma ddistillat jew ippurifikat mat-trab fil-flixxun.
5. Erġa' aghmel it-tapp u oqghod dawwar il-flixxun 'il fuq u 'l isfel ripetutament għal 5 minuti, sakemm jinħall kollox. Tista' wkoll thawdu bil-mod.
Nota: Particelli bojod f'wiċċ l-ilma inerenti għall-prodott jistgħu jkun viżibbli fis-soluzzjoni rikostitwita finali.
6. Ifred l-adattur tal-flixxun minn mas-siringa orali. Aqla' t-tapp u dahhal l-adattur tal-flixxun fl-għonq tal-flixxun. Aghfsu bis-saħħa sakemm l-adattur tal-flixxun jiddaħhal kollu. L-adattur tal-flixxun għandu jkun għal kollox ċatt max-xifer tal-għonq tal-flixxun.
7. Ikteb id-data ta' meta saret it-thejjija fuq il-kaxxa. Is-soluzzjoni tiskadi wara 35 jum mit-thejjija.
8. Informa lill-pazjent bid-doża u d-data li fih thejjiet is-soluzzjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1781/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

05 Jannar 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr.7A
540472 Targu Mures
Ir-Rumanija

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barçellona
Spanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettalja fi fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi mmodifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**IL-PAKKETT TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Spexotras 0.05 mg/ml trab għal soluzzjoni orali
trametinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Flixxun wiehed fih 4.7 mg trametinib (bħala trametinib dimethyl sulfoxide). Wara r-rikostituzzjoni b'90 ml ilma, is-soluzzjoni fiha 0.05 mg/ml trametinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih cyclodextrin, sodium, E 218. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni orali

Flixxun + adattur tal-flixxun + siringa orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali
Wara r-rikostituzzjoni dahhal l-adattur tal-flixxun kollu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP
Uża fi żmien 35 jum mir-rikostituzzjoni.
Is-soluzzjoni thejjiet nhar:
Armi kull soluzzjoni mhux użata wara 35 jum mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.
Qabel ir-rikostituzzjoni: Aħżen fi frigg.
Wara r-rikostituzzjoni: Aħżen f'temperatura taħt 25°C. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1781/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Spexotras 0.05 mg/ml

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spexotras 0.05 mg/ml trab għal soluzzjoni orali
trametinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Flixxun wiehed fih 4.7 mg trametinib (bħala trametinib dimethyl sulfoxide). Wara r-rikostituzzjoni b'90 ml ilma, is-soluzzjoni fiha 0.05 mg/ml trametinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih cyclodextrin, sodium, E 218. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni orali

4.7 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Armi kull soluzzjoni mhux użata wara 35 jum mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.
Qabel ir-rikostituzzjoni: Aħżen fi frigġ.
Wara r-rikostituzzjoni: Aħżen f'temperatura taħt 25°C. Tagħmlux fil-frیża.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1781/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Spexotras 0.05 mg/ml trab għal soluzzjoni orali trametinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel uliedek jibdw jiehdu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier.
- Din il-medicina giet mogħtija lil uliedek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal ta' wliedek.
- Jekk uliedek ikollhom xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- L-informazzjoni f'dan il-fuljett hi għalik jew għal uliedek – imma f'dan il-fuljett se tintuża biss "uliedek".

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Spexotras u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tagħti Spexotras
3. Kif għandek tagħti Spexotras
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Spexotras
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Spexotras u għalxiex jintuża

Spexotras huwa medicina li fiha s-sustanza attiva trametinib.

Jintuża flimkien ma' medicina oħra (dabrafenib pilloli li jinxterdu) fi tfal li għandhom sena u aktar biex jittratta tip ta' tumor fil-moħħ imsejjah glijoma.

Spexotras jista' jintuża f'pazjenti bi:

- glijoma ta' grad baxx
- glijoma ta' grad għoli meta l-pazjent ikun ingħata mill-inqas radjazzjoni waħda u/jew trattament wieħed bil-kimoterapija.

Spexotras flimkien ma' dabrafenib pilloli li jinxterdu jintuża biex jittratta pazjenti li t-tumor fil-moħħ tagħhom għandu mutazzjoni (bidla) speċifika fl-hekk imsejjah gene BRAF. Din il-mutazzjoni twassal biex il-ġisem joħloq proteini ħżiena li jistgħu jwasslu biex jiżviluppa t-tumor. It-tabib se jiċċekkja għal din il-mutazzjoni qabel ma jinbeda t-trattament.

