

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

Flixkun 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 šiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTKA

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 jeħtieġ 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 digħà mill-inqas trattament b'raddazzjoni u/jew b'kimoterapija.

4.2 Pożoġi u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura bi Spexotras għandha tinbeda u tkun taħt is-superviżjoni ta' tabib ikkwalifikat bl-esperjenza fl-użu ta' prodotti mediciinali kontra l-kanċer.

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

Spexotras jintuża flimkien ma' dabrafenib pilloli li jinxterdu. Ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) ghall-pożoġi ja' dabrafenib pilloli li jinxterdu.

Pożologija

Id-doža rrakkodata ta' Spexotras darba kuljum tiddependi mill-piž tal-persuna (Tabella 1).

Tabella 1 Reġim tad-doža mogħtija skont il-piž tal-persuna

Piž tal-persuna*	Doža rrakkodata	
	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-piž għall-eqreb kg sħiħ, jekk meħtieg.

Id-doža rrakkodata għal-pazjenti li jiżnu anqas minn 8 kg ma ġietx stabbilita.

Jekk jogħġibok irreferi għat-taqsimiet “Pożologija” u “Metodu ta’ kif għandu jingħata” fl-SmPC ta’ dabrafenib pilloli li jinxterdu, biex tkun taf x’doža 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 inacċettabbi. Teżisti dejta limitata dwar pazjent akbar minn 18-il sena bi glijoma, u għalhekk it-tkomplija tat-trattament f’pazjenti adulti għandha tissejjes fuq il-benefiċċċi u r-riskji eżistenti għall-pazjent individwali skont kif evalwat mit-tabib.

Doži magħbuża jew meħħuda tard

Jekk tinqabéz doža ta’ Spexotras, din għandha tittieħed biss jekk ikun fadal aktar minn 12-il siegħa għad-doža li jmiss. Jekk wara li jittieħed Spexotras il-pazjent jirremetti, m’għandhiex tittieħed doža oħra u d-doža li jmiss għandha tittieħed skont meta jmissħa.

Modifikazzjoni fid-doža

L-immaniġġjar ta’ reazzjonijiet avversi jista’ jeħtieg li d-doža titnaqqas, il-kura tiġi interrotta jew li l-kura titwaqqaf (ara Tabelli 2 u 3).

Jekk iseħħu tossiċitajiet relatati mal-kura, mela allura trametinib u dabrafenib għandu jkollhom id-doža mnaqqsa, interrotta jew imwaqqfa simultanjament. L-eċċeżżonijiet, meta jkun hemm bżonn ta’ modifikazzjoni fid-doža għal wieħed biss miż-żewġ trattamenti, huma spjegati fid-dettall hawn taħt għal-uveite, tumuri malinni mhux tal-ġilda pożżejjvi 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).

Modifikazzjoni jiet jew interruzzjonijiet tad-doža mhumiex irrakkodata 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-doža abbaži tal-grad ta' xi reazzjonijiet avversi (minbarra deni)

Grad (CTCAE)*	Modifikazzjonijiet irrakkomandati fid-doža ta' trametinib
Grad 1 jew Grad 2 (Tollerabbi)	Kompli l-kura u mmonitorja kif klinikament indikat.
Grad 2 (Intollerabbi) jew Grad 3	Waqqaf it-terapija sakemm it-tossicità tkun ta' Grad 0 sa 1 u naqqas id-doža b'livell wieħed meta terga' tibda t-terapija. Irreferi għal Tabella 3 għal tagħrif dwar il-livell tad-doža.
Grad 4	Waqqaf għal kollo, jew waqqaf it-terapija sa Grad 0 sa 1 u naqqas id-doža b'livell wieħed meta terga' tibda t-terapija. Irreferi għal Tabella 3 għal tagħrif dwar il-livell tad-doža.

* L-intensità tar-reazzjonijiet avversi klinici kklassifikati skont il-Kriterji ta' Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE)

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

Tabella 3 Rakkmandazzjonijiet għal tnaqqis fil-livelli tad-doža minħabba reazzjonijiet avversi

Piż	Doža rrakkomandata	Doža mnaqqsa	
	ml soluzzjoni (mg trametinib) (darba kuljum)	Doža wara l-ewwel tnaqqis (darba kuljum)	Doža 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-doža ta' Spexotras għal anqas minn 50% tad-doža rrakkomandata.

Meta r-reazzjonijiet avversi ta' individwu jkunu mmaniġġjati b'mod effettiv, tista' terga' tiġi kkunsidrata żieda fid-doža billi jiġu segwiti l-istess passi tad-dožaġġ bħal dawk tat-tnaqqis. Id-doža ta' trametinib m'għandhiex taqbeż id-doža rrakkomandata indikata f'Tabella 1.

Tibdil fid-doža minħabba reazzjonijiet avversi magħżula

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-užu ta' kortikosterojdi orali għandu jitqies f'dawk il-każżejjiet fejn il-mediċini kontra d-deni ma jkunux biżżejjed. Pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi ta' infekzjoni u jekk meħtieg ittrattati skont il-prattika lokali (ara sezzjoni 4.4). It-terapija għandha terga' tinbeda jekk il-pazjent ikun ilu tieles mis-sintomi għal tal-inqas 24 siegħa jew (1) bl-istess livell tad-doža, jew (2) b'doža mnaqqsa b'livell wieħed jekk id-den ikiun rikorrenti u/jew akkumpanjat minn sintomi severi oħra inkluż deidratazzjoni, ipotensjoni jew falliment tal-kliewi.

L-eċċeżzjonijiet 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 baži 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 jittieħed flimkien ma' trametinib. Jekk l-LVEF jirkupra, il-kura bi trametinib tista' tergħa' 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 ġimħat (ara sezzjoni 4.4).

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

Jekk il-pazjenti jirrappurtaw disturbi viżivi ġodda bħal vista centrali mnaqqsa, vista mċajpra, jew telf fil-vista fi kwlaunkwe żmien waqt it-terapija ta' kombinazzjoni bi trametinib u dabrafenib, hija rrakkomandata valutazzjoni oftalmoloġika fil-pront. F'pazjenti li huma dijanostikati bl-RVO, il-kura bi trametinib għandha titwaqqaf għal kollox. Jekk jiġi ddijanostikat 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 jittieħed flimkien ma' trametinib għal kazijiet ikkonfermati ta' RVO jew RPED.

Tabella 4 Modifikazzjonijiet fid-doża rrakkomandati għal trametinib għal RPED

RPED ta' Grad 1	Kompli l-kura ta' kull xahar ta' evalwazzjoni tar-retina sarriżoluzzjoni. Jekk RPED jiggragva segwi l-istruzzjonijiet ta' hawn taħt u żomm lura minn trametinib sa 3 ġimħat.
RPED ta' Grad 2 jew 3	Waqqaf trametinib sa 3 ġimħat.
RPED ta' Grad 2 jew 3 li jitjieb għal grad 0 jew 1 fi żmien 3 ġimħat	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 jitjiebx għal mill-inqas Grad 1 fi żmien 3 ġimħat	Waqqaf trametinib b'mod permanenti.

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/Pulmonite

Trametinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'ILD issuspettaw jew b'pulmonite ssuspettata inkluži pazjenti li jippreżentaw sintomi u sinjali pulmunari ġodda jew progresivi inkluži sogħla, qtugħi ta' nifs, ipoksa, effużjoni plewrali, jew infiltrati, sakemm isiru investigazzjonijiet kliniči. Trametinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti ddijanostikati b'ILD jew b'pulmonite marbuta mal-kura. Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' dabrafenib meta dan jittieħed flimkien ma' trametinib għal kazijiet ikkonfermati ta' ILD jew pulmonite.

Uveite

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

Tumuri malinni mhux tal-ġilda pozittivi għall-mutazzjoni RAS

Il-benefiċċċi u r-riskji għandhom jiġu kkunsidrati qabel titkompla l-kura b'dabrafenib f'pazjenti b'tumur malin mhux tal-ġilda li jkollu l-mutazzjoni RAS. Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' trametinib meta jittieħed flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

M'hemm l-ebda ħtiega għal aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif. Dejta disponibbli minn studju farmakoloġiku 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 ħtiega għal aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat. M'hemm l-ebda dejta dwar trametinib fuq pazjenti b'indeboliment renali sever; għalhekk, ma tistax tiġi ddeterminata l-ħtiega 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-effikaċċja ta' terapija bi trametinib u dabrafenib mogħtija flimkien fit-tfal taht is-sena ma ġewx iddeterminati s'issa. M'hemm l-ebda dejta disponibbli. Studji fuq annimali żgħar urew effetti ta' trametinib li ma kinux osservati f'annimali adulti (ara sezzjoni 5.3). Dejta 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-ispiżjar qabel ma jingħata. Huwa rrakkomandat li qabel ma tingħata l-ewwel doża l-professjonist tal-kura tas-saħħha jiddiskuti mal-pazjent jew mal-professjonist tal-kuratur dwar kif għandha tingħata d-doża preskritta għal kuljum tas-soluzzjoni orali.

Spexotras għandu jittieħed fuq stonku vojt, mill-inqas siegħha qabel ikla jew sagħtejn warajha (ara sezzjoni 5.2). It-trabi jistgħu jitreddgħu u/jew jingħataw ħalib tat-trab għat-tingħata d-doża preskritta għal kuljum tas-soluzzjoni orali.

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

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

L-istruzzjonijiet għat-ħejja tal-prodott medicinali 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 ghall-użu

Spexotras hija maħsuba sabiex tintuża flimkien ma' dabrafenib pilloli li jinxterdu minħabba li teżisti data limitata dwar l-effikaċċja ta' trametinib bhala monoterapija u ta' dabrafenib bhala monoterapija f'pazjenti bi BRAF V600 glijoma pozittiva għall-mutazzjoni. L-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu għandu jiġi kkonsultat qabel tinbeda l-kura. Għal tagħrif addizzjonali dwar it-twissijiet u l-prekawzjonijiet assoċċjati mal-kura 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 t-testjata 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 skwamuži tal-ġilda (cuSCC) fosthom keratoakantoma u melanoma primarja gdida 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 il-kura u sa sitt xhur wara l-kura. Il-monitoraġġ għandu jkompli għal 6 xhur wara li trametinib jitwaqqaf jew sakemm timbeda terapija antineoplastika oħra.

