

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Spexotras 0,05 mg/ml pó para solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco contém dimetilsulfóxido de trametinib equivalente a 4,7 mg de trametinib.

Cada ml de solução reconstituída contém 0,05 mg de trametinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de solução reconstituída contém 100 mg de sulfobutil-betadex sódico, 0,8 mg de p-hidroxibenzoato de metilo e 1,98 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução oral.

Pó branco ou quase branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Glioma de baixo grau

Spexotras em associação com dabrafenib é indicado para o tratamento de doentes pediátricos com 1 ano de idade ou mais com glioma de baixo grau (GBG) com uma mutação BRAF V600E que exige terapêutica sistémica.

Glioma de alto grau

Spexotras em combinação com dabrafenib é indicado para o tratamento de doentes pediátricos com 1 ano de idade ou mais com glioma de alto grau (GAG) com uma mutação BRAF V600E que tenham recebido pelo menos um tratamento com radiação e/ou quimioterapia previamente.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Spexotras deve ser iniciado e supervisionado por um médico qualificado com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Antes de tomar Spexotras, os doentes têm de ter confirmação da mutação BRAF V600E avaliada por um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE, com a finalidade correspondente. Se não estiver disponível um DIV com marcação CE, a confirmação da mutação BRAF-V600E deve ser avaliada por um teste validado alternativo.

Spexotras é utilizado em associação com dabrafenib comprimidos dispersíveis. Consultar o resumo das características do medicamento (RCM) para a posologia de dabrafenib comprimidos dispersíveis.

Posologia

A dose de Spexotras, recomendada uma vez por dia, é determinada por peso corporal (Tabela 1).

Tabela 1 Regime de dose por peso corporal

Peso corporal*	Dose recomendada	
	Volume da solução oral (ml) uma vez por dia	mg correspondentes de trametinib
8 kg	6 ml	0,30 mg
9 a 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12 a 13 kg	9 ml	0,45 mg
14 a 17 kg	11 ml	0,55 mg
18 a 21 kg	14 ml	0,70 mg
22 a 25 kg	17 ml	0,85 mg
26 a 29 kg	18 ml	0,90 mg
30 a 33 kg	20 ml	1 mg
34 a 37 kg	23 ml	1,15 mg
38 a 41 kg	25 ml	1,25 mg
42 a 45 kg	28 ml	1,40 mg
46 a 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥51 kg	40 ml	2 mg

*Arredondar o peso corporal para o kg mais próximo, se necessário.

A dose recomendada para doentes com um peso corporal inferior a 8 kg não foi estabelecida.

Consulte o RCM de dabrafenib comprimidos dispersíveis, “Posologia” e “Modo de administração”, para instruções de dose no tratamento com dabrafenib quando utilizado em associação com Spexotras.

Duração do tratamento

O tratamento com Spexotras deve manter-se até progressão da doença ou até desenvolvimento de toxicidade inaceitável. Existem dados limitados em doentes com glioma com mais de 18 anos de idade, pelo que a continuidade do tratamento na idade adulta deve basear-se nos benefícios e riscos para cada doente conforme avaliação do médico.

Doses omitidas ou em atraso

Se se omitir uma dose de Spexotras, esta só deve ser tomada se faltar mais do que 12 horas até à próxima dose planeada. Se ocorrerem vômitos após tomar Spexotras, não deve ser administrada uma dose adicional e a próxima dose deve ser tomada na próxima hora planeada.

Modificação de dose

A gestão de reações adversas pode requerer redução da dose, interrupção do tratamento ou descontinuação do tratamento (ver Tabelas 2 e 3).

Se ocorrerem toxicidades relacionadas com o tratamento, a dose de ambos trametinib e dabrafenib deve ser simultaneamente reduzida, interrompida ou descontinuada. As exceções em que alterações de dose são necessárias apenas num dos dois tratamentos encontram-se detalhadas abaixo para uveíte, neoplasias não cutâneas positivas para mutação RAS (principalmente relacionadas com dabrafenib), redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), oclusão da veia da retina (OVR), descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEPR) e doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite (principalmente relacionadas com trametinib).

Não são recomendadas modificações ou interrupções da dose para reações adversas de neoplasias cutâneas (ver o RCM de dabrafenib comprimidos dispersíveis para mais detalhes).

Tabela 2 Esquema de modificação de dose com base no grau de quaisquer reações adversas (excluindo pirexia)

Grade (CTCAE)*	Modificações de dose de trametinib recomendadas
Grau 1 ou Grau 2 (Tolerável)	Continuar o tratamento e monitorizar como clinicamente indicado.
Grau 2 (Intolerável) ou Grau 3	Interromper o tratamento até toxicidade de Grau 0 a 1 e reduzir um nível de dose quando retomar a terapêutica. Consultar a Tabela 3 para orientações de nível de dose.
Grau 4	Descontinuar permanentemente, ou interromper o tratamento até Grau 0 a 1 e reduzir um nível de dose quando retomar a terapêutica. Consultar a Tabela 3 para orientações de nível de dose.
* A intensidade das reações adversas clínicas é classificada pelos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE)	

As reduções de dose recomendadas para aproximadamente 75% da dose recomendada (primeiro nível de redução de dose) e aproximadamente 50% da dose recomendada (segundo nível de redução de dose) estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 Recomendação de redução de níveis de dose para reações adversas

Peso corporal	Dose recomendada	Dose reduzida	
	ml de solução (mg de trametinib) (uma vez por dia)	Dose após o primeiro nível de redução (uma vez por dia)	Dose após o segundo nível de redução (uma vez por dia)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9 a 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12 a 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14 a 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18 a 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22 a 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26 a 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30 a 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34 a 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38 a 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42 a 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46 a 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Não são recomendados ajustes de dose de Spexotras abaixo de 50% da dose recomendada.			

Quando as reações adversas de um indivíduo estão sob controlo efetivo, pode considerar-se o reescalamento da dose seguindo os mesmos passos posológicos da redução do nível de dose. A dose de trametinib não deve exceder a dose recomendada indicada na Tabela 1.

Modificações de dose para reações adversas selecionadas

Pirexia

Se a temperatura de um doente for $\geq 38^{\circ}\text{C}$, a terapêutica com trametinib e dabrafenib deve ser interrompida. Em caso de recorrência, a terapêutica pode ser também interrompida ao primeiro sintoma de pirexia. Deve ser iniciado tratamento com antipiréticos como ibuprofeno ou acetaminofeno/paracetamol. Deve ser considerada a utilização de corticosteroides orais em situações em que os antipiréticos não são suficientes. Os doentes devem ser avaliados para sinais e sintomas de infeção, e se necessário, tratados de acordo com a prática local (ver secção 4.4). A terapêutica deve ser reiniciada se o doente estiver livre de sintomas durante pelo menos, 24 horas quer (1) no mesmo nível de dose, ou (2) com redução de um nível de dose, caso a pirexia seja recorrente e/ou acompanhada de outros sintomas graves incluindo desidratação, hipotensão ou insuficiência renal.

Exceções às modificações de dose (onde apenas uma das duas terapêuticas reduz a dose) para reações adversas selecionadas

Redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)/Disfunção ventricular esquerda

O trametinib deve ser interrompido em doentes que têm uma diminuição absoluta assintomática de $>10\%$ na FEVE comparada com a avaliação inicial e a fração de ejeção é inferior ao limite inferior do normal (LIN) (ver secção 4.4). Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando tomado em associação com trametinib. Se a FEVE recuperar, o tratamento com trametinib pode ser reiniciado, mas a dose deve ser alterada para um nível de dose inferior com monitorização cuidadosa (ver secção 4.4).

O trametinib deve ser permanentemente descontinuado em doentes com disfunção ventricular esquerda de Grau 3 ou 4 ou se uma redução FEVE clinicamente significativa não recuperar dentro de 4 semanas (ver secção 4.4).

Oclusão de veia da retina (OVR) e descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEPR)

Se os doentes notificarem novas perturbações visuais como visão central diminuída, visão turva ou perda de visão em qualquer momento durante a terapêutica associada com trametinib e dabrafenib, recomenda-se uma avaliação oftalmológica imediata. Em doentes que são diagnosticados com OVR, o tratamento com trametinib deve ser descontinuado permanentemente. Se for diagnosticado DEPR, seguir o esquema de modificação de dose na Tabela 4 abaixo para trametinib (ver secção 4.4). Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando tomado em associação com trametinib em casos confirmados de OVR ou DEPR.

Tabela 4 Modificações da dose recomendadas para trametinib para DEPR

DEPR de Grau 1	Continuar o tratamento com avaliação da retina mensalmente até resolução. Se o DEPR piorar seguir as instruções abaixo e suspender trametinib até 3 semanas
DEPR de Grau 2 ou 3	Suspender trametinib até 3 semanas.
DEPR de Grau 2 ou 3 que melhora para Grau 0 ou 1 no espaço de 3 semanas	Retomar trametinib numa dose mais baixa (ver Tabela 3) ou descontinuar trametinib em doentes no nível de dose mais baixo.
DEPR de Grau 2 ou 3 que não melhora para pelo menos Grau 1 no espaço de 3 semanas	Descontinuar trametinib permanentemente.

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

Trametinib tem que ser suspenso em doentes com suspeita de DPI ou pneumonite, incluindo doentes que apresentem sintomas e sinais pulmonares novos ou progressivos incluindo tosse, dispneia, hipoxia, derrame pleural ou infiltrados, dependentes de exames complementares de diagnóstico clínicos. Trametinib tem que ser descontinuado permanentemente em doentes diagnosticados com DPI ou pneumonite relacionadas com o tratamento. Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando tomado em associação com trametinib nos casos de DPI ou pneumonite.

Uveíte

Não são necessárias alterações da dose na uveíte desde que terapêuticas locais eficazes consigam controlar a inflamação ocular. Se a uveíte não responder à terapêutica ocular local, deve interromper-se dabrafenib até resolução da inflamação ocular e depois deve reiniciar-se dabrafenib com redução de um nível de dose. Não é necessária alteração da dose de trametinib quando tomado em associação com dabrafenib (ver secção 4.4).

Neoplasias não cutâneas com mutação RAS

Os benefícios e riscos têm de ser considerados antes de continuar o tratamento com dabrafenib em doentes com uma neoplasia não cutânea com uma mutação RAS. Não é necessária alteração da dose de trametinib quando tomado em associação com dabrafenib (ver secção 4.4).

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro. Dados disponíveis de um estudo de farmacologia clínica, indicam um impacto limitado do compromisso hepático moderado a grave na exposição a trametinib (ver secção 5.2). O trametinib deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Não existem dados com trametinib em doentes com compromisso renal grave; desta forma, a potencial necessidade de ajuste de dose não pode ser determinada (ver secção 5.2). O trametinib deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso renal grave.