Flimkien ma' dabrafenib, Spexotras jolqot dawn il-proteini ħżiena u jbatti jew iwaqqaf it-tumor milli jiżviluppa. **Aqra wkoll il-fuljett ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu.**

2. X'ghandek tkun taf qabel ma taghti Spexotras

Taghtix Spexotras

- **jekk uliedek allergiċi** għal trametinib jew għal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib qabel taghti Spexotras. It-tabib irid ikun jaf jekk uliedek:

- għandhomx **problemi tal-qalb** bħal insuffiċjenza tal-qalb jew problemi bil-mod ta' kif tħabbat qalbhom.
- għandhomx jew qattx kellhom xi **problemi fil-pulmun jew fit-tehid tan-nifs**, inkluż diffikultà fit-tehid tan-nifs, li ta' spiss tkun akkumpanjata minn sogħla xotta, qtugħ ta' nifs u għeja.
- għandhomx **problemi fl-għajnejn**, inkluż imblukkar tal-vina li minnha titbattal l-għajn (okklużjoni tal-vina retinali) jew nefha fl-għajn li tista' tiġi kkawżata minn imblukkar tal-fluwidu (korjoretinopatija).
- għandhomx jew qattx kellhom xi **problemi fil-fwied**.
- għandhomx jew qattx kellhom xi **problemi fil-kliewi**.
- għandhomx jew qattx kellhom xi **problemi gastrointestinali** bħal divertikulte (boroż infjammati fil-kolon) jew metastasi fil-passaġġ gastrointestinali.

Qabel ma' wliedek jibdew jiehdu Spexotras, waqt it-trattament u warajh, it-tabib se jiċċekkja xi affarijiet biex ikunu evitati komplikazzjonijiet.

Eżami tal-ġilda

It-trattament jista' jwassal għal kanċer tal-ġilda. Normalment, dan it-tibdil fil-ġilda jibqa' lokalizzat u jista' jitneħħa b'operazzjoni u t-trattament jista' jissokta mingħajr interruzzjonijiet. It-tabib jista' jiċċekkja l-ġilda ta' wliedek qabel u b'mod regolari waqt it-trattament.

Iċċekkja l-ġilda ta' wliedek kull xahar waqt it-trattament u għal 6 xhur wara li jieqfu jiehdu din il-medicina. **Kellem lit-tabib** mill-aktar fis jekk tinnotta xi tibdil fil-ġilda ta' wliedek bħal xi felula ġdida, ġilda misluha jew boċċa ħamra li tnixxi d-demm jew ma tfeiqx, jew xi bidla fid-daqs jew il-lewn tal-ghazza.

Sindrome tal-lizi tat-tumur

Jekk uliedek jesperjenzaw is-sintomi li ġejjin, **ghid lit-tabib** minnufih minhabba li din tista' tkun kundizzjoni li thedded lil ħajtek: dardir, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, bughawwiġ muskulari, aċċessjonijiet, awrina mhux ċara, tnaqqis fl-ammont ta' awrina li toħroġ u għeja. Dawn jistgħu jseħħu minhabba għadd ta' kumplikazzjonijiet metaboliċi li jistgħu jinqalgħu waqt it-trattament tal-kanċer u li jiġru minhabba prodotti tat-tkissir taċ-ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu (sindrome tal-lizi tat-tumur jew tumour lysis syndrome TLS) u li jistgħu jwasslu għal tibdil fil-funzjoni tal-kliewi (ara wkoll sezzjoni 4).

Tfal taħt is-sena

Spexotras meħud flimkien ma' dabrafenib pilloli li jinxterdu ma ġiex ippruvat fi tfal taħt is-sena. Għaldaqstant, Spexotras mhuwiex irrakkomandat għal dan il-grupp ta' età.

Pazjenti akbar minn 18-il sena

L-informazzjoni dwar kif għandhom ikunu ttrattati pazjenti akbar minn 18-il sena bi glijoma għadha limitata, għalhekk it-tkomplija tat-trattament meta dawn jikbru u jsiru adulti trid tkun evalwata mit-tabib.

Mediċini ohra u Spexotras

Qabel tibda t-trattament, ghid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier jekk uliedek qed jiehdu, hađu dan l-aħħar jew jistgħu jiehdu xi mediċini ohra, inkluż mediċini użati biex iraqqu d-demm jew kwalunkwe mediċini ohra miksuba mingħajr riċetta tat-tabib.

Tqala, treddigh u fertilità

Tqala

- Jekk uliedek huma tqal, jew taħseb li jistgħu jkunu tqal, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier qabel tiehu din il-medicina. Spexotras jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija fil-guf.
- Kellem lit-tabib mill-ewwel jekk uliedek jinqabdu tqal waqt li jkunu qed jieħdu din il-medicina.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Spexotras jistax jgħaddi għal ġol-ħalib tas-sider. Għandek tgħid lit-tabib jekk uliedek qegħdin iredgħu, jew qed jippjanaw li jreddgħu. Inti, uliedek u t-tabib se tiddeċiedu jekk jehdux Spexotras jew iredgħux.

Fertilità

Spexotras jista' jfikkil il-fertilità kemm fl-irġiel kif ukoll fin-nisa.