Jekk hemm suspect ta' leżjonijiet fil-ġilda dawnā għandhom jiġu kkontrollati permezz ta' qtugħ dermatologiku 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 jkunu preżenti mutazzjoni RAS. Jekk jogħġebok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu (sezzjoni 4.4). Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' trametinib għat-tumuri malini pozittivi għal mutazzjoni RAS meta jittieħed flimkien ma' dabrafenib.

Emorraġġija

Episodji ta' emorraġġija kienu rrappurtati f'pazjenti adulti u pedjatriċi li qed jieħdu trametinib flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Seħħew 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 eskluzi mill-istudji kliniči. Ir-riskju ta' emorraġġija jista' jiżdied bl-użu konkomitanti ta' terapija antiplejtlits jew antikoagulanti. Jekk isseħħ emorraġġija, il-pazjenti għandhom jiġu kkurati kif indikat klinikament.

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

Trametinib flimkien ma' dabrafenib gie rrappurtat li jnaqqas l-LVEF kemm f'pazjenti adulti kif ukoll f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8). Fi studji kliniči f'pazjenti pedjatriċi, iż-żmien medju sal-bidu tal-ewwel okkorrenza ta' tnaqqis fl-LVEF kien ta' madwar xahar. Fi studji kliniči f'pazjenti adulti, iż-żmien medju sal-bidu tal-ewwel okkorrenza ta' disfunkzjoni 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'disfunkzjoni ventrikulari tax-xellug, insuffiċjenza tal-qalb ta' Klassi II, III jew IV ta' New York Heart Association, sindrome koronarja akuta fl-ahħar 6 xhur, arritmiji klinikament sinifikanti mhux ikkontrollati, u pressjoni għolja mhux ikkontrollata kienu eskluzi mill-istudji kliniči; is-sigurtà tal-użu f'din il-popolazzjoni għalhekk mhijiex magħrufa. L-LVEF għandu jiġi evalwat fil-pazjenti kollha qabel ma tinbeda l-kura bi trametinib, xahar wara l-bidu tat-terapija, u mbagħad madwar kull tliet xhur waqt il-kura (ara sezzjoni 4.2 dwar tibdil fid-doża).

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

Deni

Id-deni kien irrappurtat fi studji kliniči bi trametinib f'pazjenti adulti u pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8). L-incidenta 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 kažijiet 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' kortikosterojdi orali għandu jitqies f'dawk il-kažijiet fejn il-mediċini kontra d-deni ma jkunux biżżejjed. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi ta' infekzjoni. It-terapija tista' terġa' tinbeda ladarba d-deni jgħaddi. Jekk id-deni jkun assoċjat ma' sinjali jew sintomi severi oħra, it-terapija għandha terġa' timbeda f'doża mnaqqa ladarba d-deni jirrisvoli u kif klinikament xieraq (ara sezzjoni 4.2).

Tibdil fil-pressjoni tad-demm

Gew irrappurtati kemm ipertensjoni kif ukoll ipotensjoni f'pazjenti fi studji kliniči bi trametinib flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni 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'Fażi 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 issuspettaw jew b'pulmonite ssuspettata, inklużi pazjenti li jippreżentaw sintomi u sinjali pulmonari godda jew progresivi inkluż sogħla, qtuġħ ta' nifs, ipoksa, effużjoni plewrali, jew infiltrati, sakemm isiru investigazzjonijiet kliniči. Trametinib għandu jitwaqqaf għal kolloks f'pazjenti ddijanostikati b'ILD jew b'pulmonite marbuta mal-kura (ara sezzjoni 4.2). It-terapija b'dabrafenib tista' titkompli bl-istess doża.

Indeboliment fil-vista

Disturbi assoċjati ma' disturbi fil-vista, inklużi RPED u RVO, jistgħu jseħħu bi trametinib, f'xi kažijiet b'perjodu ta' żmien sakemm ħargu mifrux fuq bosta xhur. Sintomi bħal vista mċajpra, tnaqqis fl-akutezza u fenomeni viżovi oħra jnġi gew irrappurtati fl-istudji kliniči bi trametinib fost adulti. Fl-istudji kliniči, uveite u iridoċiklite kienu rrappurtati wkoll f'pazjenti adulti u pedjatriċi kkurati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib.

Trametinib muhiex 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' iperviskożitajew iperkoagulabbiltà, ma ġietx stabbilita.

Jekk il-pazjenti jirrapportaw disturbi viżovi godda, bħal vista centrali mnaqqa, vista mċajpra jew telf fil-vista fi kwalunkwe żmien waqt il-kura 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 jogħġibok irreferi għall-

SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu (sezzjoni 4.4). F'pazjenti li huma ddijanostikati bl-RVO, il-kura bi trametinib għandha titwaqqaf għal kollox.

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

Raxx

Ir-raxx kien osservat f'49% tal-pazjenti pedjatriċi fi studji kliniči meta trametinib jintuża flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-maġgoranza ta' dawn il-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2 u ma kienu jeħtiegu 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-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS), li jistgħu jkunu ta' theddida ghall-hajja jew fatali, kien rrappurtati matul it-trattament b'terapija mħallta ta' trametinib/dabrafenib f'pazjenti adulti. Qabel it-tnedija tat-trattament, il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar is-sinjal u s-sintomi u jkunu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet fil-ġilda. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu SCARs, dabrafenib u trametinib għandhom jitwaqqfu.

Rabdomijoloži

Rabdomijolozi ġiet irrapprtata f'pazjenti adulti li kien qegħdin jieħdu trametinib. F'xi każijiet, il-pazjenti setgħu jkomplu jieħdu trametinib. F'każijiet aktar serji kien hemm bżonn li jiddahħlu l-isptar, tkun interrotta jew titwaqqaf għal kollox it-terapija. Sinjali jew sintomi ta' rabdomijoloži għandhom iwasslu għal evalwazzjoni u kura klinika xierqa kif indikat.

Pankreatite

Pankreatite kienet irrapprtata f'pazjenti adulti u pedjatriċi ttrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib fi studji kliniči (ara sezzjoni 4.8). Uġiġi 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 jibdew it-trattament wara episodju ta' pankreatite.

Insuffiċjenza tal-kliewi

Insuffiċjenza tal-kliewi ġiet identifikata f'≤1% tal-pazjenti adulti ttrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib. Generalment, il-każijiet osservati f'pazjenti adulti kien assoċjati ma' deni u deindratazzjoni u rrispondew sew għall-interruzzjoni tad-doża u għal miżuri ta' appoġġ ġenerali. Ġiet irrapprtata nefrite granulomatuża wkoll f'pazjenti adulti. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati regolarmen għall-kreatinina tas-serum waqt li jkunu qegħdin jingħataw it-terapija. Jekk il-kreatinina tiżid, jista' jkun meħtieg li t-trattament jiġi interrott kif klinikament xieraq. Trametinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi (iddefinita bħala kreatinina ta' >1.5 x ULN) għalhekk għandha tintuża kawtela f'dan il-kuntest (ara sezzjoni 5.2).

Avvenimenti epatici

Reazzjonijiet avversi epatici ġew irrapprtati f'pazjenti adulti u pedjatriċi fi studji kliniči bi trametinib flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jkollhom il-funzjoni tal-fwied immonitorjata kull 4 ġimħat għal 6 xhur wara li tinbeda l-kura. Il-monitoraġġ tal-fwied jista' jitkompla wara dan skont kif ikun indikat klinikament.

Indeboliment tal-fwied

Minħabba li l-metabolizmu 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).

Tromboži tal-vini fondi/Embolizmu pulmunari

Embolizmu pulmunari jew tromboži tal-vini fondi jistgħu jseħħu. Jekk il-pazjenti jiżviluppaw sintomi ta' embolizmu pulmunari jew tromboži tal-vini fondi bħal qtugħ ta' nifs, uġiġi fis-sider, jew nefha fid-dirghajn jew fir-riglejn, huma għandhom ifittxu kura medika minnufih. It-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'każ ta' embolizmu pulmunari li jkun ta' theddida għall-ħajja.

Disturbi gastrointestinali

Kolitie u enterkolite kienu rrappurtati f'pazjenti pedjatriċi ttrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Kienu rrappurtati kolite u perforazzjoni gastrointestinali, uhud minnhom sahansitra fatali, f'pazjenti adulti. Trametinib għandu jingħata b'għaqal f'pazjenti li jinsabu f'riskju ta' perforazzjoni gastrointestinali, inkluż bi storja ta' divertikulite, metastazi fil-passaġġ gastrointestinali u meta jingħata flimkien ma' prodotti mediciinali li għandhom riskju magħruf ta' perforazzjoni gastrointestinali.

Sarkojo doži

Ġew irrapportati każijiet ta' sarkojo doži f'pazjenti adulti kkurati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib, li jinvolvu l-aktar il-ġilda, il-pulmun, l-ghajnejn u l-gheniegħ limfatiċi. Fil-maġġoranza tal-każijiet, il-kura bi trametinib u dabrafenib inżammet. Fil-każ ta' dijanjosi ta' sarkojo doži, għandha tiġi kkunsidrata kura rilevanti.

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

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

Limfoistjoċitoži emofagoċitika

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġiet osservata limfoistjoċitoži 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-ġhoti ta' trametinib u dabrafenib għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament għall-HLH.

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

L-okkorrenza ta'- TLS, li tista' tkun fatali, ġiet assoċċjata 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 aċċiduża. Pazjenti b'fatturi ta' riskju għażi-TLS għandhom ikunu segwiti mill-qrib u għandha titqies idratazzjoni profilattika. It-TLS għandha tkun ittrattata minnufih, kif indikat klinikalment.