População pediátrica

A segurança e eficácia da terapêutica associada de trametinib e dabrafenib em crianças com menos de 1 ano de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Estudos em animais juvenis demonstraram efeitos de trametinib que não foram observados em animais adultos (ver secção 5.3). Dados sobre segurança a longo prazo em doentes pediátricos são atualmente limitados.

Modo de administração

Spexotras destina-se a via oral.

O pó de Spexotras deve ser reconstituído para a solução oral por um farmacêutico antes de ser dispensada ao doente. Recomenda-se que um profissional de saúde discuta com o doente ou cuidador como administrar a dose diária prescrita da solução oral antes da administração da primeira dose.

A exposição a Spexotras não é afetada pelos alimentos (ver secção 5.2). Spexotras deve ser tomado ao mesmo tempo que o comprimido dispersível de dabrafenib, cuja exposição é reduzida com alimentos. Spexotras deve, portanto, ser tomado sem alimentos, pelo menos uma hora antes ou duas horas depois de uma refeição (ver secção 5.2). A amamentação e/ou a fórmula para bebés podem ser dadas a pedido se um doente não tolerar a situação de jejum.

Recomenda-se que a dose de Spexotras seja tomada a uma hora semelhante todos os dias, utilizando a seringa oral reutilizável fornecida. A dose única diária de Spexotras deve ser tomada à mesma hora do dia com a dose da manhã ou com a dose da noite de dabrafenib.

Caso o doente não consiga engolir e tenha um tubo nasogástrico *in situ*, a solução oral de Spexotras pode ser administrada através do tubo.

Instruções para preparação são incluídas na secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Spexotras solução oral destina-se a ser utilizado em associação com dabrafenib comprimidos dispersíveis, uma vez que existem dados limitados de eficácia para o trametinib em monoterapia e para o dabrafenib em monoterapia no glioma positivo à mutação BRAF V600. O RCM de dabrafenib comprimidos dispersíveis tem de ser consultado antes de iniciar o tratamento. Para mais informações sobre advertências e precauções associadas ao tratamento com dabrafenib, consultar o RCM de dabrafenib comprimidos dispersíveis.

Testes de BRAF V600E

A eficácia e a segurança de trametinib em associação com dabrafenib não foram avaliadas em doentes cujo glioma testou negativo para a mutação BRAF V600E.

Novas neoplasias

Podem ocorrer novas neoplasias, cutâneas e não-cutâneas, quando trametinib é utilizado em associação com dabrafenib.

Neoplasias cutâneas

Foram observadas neoplasias cutâneas tais como carcinoma espinocelular cutâneo (CEC) incluindo queratoacantoma e novo melanoma primário em doentes adultos tratados com trametinib em associação com dabrafenib (ver secção 4.8). Recomenda-se a realização de uma avaliação dermatológica antes do início da terapêutica com trametinib e mensalmente durante o tratamento e até seis meses após o tratamento. A monitorização deve continuar até 6 meses após a descontinuação de trametinib ou até ao início de outra terapêutica antineoplásica.

Lesões cutâneas suspeitas devem ser avaliadas através de excisão dermatológica e não requerem modificação de tratamento. Os doentes devem ser instruídos no sentido de informar imediatamente o seu médico se desenvolverem novas lesões cutâneas.

Tumores malignos não-cutâneos

Com base no seu mecanismo de ação, dabrafenib pode aumentar o risco de neoplasias não cutâneas na presença de mutações RAS. Consultar o RCM de dabrafenib comprimidos dispersíveis (secção 4.4). Não é necessária alteração da dose de trametinib em neoplasias positivas para a mutação RAS quando tomado em associação com dabrafenib.

Hemorragias

Foram notificados acontecimentos hemorrágicos em doentes adultos e pediátricos a tomar trametinib em associação com dabrafenib (ver secção 4.8). Ocorreram acontecimentos graves hemorrágicos e hemorragias fatais em doentes adultos a tomar trametinib em associação com dabrafenib. O potencial destes acontecimentos em doentes com contagens de plaquetas baixas ($<75\,000/\text{mm}^3$) não foi estabelecido dado que estes doentes foram excluídos dos estudos clínicos. O risco de hemorragia pode estar aumentado com a utilização concomitante de terapêutica anticoagulante ou antiplaquetária. Se ocorrer hemorragia, os doentes devem ser tratados conforme clinicamente indicado.

Redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)/Disfunção ventricular esquerda

Tem sido notificado que o trametinib em associação com dabrafenib diminui a FEVE em ambos os doentes, adultos e pediátricos (ver secção 4.8). Em estudos clínicos em doentes pediátricos, a mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de redução da FEVE foi de aproximadamente um mês. Em estudos clínicos em doentes adultos, a mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e diminuição da FEVE foi entre 2 a 5 meses.

O trametinib deve ser administrado com precaução em doentes com função ventricular esquerda comprometida. Os doentes com disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca de Classe II, III ou IV da *New York Heart Association*, síndrome coronária aguda nos últimos 6 meses, arritmias não controladas clinicamente significativas, e hipertensão não controlada foram excluídos dos estudos clínicos; como tal, a segurança da utilização nesta população é desconhecida. A FEVE deve ser avaliada em todos os doentes antes do início do tratamento com trametinib, um mês após o início da terapêutica, e depois aproximadamente com intervalos de 3 meses durante o tratamento (ver secção 4.2 relativamente a modificação da dose).

Em doentes a receber trametinib em associação com dabrafenib, houve notificações ocasionais de disfunção ventricular esquerda aguda grave devida a miocardite. Observou-se recuperação total após interrupção do tratamento. Os médicos devem estar atentos à possibilidade de miocardite em doentes que desenvolvam agravamento ou novos sinais e sintomas cardíacos.

Pirexia

Foi notificada febre em estudos clínicos pediátricos e em adultos com trametinib (ver secção 4.8). A incidência e a gravidade da pirexia estão aumentadas com a terapêutica em associação (ver secção 4.4 do RCM de dabrafenib comprimidos dispersíveis). Em doentes a receber trametinib em associação com dabrafenib, a pirexia pode ser acompanhada por calafrios graves, desidratação e hipotensão que em alguns casos podem levar a insuficiência renal aguda. Em doentes pediátricos que receberam trametinib em associação com dabrafenib, a mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de pirexia foi 1,5 meses.

A terapêutica com trametinib e dabrafenib deve ser interrompida se a temperatura do doente for $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (ver secção 5.1). Em caso de recorrência, a terapêutica também pode ser interrompida ao primeiro sintoma de pirexia. Deve ser iniciado tratamento com antipiréticos, como ibuprofeno ou acetaminofeno/paracetamol. Deve ser considerada a utilização de corticosteroides orais nas situações em que os antipiréticos não são suficientes. Os doentes devem ser avaliados para sinais e sintomas de infeção. A terapêutica pode ser reiniciada logo que a febre normalize. Se a febre estiver associada a outros sinais ou sintomas graves, a terapêutica deve ser reiniciada com uma dose reduzida logo que a febre normalize e conforme clinicamente apropriado (ver secção 4.2).

Alterações na pressão arterial

Foram notificadas hipertensão e hipotensão em doentes em estudos clínicos com trametinib em associação com dabrafenib (ver secção 4.8). A pressão arterial deve ser medida no início e monitorizada durante o tratamento, com controlo da hipertensão através de terapêutica padrão, conforme adequado.

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

Num estudo de Fase III em doentes adultos, 2,4 % (5/211) dos doentes tratados com trametinib em monoterapia desenvolveram DPI ou pneumonite; todos os cinco doentes necessitaram de hospitalização. O tempo mediano até ao início da primeira apresentação de DPI ou pneumonite foi de 160 dias (intervalo: 60 a 172 dias). Em dois estudos em doentes adultos tratados com trametinib em associação com dabrafenib, 1% dos doentes desenvolveram pneumonite ou DPI (ver secção 4.8).

O trametinib deve ser suspenso em doentes com suspeita de DPI ou pneumonite, incluindo doentes que apresentem sintomas pulmonares novos ou progressivos e sinais incluindo tosse, dispneia, hipoxia, derrame pleural, ou infiltrados, dependente de exames complementares de diagnóstico clínicos. O trametinib deve ser permanentemente descontinuado em doentes diagnosticados com DPI ou pneumonite relacionadas com o tratamento (ver secções 4.2). A terapêutica com dabrafenib pode ser continuado na mesma dose.

Insuficiência visual

Podem ocorrer distúrbios associados com perturbações visuais, incluindo DEPR e OVR, com trametinib, nalguns casos com um tempo até início de vários meses. Sintomas como visão turva, diminuição da acuidade visual e outros fenómenos visuais foram notificados em estudos clínicos em adultos com trametinib. Em estudos clínicos, foi notificada uveíte e iridociclite em doentes adultos e pediátricos tratados com trametinib em associação com dabrafenib.

Trametinib não é recomendado em doentes com antecedentes de OVR. A segurança de trametinib em indivíduos com fatores de predisposição para OVR, incluindo glaucoma não controlado ou hipertensão ocular, hipertensão não controlada, diabetes mellitus não controlada, ou antecedentes de síndromes de hiperviscosidade ou hipercoagulabilidade, não foi estabelecida.

Se os doentes notificarem novas perturbações visuais, como visão central diminuída, visão turva ou perda de visão em qualquer momento durante a terapêutica com trametinib, recomenda-se uma avaliação oftalmológica imediata. Se for diagnosticado DEPR, deve ser seguido o esquema de modificação de dose na Tabela 4 (ver secção 4.2); se for diagnosticada uveíte por favor consultar o RCM de dabrafenib comprimidos dispersíveis (secção 4.4). Em doentes que são diagnosticados com OVR, o tratamento com trametinib deve ser descontinuado permanentemente.

Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando tomado em associação com trametinib após diagnóstico de OVR ou DEPR. Não é necessária alteração da dose de trametinib quando tomado em associação com dabrafenib após diagnóstico de uveíte.

Erupção cutânea

Foi observada erupção cutânea em 49% dos doentes pediátricos em estudos clínicos de trametinib em associação com dabrafenib (ver secção 4.8). A maioria destes casos foram de Grau 1 ou 2 e não necessitaram de quaisquer interrupções da dose ou reduções da dose.

Reações adversas cutâneas graves

Durante o tratamento com trametinib/dabrafenib em terapêutica de associação em doentes adultos, foram notificados casos de reações adversas cutâneas graves (RACG), incluindo síndrome Stevens-Johnson, e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS - *Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais. Antes de iniciar o tratamento, os doentes devem ser aconselhados sobre sinais e sintomas e monitorizados de perto em relação a reações cutâneas. Se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de RACG, dabrafenib e trametinib devem ser retirados.

Rabdomiólise

Foi notificada rabdomiólise em doentes adultos a tomar trametinib. Nalguns casos os doentes conseguiram continuar trametinib. Em casos mais graves foi necessária hospitalização, interrupção ou descontinuação permanente do tratamento. Os sinais e sintomas de rabdomiólise devem implicar uma avaliação clínica apropriada e tratamento conforme indicado.