Spexotras meħud ma' dabrafenib pilloli li jinxterdu: Dabrafenib jista' jnaqqas l-għadd tal-isperma u dan jista' ma jergax lura għal-livelli normali wara li jwaqqfu t-trattament b'dabrafenib.

Qabel tibda t-trattament b'dabrafenib pilloli li jinxterdu, kellem lit-tabib dwar l-alternattivi li jtejbju ċ-ċansijiet ta' wliedek li jkollhom it-tfal fil-ġejjieni.

Kontraċezzjoni

- Jekk uliedek jistgħu joħorġu tqal, għandhom jużaw metodu xieraq biex ma joħorgux tqal (kontraċezzjoni) waqt li qed jieħdu Spexotras u għal mill-inqas 16-il ġimgħa wara li jwaqqfuh.
- Metodi użati għall-kontroll tat-twelid li fihom l-ormoni (bħal pilloli, injezzjonijiet jew gazeż) jistgħu ma jaħdmux tajjeb waqt li qed jittiehed Spexotras flimkien ma' dabrafenib pilloli li jinxterdu. Għandu jintuża metodu ta' kontroll tat-twelid effettiv alternattiv biex tbiegħed ir-riskju li joħorġu tqal waqt li qed jieħdu din it-tahlita ta' medicini. Staqsi lit-tabib jew l-infermier għal parir.

Sewqan u thaddim ta' magni

Spexotras jista' jikkawża effetti sekondarji li jistgħu jaffettwaw il-ħila ta' wliedek biex isuqu, isuqu rota/mutur, iħaddmu magni, jew jieħdu sehem f'attivitajiet oħrajn li jehtieġu li jkunu moħħhom hemm. Jekk uliedek għandhom problemi fil-vista jew jekk iħossuhom għajjenin jew dgħajfa, jew jekk il-livelli tal-enerġija tagħhom ikunu baxxi, dawn għandhom jevitaw dawn l-attivitajiet.

Deskrizzjoni ta' dawn l-effetti tista' tinstab f' sezzjoni 4. Aqra l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett biex tkun taf x'għandek tagħmel.

Iddiskuti mat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier jekk m'intix ċert dwar xi haġa. Il-marda, is-sintomi u s-sitwazzjoni tat-trattament ta' wliedek jistgħu wkoll jaffettwaw il-ħila tagħhom biex jieħdu sehem f'attivitajiet bħal dawn.

Spexotras fih is-cyclodextrin

Din il-medicina fiha 100 mg cyclodextrin f'kull ml ta' Spexotras soluzzjoni orali.

Spexotras fih il-paraidrossibenzoat tal-metil

Jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi (li jistgħu jittardjaw).

Spexotras fih is-sodium

Din il-medicina fiha 1.98 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull ml ta' Spexotras soluzzjoni orali. Dan huwa ekwivalenti għal 4% tal-ammont massimu rrakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult meta mogħtija l-oġġla doża rrakkomandata ta' trametinib.

Spexotras fih il-potassium

Din il-medicina fiha ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull doża massima għal kuljum, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mill-potassium.

3. Kif għandek tagħti Spexotras

Dejjem għandek tagħti din il-medicina lil uliedek skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tagħti

It-tabib se jiddeċiedi dwar id-doża korretta ta' Spexotras skont kemm jiżnu wliedek.

It-tabib jista' jiddeċiedi li wliedek għandhom jieħdu doża aktar baxxa jekk ikollhom effetti sekondarji.

Kif għandek tagħtih

Jekk jogħġbok aqra l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu fi tmiem dan il-fuljett għal dettalji dwar kif għandek tagħti s-soluzzjoni orali. Is-soluzzjoni orali se jhejjihielek l-ispizjar tiegħek.

- **Agħti Spexotras darba kuljum.** Jekk tagħti Spexotras fl-istess hin kuljum jgħinek tiftakar meta għandek tagħti l-medicina. Spexotras għandu jingħata **jew** mad-doża ta' filgħodu **jew** mad-doża ta' filgħaxija ta' dabrafenib pilloli li jinxtardu. Id-doži ta' dabrafenib għandhom jingħataw madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin.
- **Agħti Spexotras fuq stonku vojta, mill-inqas siegħa qabel ma tiekol jew sagħtejn wara, dan ifisser li:**
 - wara li tieħu Spexotras, uliedek iridu jistennew **mill-anqas siegħa** qabel ma jieklu.
 - wara li tiekol, uliedek iridu jistennew **mill-anqas sagħtejn** qabel ma jieħdu Spexotras.
 - jekk hemm bżonn, tista' tredda' u/jew tagħti l-halib tat-trab għat-trabi skont il-bżonn.

Jekk tagħti Spexotras aktar milli suppost

Jekk tagħti Spexotras aktar milli suppost, **ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier għal parir.** Jekk ikun possibbli, urihom il-pakkett ta' Spexotras u dan il-fuljett.