Eċċipjenti

Sulfobutylbetadex 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' mediciċini oħra. Fi studji prekliniči fl-annimali li nghataw CDS fil-vina, kienu osservati tossiċità renali u ototossicità. L-aspetti tas-sigurtà tas-CDs gew ikkunsidrati matul l-evalwazzjoni ta' žvilupp u sigurtà tal-prodott mediciċinali. Teżisti dejta limitata dwar is-sigurtà mill-effetti tas-CDs fi tfal ta' <sentejn.

Paraidrossibenzoat tal-metil

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

Sodium

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

Potassium

Dan il-prodott mediciċinali fih ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull doža massima għal kuljum, jiġifieri essenzjalment “ħieles mill-potassium”.

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Effett ta' prodotti mediciċinali oħra fuq trametinib

Minħabba li trametinib huwa mmetabolizzat primarjament permezz ta' deacetilazzjoni medjata minn enzimi idrolitici (eż. carboxyl esterases), il-farmakokinetika tiegħu x'aktarx li tiġi affettwata minn sustanzi oħrajn permezz ta' interazzjonijiet metabolici (ara sezzjoni 5.2). Interazzjonijiet bejn medicina u oħra permezz ta' dawn l-enzimi idrolitici ma jistgħux jiġi eskuži u jistgħu jinfluwenzaw l-esponenti għal trametinib.

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

Effett ta' trametinib fuq prodotti mediciċinali oħra

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

Abbaži ta' dejta klinika, l-ebda telf fl-effiċċaċċa 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 medicinali 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 medicinali orali oħrajn. Wieħed irid joqgħod attent meta s-soluzzjoni ta' trametinib tingħata ma' prodotti medicinali orali li għandhom bijodisponibbiltà baxxa u indiċi terapewtiku dejjaq (eż. imipramine, desipramine).

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

4.6 Fertility, tqala u treddiġħ

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

Nisa f'età li jistgħu joħorgu 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-effikaċċja tal-kontraċettivi ormonali orali jew ta' kwalunkwe kontraċettiv ormonali sistemiku u għandu jintuża metodu alternativ effettiv ta' kontraċezzjoni, bhalma hu l-metodu tal-barriera matul it-terapija kkombinata bi trametinib u dabrafenib. Jekk jogħġgbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu għal aktar informazzjoni.

Tqala

M'hemm l-ebda dejta 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 toħrog tqila waqt li qed tieħu trametinib, il-pazjenta għandha tiġi infurmata bil-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddiġħ

Mhuwiex magħruf jekk trametinib jiġix eliminat fil-ħalib uman. Ma jistax jiġi eskluz riskju għat-tarbija li qed titredda'. Trametinib m'għandux jingħata lil ommijiet li qed ireddgħu. Għandha tittieħed deciżjoni dwar jekk jitwaqqafit it-treddiġħ jew jitwaqqafit trametinib, filwaqt li jitqiesu l-benefiċċju tat-treddiġħ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertility

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

Irgiel li jieħdu trametinib flimkien ma' dabrafenib

Ġew osservati effetti fuq l-ispermatoġenesi fl-annimali li ngħataw dabrafenib. Pazjenti rġiel li jieħdu trametinib flimkien ma' dabrafenib għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju potenzjali għall-ispermatoġenesi mdghajfa, li tista' tkun irriversibbli. Jekk jogħġgbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu għal aktar informazzjoni.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Trametinib għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Wieħed irid iż-żomm f'mohħu l-qagħda klinika tal-pazjent u l-profil ta' avvenimenti avversi ta' trametinib meta tiġi kkunsidrata l-kapaċċità tal-pazjent li jwettaq attivitajiet li jeħtieġu ġudizzju, ħiliet konjittivi u ta' moviment. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji tal-potenzjal ta' għejja, sturdament u problemi fl-ġħajnejn li jaffettwaw dawn l-attivitajiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi studji klinici fost pazjenti pedjatriċi ttrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni (irrappurtati bi frekwenza ta' >20%) kienu: deni (70%), raxx (49%), uġiġħ ta' ras (47%), rimettar (40%), għeja (36%), ġilda xotta (35%), dijarrea (34%), emoragiġa (34%), dardir (29%), dermatite akneiformi (29%), uġiġħ fl-addome (28%), newtropenia (26%), sogħla (24%) u żieda fit-transaminasi (22%). L-aktar reazzjonijiet avversi gravi rrappurtati ta' spiss (Grad 3/4) kienu: newtropenia (15%), deni (11%), żieda fit-transaminasi (6%) u żieda fil-piż (5%). Bħalissa, l-ammont ta' dejta fuq medda twila ta' żmien dwar it-tkabbir u l-maturazzjoni tal-iskeletru 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 miżjud li ġejjin s'issa ġew irrappurtati f'pazjenti adulti ttrattati b'pilloli ta' trametinib u b'kapsuli ta' dabrafenib: karċinoma taċ-ċelluli skwamozi fil-ġilda, keratosi seborroika, newropatija periferali (li tinkludi newropatija sensorjali u motorja), limfoedema, halq xott, keratosi attinika, insuffiċjenza renali (komuni), melanoma, akrokordon, sarkoidosi, korioretinopatija, pulmonite, insufiċjenza renali akuta, nefrite, insuffiċjenza kardijaka, disfunkzjoni ventrikulari tax-xellug, mard interstiziali tal-pulmun, rabdomijolosi (mhux komuni), perforazzjoni gastrointestinali, limfoistjoċiċi emofagoċitika (rari), sindrome tal-liżi tat-tumur, mijokardite, sindrome ta' Stevens-Johnson, reazzjoni medicinali b'sintomi ta' eosinofilja u sistemiċi (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 požittivi ghall-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 mniżżlin 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-dejta disponibbli). F'kull ġabrab ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu 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
Neoplazmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polpi)	
Komuni ħafna	Papilloma fil-ġilda
Disturbi fid-demm u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna	Newtropenia* ² , anemija, lewkopenija*
Komuni	Tromboċitopenija*
Disturbi fis-sistema immunitarja	
Komuni	Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Deidradazzjoni, nuqqas ta' aptit
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras, sturdament* ³

Disturbi fl-ħajnejn	
Komuni	Vista mċajpra, indeboliment fil-vista, uveite ^{*4}
Mhux komuni	Qlugh tar-retina, edema periorbitali
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Tnaqqis fil-frazzjoni tat-tfigħ 'il barra, bradikardija*
Mhux komuni	Imblokk atrioventrikulari ⁵
Disturbi vaskulari	
Komuni ħafna	Emorraġja ^{*6}
Komuni	Ipertensjoni, ipotensjoni
Disturbi respiratorji, toračiči u medjastinali	
Komuni ħafna	Sogħla*
Komuni	Dispnea
Disturbi gastrointestinali	
Komuni ħafna	Ugħiġ fl-addome*, xedda, dijarrea, dardir, rimettar
Komuni	Pankreatite, stomatite
Mhux komuni	Kolite*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni ħafna	Akneiformi dermatite ^{*7} , ġilda xotta ^{*8} , hakk, 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 newtrophilika akuta bid-deni, qsim fil-ġilda, għaraq mal-lejl, iperidrorosi
Disturbi muskoloskeletici u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna	Artralgja, ugħiġ fl-estremitajiet
Komuni	Mijalġja*, spażmi fil-muskoli ^{*12}
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna	Deni*, għeja ^{*13} , żieda fil-piż
Komuni	Infjammazzjoni mukożali, edema fil-wiċċ*, dehxiet ta' bard, edema periferali, mard jixbah lil tal-influwenza
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna	Żieda fit-transaminasi ^{*14}
Komuni	Iponatremija, ipofosfatemija, ipergliċemija, żieda fil-fosfatasi alkalin fid-demm, żieda fil-gammaglutamiltransferasi, żieda fil-kreatina fosfokinasi fid-demm

*Tindika terminu miġmugħ jew tnejn jew aktar tat-termini ppreferuti minn MedDRA li kienu meqjusa simili klinikament.

1 nażofariniġte tinkludi faringite

2 newtropenija tinkludi tnaqqis fl-ammont ta' newtropili u newtropenija bid-deni

3 sturdament jinkludi mejt

4 uveite tinkludi iridoċiklite

5 imblokk atrioventrikulari jinkludi imblokk atrioventrikulari tal-ewwel grad

6 emorraġja tinkludi epistassi, ematurja, kontuzjoni, ematomija, żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali, emorraġja anali, emorraġja fis-sit tal-catheter, emorraġja ċebralji, ekkimoži, ematomija estradurali, emorraġja gastrointestinali, ematokezzija, petekkje, emorraġja wara operazzjoni, emorraġja rettali, tnaqqis fl-ammont ta' ċelluli ħumor fid-demm, emorraġja gastrointestinali superjuri, emorraġja fl-utru, dmija menstrwali qawwija u purpura

7 akneiformi dermatite tinkludi akne u akne pustulari

8 ġilda xotta tinkludi serozi u seroderma

9 raxx jinkludi raxx kakulopapulari, raxx pustulari, raxx eritematożu, raxx papulari, raxx makulari

10 dermatite esfoljattiva ġġeneralizzata tinkludi esfoljazzjoni fil-ġilda u dermatite esfoljattiva

11 il-fotosensittività tinkludi reazzjoni ta' fotosensittività u ħruq mix-xemx

12 spażmi fil-muskoli jinkludu ebusija muskoloskeletalika

13 għeja tinkludi telqa u astenja

14 żieda fit-transaminasi tinkludi żieda fl-aspartat aminotransferasi (AST), żieda fl-alanin aminotransferasi (ALT) u ipertransaminasemja

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 kolloks ta' 0.6% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sakemm feġġ l-ewwel episodju ta' żieda fil-piż irrappurtata fost pazjenti pedjatriċi mogħtija trametinib flimkien ma' dabrafenib kien ta' 3.5 xhur. Kienet osservata żieda fil-piż mil-linja baži ta' ≥ 2 BMI (indici tal-massa tal-ġisem) perċentili fil-kategoriji skont l-età f'36% tal-pazjenti.