Pancreatite

Foi notificada pancreatite em doentes adultos e pediátricos tratados com trametinib em associação com dabrafenib nos estudos clínicos (ver secção 4.8). Deve investigar-se imediatamente dor abdominal inexplicável para incluir medições da amilase e lipase séricas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando reiniciam tratamento após um episódio de pancreatite.

Insuficiência renal

Foi identificada insuficiência renal em $\leq 1\%$ dos doentes adultos tratados com trametinib em associação com dabrafenib. Os casos observados em doentes adultos foram geralmente associados com pirexia e desidratação e responderam bem à interrupção da dose e às medidas gerais de suporte. Foi também notificada nefrite granulomatosa em doentes adultos. Os doentes devem ser monitorizados regularmente para creatinina sérica durante a terapêutica. Se a creatinina aumentar, o tratamento pode ter de ser interrompido conforme clinicamente apropriado. Trametinib não foi estudado em doentes com insuficiência renal (definida como creatinina $>1,5 \times$ LSN) pelo que deve ser utilizado com precaução nesta situação (ver secção 5.2).

Acontecimentos hepáticos

Foram notificadas reações adversas hepáticas em doentes adultos e pediátricos em estudos clínicos com trametinib em associação com dabrafenib (ver secção 4.8). Recomenda-se a monitorização da função hepática em doentes a cada quatro semanas durante 6 meses após o início do tratamento. A monitorização hepática pode ser continuada daí em diante como clinicamente indicado.

Compromisso hepático

Uma vez que as excreções hepática e biliar são as principais vias de eliminação de trametinib, a administração de trametinib deve ser efetuada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secções 4.2 e 5.2).

Trombose venosa profunda/Embolia pulmonar

Pode ocorrer embolia pulmonar ou trombose venosa profunda. Se os doentes desenvolverem sintomas de embolia pulmonar ou trombose venosa profunda tais como falta de ar, dor no peito ou edema do braço ou da perna, devem procurar assistência médica imediatamente. Em caso de embolia pulmonar com risco de vida descontinuar permanentemente o tratamento.

Doenças gastrointestinais

Foi notificada colite e enterocolite em doentes pediátricos tratados com trametinib em associação com dabrafenib (ver secção 4.8). Foi notificada colite e perfuração gastrointestinal, incluindo com desfecho fatal, em doentes adultos. Trametinib deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco de perfuração gastrointestinal, incluindo antecedentes de diverticulite, metástases do trato gastrointestinal e uso concomitante de medicamentos com risco reconhecido de perfuração gastrointestinal.

Sarcoidose

Foram notificados casos de sarcoidose em doentes adultos tratados com trametinib em associação com dabrafenib, envolvendo maioritariamente a pele, pulmões, olhos e gânglios linfáticos. Na maioria dos casos, o tratamento com trametinib e dabrafenib foi mantido. Em caso de diagnóstico de sarcoidose, deve considerar-se um tratamento adequado.

Mulheres com potencial para engravidar/Fertilidade masculina

Antes de iniciar o tratamento em mulheres com potencial para engravidar, deve ser fornecido aconselhamento adequado sobre métodos contraceptivos eficazes. Mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos de contraceção eficazes durante o tratamento e durante 16 semanas após a última dose de Spexotras. Doentes do sexo masculino a tomar trametinib em associação com dabrafenib devem ser informados sobre o potencial risco de comprometimento da espermatogénese, que pode ser irreversível (ver secção 4.6).

Linfohistiocitose hemofagocítica

Na experiência pós-comercialização, foi observada linfohistiocitose hemofagocítica (LHH) em doentes adultos tratados com trametinib em associação com dabrafenib. Devem ser tomadas precauções quando trametinib é administrado em associação com dabrafenib. Se LHH for confirmada, a administração de trametinib e dabrafenib deve ser descontinuada e o tratamento para a LHH deve ser iniciado.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

A ocorrência de SLT, que pode ser fatal, tem sido associada à utilização de trametinib em combinação com dabrafenib (ver secção 4.8). Os fatores de risco para a SLT incluem carga tumoral elevada, insuficiência renal crónica pré-existente, oligúria, desidratação, hipotensão e urina ácida. Os doentes com fatores de risco para a SLT devem ser cuidadosamente monitorizados e deve ser considerada a hidratação profilática. A SLT deve ser tratada imediatamente, conforme clinicamente indicado.

Excipientes

Sulfobutil-beta-dex sódico

Spexotras solução oral contém a ciclodextrina sulfobutil-beta-dex sódico (100 mg/ml). Ciclodextrinas (CD) são excipientes que podem influenciar as propriedades da substância ativa e de outros medicamentos. Em estudos pré-clínicos em animais aos quais foram administradas CD por via intravenosa, existiram observações de toxicidade renal e ototoxicidade. Os aspetos de segurança das CD foram considerados durante o desenvolvimento e avaliação de segurança do medicamento. Existem dados limitados de segurança sobre os efeitos das CD em crianças com idade <2 anos.

p-Hidroxibenzoato de metilo

Este medicamento contém p-hidroxibenzoato de metilo, que pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Sódio

Este medicamento contém 1,98 mg de sódio por ml de Spexotras solução oral, equivalente a 4% da ingestão diária máxima de sódio de 2 g recomendada pela OMS para um adulto na dose máxima diária de trametinib de 2 mg (40 ml).

Potássio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose máxima diária, ou seja é praticamente “isento de potássio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Efeitos de outros medicamentos no trametinib

Uma vez que o trametinib é metabolizado predominantemente através de deacetilação mediada pelas enzimas hidrolíticas (p. ex. carboxil-esterases), é pouco provável que a sua farmacocinética seja afetada por outros agentes através de interações metabólicas (ver secção 5.2). As interações fármaco-fármaco através destas enzimas hidrolíticas não podem ser excluídas e podem influenciar a exposição ao trametinib.

Trametinib é um substrato do transportador de efluxo gp-P *in vitro*. Dado que não se pode excluir que a inibição potente da gp-P hepática pode resultar no aumento dos níveis de trametinib, deve ter-se precaução quando trametinib é coadministrado com medicamentos que são inibidores potentes da gp-P (e.g. verapamilo, ciclosporina, ritonavir, quinidina, itraconazol).

Efeitos de trametinib noutros medicamentos

Com base em dados *in vitro* e *in vivo*, é pouco provável que o trametinib afete de forma significativa a farmacocinética de outros medicamentos através da interação com as enzimas CYP ou transportadores (ver secção 5.2). O trametinib pode resultar numa inibição transitória dos substratos BCRP (por ex. pitavastatina) no intestino, que pode ser minimizado com doses escalonadas (com intervalos de 2 horas) destes agentes e trametinib.

Com base em dados clínicos, não se espera perda de eficácia dos contraceptivos hormonais quando coadministrados com trametinib em monoterapia (ver secção 5.2). Contudo, a utilização com dabrafenib pode tornar os contraceptivos hormonais menos eficazes.

Efeito do excipiente sulfobutil-betadex sódico noutros medicamentos orais com baixa biodisponibilidade e índice terapêutico estreito

A solução oral de trametinib contém 100 mg/ml de sulfobutil-betadex sódico que pode potencialmente afetar a solubilidade e biodisponibilidade de outros medicamentos orais. Deve ter-se precaução quando a solução oral de trametinib é administrada com outros medicamentos orais que tenham baixa biodisponibilidade e índice terapêutico estreito (ex. imipramina, desipramina).

Consultar as orientações para interações medicamentosas de dabrafenib nas secções 4.4 e 4.5 do RCM de dabrafenib comprimidos dispersíveis.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante a terapêutica com trametinib e durante 16 semanas após parar o tratamento.

A utilização com dabrafenib pode diminuir a eficácia dos contraceptivos hormonais orais ou sistémicos de qualquer tipo e deve utilizar-se um método de contraceção alternativo, como o método barreira, eficaz durante a terapêutica combinada de trametinib/dabrafenib. Consultar o RCM de dabrafenib comprimidos dispersíveis para mais informações.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de trametinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Trametinib não deve ser administrado a mulheres grávidas a não ser que o potencial benefício para a mãe seja superior ao possível risco para o feto. Caso trametinib seja utilizado durante a gravidez, ou se a doente ficar grávida enquanto está a tomar trametinib, a doente deve ser informada do potencial risco para o feto.

Amamentação

Não se sabe se o trametinib é excretado no leite humano. Não se pode excluir o risco para o lactente. Trametinib não deve ser administrado a mães a amamentar. Deve ser tomada uma decisão sobre a suspensão da amamentação ou a suspensão de trametinib, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados em humanos de trametinib. Em animais, não foram realizados estudos de fertilidade, mas foram observados efeitos nos órgãos reprodutores femininos (ver secção 5.3). O trametinib pode comprometer a fertilidade em humanos.

Homens a tomar trametinib em associação com dabrafenib

Foram observados efeitos na espermatogénese em animais aos quais foi dado dabrafenib. Os doentes do sexo masculino a tomar trametinib em associação com dabrafenib devem ser informados do potencial risco de afeção da espermatogénese, que pode ser irreversível. Consulte o RCM de dabrafenib comprimidos dispersíveis para mais informações.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de trametinib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Deve ter-se em consideração o estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de trametinib quando se avalia a capacidade do doente para realizar tarefas que necessitam de julgamento, capacidades motoras ou cognitivas. Deve alertar-se os doentes para o potencial para fadiga, tonturas ou problemas oculares que podem afetar estas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos estudos clínicos em doentes pediátricos tratados com trametinib em associação com dabrafenib, as reações adversas mais frequentes (notificadas numa frequência $\geq 20\%$) foram: pirexia (70%), erupção cutânea (49%), cefaleia (47%), vômitos (40%), fadiga (36%), pele seca (35%), diarreia (34%), hemorragia (34%), náuseas (29%), dermatite acneiforme (29%), dor abdominal (28%), neutropenia (26%), tosse (24%) e transaminases aumentadas (22%). As reações adversas graves (Grau 3/4) mais frequentemente notificadas foram: neutropenia (15%), pirexia (11%), aumento das transaminases (6%) e aumento de peso (5%). Os dados a longo prazo sobre crescimento e maturação do esqueleto em doentes pediátricos são atualmente limitados (ver secção 5.3).

O perfil de segurança em doentes pediátricos foi amplamente consistente com o perfil de segurança previamente estabelecido em doentes adultos. Até à data, as seguintes reações adversas adicionais só foram notificadas em doentes adultos tratados com trametinib comprimidos e dabrafenib cápsulas: carcinoma espinocelular cutâneo, queratose seborreica, neuropatia periférica (incluindo neuropatia sensorial e motora), linfedema, boca seca, queratose actínica, insuficiência renal (frequentes), melanoma, fibroma mole, sarcoidose, coriorretinopatia, pneumonite, falência renal aguda, nefrite, insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, doença intersticial pulmonar, rabdomiólise (pouco frequentes), perfuração gastrointestinal, linfocitose hemofagocítica (raros), síndrome de lise tumoral, miocardite, síndrome de Stevens-Johnson, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos reações cutâneas associadas a tatuagens (frequência desconhecida).