Jekk tinsa tagħti Spexotras

Jekk id-doża li nsejt tagħti tkun anqas minn 12-il siegħa tard, agħtiha malli tiftakar.

Jekk id-doża li nsejt tagħti hi 12-il siegħa jew aktar minn 12-il siegħa tard, aqbiżha. Agħti d-doża li jkun imiss fil-hin tas-soltu u kompli agħti Spexotras fil-hinijiet regolari bħas-soltu.

M'għandekx tagħti doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tagħti.

Jekk uliedek jirremettu wara li jieħdu Spexotras

Jekk uliedek jirremettu wara li jieħdu Spexotras, tagħtihomx doża oħra sa x'hin ikun imisshom jieħdu d-doża li jmiss skont l-iskeda.

Jekk tieqaf tagħti Spexotras

Agħti Spexotras għat-tul taż-żmien kollu li jirrakkomanda t-tabib. M'għandekx tieqaf sakemm it-tabib ma jagħtikx parir biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf agħti din il-medicina u fittex attenzjoni medika urġenti jekk uliedek ikollhom xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- sogħla bid-demm, tagħmel id-demm mal-awrina, rimettar bid-demm jew li jkollu dehra ta' "kafè mithun", ippurgar aħmar jew iswed li jixbah il-qatran. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' fsada.
- deni (temperatura ta' 38°C jew aktar).
- uġiġh fis-sider jew qtugħ ta' nifs, kultant bid-deni jew sogħla. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' pulmonite jew pulmun infjammata (marda interstizjali tal-pulmun).
- vista mċajpra, telf ta' vista jew tibdil ieħor fil-vista. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' qluġh tar-retina.
- ħmura fl-għajnejn, uġiġh fl-għajnejn, zieda fis-sensittività għad-dawl. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' uveite.
- uġiġh fil-muskoli mhux spjegabbli, bughawwiġ jew muskoli dgħajfa, awrina skura. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' rabdomijolosi.
- uġiġh addominali qawwi. Dan jista' jkun sinjal ta' pankreatite.
- deni, glandoli limfatiċi minfuħin, tbenġil jew raxx fil-ġilda fl-istess hin. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni fejn is-sistema immunitarja toħloq wisq ċelluli li jiġġieldu kontra l-infezzjonijiet li jistgħu jikkawżaw sintomi varji (limfoistjoċitozi emofagoċitika).
- dardir, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, bughawwiġ muskulari, aċċessjonijiet, awrina mhux ċara, tnaqqis fl-ammont ta' awrina li toħroġ u għeja. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni li tirriżulta minn tkissir mgħaġġel ta' ċelluli tal-kanċer li f'xi whud tista' tkun fatali (sindrome tal-liži tat-tumur jew TLS).
- irqajja' ħomor fuq it-tronk tal-ġisem li huma ċirkulari jew b'forma ġejja għat-tond, b'infafet fin-nofs jew mingħajr, ġilda titqaxxar, lċeri fil-halq, fil-grieżem, fl-immieher, fil-ġenitali u fl-għajnejn. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' raxx serju fil-ġilda, li jista' jkun ta' theddida għall-ħajja, u qablu jista' jkun hemm deni u sintomi li jixbhū lil tal-influwenza (sindrome ta' Stevens-Johnson), raxx mifruż, deni u għenieqed limfatiċi minfuħin (DRESS).

Effetti sekundarji possibbli oħrajn

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Uġiġh ta' ras
- Sturdament
- Sogħla
- Dijarrea, thossok imqalla' (dardir), thossok ma tiflahx (tirremetti), xedda, uġiġh fl-istonku
- Problemi fil-ġilda bhal raxx, raxx bhal akne, ġilda xotta jew ħakk, ħmura fil-ġilda
- Tkabbir ta' boċoċ donnhom felul (papilloma fil-ġilda)
- Infezzjoni fis-sodda tad-difer
- Uġiġh fid-dirgħajn jew fir-riglejn jew fil-ġogi
- Nuqqas ta' enerġija jew thossok dgħajjed/dgħajfa jew għajjen/a
- Żieda fil-piż
- Infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju b'sintomi bħalma huma grieżem ħomor u flissjoni (nażofaringite)
- Żieda fl-enzimi tal-fwied murija fit-testijiet tad-demm
- Tnaqqis fil-livell ta' ċelluli bojod fid-demm (newtropenija, lewkopenija)
- Tnaqqis fil-livell ta' ċelluli ħomor fid-demm (anemija)

Komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10*)