Emorragja

Kienet osservati episodji ta' emorragja f'34% tal-pazjenti pedjatriċi, b'episodji fi Grad 3 li seħħew f'1.2% tal-pazjenti. L-aktar episodju frekwenti ta' emorragja (epistassi) kien irrappurtat fi 18% tal-pazjenti pedjatriċi. Iż-żmien medjan sakemm feġġew l-ewwel episodji ta' emorragja fost pazjenti pedjatriċi kien ta' 2.6 xhur. Avvenimenti emorragiċi, inkluži avvenimenti emorragiċi ewlenin u emorragiji fatali, seħħew f'pazjenti adulti li kienu qiegħdin jieħdu trametinib flimkien ma' dabrafenib.

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

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

Kienet irrappurtata tnaqqis fl-LVEF f'5.3% tal-pazjenti pedjatriċi, b'episodji ta' Grad 3 iseħħu f'<1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel okkorrenza ta' tnaqqis fl-LVEF kien ta' madwar xahar. Fi studji kliniči f'pazjenti adulti, iż-żmien medjan sa ma seħħet l-ewwel okkorrenza ta' disfunkzjoni 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 inkluži fl-istudji kliniči bi trametinib. Trametinib flimkien ma' dabrafenib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'kundizzjonijiet li jistgħu jfixklu l-funzjoni ventrikulari tax-xellug (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Deni

Ĝie rrappurtat deni fi studji kliniči bi trametinib bhala monoterapija u flimkien ma' dabrafenib; madanakollu, l-inċidenza u s-severità tad-deni jiżdiedu bit-terapija kkomibinata (ara sezzjoni 4.4). Id-deni kien irrappurtat f'70% tal-pazjenti pedjatriċi, b'episodji fi Grad 3 li seħħew fi 11% tal-pazjenti. Jekk jogħġibok irreferi ghall-SmPC ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu.

Avvenimenti epatiċi

Reazzjonijiet avversi epatiċi gew irrappurtati f'pazjenti adulti u pedjatriċi fi studji kliniči bi trametinib flimkien ma' dabrafenib. Fejn tidhol is-sigurtà fil-popolazzjoni pedjatrika, kien komuni ħafna żidiet fl-ALT u fl-AST, kif irrappurtati fi 13% u 16% tal-pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4). Ir-reazzjonijiet avversi epatiċi tal-ALT u l-AST miżjudha 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 seħħew fl-ewwel 6 xhur tal-kura. Episodi epatiċi kienet osservati fi studji kliniči b'monitoraġġ kull erba' ġimħat. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti li jkunu qed jirċievu kura b'monoterapija bi trametinib ikollhom il-funzjoni tal-fwied tagħhom immonitorjata kull erba' ġimħat għal 6 xhur. Minn hemm 'il quddiem, il-monitoraġġ tal-fwied jista' jitkompla skont kif ikun klinikament indikat.

Tibdil fil-pressjoni tad-demm

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

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

Il-pressjoni tad-demm għandha titkejjel fil-linja baži u għandha tiġi ssorveljata matul il-kura, b'kontroll tal-pressjoni 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 issuspettaw jew b'pulmonite ssuspettata, inkluži pazjenti li jippreżentaw sintomi u sinjali pulmunari ġodda jew progresivi inkluż sogħla, qtugħ ta' nifs, ipoksja, effużjoni plewrali, jew infiltrati, sakemm isiru investigazzjonijiet kliniči. Għal pazjenti ddianjostikati b'ILD jew b'pulmonite relatata mal-kura, trametinib għandu jitwaqqaf għal kollox (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Indeboliment fil-vista

F'pazjenti pedjatriċi ttattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib, kienu rrappurtati reazzjonijiet oftalmologiċi, fosthom uveite 3.5% u iridoċiklite 1.8%. Uveite fi Grad 3 seħħet f'1.8% tal-pazjenti pedjatriċi. Id-distakkament epiteljali tal-pigment retinali (RPED) seħħ f'<1% tal-pazjenti pedjatriċi. Disturbi assocjati ma' disturbi fil-vista, inkluż RPED u RVO, gew ukoll osservati bi trametinib fost pazjenti adulti. Sintomi bħal vista mċajpra, tnaqqis fl-akutezza u disturbi viżovi oħrajn ġew irrappurtati fi studji kliniči 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-maġgoranza ta' dawn il-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2 u ma kienu jeħtieġ ebda intaruzzjoni fid-doża jew tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Rabdomijoloži

Rabdomijoloži għiet irrappurtata f'pazjenti adulti li jieħdu trametinib. Sinjali jew sintomi ta' rabdomijoloži għandhom jiggarrantixxu evalwazzjoni u kura klinika xierqa 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. Uġiġi 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 jibdew it-trattament wara episodju ta' pankreatite (ara sezzjoni 4.4).

Insuffiċjenza renali

Ĝiet irrappurtata insuffiċjenza renali bi trametinib flimkien ma' dabrafenib. Insuffiċjenza renali minħabba azotemja prerrenali assocjata mad-deni jew nefrite granulomatika ma kinitx komuni f'pazjenti adulti; madanakollu, trametinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'insuffiċjenza renali (iddefinita bhala 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 ssuspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha 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 kliniči. Doża eċċessiva persistenti ta' trametinib tista' twassal biex jiżzdied ir-raxx, jonqos l-LVEF, jew f'anormalitajiet retinali. M'hemm l-ebda kura specifika għal doża eċċessiva. Jekk ikun hemm doża eċċessiva, il-pazjent għandu jingħata l-ghajnejha b'monitoraġġ xieraq kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĢIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

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

Mekkanżimu ta' azzjoni

Trametinib huwa inibitur allosteriku, riversibbli u selettiv ħafna ta' kinasi 1 (MEK1) u attivazzjoni MEK2 irregolati b'sinjal ekstracellulari attivat b'mitogenu. Proteini MEK huma komponenti tal-mogħdija tal-kanisi relatata mas-sinjal ekstracellulari (ERK). F'kancers 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 kostituttiva 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 tipprovd i-nibizzjoni konkomitanti tal-mogħdija. Il-kombinazzjoni ta' trametinib ma' dabrafenib uriet attività antitumurali f'linji ta' ċelluli tal-kanċer pozittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 *in vitro* u ddewwem l-holqien tar-rezistenza *in vivo* f'xenotrapjanti tal-melanoma pozittiva għall-mutazzjoni BRAF V600.

Effikaċċja klinika u sigurtà

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċċja klinika u sigurtà ta' dabrafenib flimkien ma' terapija mlaqqgħha ma' trametinib f'pazjenti pedjatriċi ta' bejn is-sena u <18-il sena bi BRAF V600 glijoma pozittiva għall-mutazzjoni kienu evalwati fi studju kliniku multiċentriku, open-label, f'Faži 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'rrikaduta 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 centrali meta t-test lokali ma kienx disponibbli. Barra minn hekk, sar ukoll test retrospettiv tal-kampjuni tumurali disponibbli fil-laboratorju centrali 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 darbejn kuljum għal pazjenti li kellhom <12-il sena u 2.25 mg/kg darbejn 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 darbejn kuljum u d-doži ta' trametinib ta' 2 mg darba kuljum. Id-doži ta' carboplatin u vincristine kienu skont l-età u s-superficje tal-ġisem u dawn kienu ta' 175 mg/m² u 1.5 mg/m², rispettivament, bħala infużjonijiet fil-ġimġha. Carboplatin u vincristine nghataw f'kors introduttorju ta' 10 ġimghat wara tmien ċikli ta' terapija ta' manutenzjoni kull waħda twila 6 ġimġħat.

L-endpoint tal-effikaċċja primarja fiż-żewġ koorti kien ir-rata ta' respons ġeneral (ORR, is-somma kkonfermata tar-rispons shiħ/CR u parżjali/PR) permezz ta' kriterji ta' evalwazzjoni indipendentisk kont RANO (2017) ghall-koorti b'LGG u l-kriterji skont RANO (2010) ghall-koorti b'HGG. L-analizi primarja twettqet meta l-pazjenti kollha fiż-żewġ koorti temmew mill-inqas 32 ġimġħa ta' terapija. L-analizi finali saretn sentejn wara li ntemm il-proċess ta' sħubija fiż-żewġ koorti.

Glijoma ta' grad baxx pozittiva għall-mutazzjoni ta' BRAF fost pazjenti pedjiatrici (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 patologiji komuni kienu astrocitoma piloċitika (30.9%), ganglioglijoma (27.3%) u LGG mhux speċifikata b'mod ieħor (NOS) (18.2%). Is-siti metastaci kienu preżenti f'9 pazjenti (8.2%). Operazzjoni qabel kienu rrappurtati f'91 pazjent (82.7%), u fost dawn il-pazjenti l-proċedura fl-ahħar operazzjoni kienet tinvolvi l-qtugħi f' 28 pazjent (25.5%). L-użu ta' kortikosterojdi sistemiċi kien irrapprtata f'44 pazjent (41.5%).

Matul iż-żmien meta seħħet l-analiżi primarja, l-ORR fil-grupp mogħti dabrafenib plus trametinib wera titħbi qawwi statistikament imqabbel ma' carboplatin plus vincristine. L-it-testjar ġerarkiku ta' wara wera wkoll titħbi 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 ġimgħa ta' trattament jew inkella waqfu għal kollex qabel iż-żmien, id-data mis-sopravivenza ġenerali (OS) kienet għadha immatura (kienet irrapprtata mewta fil-grupp mogħti carboplatin plus vincristine (C+V)).