Lista em tabela das reações adversas

A segurança de trametinib em associação com dabrafenib foi avaliada num conjunto de segurança agrupado de 171 doentes pediátricos em dois estudos em doentes com tumores avançados sólidos positivos para mutação BRAF V600. Quatro (2,3%) doentes tinham 1 a <2 anos de idade, 39 (22,8%) doentes tinham 2 a <6 anos de idade, 54 (31,6%) doentes tinham 6 a <12 anos de idade e 74 (43,3%) doentes tinham 12 a <18 anos de idade no momento da inclusão. A duração média do tratamento foi de 2,3 anos.

As reações adversas (Tabela 5) encontram-se listadas abaixo pelo sistema de classes de órgãos MedDRA e classificadas por frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5 Reações adversas com trametinib em associação com dabrafenib

Infeções e infestações	
Paroníquia	Paroníquia, nasofaringite* ¹
Frequentes	Infeção do trato urinário, celulite
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	
Muito frequentes	Papiloma cutâneo
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	Neutropenia* ² , anemia, leucopenia*
Frequentes	Trombocitopenia*
Doenças do sistema imunitário	
Frequentes	Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Desidratação, diminuição do apetite
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Cefaleia, tonturas* ³
Afeções oculares	
Frequentes	Visão turva, deficiência visual, uveíte* ⁴
Pouco frequentes	Descolamento da retina, edema periorbital
Cardiopatias	
Frequentes	Diminuição da fração de ejeção, bradicardia*
Pouco frequentes	Bloqueio atrioventricular ⁵
Vasculopatias	
Muito frequentes	Hemorragia* ⁶
Frequentes	Hipertensão, hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	Tosse*
Frequentes	Dispneia
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Dor abdominal*, obstipação, diarreia, náusea, vômitos
Frequentes	Pancreatite, estomatite
Pouco frequentes	Colite*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Dermatite acneiforme* ⁷ , pele seca* ⁸ , prurido, erupção cutânea* ⁹ , eritema
Frequentes	Dermatite exfoliativa generalizada* ¹⁰ , alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, foliculite, lesão cutânea, paniculite, hiperqueratose, fotossensibilidade* ¹¹
Pouco frequentes	Dermatose neutrofílica febril aguda, fissuras cutâneas, suores noturnos, hiperhidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	Artralgia, dor nas extremidades
Frequentes	Mialgia*, espasmos musculares* ¹²
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Pirexia*, fadiga* ¹³ , aumento de peso
Frequentes	Inflamação das mucosas, edema facial*, arrepios, edema periférico, doença semelhante à gripe

Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	Aumento das transaminases* ¹⁴
Frequentes	Hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglicemia, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da gamaglutamiltransferase, aumento da creatina fosfoquinase no sangue
<p>*Denota um termo agrupado de dois ou mais termos preferidos MedDRA que foram considerados clinicamente semelhantes.</p> <p>¹ nasofaringite inclui faringite</p> <p>² neutropenia inclui diminuição da contagem de neutrófilos e neutropenia febril</p> <p>³ tonturas inclui vertigens</p> <p>⁴ uveíte inclui iridociclite</p> <p>⁵ Bloqueio atrioventricular inclui bloqueio atrioventricular de primeiro grau</p> <p>⁶ hemorragia inclui epistaxis, hematúria, contusão, hematoma, aumento do índice internacional normalizado, hemorragia anal, hemorragia no local do cateter, hemorragia cerebral, equimose, hematoma extradural, hemorragia gastrointestinal, hematoquezia, petéquias, hemorragia após procedimento, hemorragia retal, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia uterina, fluxo menstrual intenso e púrpura</p> <p>⁷ dermatite acneiforme inclui acne e acne pustular</p> <p>⁸ pele seca inclui xerose e xeroderma</p> <p>⁹ erupção cutânea inclui erupção maculo-papular, erupção cutânea pustular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea papular, erupção cutânea macular</p> <p>¹⁰ dermatite exfoliativa generalizada inclui exfoliação cutânea e dermatite exfoliativa</p> <p>¹¹ fotossensibilidade inclui reações de fotossensibilidade e queimaduras solares</p> <p>¹² espasmos musculares inclui rigidez musculoesquelética</p> <p>¹³ fadiga inclui mal-estar e astenia</p> <p>¹⁴ aumento das transaminases inclui aspartato aminotransferase (AST) aumentada, alanina aminotransferase (ALT) aumentada e hipertransaminasemia</p>	

Descrição das reações adversas selecionadas

Aumento de peso

Só foi notificado aumento de peso na população pediátrica. Foi notificado como uma reação adversa em 16% dos doentes pediátricos incluindo casos de Grau 3 em 5% dos doentes, com uma taxa de descontinuação de 0,6% dos doentes. A mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de aumento de peso notificada em doentes pediátricos a receber trametinib em associação com dabrafenib foi 3,5 meses. O aumento de peso desde o início de ≥ 2 de IMC (índice de massa corporal) das categorias de percentil foi observado em 36% dos doentes.

Hemorragia

Foram observados acontecimentos hemorrágicos em 34% dos doentes pediátricos, com acontecimentos de Grau 3 a ocorrer em 1,2% dos doentes. O acontecimento hemorrágico mais frequente (epistaxis) foi notificado em 18% dos doentes pediátricos. A mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de acontecimentos hemorrágicos em doentes pediátricos foi 2,6 meses. Ocorreram acontecimentos hemorrágicos, incluindo casos hemorrágicos graves e hemorragias fatais, em doentes adultos a tomar trametinib em associação com dabrafenib.

O risco de hemorragia pode estar aumentado com a utilização concomitante de terapêutica antiplaquetária ou anticoagulante. Se ocorrer hemorragia, os doentes devem ser tratados conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4).

Redução da fração de ejeção ventricular (FEVE)/Disfunção ventricular esquerda

Foi notificada diminuição da FEVE em 5,3% dos doentes pediátricos, com acontecimentos de Grau 3 a ocorrer em <1% dos doentes. A mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de diminuição da FEVE foi de aproximadamente um mês. Em estudos clínicos em doentes adultos, a mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e diminuição da FEVE foi entre 2 a 5 meses.

Os doentes com FEVE inferior ao limite normal institucional inferior não foram incluídos nos estudos clínicos com trametinib. Trametinib em associação com dabrafenib deve ser utilizado com precaução em doentes com condições que podem comprometer a função ventricular esquerda (ver secções 4.2 e 4.4).

Pirexia

Foi notificada febre em estudos clínicos com trametinib em monoterapia e em associação com dabrafenib; contudo, a incidência e a gravidade da pirexia são maiores com a terapêutica em associação (ver secção 4.4). Foi notificada pirexia em 70% dos doentes pediátricos, com acontecimentos de Grau 3 a ocorrer em 11% dos doentes. Consultar o RCM de dabrafenib comprimidos dispersíveis.

Acontecimentos hepáticos

Foram notificadas reações adversas hepáticas em estudos clínicos pediátricos e em adultos com trametinib em associação com dabrafenib. Na população de segurança pediátrica, o aumento da ALT e da AST foram muito frequentes, notificadas em 13% e 16% dos doentes, respetivamente (ver secção 4.4). Das reações adversas hepáticas o aumento da ALT e AST foram os acontecimentos mais frequentes em doentes adultos, a maioria destes acontecimentos foram de Grau 1 ou 2. Com trametinib em monoterapia, mais de 90 % destes acontecimentos hepáticos ocorreram nos primeiros 6 meses do tratamento. Os acontecimentos hepáticos foram detetados nos estudos clínicos com a monitorização de quatro em quatro semanas. É recomendado que os doentes a receber tratamento com trametinib realizem monitorização da função hepática de quatro em quatro semanas durante 6 meses. A monitorização hepática pode ser continuada a partir daí conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4).

Alterações na pressão arterial

Foi notificada hipertensão em 2,3% dos doentes pediátricos, com acontecimentos de Grau 3 a ocorrer em 1,2% dos doentes. A mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de hipertensão em doentes pediátricos foi 5,4 meses.

Foi notificada hipotensão em 4,1% dos doentes pediátricos, com acontecimentos de Grau ≥ 3 a ocorrer em 2,3% dos doentes. A mediana de tempo até início da primeira ocorrência de hipotensão em doentes pediátricos foi 2,2 meses.

A pressão arterial deve ser medida no início do tratamento e monitorizada durante o tratamento, com controlo de hipertensão através de terapêutica padrão conforme o apropriado (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

Os doentes tratados com trametinib podem desenvolver DPI ou pneumonite. O trametinib deve ser suspenso em doentes com suspeita de DPI ou pneumonite, incluindo doentes que apresentem sintomas e sinais pulmonares novos ou progressivos incluindo tosse, dispneia, hipoxia, derrame pleural, ou infiltrações, dependente de exames complementares de diagnóstico clínicos. Nos doentes diagnosticados com DPI ou pneumonite relacionada com o tratamento, o trametinib deve ser permanentemente descontinuado (ver secções 4.2 and 4.4).

Insuficiência visual

Em doentes pediátricos tratados com trametinib em associação com dabrafenib, foram notificadas reações oftálmológicas, incluindo uveíte 3,5% e iridociclite 1,8%. Ocorreu uveíte de grau 3 em 1,8% dos doentes pediátricos. Ocorreu descolamento epitelial pigmentar da retina (DEPR) em <1% dos doentes pediátricos. Foram também observados com trametinib, distúrbios associados com perturbações visuais, incluindo DEPR e OVR, em doentes adultos. Sintomas como visão turva, diminuição da acuidade, e outros distúrbios visuais foram notificados em estudos clínicos em adultos com trametinib (ver secções 4.2 e 4.4).

Erupção cutânea

Foi observada erupção cutânea em 49% dos doentes pediátricos nos estudos de combinação de trametinib e dabrafenib nos estudos da população de segurança integrada. A maioria destes casos foram de Grau 1 ou 2 e não requereram quaisquer interrupções da dose ou reduções da dose (ver secções 4.2 e 4.4).

Rabdomiólise

Foi notificada rabdomiólise em doentes adultos a tomar trametinib. Sinais ou sintomas de rabdomiólise devem garantir uma avaliação clínica apropriada e tratamento conforme o indicado (ver secção 4.4).

Pancreatite

Foi notificada pancreatite em 1,2% dos doentes pediátricos, com <1% dos doentes com gravidade de Grau 3. A dor abdominal inexplicável deve ser imediatamente investigada para incluir medições da amilase e lipase séricas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando reiniciam tratamento após um episódio de pancreatite (ver secção 4.4).