- Tghaddi l-awrina ta' spiss bl-uġiġ jew b'sensazzjoni ta' ħruq (infezzjoni fil-pajp tal-awrina)
- Effetti fil-ġilda li jinkludu infezzjoni tal-ġilda (ċellulite), infjammazzjoni tal-follikuli tax-xagħar fil-ġilda, ġilda qxur infjammata (dermatite esfoljattiva ġġeneralizzata), thaxxin tal-kisja ta' fuq barra tal-ġilda (iperkeratozi)
- Nuqqas ta' aptit
- Pressjoni baxxa fid-demm (ipotensjoni)
- Pressjoni għolja fid-demm (ipertensjoni)
- Qtuġ ta' nifs
- Ħalq misluh jew ulċeri fil-ħalq, infjammazzjoni tal-mukuża
- Infjammazzjoni tal-kisja xahmija ta' taħt il-ġilda (pannikulite)
- Telf jew traqqiq tax-xagħar mhux tas-soltu
- Idejn u saqajn ħomor u juġġu (sindrome tal-idejn u s-saqajn)
- Spażmi fil-muskoli
- Dehxiet ta' bard
- Reazzjoni allergika (ipersensittività)
- Deidratazzjoni
- Problemi fil-vista li jinkludu vista mċajpra
- Rata tat-taħbit tal-qalb imnaqqsa (bradikardija)
- Gheja, skumdità fis-sider, sturdament, palpitazzjonijiet (tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ)
- Nefha fit-tessut (edema)
- Uġiġ muskulari (mijalgja)
- Gheja, dehxiet ta' bard, griżem ħomor, uġiġ fil-ġogi jew fil-muskoli (mard jixbah lil tal-influenza)
- Riżultati mhux normali mit-testijiet relatati mal-kreatina fosfokinasi, enzima misjuba primarjament fil-qalb, fil-moħħ u fl-muskolu tal-iskelettru
- Żieda fil-livell ta' zokkor fid-demm
- Livelli baxxi ta' sodium jew ta' fosfat fid-demm
- Tnaqqis fil-livell ta' plejtlits fid-demm (ċelluli li jgħinu biex id-demm jagħqad
- Ġilda aktar sensittiva għax-xemx

Mhux komuni (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100*)

- Taħbit irregolari tal-qalb (imblokk atrijsventrikulari)
- Infjammazzjoni tal-imsaren (kolite)
- Ġilda maqsuma
- Għaraq mal-lejl
- Għaraq eċċessiv
- Irqajja' jew selhiet tal-ġilda vjola fl-aħmar sa skur li jidhru l-aktar fuq id-dirgħajn, ir-riglejn, il-wieċ u l-għonq, b'deni (sinjali ta' dermatozi newtrofilika bid-deni akuta)

Barra l-effetti sekondarji deskritti hawn fuq, l-effetti sekondarji li ġejjin kienu s'issa rrapportati fost pazjenti adulti, imma jistghu jseħhu wkoll fit-tfal:

- problema fin-nervituri li tista' tipproduċi wġiġ, telf tas-sensazzjoni jew tneqsim fl-idejn u fis-saqajn u/jew dgħufija tal-muskoli (newropatija periferali)
- ħalq xott
- insuffiċjenza tal-kliewi
- tumor tal-ġilda beninn (akrokordon)
- mard infjammatorju li jaffettwa l-aktar il-ġilda, il-pulmun, l-għajnejn u l-għenieqed limfatiċi (sarkojdozi)
- infjammazzjoni tal-kliewi
- toqba (perforazzjoni) fl-istonku jew fl-intestini
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb li tista' twassal għal qtuġ ta' nifs, deni, palpitazzjonijiet u wġiġ f'idrek
- reazzjonijiet tal-ġilda lokalizzati f'tatwaġġi

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk uliedek ikollkom xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Spexotras

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkun u l-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Qabel ir-rikostituzzjoni: Aħzen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Wara r-rikostituzzjoni: Aħzen f'temperatura taħt 25°C . Tagħmlux fil-friza. Armi kull soluzzjoni mhux użata fi żmien 35 jum wara t-taħlita.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Spexotras

- Is-sustanza attiva hi trametinib. Flixxin wiehed fih trametinib dimethyl sulfoxide ekwivalenti għal 4.7 mg ta' trametinib. Kull ml tas-soluzzjoni rikostitwita fih 0.05 mg ta' trametinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: sulfobutylbetadex sodium (ara sezzjoni 2), sucralose (E 955), citric acid monohydrate (E 330), disodium phosphate (E 339) (ara sezzjoni 2), potassium sorbate (E 202) (ara sezzjoni 2), methyl parahydroxybenzoate (E 218) (ara sezzjoni 2) u toghma ta' frawli.

Kif jidher Spexotras u l-kontenut tal-pakkett

Spexotras 0.05 mg/ml trab għal soluzzjoni orali huwa trab abjad jew kważi abjad.