Tabella 6 Rispons u sopravivenza ħielsa 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 shiħ (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 ħielsa 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

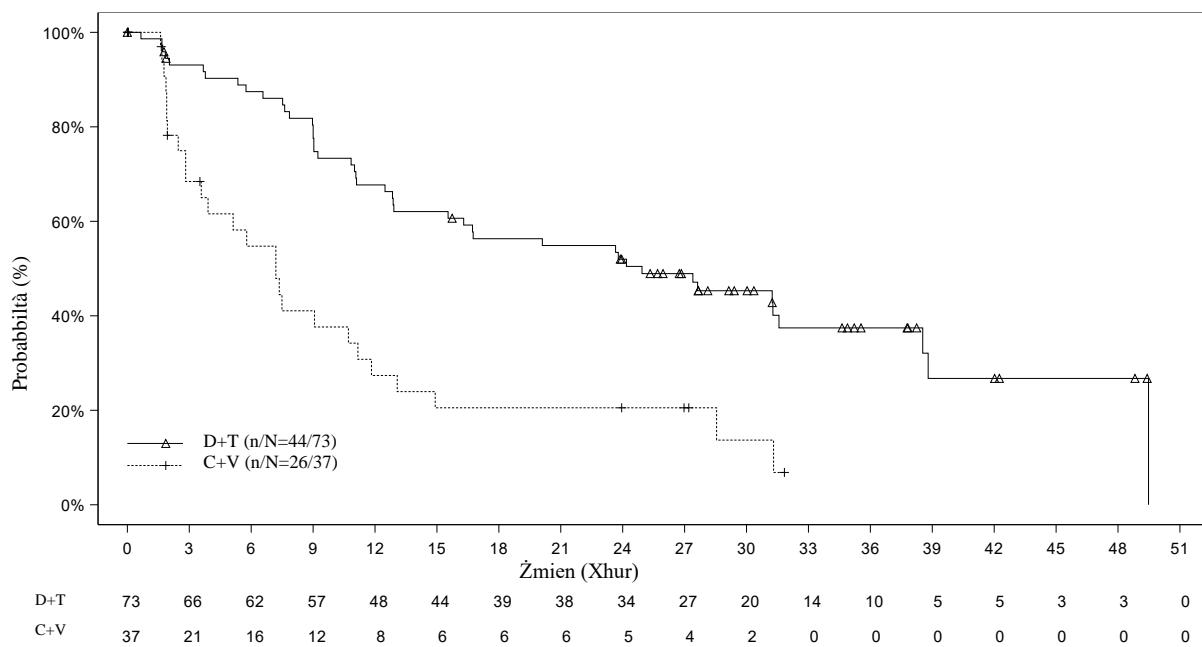
NE=mhux stimabbli

¹ 4 pazjenti magħżula għal għarrieda biex jingħataw C+V waqfu għal kollex 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 tesserra rispons fil-grupp mogħti D+T imqabbel mal-probabbiltà li tesserra 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 titħbi 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 irrapprtata ebda mewta addizzjonal fl-ebda grupp matul iż-żmien tal-analiżi finali.

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



Glijoma ta' grad gholi bi BRAF pozittiva għall-mutazzjoni fost pazjenti pedjatriċi (WHO Gradi 3 u 4) Fil-koorti magħmul minn grupp wieħed bi glijoma ta' grad gholi, 41 pazjent b'HGG b'rrikaduta jew refrattorja ssieħbu u kienu trattati 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 istologiku fid-dijanjosi 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 wieħed li ġie nieqes (2.4%). L-aktar patologiji komuni kienu glijoblastoma multiformi (31.7%), santoastrocítoma pleomorfika anaplastika (14.6%), HGG NOS (9.8%) u santoastrocítoma pleomorfika (9.8%). Operazzjoni qabel kien rrappurtati f'40 pazjent (97.6%), u fost dawn il-pazjenti l-proċedura fl-ahħar operazzjoni kienet tinvvoli 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-analizi 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 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

Is-soluzzjoni orali ta' trametinib kienet assorbita malajr bil-hin medjan sakemm tinkiseb l-oghla koncentrazzjoni fil-plasma (T_{max}) kien ta' siegħa wara t-teħid tad-doža. Il-bijodisponibbiltà assoluta orali medja tal-pilloli ta' trametinib kienet 72%. Fi studju dwar il-bijodisponibbiltà relativa li jqabbel il-formulazzjoni tas-soluzzjoni orali mal-formulazzjoni tal-pillola wara l-għoti ta' doža singola lil adulti li kienu sajmin, l-għoti 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 proporzjonal fl-espożizzjoni ta' trametinib skont id-doža ta' bejn 0.125 mg u 4 mg wara doža 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'dožagg ripetut ta' kuljum. Kienet osservata proporzjon medja ta' akkumulazzjoni ta' 6.0 għall-formulazzjoni tal-pillola meta mogħtija f'doža ta' 2 mg darba kuljum. Sa Jum 15 inkiseb stat wieqaf.

L-effett tal-ikel

L-impatt tal-ikel fuq il-farmakokinetiči tas-soluzzjoni orali rikostitwitas ma ġieq investigat. L-għoti ta' doža waħda ta' trametinib (formulazzjoni pillola) ma' ikla b'livell għoli ta' xaham u b'livell għoli ta' kaloriji wassal għal tnaqqis ta' 70% u 10% fis-C_{max} u fl-AUC, rispettivament, imqabbel ma' meta din tittieħed meta l-pazjent ikun sajjem.

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 mikrodoža fil-vina.

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

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

L-irkupru totali tad-doža kien baxx wara perjodu ta' 10 ijiem ta' ġbir (<50%) wara l-għoti ta' doža waħda orali ta' trametinib radjutikkett bħala soluzzjoni, minħabba l-half-life twila ta' eliminazzjoni. B'mod predominant, il-mataerjal releatat ma' trametinib tneħha fl-ippurgar (>80% tar-radjuattività rkuprata) u ftit li xejn fl-awrina (≤19%). Inqas minn 0.1% tad-doža mneħħija ġiet irkuprata bħala 'omm' fl-awrina.

Interazzjonijiet tal-prodott medicinali

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

Dejta *in vitro* u *in vivo* tissuġġerixxi li trametinib x'aktarx ma jaffettwax il-farmakokinetici ta' prodotti medicinali ohra. Abbaži 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, abbaži tad-doża baxxa u tal-espożizzjoni sistemika klinika baxxa relativa 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' sseħħi inibizzjoni temporanja tas-sottostrati BCRP fl-imsaren (ara sezzjoni 4.5).

Effetti ta' prodotti medicinali ohra fuq trametinib

Dejta *in vivo* u *in vitro* tindika li l-PK ta' trametinib mhuwiex probabbli li jiġi affettwat minn prodotti medicinali ohrajn. 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' effluss P-gp. Għalkemm mhux probabbli li l-espożizzjoni għal tramatinib tiġi affettwata minn inibizzjoni ta' BSEP, ma tistax tiġi eskużha żieda fil-livelli ta' trametinib wara inibizzjoni qawwija ta' P-gp epatika (ara sezzjoni 4.5).

Effetti ta' trametinib fuq prodotti medicinali ohra

L-effett ta' doži ripetuti 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-esponenti għal norethindrone żidet b'20% u l-esponenti għal ethinyl estradiol kien simili meta nghata 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 specjali

Indeboliment tal-fwied

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

Indeboliment renali

Mhuwiex probabbli li indeboliment renali jkollu effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetici ta' trametinib meta wieħed iqis li l-eliminazzjoni renali ta' trametinib hija baxxa. Il-farmakokinetika ta' trametinib kienet ikkaratterizzata f'223 pazjent adulti rregistrați fi studji klinici 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 dejta disponibbi f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Razza

M'hemmx dejta suffiċċenti biex jiġi evalwat l-effett potenzjali tar-razza fuq il-farmakokinetika ta' trametinib minħabba li l-esperjenza klinika hija limitata għall-Kawkażjatiċi.

Sess

Skont analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni fost pazjenti adulti u pedjatriċi, instab li s-sess jinfluwenza t-tnejħiha mill-ħalq ta' trametinib. Għalkemm pazjenti nisa huwa mbassar li jkollhom esponenti oħla minn pazjenti rgħiel, 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-karċinoġenicità 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' jfixkel il-fertility femminili fil-bnedmin, hekk kif fi studji b'dozi ripetuti, żidiet fil-follikuli ċistiċi u tnaqqis fil-corpora lutea gew osservati fil-firien nisa f'espōzizzjonijiet taħt l-espōzizzjoni klinika tal-bnedmin ibbażat fuq l-AUC.

Barra minn hekk, fil-firien li għadhom qed jikbru mogħtija trametinib, gew 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 ipertrofja żgħira tal-epitelju tal-wiċċi tal-utru. Dawn l-effetti kollha kienu riversibbli wara perjodu mingħajr trattament u attribwibbli lill-farmakoloġija. Madanakollu, fi studji tat-tossiċità fil-firien u fil-klieb li damu sa 13-il-ġimħa, ma deherx li l-kura 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, piżżejjiet tal-feti mnaqqsin u żieda fit-telf wara l-impjantazzjoni deħru f'espōzizzjonijiet taħt jew ffit ogħla mill-espōzizzjoni kliniči 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 deħru f'esponenti sottokliniči bbażati fuq l-AUC.

Fi studji b'dozi ripetuti, l-effetti li deħru wara l-espōzizzjoni ta' trametinib jinstabu prinċipalment fil-ġilda, fil-passaġġ gastrointestinali, fis-sistema ematoloġika, fl-ghadam u fil-fwied. Hafna mis-sinjal huma riversibbli wara l-irkupru mingħajr mediciċina. Fil-firien, gew osservati nekroži epatoċcellulari u żidiet fit-transaminasi wara 8 ġimħat b' ≥ 0.062 mg/kg/jum (madwar 0.8 drabi tal-espōzizzjoni 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 ġimħat b' ≥ 0.25 mg/kg/jum trametinib (madwar 3 darbiet tal-espōzizzjoni klinika tal-bnedmin ibbażat fuq l-AUC) sa 3 ġimħat. Fil-firien aduli, il-mineralizzazzjoni ta' organi multipli kienet assoċjata ma' żieda tal-fosfru fis-serum u kienet assoċjata mill-qrib ma' nekroži fil-qalb, fil-fwied u fil-kliewi u fl-emorragja fil-pulmun f'espōzizzjonijiet komparabbi għall-espōzizzjoni klinika tal-bnedmin. Fil-firien, gew osservati ipertrofja tal-fiżi u tibdil miżjud ta' għadam. Fil-firien u l-klieb li ngħataw trametinib fi jew taħt espōzizzjoni kliniči umani, gew osservati nekroži tal-mudullun, atrofija tal-limfojde fit-timu u GALT u nekroži limfojde fin-nodi tal-limfa, fil-milsa u fit-timu, li għandhom il-potenzjal li jifixku l-funzjoni immuni. Fil-firien li għadhom qed jikbru, ġiet osservata żieda fil-piż tal-qalb mingħajr istopatoloġija ta' 0.35 mg/kg/jum (madwar darbtejn aktar mill-espōzizzjoni klinika ta' umani bbażat fuq l-AUC).