Insuficiência renal

Foi notificada insuficiência renal com trametinib em associação com dabrafenib. A insuficiência renal devido a azotemia pré-renal associada a pirexia ou nefrite granulomatosa foi pouco frequente em doentes adultos; contudo, o trametinib não foi estudado em doentes com insuficiência renal (definida como creatinina >1,5 x LSN). Devem tomar-se precauções neste quadro (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados sintomas de sobredosagem em doentes pediátricos que receberam trametinib em associação com dabrafenib em estudos clínicos. A sobredosagem persistente de trametinib pode resultar em erupção cutânea aumentada, FEVE diminuída ou anomalias retinianas. Não existe tratamento específico para uma sobredosagem. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com monitorização de suporte apropriada como necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase; inibidores da proteína quinase ativada pelo mitogénio (MEK), código ATC: L01EE01

Mecanismo de ação

O trametinib é um inibidor alostérico, altamente seletivo e reversível da atividade da quinase e da ativação da quinase 1 (MEK1) e MEK2 reguladas pelo sinal extracelular ativado pelo mitogénio. As proteínas MEK são componentes da via quinase relacionada com o sinal extracelular (ERK). Em cancros em humanos, esta via é frequentemente ativada por formas mutadas do BRAF que ativam a MEK. Trametinib inibe a ativação da MEK pelo BRAF e inibe a atividade da quinase MEK.

Associação com dabrafenib

Dabrafenib é um inibidor das quinases RAF. As mutações oncogénicas no BRAF levam à ativação constitutiva da via RAS/RAF/MEK/ERK.

Assim, trametinib e dabrafenib inibem duas quinases nesta via, MEK e RAF e consequentemente a associação produz inibição concomitante da via. A associação de trametinib com dabrafenib revelou atividade anti tumoral em linhas celulares cancerígenas positivas para a mutação BRAF V600 *in vitro* e atrasa o aparecimento de resistência *in vivo* nos xenoinxertos positivos para a mutação BRAF V600.

Eficácia e segurança clínicas

População pediátrica

A eficácia e segurança clínicas da associação terapêutica de dabrafenib mais trametinib em doentes pediátricos com idade de 1 a <18 anos com glioma positivo para mutação BRAF V600 foi avaliada num estudo clínico de Fase II multicêntrico, aberto (EudraCT 2015-004015-20). Os doentes com glioma de baixo grau (OMS 2016 Grau 1 e 2) que precisaram da primeira terapêutica sistémica foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para dabrafenib mais trametinib ou carboplatina mais vincristina, e os doentes com glioma de alto grau recidivado ou refratário (OMS 2016 Grau 3 e 4) foram incluídos numa coorte dabrafenib mais trametinib de grupo único.

O estado de mutação do BRAF foi identificado prospetivamente no tecido tumoral através de um teste local, ou utilizando o kit bioMérieux THxID-BRAF num laboratório central, quando um teste local não estava disponível. Adicionalmente, foram retrospectivamente realizados testes das amostras tumorais disponíveis pelo laboratório central para confirmação da mutação BRAF V600E.

A posologia de dabrafenib e trametinib no estudo clínico foi dependente da idade e do peso, com dabrafenib em dose oral de 2,625 mg/kg duas vezes por dia para idades <12 anos e de 2,25 mg/kg duas vezes por dia para idades de 12 anos ou mais; trametinib em dose oral de 0,032 mg/kg uma vez por dia para idades <6 anos e de 0,025 mg/kg uma vez por dia para idades de 6 anos ou mais. As doses de dabrafenib foram tamponadas a 150 mg duas vezes por dia e as doses de trametinib a 2 mg uma vez por dia. Carboplatina e vincristina foram doseadas com base na idade e na área de superfície corporal em doses de 175 mg/m² e 1,5 mg/m², respetivamente, sob a forma de perfusões semanais. Carboplatina e vincristina foram administradas num curso de indução de 10 semanas seguido de terapêutica de manutenção em oito ciclos de 6-semanas.

O parâmetro de avaliação primário em ambas coortes foi a taxa de resposta global (TRG, soma das respostas confirmadas completas/RC e respostas parciais/RP) pela revisão independente com base nos critérios RANO (2017) para a coorte GBG, e critérios RANO (2010) para a coorte GAG. O parâmetro de avaliação primário foi realizado quando todos os doentes em ambas coortes tinham completado pelo menos 32 semanas de terapêutica. A análise final foi realizada 2 anos após a conclusão da inclusão em ambas as coortes.

Glioma pediátrico de baixo grau positivo para mutação BRAF (OMS Grau 1 e 2)

Na coorte de glioma de baixo grau, foram aleatorizados 110 doentes para dabrafenib mais trametinib (n=73) ou carboplatina mais vincristina (n=37). A idade mediana foi 9,5 anos, com 34 doentes (30,9%) com idade de 12 meses a <6 anos, 36 doentes (32,7%) com idade de 6 a <12 anos e 40 doentes (36,4%) com idade de 12 a <18 anos; 60% eram do sexo feminino. A maioria dos doentes (80%) tinham glioma Grau 1 no diagnóstico inicial. As patologias mais frequentes foram astrocitoma pilocítico (30,9%), ganglioglioma (27,3%) e GBG sem outra especificação (SOE) (18,2%). Estava presente doença metastática à distância em 9 doentes (8,2%). Foi notificada cirurgia anterior em 91 doentes (82,7%), entre estes doentes, o procedimento na última cirurgia foi ressecção em 28 doentes (25,5%). Foi notificada a utilização de corticosteroides sistémicos em 44 doentes (41,5%).

No momento da análise primária, a TRO no grupo dabrafenib mais trametinib demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa relativamente a carboplatina mais vincristina. Os testes hierárquicos subsequentes também demonstraram uma melhoria clinicamente significativa na sobrevivência livre de progressão (SLP) relativamente a quimioterapia (ver Tabela 6).

No momento da análise primária, realizada após todos os doentes terem completado pelo menos 32 semanas de tratamento ou tenham descontinuado previamente, os dados de sobrevivência global (SG) estavam ainda imaturos (foi notificada uma morte no grupo carboplatina mais vincristina (C+V)).

Tabela 6 Resposta e sobrevivência livre de progressão com base em revisão independente no estudo principal G2201 (coorte LGG, análise primária)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Carboplatina + Vincristina (C+V) N=37
Melhor resposta global		
Resposta completa (RC), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Resposta parcial (RP), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Doença estável (DE), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Doença progressiva (DP), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Desconhecida, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Taxa de resposta global		
TRG (RC+RP), (IC 95%)	46,6% (34,8 – 58,6%)	10,8% (3,0 – 25,4%)
Odds ratio ² , valor-p	7,19 (2,3 – 22,4); p<0,001	
Diferença do risco	35,8% (20,6 – 51,0)	
Sobrevivência livre de progressão (SLP)		
Mediana (meses), (IC 95%)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Hazard ratio (IC 95%), valor-p	0,31 (0,17 – 0,55); p<0,001	

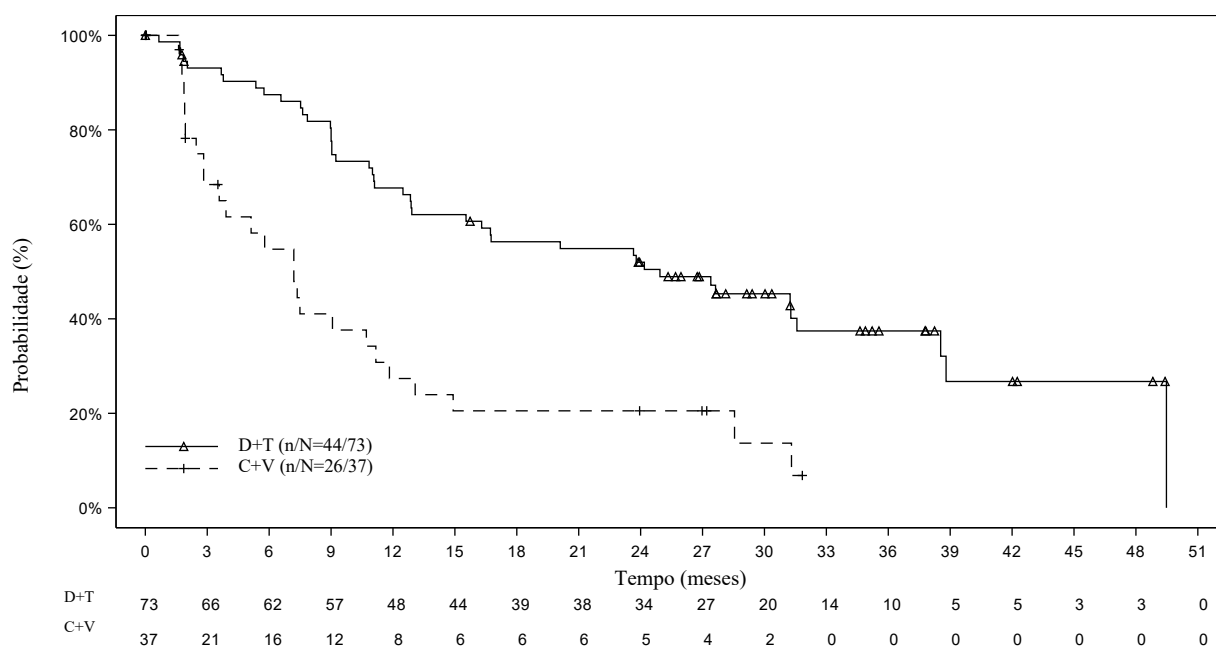
NE= não estimável

¹ 4 doentes aleatorizados em C+V descontinuaram antes de receberem tratamento.

² Odds ratio (D+T vs C+V) e IC 95% são de uma regressão logística em que o tratamento é a única covariável, i.e. são as probabilidades de observar uma resposta no grupo D+T em comparação com as probabilidades de observar uma resposta no grupo C+V. Odds ratio >1 favorece D+T.

No momento da análise final (duração mediana do seguimento: 39,0 meses), a TRG com base na revisão independente foi de 54,8% no grupo D+T de 16,2% no grupo C+V e *odds ratio* de 6,26. A análise confirmou também uma melhoria da SLP em relação à quimioterapia com base numa revisão independente com uma redução de risco estimada de 64% na progressão/morte (*hazard ratio* 0,36). A SLP mediana foi de 24,9 meses no grupo D+T e 7,2 meses no grupo C+V. Não foram notificadas mortes adicionais em nenhum dos grupos no momento da análise final.