Spexotras jiġi fi flixkun tal-ħġieġ lewn l-ambra ta' 180 ml b'tapp bil-kamin biex ma jinfetaħx mit-tfal, li fih 12 g trab. Kull kaxxa fiha flixkun wiehed, adattur wiehed għall-flixkun u siringa orali li tal-20 ml li terġa' tintuża mmarkata b'kejl li jiżdied kull 0.5 ml.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr.7A
540472 Targu Mures
Ir-Rumanija

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barçellona
Spanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-ispiżjar biss:

Istruzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni (għall-ispiżjar biss):

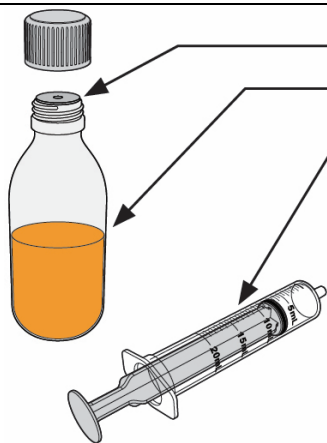
1. Aħsel idejk u xxuttahom.
2. Iċċekkja d-data ta' meta jiskadi l-prodott mediċinali misjuba fuq il-flixxun.
3. Tektek mal-flixxun sabiex jinqala' kull trab migmugh.
4. Nehhi t-tapp u žid 90 ml ilma ddistillat jew ippurifikat mat-trab fil-flixxun.
5. Erġa' aghmel it-tapp u oqgħod dawwar il-flixxun 'il fuq u 'l isfel ripetutament għal 5 minuti, sakemm jinħall kollox. Tista' wkoll thawdu bil-mod.
Nota: Particelli bojod f'wiċċ l-ilma inerenti għall-prodott jistgħu jkunu viżibbli fis-soluzzjoni rikostitwita finali.
6. Ifred l-adattur tal-flixxun minn mas-siringa orali. Aqla' t-tapp tal-flixxun u dahħal l-adattur tal-flixxun fl-ghonq tal-flixxun. Aghfsu bis-saħħa sakemm l-adattur tal-flixxun jiddahħal kollu. L-adattur tal-flixxun għandu jkun għal kollox ċatt max-xifer tal-ghonq tal-flixxun.
7. Ikteb id-data ta' meta saret it-thejjija fuq il-kaxxa. Is-soluzzjoni tiskadi wara 35 jum mit-thejjija.
8. Informa lill-pazjent bid-doża u d-data li fih thejjiet is-soluzzjoni.

ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Itlob lill-professionist tat-trattament tas-saħħa jew lill-ispizjar juruk kif tuża Spexotras b'mod tajjeb. Dejjem trid tuża Spexotras eżatt kif jgħidulek tagħmel il-professionist tat-trattament tas-saħħa jew l-ispizjar tiegħek.

Jekk ikollok xi mistoqsija dwar kif tuża Spexotras, kellem lill-professionist tat-trattament tas-saħħa jew l-ispizjar tiegħek.

SEZZJONI A KIF GHANDU JINGHATA B'SIRINGA ORALI

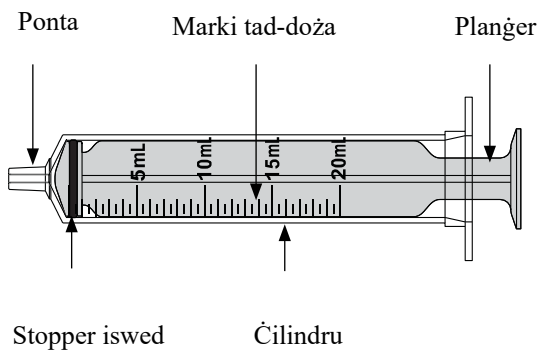


Biex tkun tita' tagħti Spexotras, se jkollok bżonn:
 Adattur tal-flixxun (diġà mdahħal fl-għonq tal-flixxun)
 Soluzzjoni fil-flixxun
 Siringa orali

F'każ li taqagħlek is-soluzzjoni ta' Spexotras jew tmissha mal-ġilda jew mal-ġhajnejn, imxi mal-informazzjoni fis-sezzjoni "KIF TNADDAF F'KAŻ LI JAQAGHLEK XI LIKWIDU".

Aħsel idejk u xxuttahom qabel tagħti Spexotras.

Il-partijiet tas-siringa orali li terġa' tintuża:

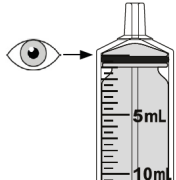
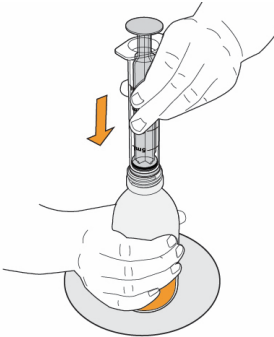