Trametinib kien fototossiku fi prova *in vitro* tat-Tehid Aħmar Newtrali (NRU) tal-fibroblast 3T3 fil-ġrieden f'konċentrazzjoni kien ferm ogħla mill-esponenti kliniči (IC_{50} at 2.92 µg/mL, ≥ 130 darba tal-espōzizzjoni klinika umana bbażat fuq is-C_{max}), li jindika li hemm riskju baxx ta' fototossiċità f'pazjenti li hadu trametinib.

Kombinazzjoni ma' dabrafenib

Fi studju fuq klieb li ngħataw trametinib u dabrafenib flimkien għal 4 ġimħat, gew osservati sinjal ta' tossiċità gastrointestinali u cellularità fil-limfojde mnaqqsa tat-timus f'espōzizzjoni kien aktar baxxi milli fi klieb li ngħataw trametinib waħdu. F'sitwazzjonijiet oħra, gew osservati tossiċitatiet simili bħal fl-istudji ta' monoterapija komparabbi.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

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 mediciinali

Trab għal soluzzjoni orali

3 snin

Soluzzjoni orali rikostitwita

Aħżeen f'temperatura taħt 25°C.

Tagħmlux fil-friża.

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżeen fi frigg (2°C – 8°C).

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

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediciinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Flixkun tal-ħgieg lewn l-ambra ta' 180 ml b'tapp bil-kamin li ma jinfetahx mit-tfal, li fih 12 g trab.

Kull kaxxa fiha flixkun wieħed, adattur tal-flixkun 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 immaniggar iehor

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

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

1. Aħsel idejk u xxuttahom.
2. Iċċekkja d-data ta' meta jiskadi l-prodott mediciinali misjuba fuq il-flixkun.
3. Tektek mal-flixkun sabiex jinqala' kull trab miġmugħi.
4. Neħhi t-tapp u żid 90 ml ilma ddistillat jew ippurfifikat mat-trab fil-flixkun.
5. Erġa' agħmel it-tapp u oqghod dawwar il-flixkun 'il fuq u 'l isfel ripetutament għal 5 minuti, sakemm jinhall kollox. Tista' wkoll thawdu bil-mod.
6. Ifred l-adattur tal-flixkun minn mas-siringa orali. Aqla' t-tapp u daħħal l-adattur tal-flixkun fl-ġħonq tal-flixkun. Agħfsu bis-saħħa sakemm l-adattur tal-flixkun jiddaħħal kollu. L-adattur tal-flixkun għandu jkun għal kollox ċatt max-xifer tal-ġħonq tal-flixkun.
7. Ikteb id-data ta' meta saret it-thejjija fuq il-kaxxa. Is-soluzzjoni tiskadi wara 35 jum mit-ħnejja.

8. Informa lill-pazjent bid-doża u d-data li fih thejjiet is-soluzzjoni.

Kull fdal tal-prodott medicijnali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-užu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/23/1781/001

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

05 Jannar 2024

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott medicijnali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Assoċjazzjoni Ewropea ghall-Medicijn <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-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabili ghall-hruġ tal-lott

Sandoz S.R.L.
Str. Livenzeni nr.7A
540472 Targu Mures
Ir-Rumanja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Germanja

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott medicinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbi ghall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U LUŽU

Prodott medicinali 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 medicinali huma mniżzla 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-UŽU SIGUR U
EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid 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 minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-PAKKETT TA' BARRA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Spexotras 0.05 mg/ml trab għal soluzzjoni orali
trametinib

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

Flixkun wieħed 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' EĆĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni orali

Flixkun + adattur tal-flixkun + siringa orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

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

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, 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 ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****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 – DEJTA 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 MEDIĆINALI

Spexotras 0.05 mg/ml trab għal soluzzjoni orali
trametinib

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

Flixkun wieħed 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' EĆĊIPJENTI

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' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

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

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, 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 ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Spexotras 0.05 mg/ml trab għal soluzzjoni orali trametinib

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier.
- Din il-medicina ġiet mogħtija lil uliedek biss. M'għandekx tghaddiha 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-ispiżjar jew lill-infermier. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muhuwiex 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'inhu Spexotras u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tagħti Spexotras
3. Kif għandek tagħti Spexotras
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Spexotras
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu 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' tumur fil-mohħ 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-tumur fil-mohħ tagħhom għandu mutazzjoni (bidla) specifika fl-hekk imsejjah ġene BRAF. Din il-mutazzjoni twassal biex il-ġisem joħloq proteini hżiena li jistgħu jwasslu biex jiżviluppa t-tumur. It-tabib se jiċċekkja għal din il-mutazzjoni qabel ma jinbeda t-trattament.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tagħti Spexotras

Tagħtix Spexotras

- **jekk uliedek allergiči** għal trametinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- għandhomx **problemi tal-qalb** bħal insuffiċjenza tal-qalb jew problemi bil-mod ta' kif thabbaq qalbhom.
- għandhomx jew qattx kellhom **xi problemi fil-pulmun jew fit-teħid tan-nifs**, inkluż diffikultà fit-teħid tan-nifs, li ta' spiss tkun akkumpanjata minn soħla xotta, qtugħi ta' nifs u għeja.
- għandhomx **problemi fl-ġħajnejn**, inkluż imblukkar tal-vina li minnha titbattal l-ġħajnejn (okklużjoni tal-vina retinali) jew nefha fl-ġħajnejn li tista' tigħi 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 jieħdu Spexotras, waqt it-trattament u warajh, it-tabib se jiċċekkja xi affarrijiet 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' jitneħha 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 jieħdu din il-mediciċina. **Kellem lit-tabib** mill-aktar fis-jekk tinnota xi tibdil fil-ġilda ta' wliedek bħal xi felula ġdidha, ġilda misluha jew boċċa hamra li tnixxi d-demm jew ma tfieqx, jew xi bidla fid-daqs jew il-lewn tal-ġħażza.

Sindrome tal-liżi tat-tumur

Jekk uliedek jesperjenzaw is-sintomi li gejjin, **għid lit-tabib** minnufih minħabba li din tista' tkun kundizzjoni li thedded lil ħajtek: dardir, qtugħi ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, bugħawwiġ muskulari, accessjonijiet, awrina mhux ċara, tnaqqis fl-ammont ta' awrina li toħroġ u għeja. Dawn jistgħu jseħħu minħabba ghadd ta' kumplikazzjonijiet metabolici li jistgħu jinqalghu waqt it-trattament tal-kanċer u li jiġru minħabba prodotti tat-tkissir taċ-ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu (sindrome tal-liżi 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 irrakkommandat 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 oħra u Spexotras

Qabel tibda l-kura, għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier jekk uliedek qed jieħdu, hadu dan l-ahħar jew jistgħu jieħdu xi mediċini oħra, inkluż mediċini użati biex iraqqu d-demm jew kwalunkwe mediċini oħra miksuba mingħajr ricetta tat-tabib.

Tqala, treddiġ u fertilità

Tqala

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

Treddigh

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

Fertility

Spexotras jista' jfixkel il-fertility kemm fl-irġiel kif ukoll fin-nisa.

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

Qabel tibda l-kura b'dabrafenib pilloli li jinxterdu, kellem lit-tabib dwar l-alternattivi li jtejbu c-ċansijiet ta' wliedek li jkollhom it-tfal fil-ġejjeni.

Kontraċezzjoni

- Jekk uliedek jistgħu joħorgu tqal, għandhom jużaw metodu xieraq biex ma joħorgux tqal (kontraċezzjoni) waqt li qed jieħdu Spexotras u għal mill-inqas 16-il ġimħha wara li jwaqqfu.
- Metodi užati għall-kontroll tat-tweliż li fihom l-ormoni (bħal pilloli, injezzjonijiet jew gareż) jistgħu ma jaħdmux tajjeb waqt li qed jittieħed Spexotras flimkien ma' dabrafenib pilloli li jinxterdu. Għandu jintuża metodu ta' kontroll tat-tweliż effettiv alternattiv biex tbieghed ir-riskju li joħorġu tqal waqt li qed jieħdu din it-tħalli 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 jeħtieġ li jkunu moħħhom hemm. Jekk uliedek għandhom problemi fil-vista jew jekk iħossuhom għajjen jew dghajfa, jew jekk il-livelli tal-energijs tagħħom 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 cert dwar xi haġa. Il-marda, is-sintomi u s-sitwazzjoni tal-kura ta' wliedek jistgħu wkoll jaffettwaw il-ħila tagħhom biex jieħdu sehem f'attivitajiet bħal dawn.

Spexotras fih is-cyclodextrin

Din il-mediċina 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-mediċina 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 jittieħed kuljum mad-dieta minn adult meta mogħtija l-ogħla doža rrakkomanda ta' tramteinib.

Spexotras fih il-potassium

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

3. Kif għandek tagħti Spexotras

Dejjem għandek tagħti din il-mediċina lil uliedek skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar 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 jogħġebok aqra l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu fi tmiem dan il-fuljett għal dettalji dwar kif għandek tagħti s-soluzzjoni orali. Is-soluzzjoni orali se jħejji hilek l-ispiżjar tiegħek.