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão com base em revisão independente no estudo principal G2201 (coorte LGG, análise final)



Glioma pediátrico de alto grau com mutação BRAF positiva (OMS Grau 3 e 4)

Na coorte de glioma de alto grau de grupo único, 41 doentes com GAG recidivante ou refratário foram incluídos e tratados com dabrafenib mais trametinib. A mediana de idade foi 13,0 anos, com 5 doentes (12,2%) com idade de 12 meses a <6 anos, 10 doentes (24,4%) com idade de 6 a <12 anos e 26 doentes (63,4%) com idade de 12 a <18 anos; 56% eram do sexo feminino. O grau histológico no diagnóstico inicial foi Grau 4 em 20 doentes (48,8%), Grau 3 em 13 doentes (31,7%), Grau 2 em 4 doentes (9,8%), Grau 1 em 3 doentes (7,3%) e em falta em 1 doente (2,4%). As patologias mais frequentes foram glioblastoma multiforme (31,7%), xantastrocitoma pleomórfico anaplásico (14,6%), GAG SOE (9,8%) e xantastrocitoma pleomórfico (9,8%). Foi notificada cirurgia anterior em 40 doentes (97,6%), entre os doentes o procedimento na última cirurgia foi ressecção em 24 doentes (58,5%). Foi notificada quimioterapia antineoplásica anterior em 33 doentes (80,5%). Foi notificada radioterapia anterior em 37 doentes (90,2%). Foi notificada utilização de corticosteroides sistêmicos durante o tratamento em estudo em 24 doentes (58,5%).

No momento da análise final (duração mediana do seguimento: 45,2 meses), a SLP com base em revisão independente foi de 56,1% (23/41), (IC 95%: 39,7; 71,5): RC em 14 doentes (34,1%) e RC em 9 meses (22,0%). A duração mediana de resposta (DoR) foi de 27,4 meses (IC 95%: 9,2, NE).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de dabrafenib foram maioritariamente determinadas em doentes adultos utilizando a formulação sólida (comprimido). A farmacocinética de trametinib após uma dose única ou repetida ajustada ao peso também foi avaliada em 244 doentes pediátricos. As características farmacocinéticas (taxa de absorção e depuração) de trametinib em doentes pediátricos foram comparáveis às dos doentes adultos. Descobriu-se que o peso influencia a depuração de trametinib oral, enquanto que a idade não. A farmacocinética das exposições de trametinib na dose ajustada ao peso recomendada em doentes pediátricos foram dentro do intervalo das observadas em adultos.

Absorção

A solução oral de trametinib foi rapidamente absorvida com uma mediana de tempo para atingir o pico de concentração plasmática (T_{max}) de 1 hora após a dose. A biodisponibilidade média absoluta oral do trametinib foi de 72%. Num estudo de biodisponibilidade relativa que comparou a formulação em solução oral e a formulação em comprimidos, após a administração de uma dose única em jejum em adultos, a administração da formulação em solução oral resultou em $AUC_{(0-inf)}$, $AUC_{(0-last)}$ e C_{max} 12%, 10% e 71% respetivamente mais elevadas, em comparação com a formulação em comprimidos.

A exposição a trametinib aumentou de forma proporcional à dose entre 0,125 mg e 4 mg após repetição da dose uma vez por dia.

No estudo pediátrico principal, a média geométrica no estado estacionário (%CV) C_{max} e AUC_{tau} foram 22,7 ng/ml (41,1%) e 339 ng*hr/ml (22,2%) na coorte GBG e 21.3 ng/ml (36,3%) e 307 ng*hr/ml (22,8%) na coorte GAG.

O trametinib é acumulado com doses diárias repetidas. A um rácio de acumulação médio de 6.0 foi observado na formulação em comprimidos na dose única diária de 2 mg. O estado estacionário foi atingido ao Dia 15.

Efeito dos alimentos

A administração de uma dose única de 2 mg de trametinib solução oral com uma refeição com baixo teor de gordura e baixo teor calórico resultou numa diminuição de 12% na C_{max} em comparação com estados de jejum, o que não é considerado clinicamente significativo. A AUC_{last} permaneceu inalterada.

Distribuição

A ligação de trametinib às proteínas plasmáticas humanas é de 97,4 %. Trametinib tem um volume de distribuição de aproximadamente 1200 L determinado após a administração de uma microdose intravenosa de 5 µg.

Biotransformação

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o trametinib é metabolizado predominantemente através de deacetilação sem ou em associação com mono-oxigenação. O metabolito deacetilado foi adicionalmente metabolizado por glucuronoconjugação. A oxidação do CYP3A4 é considerada uma via menor de metabolismo. A deacetilação é mediada pelas carboxilo-esterases 1b 1c e 2, com possível contribuição de outras enzimas hidrolíticas.

Após doses únicas e repetidas de trametinib, trametinib como fármaco inicial é o principal componente em circulação no plasma.

Eliminação

A semivida terminal média é de 127 horas (5,3 dias) após a administração de uma dose única. A depuração aparente de trametinib em doentes pediátricos (mediana de peso corporal: 32,85 kg) foi de 3,44 L/h (CV de 20%).

A recuperação da dose total foi baixa após um período de colheita de 10 dias (< 50 %) após a administração de uma dose única oral de trametinib marcado radioativamente como uma solução, devido à longa semivida de eliminação. O produto relacionado com trametinib foi excretado principalmente nas fezes (> 80 % da radioatividade recuperada) e em menor extensão na urina (≤ 19 %). Menos de 0,1 % da dose excretada foi recuperada como componente principal na urina.

Interações medicamentosas

Efeitos de trametinib em enzimas que metabolizam os fármacos e transportadores

Dados *in vitro* e *in vivo* sugerem que é pouco provável que o trametinib afete a farmacocinética de outros medicamentos. Com base em estudos *in vitro*, o trametinib não é um inibidor do CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 e CYP3A4. Com base em estudos *in vitro*, o trametinib é um inibidor do CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, um indutor do CYP3A4 e um inibidor dos transportadores OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, gp-P e BCRP. Contudo, com base na baixa dose e baixa exposição sistémica clínica relativa aos valores da potência de inibição ou indução *in vitro*, o trametinib não é considerado um inibidor ou um indutor *in vivo* destas enzimas ou transportadores embora possa ocorrer inibição transitória dos substratos BCRP (ver secção 4.5).

Efeitos de outros medicamentos sobre trametinib

Dados *in vitro* e *in vivo* sugerem que é pouco provável que a farmacocinética de trametinib seja afetada por outros medicamentos. O trametinib não é um substrato das enzimas CYP ou dos transportadores BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 e MATE1. O trametinib é um substrato *in vitro* de BSEP e do transportador de efluxo gp-P. Apesar de não ser provável que a exposição de trametinib seja afetada pela inibição da BSEP, o aumento dos níveis de trametinib devido a forte inibição da gp-P hepática não pode ser excluído (ver secção 4.5).

Efeitos de trametinib sobre outros medicamentos

O efeito da repetição de dose de trametinib na farmacocinética de estado estacionário dos contraceptivos orais combinados, noretisterona e etinilestradiol, foi avaliado num estudo clínico com 19 doentes do sexo feminino com tumores sólidos. A exposição a noretisterona aumentou em 20% e a exposição a etinilestradiol foi semelhante quando coadministrado com trametinib. Com base nestes resultados, não se espera perda de eficácia dos contraceptivos hormonais quando coadministrados com trametinib.

Populações especiais

Compromisso hepático

Análises farmacocinéticas populacionais e dados de um estudo de farmacologia clínica em doentes adultos com função hepática normal ou com elevações leves, moderadas ou graves de bilirrubina e/ou AST (com base na classificação do Instituto Nacional do Cancro [NCI]) indicam que a função hepática não afeta significativamente a depuração de trametinib oral.

Compromisso renal

É pouco provável que o compromisso renal tenha um efeito clinicamente relevante na farmacocinética do trametinib dada a baixa excreção renal do trametinib. A farmacocinética do trametinib foi caracterizada em 223 doentes adultos inscritos nos estudos clínicos com trametinib que tinham compromisso renal ligeiro e 35 doentes adultos com compromisso renal moderado utilizando uma análise farmacocinética populacional. O compromisso renal ligeiro e moderado não teve efeito na exposição do trametinib (< 6 % para cada grupo). Não existem dados disponíveis em indivíduos com compromisso renal grave (see section 4.2).

Raça

Não existem dados suficientes para avaliar o efeito potencial da raça na farmacocinética de trametinib uma vez que a experiência clínica é limitada a doentes de raça caucasiana.

Género

Com base nas análises da população farmacocinética em doentes adultos e pediátricos, descobriu-se que o sexo influencia a depuração de trametinib oral. Embora se espere que doentes do sexo feminino tenham uma maior exposição do que doentes do sexo masculino, é pouco provável que estas diferenças sejam clinicamente relevantes e não se justifica nenhum ajuste de dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com trametinib. Trametinib não foi genotóxico em estudos que avaliaram mutações reversas em bactérias, aberrações cromossômicas em células de mamíferos e micronúcleos na medula óssea dos ratos.

Trametinib pode comprometer a fertilidade feminina nos humanos, uma vez que em estudos de dose repetida, foram observados aumentos nos folículos quísticos e diminuições de corpos lúteos nos ratos do sexo feminino em exposições abaixo a exposição clínica humana, com base na AUC.

Adicionalmente, em ratos jovens que receberam trametinib observou-se diminuição do peso dos ovários, atrasos ligeiros na identificação da maturação sexual feminina (abertura vaginal e aumento da incidência de botões terminais proeminentes na glândula mamária) e ligeira hipertrofia do epitélio de superfície do útero. Todos estes efeitos foram reversíveis após o período de interrupção do tratamento e atribuíveis à farmacologia. Contudo, em estudos de toxicidade em ratos e cães com a duração de até 13 semanas, não foram observados efeitos do tratamento nos tecidos reprodutores masculinos.

Em estudos de toxicidade no desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos, o trametinib induziu toxicidade maternal e de desenvolvimento. Nos ratos, foram vistas diminuições nos pesos fetais e aumentos de perda pós-implantação com exposições abaixo ou ligeiramente acima das exposições clínicas em humanos, com base na AUC. Num estudo de toxicidade no desenvolvimento embrio-fetal em coelhas, foram vistos diminuição do peso corporal fetal, aumento dos abortos, aumento da incidência da ossificação incompleta e malformações esqueléticas com exposições subclínicas com base na AUC.

Em estudos de dose repetida, os efeitos vistos após a exposição ao trametinib são encontrados principalmente na pele, trato gastrointestinal, sistema hematológico, ossos e fígado. A maioria das descobertas são reversíveis após recuperação sem o fármaco. Nos ratos, foi vista necrose hepatocelular e aumentos das transaminases após 8 semanas com $\geq 0,062$ mg/kg/dia (aproximadamente 0,8 vezes a exposição clínica humana com base na AUC).

Nos ratinhos, foram observados frequência cardíaca, peso do coração e função ventricular esquerda mais baixos sem histopatologia cardíaca após 3 semanas a $\geq 0,25$ mg/kg/dia de trametinib (aproximadamente 3 vezes a exposição clínica humana com base na AUC) durante até 3 semanas. Em ratos adultos, a mineralização de múltiplos órgãos foi associada com um aumento no fósforo sérico e foi cautelosamente associada com necrose no coração, fígado e rim e hemorragia nos pulmões em exposições comparáveis à exposição clínica humana. Nos ratos, foram observados hipertrofia epifisária e aumento da perda óssea. Nos ratos e cães, administrados com trametinib a ou abaixo da exposição clínica em humanos, foram observados necrose da medula óssea, atrofia linfóide no timo e GALT, e necrose linfóide nos nódulos linfáticos, baço e timo, que têm o potencial para comprometer a função imunitária. Em ratos jovens, observou-se aumento do peso do coração sem histopatologia com 0,35 mg/kg/dia (aproximadamente 2 vezes a exposição clínica no ser humano com base na AUC).