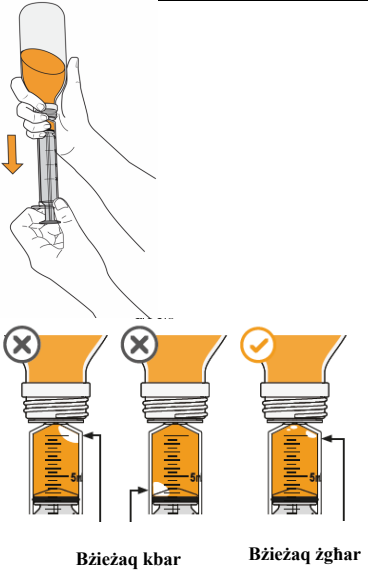
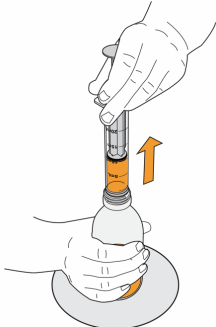
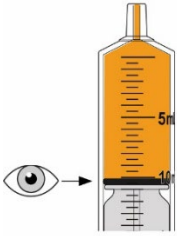
1

Icċekkja d-data ta' meta thejjiet is-soluzzjoni fuq il-pakkett.

Tagħtix Spexotras jekk għaddew aktar minn 35 jum minn meta thejjiet is-soluzzjoni.

Nota: Id-data ta' skadenza stampata fuq in-naħa tal-lemin tat-tikketta tal-flixxun **MA** tapplikax għas-soluzzjoni. Id-data ta' skadenza stampata tapplika biss għat-trab qabel ir-rikostituzzjoni fis-soluzzjoni mill-ispizjar tiegħek.

2 Dawwar ripetutament il-flixkun bil-mod għal 30 sekonda biex thawwad it-taħlita. Jekk tidher xi ragħwa, ħalli l-flixkun joqgħod sakemm ir-ragħwa titlaq.	
3 Nehħi t-tapp billi tagħfsu 'l isfel u ddawru kontra idek.	
4 Ara li hemm l-adattur tal-flixkun imdahħal digà fl-għonq tal-flixkun. Jekk le, kellem lill-ispizjar tiegħek.	
5 Imbotta l-plaġer 'l isfel għal ġos-siringa orali sakemm jibqa' jagħtik biex tnehħi l-arja kollha miġmugħa fuq ġewwa.	
6 Poġġi l-flixkun fuq wiċċ ċatt u zommu wieqaf. Dahħal il-ponta tas-siringa orali fil-fetha tal-adattur tal-flixkun. Kun ċert li s-siringa orali qiegħda mwahħla sew. IMPORTANTI: Minhabba l-pressjoni tal-arja, il-plaġer jaf jiċċaqlaq waħdu inti u tkejjel id-doża tiegħek waqt Pass 7. Żomm il-plaġer ħalli ma jkunx jista' jiċċaqlaq.	

7 Bil-mod dawwar il-flixxun rasu 'l isfel u iġbed il-plaġer sa ma tiġbed l-ammont li teħtieġ. Bil-ponta tħares 'il fuq, il-parti ta' fuq tal-istopper iswed trid tkun bi dritt mad-doża preskritta. Jekk jidhru xi bżieġaq kbar tal-arja fis-siringa, kif qed jidher fl-istampi, erġa' mbotta l-mediċina lura fil-flixxun u erġa' iġbed id-doża mill-ġdid. Ibqa' aghmel hekk sakemm ma jkunx hemm aktar bżieġaq kbar tal-arja jidhru. Li jkun hemm bżieġaq żgħar tal-arja mhux problema.	
8 Ibqa' zomm il-plaġer f'postu, dawwar il-flixxun lura u poġġih fuq wiċċ ċatt. Aqla' s-siringa orali minn mal-flixxun billi toħroġha bil-mod.	
9 Erġa' ċekkja li l-parti ta' fuq tal-istopper l-iswed qed jimmarka d-doża preskritta tiegħek. Jekk le, erġa' imxi mal-Passi 6 sa 8. Jekk se jingħata permezz ta' siringa orali, għaddi għal Pass 10. Jekk se jingħata permezz ta' tubu tal-alimentazzjoni, għaddi għal "SEZZJONI B".	
10 Qiegħed it-tarf tas-siringa orali fil-ħalq bil-ponta tmiss ma' fuq ġewwa ta' wieħed mill-ħaddejn. Aghfas il-plaġer bil-mod sa isfel nett biex tingħata d-doża shiħa. TWISSIJA: Jekk tagħti Spexotras direttament fil-gerżuma jew timbotta l-plaġer wisq malajr tista' twassal biex dak li jkun jifga'.	

11	
Iċċekkja li ma fadal ebda Spexotras fis-siringa orali. Jekk jibqa' xi parti mis-soluzzjoni fis-siringa orali, agħtiha. Nota: Jekk id-doża tiegħek hija akbar minn kemm tiflaħ is-siringa orali, kompli agħti sakemm jingħata l-volum shih.	
12	
Erga' qiegħed it-tapp fil-flixkun u dawru favur idek biex tagħlqu. Kun ċert li t-tapp imqabbad sew mal-flixkun. Tnehhix l-adattur tal-flixkun.	
13	
Naddaf is-siringa orali skont l-istruzzjonijiet f'“SEZZJONI Ċ”, u wara aħžen is-soluzzjoni u s-siringa orali skont l-istruzzjonijiet fis-sezzjoni “HAŻNA”.	