- Agħti **Spexotras darba kuljum**. Jekk tagħti Spexotras fl-istess ħin kuljum jgħinek tiftakar meta għandek tagħti l-mediċina. Spexotras għandu jingħata **jew** mad-doża ta' filgħodu **jew** mad-doża ta' filgħaxija ta' dabrafenib pilloli li jinxterdu. Id-doži ta' dabrafenib għandhom jingħataw madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin.
- Agħti Spexotras fuq stonku vojt, 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-ħalib tat-trab għat-trabi skont il-bżonn.

Jekk tagħti Spexotras aktar milli suppost

Jekk tagħti Spexotras aktar milli suppost, **ikkuntattja lit-tabib, lill-ispiżjar 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, aqbizha. 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 jirremetu wara li jieħdu Spexotras

Jekk uliedek jirremetu wara li jieħdu Spexotras, tagħtihomx doża oħra sa x'hi in 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-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediciċina oħra, din il-mediciċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Ieqaf aghħti din il-mediciċina u fittex attenzjoni medika urġenti jekk uliedek ikollhom xi wieħed mis-sintomi li ġejjin:

- soħħla 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).
- uġiġ fis-sider jew qtugħ ta' nifs, kultant bid-deni jew soħħla. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' pulmonite jew pulmun infjammat (marda interstizjali tal-pulmun).
- vista mċajpra, telf ta' vista jew tibdil ieħor fil-vista. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' qlugħ tar-retina.
- ħmura fl-ġħajnejn, uġiġ fl-ġħajnejn, żieda fis-sensittivitā għad-dawl. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' uveite.
- uġiġ fil-muskoli mhux spjegabbli, bugħawwiġ jew muskoli dghajfa, awrina skura. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' rabdomijolosi.
- uġiġ addominali qawwi. Dan jista' jkun sinjal ta' pankreatite.
- deni, glandoli limfatiċi minfuħin, tbengħil jew raxx fil-ġilda fl-istess hin. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni fejn is-sistema immunitarja toħloq wisq ċelluli li jiġi kontra l-infezzjonijiet li jistgħu jikkawżaw sintomi varji (limfoistjoċiċi emofagoċitika).
- dardir, qtugħ ta' nifs, taħbi tal-qalb irregolari, bugħawwiġ muskulari, aċċessjonijiet, awrina mhux čara, tnaqqis fl-ammont ta' awrina li toħroġ u għeja. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni li tirriżulta minn tkissir mgħaggel ta' ċelluli tal-kanċer li f'xi wħud tista' tkun fatali (sindrome tal-liżi tat-tumur jew TLS).
- iraqajja' ħomor fuq it-tronk tal-ġisem li huma cirkulari jew b'forma ġejja għat-tond, b'infafet finnofs jew mingħajr, ġilda titqaxxar, lċeri fil-ħalq, fil-grieżem, fil-imnieher, fil-ġenitali u fl-ġħajnejn. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' raxx serju fil-ġilda, li jista' jkun ta' theddida ghall-hajja, u qablu jista' jkun hemm deni u sintomi li jixbhu lil tal-influwenza (sindrome ta' Stevens-Johnson), raxx mifrux, deni u għenieqed limfatiċi minfuħin (DRESS).

Effetti sekondarji possibbli oħrajn

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

- Uġiġ ta' ras
- Sturdament
- Soħħla
- Dijarrea, thossok imqalla' (dardir), thossok ma tiflaħx (tirremetti), xedda, uġiġ fl-istonku
- Problemi fil-ġilda bħal raxx, raxx bħal akne, ġilda xotta jew ħakk, ħmura fil-ġilda
- Tkabbir ta' boċċo donnhom felul (papilloma fil-ġilda)
- Infezzjoni fis-sodda tad-difer
- Uġiġ fid-dirghajn jew fir-riglejn jew fil-ġogi
- Nuqqas ta' energija jew thossok dghajjef/dghajfa jew għajjen/a
- Żieda fil-piż
- Infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju b'sintomi bħalma huma grieżem ħomor u flissjoni (nażofaringi)
- Żieda fl-enzimi tal-fwied murija fit-testijiet tad-demm
- Tnaqqis fil-livell ta' ċelluli bojod fid-demm (newtropenia, lewkopenija)
- Tnaqqis fil-livell ta' ċelluli ħomor fid-demm (anemija)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Tgħaddi 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 (iperkeratoži)
- Nuqqas ta' aptit
- Pressjoni baxxa fid-demm (ipotensjoni)
- Pressjoni għolja fid-demm (ipertensjoni)
- Qtugħ ta' nifs
- Halq misluħ jew ulċeri fil-ħalq, infjammazzjoni tal-mukuża
- Infjammazzjoni tal-kisja xaħmija ta' taħt il-ġilda (pannikulite)
- Telf jew traqqiq tax-xagħar mhux tas-soltu
- Idejn u saqajn ħomor u juġġħu (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)
- Għeja, skumdità fis-sider, sturdament, palpitazzjonijiet (tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ)
- Nefha fit-tessut (edema)
- Uġiġħ muskulari (mijalgja)
- Għeja, dehxiet ta' bard, grieżem ħomor, uġiġħ fil-ġogi jew fil-muskoli (mard jixbah lil tal-influwenza)
- Riżultati mhux normali mit-testijiet relatati mal-kreatina fosfokinasi, enzima misjuba primarjament fil-qalb, fil-moħħ u fl-muskolu tal-iskeletru
- Żieda fil-livell ta' zokkor fid-demm
- Livelli baxxi ta' sodium jew ta' fosfat fid-demm
- Tnaqqis fil-livell ta' plejħihs fid-demm (ċelluli li jgħinu biex id-demm jagħqad
- Ĝilda aktar sensittiva għax-xemx

Mħux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Taħbit irregolari tal-qalb (imblokk atrijoventrikulari)
- Infjammazzjoni tal-imsaren (kolite)
- Ĝilda maqsuma
- Gharaq mal-lejl
- Gharaq eċċessiv
- Irqajja' jew selhiet tal-ġilda vjola fl-ahmar sa skur li jidhru l-aktar fuq id-dirghajn, ir-riġlejn, il-wiċċ u l-ġħonq, b'deni (sinjal ta' dermatozija newtrofilika bid-deni akuta)

Barra l-effetti sekondarji deskritti hawn fuq, l-effetti sekondarji li ġejjin kienu s'issa rrappurtati fost pazjenti adulti, imma jistgħu jseħħu wkoll fit-tfal:

- problema fin-nervituri li tista' tipprodu ħiġi, telf tas-sensazzjoni jew tnemnim fl-idejn u fis-saqajn u/jew dghufija tal-muskoli (newropatija periferali)
- halq xott
- insuffiċjenza tal-kliewi
- tumur tal-ġilda beninn (akrokordon)
- mard infjammatorju li jaffettwa l-aktar il-ġilda, il-pulmun, l-ġħajnejn u l-għenieqed limfatiċi (sarkożdoži)
- infjammazzjoni tal-kliewi
- toqba (perforazzjoni) fl-istonku jew fl-intestini
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb li tista' twassal għal qtugħ ta' nifs, deni, palpitazzjonijiet u wgiġi f'sidrek

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħżeen Spexotras

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina 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.

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

Qabel ir-rikostituzzjoni: Aħżeen fi friġġ (2°C – 8°C).

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar 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'fihi Spexotras

- Is-sustanza attiva hi trametinib. Flixkin wieħed 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 seszjoni 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 togħma ta' frawli.

Kif jidher Spexotras u l-kontenut tal-pakkett

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

Spexotras jiġi fi flixkun tal-ħgieg lewn l-ambra ta' 180 ml b'tapp bil-kamin biex ma jinfetahx mit-tfal, li fi 12 g trab. Kull kaxxa fiha flixkun wieħed, adattur wieħed għall-flixkun u siringa orali li tal-20 ml li terġa' tintuża mmarkata b'kejli jiżidied kull 0.5 ml.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

Sandoz S.R.L.
Str. Livenzeni nr.7A
540472 Targu Mures
Ir-Rumanija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Kύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

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

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

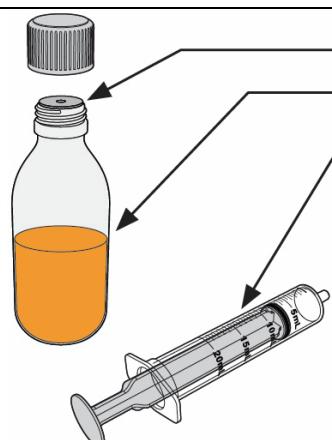
1. Aħsel idejk u xxuttahom.
2. Iċċekkja d-data ta' meta jiskadi l-prodott mediciinali misjuba fuq il-flixkun.
3. Tektek mal-flixkun sabiex jinqala' kull trab miġmugħi.
4. Neħhi t-tapp u žid 90 ml ilma ddistillat jew ippurifikat mat-trab fil-flixkun.
5. Erġa' agħmel it-tapp u oqghod dawwar il-flixkun 'il fuq u 'l isfel ripetutament għal 5 minuti, sakemm jinhall kollox. Tista' wkoll thawdu bil-mod.
6. Ifred l-adattur tal-flixkun minn mas-siringa orali. Aqla' t-tapp tal-flixkun u daħħal l-adattur tal-flixkun fl-ġħonq tal-flixkun. Agħfsu bis-saħha sakemm l-adattur tal-flixkun jiddaħħal kollu. L-adattur tal-flixkun għandu jkun għal kollox ċatt max-xifer tal-ġħonq tal-flixkun.
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-UŽU

Itlob lill-professjonist tal-kura tas-sahha jew lill-ispiżjar juruk kif tuża Spexotras b'mod tajjeb. Dejjem trid tuża Spexotras eżatt kif jghidulek tagħmel il-professjonist tal-kura tas-sahha jew l-ispiżjar tiegħek.

Jekk ikollok xi mistoqsija dwar kif tuża Spexotras, kellem lill-professjonist tal-kura tas-sahha jew l-ispiżjar tiegħek.