Num ensaio *in vitro* de Captação de Vermelho Neutro (NRU) realizado em fibroblastos 3T3 de rato, o trametinib foi fototóxico em concentrações significativamente maiores do que em exposições clínicas (CI50 a 2,92 $\mu\text{g/mL}$, ≥ 130 vezes a exposição clínica humana baseada na Cmax), o que indica que existe um baixo risco de fototoxicidade para doentes em tratamento com trametinib.

Associação com dabrafenib

Num estudo em cães no qual trametinib e dabrafenib foram dados em associação durante 4 semanas, observaram-se sinais de toxicidade gastrointestinal e diminuição da celularidade linfóide do timo em doses mais baixas do que em cães em que o trametinib foi dado em monoterapia. De outro modo, foram observadas toxicidades semelhantes às dos estudos em monoterapia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Sulfobutil-betadex sódico
Sucralose (E 955)
Monohidrato de ácido cítrico (E 330)
Fosfato dissódico (E 339)
Sorbato de potássio (E 202)
p-Hidroxibenzoato de metilo (E 218)
Sabor a morango

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Pó para solução oral

3 anos.

Solução oral reconstituída

Conservar abaixo de 25°C.

Não congelar.

Elimine qualquer solução não utilizada 35 dias após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Para condições de conservação deste medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro tipo âmbar de 180 ml com uma tampa com fecho de rosca resistente a crianças, contendo 12 g de pó.

Cada embalagem contém um frasco, um adaptador de frasco por pressão e uma seringa doseadora de 20 ml reutilizável, graduada com marcas de 0,5 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Spexotras pó deve ser reconstituído a solução oral pelo farmacêutico antes de ser dispensado.

Instruções de reconstituição (apenas para o farmacêutico):

1. Lave e seque as suas mãos.
2. Verifique o prazo de validade do pó no frasco.
3. Bata no frasco para soltar o pó.
4. Retire a tampa e adicione 90 ml de água destilada ou purificada ao pó no frasco.
5. Feche a tampa e inverta o frasco repetidamente até 5 minutos, até que se dissolva na totalidade. Pode também agitar cuidadosamente.

Nota: Partículas brancas flutuantes inerentes ao produto podem ser visíveis na solução final reconstituída.

6. Separe o adaptador de frasco da seringa oral. Retire a tampa do frasco e insira o adaptador de frasco no gargalo. Empurre com força até que o adaptador do frasco esteja inserido na totalidade. O adaptador de frasco deve estar totalmente nivelado com o gargalo do frasco.
7. Escreva a data de preparação na embalagem. A solução expira 35 dias após preparação.
8. Informe o destinatário da dose e da data em que a solução foi preparada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1781/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

05 de janeiro de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spexotras 0,05 mg/ml pó para solução oral
trametinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco contém 4,7 mg de trametinib (como dimetil sulfóxido de trametinib). Após reconstituição com 90 ml de água, a solução contém 0,05 mg/ml de trametinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ciclodextrina, sódio, E 218. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução oral

1 frasco + 1 adaptador de frasco + 1 seringa oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Inserir na totalidade o adaptador de frasco após reconstituição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Utilizar dentro de 35 dias após reconstituição.

Solução preparada em:

Elimine qualquer solução não utilizada 35 dias após reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Antes da reconstituição: Conservar no frigorífico.

Depois da reconstituição: Conservar abaixo de 25°C. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1781/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Spexotras 0,05 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spexotras 0,05 mg/ml pó para solução oral
trametinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco contém 4,7 mg de trametinib (como dimetil sulfóxido de trametinib). Após reconstituição com 90 ml de água, a solução contém 0,05 mg/ml de trametinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ciclodextrina, sódio, E 218. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução oral

4,7 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Elimine qualquer solução não utilizada 35 dias após reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Antes da reconstituição: Conservar no frigorífico.

Depois da reconstituição: Conservar abaixo de 25°C. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1781/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Spexotras 0,05 mg/ml pó para solução oral trametinib

Leia com atenção todo este folheto antes da sua criança começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para a sua criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença da sua criança.
- Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- A informação neste folheto destina-se a si ou à sua criança – mas no folheto apenas constará “a sua criança”.

O que contém este folheto

1. O que é Spexotras e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de administrar Spexotras
3. Como administrar Spexotras
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Spexotras
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Spexotras e para que é utilizado

Spexotras é um medicamento que contém a substância ativa trametinib.

É utilizado em associação com outro medicamento (dabrafenib comprimidos dispersíveis) em crianças com 1 ano ou mais de idade para tratar um tipo de tumor no cérebro chamado glioma.

Spexotras pode ser usado em doentes com:

- glioma de baixo grau
- glioma de alto grau após o doente ter recebido pelo menos um tratamento com radiação e/ou quimioterapia.

Spexotras, em associação com dabrafenib comprimidos dispersíveis, é usado para tratar doentes cujo tumor têm uma mutação (alteração) específica no gene chamado BRAF. Esta mutação leva o organismo a produzir proteínas defeituosas que, por sua vez, podem fazer com que o tumor se desenvolva. O médico irá efetuar testes para esta mutação antes de iniciar o tratamento.

Em associação com dabrafenib, Spexotras tem como alvo estas proteínas defeituosas e desacelera ou para o desenvolvimento do tumor. **Leia também o folheto informativo de dabrafenib comprimidos dispersíveis.**

2. O que precisa de saber antes de administrar Spexotras

Não administre Spexotras

- se a sua criança tem **alergia** a trametinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o médico antes de administrar Spexotras. O médico precisa de saber se a sua criança:

- tem **problemas cardíacos** tais como insuficiência cardíaca ou problemas na forma como o seu coração bate.
- tem ou alguma vez teve qualquer **problema nos pulmões ou respiratórios**, incluindo dificuldade em respirar frequentemente acompanhada por tosse seca, falta de ar e fadiga.
- tem **alterações nos olhos** incluindo obstrução da veia que drena o olho (oclusão da veia da retina) ou inchaço do olho provocado por derrame de líquido (coriorretinopatia).
- tem ou alguma vez teve **problemas no fígado**.
- tem ou alguma vez teve **problemas nos rins**.
- tem ou alguma vez teve qualquer **problema gastrointestinal** tal como diverticulite (bolsas inflamadas no cólon) ou metástases no trato gastrointestinal.

Antes da sua criança começar a tomar Spexotras, durante e após o seu tratamento, o médico irá fazer testes para evitar complicações.

Exame da pele

O tratamento pode causar cancro da pele. Normalmente, estas alterações da pele matêm-se localizadas e podem ser removidas com cirurgia, e o tratamento pode continuar sem interrupção. O médico poderá verificar a pele da sua criança antes e regularmente durante o tratamento.

Verifique a pele da sua criança mensalmente durante o tratamento e durante 6 meses após ela parar de tomar este medicamento. **Fale com o médico** logo que possível se verificar quaisquer alterações na pele da sua criança, tais como uma nova verruga, ou pele dorida ou inchaço avermelhado que sangra ou que não cicatriza, ou uma alteração do tamanho ou cor de uma verruga.

Síndrome de lise tumoral

Se a sua criança sentir os seguintes sintomas, **informe o médico** imediatamente dado que pode ser uma condição com risco de vida: náuseas, falta de ar, batimento cardíaco irregular, câibras musculares, convulsões, urina turva, diminuição da produção de urina e cansaço. Estes podem ser provocados por um grupo de complicações metabólicas, que podem ocorrer durante o tratamento do cancro que são provocados pelos produtos de degradação das células cancerígenas que morrem (síndrome de lise tumoral ou SLT) e podem levar a alterações da função renal (ver também secção 4).

Crianças com menos de 1 ano de idade

Spexotras em associação com dabrafenib comprimidos dispersíveis não foi testado em crianças com menos de 1 ano de idade. Desta forma, Spexotras não é recomendado nesta faixa etária.

Doentes com mais de 18 anos de idade

A informação sobre tratamento de doentes com mais de 18 anos de idade com glioma é limitada, assim a continuidade do tratamento até à idade adulta deve ser avaliada pelo médico.

Outros medicamentos e Spexotras

Antes de iniciar o tratamento, informe o médico, farmacêutico ou enfermeiro se a sua criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos usados para fluidificar o sangue ou quaisquer outros medicamentos obtidos sem prescrição médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

- Se a sua criança está grávida, ou se pensa que a sua criança pode estar grávida, consulte o médico ou farmacêutico para aconselhamento antes de tomar este medicamento. Spexotras pode prejudicar o feto.
- Se a sua criança ficar grávida enquanto está a tomar este medicamento, informe o médico imediatamente.

Amamentação

Desconhece-se se Spexotras pode passar para o leite materno. Se a sua criança está a amamentar ou planeia amamentar, tem de informar o médico. Você, a sua criança e o médico irão decidir se irá tomar Spexotras ou amamentar.

Fertilidade

Spexotras pode comprometer a fertilidade dos homens e das mulheres.

Tomar Spexotras com dabrafenib comprimidos dispersíveis: Dabrafenib pode reduzir a contagem de esperma e isto pode não regressar aos níveis normais após parar o tratamento com dabrafenib.

Antes de começar o tratamento com dabrafenib comprimidos dispersíveis, fale com o médico acerca das opções para melhorar as hipóteses da sua criança ter filhos no futuro.

Contraceção

- Se a sua criança pode ficar grávida, tem de utilizar um método de contraceção que lhe ofereça garantias (contraceção) enquanto está a tomar Spexotras e durante pelo menos 16 semanas após deixar de o tomar.
- Os medicamentos contraceptivos que contêm hormonas (como as pílulas, os injetáveis ou os adesivos) podem não funcionar tão bem enquanto estiver a tomar Spexotras em associação com dabrafenib comprimidos dispersíveis. Deve usar um método contraceptivo eficaz alternativo para evitar o risco de gravidez enquanto está a tomar esta associação de medicamentos. Fale com o seu médico ou enfermeiro para que a aconselhem.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Spexotras pode ter efeitos indesejáveis que podem afetar a capacidade da sua criança de conduzir, andar de bicicleta/motorizada, utilizar máquinas ou tomar parte noutras atividades que requeiram atenção. Se a sua criança tem problemas com a sua visão ou se sentir cansaço ou fraqueza, ou se os seus níveis de energia forem baixos, deve evitar estas atividades.

As descrições destes efeitos podem ser encontradas na secção 4. Leia toda a informação neste folheto para orientações.