SEZZJONI B GHOTI TAL-MEDIĊINA PERMEZZ TA' TUBU TAL-ALIMENTAZZJONI	
Jekk jogħġbok imxi ma' din it-taqsimha biss jekk se tagħti Spexotras permezz ta' tubu tal-alimentazzjoni. Biex tkun tista' tagħti l-prodott minn tubu tal-alimentazzjoni, aqra t-tagħrif li ġej u wara għaddi għal Pass 1. • Is-soluzzjoni hi tajba biex tingħata minn tubu tal-alimentazzjoni. • Uża tubu tal-alimentazzjoni Nasogastriku (NG) jew Gastriku (G) b'daqs minimu 4 qies Franċiż. • Dejjem trid tuża s-siringa orali ta' 20 ml ipprovduta f'dan il-pakkett meta tiġi biex tagħti Spexotras. • Jaf ikkollok bżonn adattur ENFIT (mhux inkluz fil-kaxxa) biex tqabbad is-siringa orali ta' 20 ml tat-tubu tal-alimentazzjoni.	
1	Lahlaħ minnufih it-tubu tal-alimentazzjoni skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur qabel ma tagħti Spexotras.
2	Imxi ma' Passi 1-9 f' “SEZZJONI A”, u mbagħad għaddi għal Pass 3 f'din it-taqsimha.

3	Qabbad is-siringa orali tal-20 ml mimlija bi Spexotras mat-tubu tal-alimentazzjoni. Jaf ikollok bżonn adattur ENFIT biex tqabbad is-siringa orali mat-tubu tal-alimentazzjoni.
4	Uża pressjoni uniformi biex iddahhal is-soluzzjoni fit-tubu tal-alimentazzjoni.
5	Icċekkja li ma fadal ebda Spexotras fis-siringa orali. Jekk jibqa' xi parti mis-soluzzjoni fis-siringa orali, agħtiha.
6	Erga' lahlah it-tubu tal-alimentazzjoni skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur.
7	Għaddi għal “SEZZJONI Ċ” biex tnaddaf.

SEZZJONI Ċ TINDIF	
Biex Spexotras ma jiġix f'kuntatt ma' oġġetti oħrajn fil-kċina, dejjem għandek tnaddaf is-siringa orali għaliha u mhux mal-oġġetti l-oħrajn fil-kċina.	
Biex tnaddaf is-siringa orali:	
1. Imla tazza b'ilma fietel, bis-sapun. 2. Poġġi s-siringa orali fit-tazza bl-ilma fietel bis-sapun. 3. Erga' iġbed l-ilma fis-siringa orali u battlu għal 4 sa 5 darbiet. 4. Ohroġ il-plaġer minn goċ-ċilindru tas-siringa. 5. Lahlah il-ħġieġ, il-plaġer u ċ-ċilindru taħt ilma fietel mill-vit. 6. Halli l-plaġer u ċ-ċilindru joqtru fuq wiċċ ċatt sa ma jinxfu qabel terġa' tużahom.	

KIF TNADDAF JEKK TWAQQA' XI SOLUZZJONI	
Jekk Spexotras imiss mal-ġilda tiegħek, aħsel sew fejn intemss bis-sapun u l-ilma. Jekk Spexotras jidhollok f'għajnejk, lahlaq għajnejk bl-ilma.	
Imxi ma' dawn il-passi f'każ li twaqqa' xi soluzzjoni ta' Spexotras:	
1. Ilbes ingwanti tal-plastik. 2. Iġbor it-taħlita għal kollox billi tuża materjal li jixrob, bħalma huma srievet tal-karta. 3. Poġġi l-materjal li jixrob f'borża tal-plastik issiġillata. 4. Imsaħ l-uċuħ kollha esposti għas-soluzzjoni b'wipe bl-alkoħol. 5. Poġġi l-ingwanti u l-wipes fl-istess borża tal-plastik u ssiġillaha. 6. Dejjem staqsi lill-ispizjar dwar kif tarmi l-boroż tal-plastik. 7. Aħsel idejk sew bis-sapun u l-ilma.	

HAŻNA

Żomm is-soluzzjuni Spexotras fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Aħžen is-soluzzjoni wieqfa, fil-kaxxa pprovduta bit-tapp magħluq sew.

Aħžen f' temperatura taħt il-25°C. **Tiffrixax** il-flixkun.

Aħžen is-siringa orali tiegħek fil-kaxxa pprovduta flimkien mas-soluzzjoni tiegħek ta' Spexotras.