SEZZJONI A KIF GHANDU JINGHATA B'SIRINGA ORALI

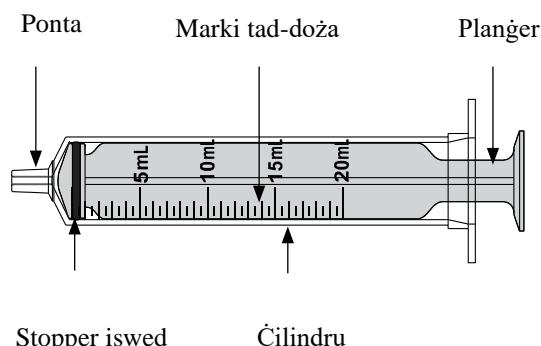


- Biex tkun tita' tagħti Spexotras, se jkollok bżonn:
- Adattur tal-flixkun (digà mdaħħal fl-ghonq tal-flixkun)
- Soluzzjoni fil-flixkun
- Siringa orali

F'każ li taqagħlel is-soluzzjoni ta' Spexotras jew tmissha mal-gilda jew mal-ghajnejn, 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:

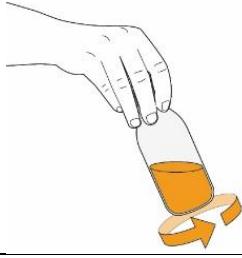
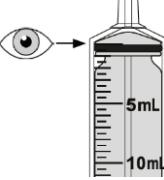
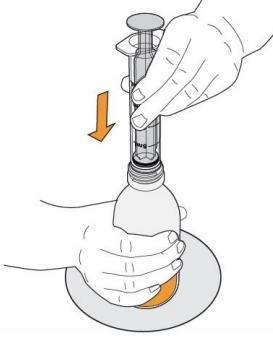


1

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

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

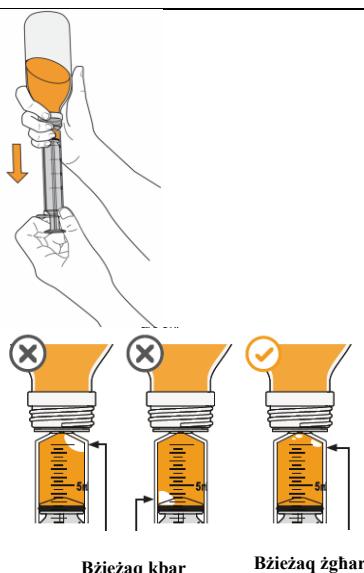
Nota: Id-data ta' skadenza stampata fuq in-naħha tal-lemin tat-tikketta tal-flixkun **MA** tapplikax għas-soluzzjoni. Id-data ta' skadenza stampata tapplika biss għat-trab qabel ir-rikostituzzjoni fis-soluzzjoni mill-ispiżjar tiegħek.

<p>2</p> <p>Dawwar ripetutament il-flixkun bil-mod għal 30 sekonda biex thawwad it-tahlita.</p> <p>Jekk tidher xi ragħwa, ħalli l-flixkun joqgħod sakemm ir-ragħwa titlaq.</p>	
<p>3</p> <p>Nehħhi t-tapp billi tagħfsu 'l isfel u ddawru kontra idek.</p>	
<p>4</p> <p>Ara li hemm l-adattur tal-flixkun imdaħħal digħà fl-ġħonq tal-flixkun.</p> <p>Jekk le, kellem lill-ispiżjar tiegħek.</p>	
<p>5</p> <p>Imbotta l-planger 'i isfel għal ġos-siringa orali sakemm jibqa' jagħtik biex tneħħi l-arja kollha miġmugħa fuq ġewwa.</p>	
<p>6</p> <p>Poġgi l-flixkun fuq wiċċi catt u żommu wieqaf.</p> <p>Dahħħal il-ponta tas-siringa orali fil-fetha tal-adattur tal-flixkun.</p> <p>Kun cert li s-siringa orali qiegħda mwaħħla sew.</p> <p>IMPORTANTI: Minħabba l-pressjoni tal-arja, il-planger jaf jiċċaqlaq waħdu inti u tkejjel id-doża tiegħek waqt Pass 7. Żomm il-planger ħalli ma jkunx jista' jiċċaqlaq.</p>	

7

Bil-mod dawwar il-flixkun rasu 'l ifsel u iġbed il-planger sa ma tiġbed l-ammont li teħtieġ. Bil-ponta thares 'il fuq, il-parti ta' **fuq** tal-istopper iswed trid tkun bi dritt mad-doża preskritta.

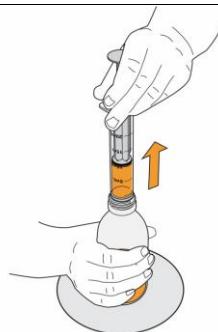
Jekk jidhru xi bžiežaq kbar tal-arja fis-siringa, kif qed jidher fl-istampi, erga' mbotta l-mediċina lura fil-flixkun u erġa' iġbed id-doża mill-ġdid. Ibqa' agħmel hekk sakemm ma jkun hemm aktar bžiežaq kbar tal-arja jidhru. Li jkun hemm bžiežaq żgħar tal-arja mhux problema.



Bžiežaq kbar Bžiežaq żgħar

8

Ibqa' żomm il-planger f'postu, dawwar il-flixkun lura u poġġihi fuq wiċċ ċatt. Aqla' s-siringa orali minn mal-flixkun billi toħroġha bil-mod.

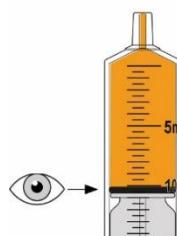


9

Erga' cċekkja li l-parti ta' **fuq** tal-istopper l-iswed qed jimmarka d-doża preskritta tiegħek. Jekk le, erga' imxi mal-Passi 6 sa 8.

Jekk se jingħata permezz ta' siringa orali, ghaddi għal Pass 10.

Jekk se jingħata permezz ta' tubu tal-alimentazzjoni, ghaddi għal "SEZZJONI B".



10

Qiegħed it-tarf tas-siringa orali fil-ħalq bil-ponta tmiss ma' fuq ġewwa ta' wieħed mill-haddejn.

Aghfas il-planger bil-mod sa ifsel nett biex tingħata d-doża sħiħa.

TWISSIJA: Jekk tagħti Spexotras direttament fil-gerżuma jew timbotta l-planger wisq malajr tista' twassal biex dak li jkun jifga'.



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

SEZZJONI B GHOTI TAL-MEDIĆINA PERMEZZ TA' TUBU TAL-ALIMENTAZZJONI	
	<p>Jekk jogħġbok imxi ma' din it-taqṣima biss jekk se tagħti Spexotras permezz ta' tubu tal-alimentazzjoni.</p> <p>Biex tkun tista' tagħti l-prodott minn tubu tal-alimentazzjoni, aqra t-tagħrif li ġej u wara għaddi għal Pass 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Is-soluzzjoni hi tajba biex tingħata minn tubu tal-alimentazzjoni. • Uža tubu tal-alimentazzjoni Nasogastriku (NG) jew Gastriku (G) b'daqs minimu 4 qies Franciż. • Dejjem trid tuża s-siringa orali ta' 20 ml ipprovduta f'dan il-pakkett meta tiġi biex tagħti Spexotras. • Jaf ikolllok bżonn adattur ENFIT (mhux inkluż fil-kaxxa) biex tqabba is-siringa orali ta' 20 ml tat-tubu tal-alimentazzjoni.
<p>1</p> <p>Laħlaħ minnufih it-tubu tal-alimentazzjoni skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur qabel ma tagħti Spexotras.</p>	
<p>2</p> <p>Imxi ma' Passi 1-9 f' “SEZZJONI A”, u mbagħad għaddi għal Pass 3 f'din it-taqṣima.</p>	

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 iddaħħal is-soluzzjoni fit-tubu tal-alimentazzjoni.

5

Iċċekkja li ma fadal ebda Spexotras fis-siringa orali. Jekk jibqa' xi parti mis-soluzzjoni fis-siringa orali, agħtiha.

6

Erġa' laħlaħ 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' oggetti oħrajn fil-kċina, dejjem għandek tnaddaf is-siringa orali għaliha u mhux mal-ogġetti l-oħrajn fil-kċina.

Biex tnaddaf is-siringa orali:

1. Imla tazza b'ilma fietel, bis-sapun.
2. Poggi s-siringa orali fit-tazza bl-ilma fietel bis-sapun.
3. Erġa iġbed l-ilma fis-siringa orali u battlu għal 4 sa 5 darbiet.
4. Oħroġ il-planġer minn ġoċ-ċilindru tas-siringa.
5. Laħlaħ il-ħġieġ, il-planġer u c-ċilindru taħt ilma fietel mill-vit.
6. Halli l-planġer u c-ċilindru joqtru fuq wiċċ ċatt sa ma jinx fu qabel terġa' tużahom.

KIF TNADDAF JEKK TWAAQQA' XI SOLUZZJONI

Jekk Spexotras imiss mal-ġilda tiegħek, aħsel sew fejn intemss bis-sapun u l-ilma. Jekk Spexotras jidhollo f'għajnejk, laħlaq għajnejk bl-ilma.

Imxi ma' dawn il-passi f'każ li twaqqqa' xi soluzzjoni ta' Spexotras:

1. Ilbes ingwanti tal-plastik.
2. Igħor it-taħlita għal kollox billi tuża materjal li jixrob, bħalma huma srievet tal-karta.
3. Poggi l-materjal li jixrob f'borża tal-plastik issiġillata.
4. Imsaħ l-uċuħ kollha esposti għas-soluzzjoni b'wipre bl-alkohol.
5. Poggi l-ingwanti u l-wipes fl-istess borża tal-plastik u ssiġillaha.
6. Dejjem staqsi lill-ispiżjar dwar kif tarimi l-boroż tal-plastik.
7. Aħsel idejk sew bis-sapun u l-ilma.

HAŽNA

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

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

Aħżeen f'temperatura taħt il-25°C. **Tiffriżax** il-flixkun.

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