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se não tem a certeza sobre qualquer assunto. A sua doença da sua criança, sintomas e a situação do tratamento podem também afetar a sua capacidade de tomar parte nestas atividades.

Spexotras contém uma ciclodextrina

Este medicamento contém 100 mg de uma ciclodextrina em cada ml de Spexotras solução oral.

Spexotras contém p-hidroxibenzoato de metilo

Pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Spexotras contém sódio

Este medicamento contém 1,98 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha /sal de mesa) em cada ml de Spexotras solução oral. Isto é equivalente a 4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto na dose mais elevada recomendada de trametinib.

Spexotras contém potássio

Este medicamento contém potássio, menos de 1 mmol (39 mg) por dose máxima diária, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

3. Como administrar Spexotras

Administre sempre este medicamento à sua criança exatamente como indicado pelo médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Quanto administrar

O médico irá decidir a dose correta de Spexotras com base no peso corporal da sua criança.

O médico irá decidir se deve administrar uma dose mais baixa à sua criança se esta tiver efeitos indesejáveis.

Como administrar

Por favor leia as Instruções de Utilização no final deste folheto para detalhes de como administrar a solução oral. A solução oral será preparada para si pelo seu farmacêutico.

- Administre **Spexotras uma vez por dia**. Administrar Spexotras à mesma hora todos os dias irá ajudá-lo a lembrar-se quando administrar o medicamento. Administre Spexotras **com** a dose da manhã de dabrafenib **ou** com a dose da noite de dabrafenib comprimidos dispersíveis. As doses de dabrafenib devem ser administradas com um intervalo de cerca de 12 horas.
- Administre Spexotras de estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou duas horas após uma refeição, isto significa que:
 - após tomar Spexotras, a sua criança tem de esperar **pelo menos 1 hora** antes de comer.
 - após comer, a sua criança tem de esperar **pelo menos 2 horas** antes de tomar Spexotras.
 - se necessário, amamentação e/ou fórmula podem ser dados a pedido.

Se administrar mais Spexotras mais do que deveria

Se administrar mais Spexotras do que deveria, **contacte o médico, farmacêutico ou enfermeiro para aconselhamento**. Se possível, mostre-lhes a embalagem de Spexotras e este folheto.

Caso se tenha esquecido de administrar Spexotras

Se ainda não passaram mais de 12 horas desde a dose esquecida, administre-a assim que se lembre.

Se já passaram 12 horas ou mais de 12 horas, salte a dose. Administre a próxima dose à hora habitual e continue a administrar Spexotras às horas normais como habitualmente.

Não administre uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de administrar.

Se a sua criança vomitar após tomar Spexotras

Se a sua criança vomitar após tomar Spexotras, não administre outra dose até à próxima dose planeada.

Se parar de administrar Spexotras

Administre Spexotras durante o período de tempo recomendado pelo médico. Não pare o tratamento, a não ser por indicação do médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de administrar este medicamento e procure ajuda médica urgente se a sua criança tiver algum dos seguintes sintomas:

- tossir sangue, sangue na urina, vômitos contendo sangue ou que se assemelhem a “grãos de café”, fezes vermelhas ou pretas que parecem alcatrão. Estes podem ser sinais de hemorragia.
- febre (temperatura 38°C ou superior)
- dor no peito ou falta de ar, por vezes com febre ou tosse. Estes podem ser sinais de pneumonite ou pulmões inflamados (doença pulmonar intersticial).
- visão turva, perda de visão ou outras alterações da visão. Estes podem ser sinais de descolamento da retina.
- vermelhidão nos olhos, dor nos olhos, sensibilidade aumentada à luz. Estes podem ser sinais de uveíte.
- dor muscular inexplicada, câibras musculares ou fraqueza muscular, urina escura. Estes podem ser sinais de rabdomiólise.
- dor abdominal forte. Isto pode ser um sinal de pancreatite.
- febre, glândulas linfáticas inchadas, hematomas ou erupção cutânea ao mesmo tempo. Estes podem ser sinais de uma condição em que o sistema imunitário produz demasiadas células que combatem infeções, o que pode causar vários sintomas (infohistiocitose hemofagocítica).
- náuseas, falta de ar, batimento cardíaco irregular, câibras musculares, convulsões, urina turva, diminuição da produção de urina e cansaço. Estes podem ser sinais de uma condição que resulta de uma rápida degradação das células cancerígenas que em algumas pessoas pode ser fatal (síndrome de lise tumoral ou SLT).
- áreas de pele avermelhadas no tronco, circulares ou em forma de alvo, com ou sem bolhas no centro, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos. Estes podem ser sinais de erupções cutâneas graves, que podem causar risco de vida e que podem ser precedidas por febre e sintomas tipo-gripe (síndrome de Stevens-Johnson), erupção cutânea generalizada, febre e nódulos linfáticos aumentados (DRESS).

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*)

- Dor de cabeça
- Tonturas
- Tosse
- Diarreia, sentir-se doente (náuseas), estar doente (vômitos), prisão de ventre, dor de estômago
- Problemas na pele, tais como erupção, erupção tipo acne, pele seca ou com comichão, vermelhidão da pele
- Crescimento tipo verruga (papiloma cutâneo)
- Infeção no leito das unhas
- Dor nos braços ou pernas ou articulações
- Falta de energia ou sentir-se fraco ou cansado
- Aumento de peso
- Infeções no trato respiratório superior com sintomas como garganta inflamada e nariz entupido (nasofaringite)
- Aumento das enzimas hepáticas observadas em análises ao sangue
- Níveis diminuídos de glóbulos brancos (neutropenia, leucopenia)
- Níveis diminuídos de glóbulos vermelhos (anemia)

Frequentes (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- Urinar frequente com dor ou sensação de queimadura (infecção do trato urinário)
- Efeitos na pele incluindo infecção da pele (celulite), inflamação dos folículos pilosos da pele, pele inflamada e com descamação (dermatite exfoliativa generalizada), espessamento da camada externa da pele (hiperqueratose)
- Diminuição do apetite
- Pressão sanguínea diminuída (hipotensão)
- Pressão sanguínea aumentada (hipertensão)
- Falta de ar
- Boca inflamada ou úlceras na boca, inflamação da mucosa
- Inflamação da camada de gordura abaixo da pele (paniculite)
- Perda ou enfraquecimento fora do habitual de cabelo
- Mãos e pés vermelhos e doridos (síndrome mãos-pés)
- Espasmos nos músculos
- Arrepios
- Reação alérgica (hipersensibilidade)
- Desidratação
- Problemas na visão incluindo visão turva
- Diminuição do ritmo cardíaco (bradicardia)
- Cansaço, desconforto no peito, cabeça leve, palpitações (fração de ejeção diminuída)
- Inchaço de tecidos (edema)
- Dores musculares (mialgias)
- Cansaço, arrepios, garganta inflamada, dor nas articulações ou músculos (doença tipo-gripe)
- Resultados de análises alterados relacionados com creatina fosfocinase, uma enzima encontrada maioritariamente no coração, cérebro e músculo esquelético
- Aumento do nível de açúcar no sangue
- Diminuição dos níveis de sódio ou de fosfato no sangue
- Nível diminuído de plaquetas sanguíneas (células que ajudam o sangue a coagular)
- Sensibilidade aumentada da pele ao sol

Pouco frequentes (*podem afetar até 1 em 100 pessoas*)

- Batimento cardíaco irregular (bloqueio atrioventricular)
- Inflamação dos intestinos (colite)
- Pele com fissuras
- Suores noturnos
- Transpiração excessiva
- Manchas ou feridas na pele, elevadas, dolorosas, de cor vermelha a roxo-avermelhada escura, que surgem principalmente nos braços, nas pernas, no rosto e no pescoço, acompanhadas de febre (sinais de dermatose neutrofílica febril aguda)

Em adição aos efeitos indesejáveis descritos acima, os efeitos indesejáveis seguintes foram, até à data, notificados apenas em doentes adultos, mas podem também ocorrer em crianças:

- Problema com os nervos que pode provocar dor, perda de sensibilidade ou formigueiro nas mãos e nos pés e/ou fraqueza muscular (neuropatia periférica)
- boca seca
- falência renal
- tumor cutâneo benigno (acrocórdon)
- doença inflamatória que afeta maioritariamente a pele, pulmões, olhos e nódulos linfáticos (sarcoidose)
- inflamação dos rins
- um orifício (perfuração) no estômago ou intestinos
- inflamação do músculo cardíaco (miocardite) que pode resultar em falta de ar, febre, palpitações e dor no peito
- reações cutâneas localizadas em tatuagens

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Spexotras

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Antes da reconstituição: Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Após a reconstituição: Conservar abaixo de 25°C. Não congelar. Elimine qualquer solução não utilizada 35 dias após reconstituição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Spexotras

- A substância ativa é trametinib. Um frasco contém dimetilsulfóxido de trametinib equivalente a 4,7 mg de trametinib. Cada ml de solução reconstituída contém 0,05 de trametinib.
- Os outros componentes são: sulfobutil-betadex sódico (ver secção 2), sucralose (E 955), monohidrato de ácido cítrico (E 330), fosfato dissódico (E 339) (ver secção 2), sorbato de potássio (E 202) (ver secção 2), p-hidroxibenzoato de metilo (E 218) (ver secção 2) e sabor a morango.

Qual o aspeto de Spexotras e conteúdo da embalagem

Spexotras 0,05 mg/ml pó para solução oral é um pó branco ou quase branco.

Spexotras é fornecido num frasco de vidro tipo âmbar de 180 ml com uma tampa com fecho de rosca resistente a crianças, contendo 12 mg de pó. Cada embalagem contém um frasco, um adaptador de frasco por pressão e uma seringa oral de 20 ml reutilizável, graduada com marcas de 0,5 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos farmacêuticos:

Instruções de reconstituição (apenas para o farmacêutico):

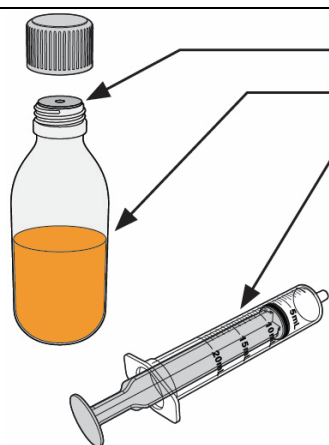
1. Lave e seque as suas mãos.
2. Verifique o prazo de validade do pó no frasco.
3. Bata no frasco para soltar o pó.
4. Retire a tampa e adicione 90 ml de água destilada ou purificada ao pó no frasco.
5. Feche a tampa e inverta o frasco repetidamente até 5 minutos, até que se dissolva na totalidade. Pode também agitar cuidadosamente.
Nota: Partículas brancas flutuantes inerentes ao produto podem ser visíveis na solução final reconstituída.
6. Separe o adaptador de frasco da seringa oral. Retire a tampa do frasco e insira o adaptador de frasco no gargalo. Empurre com força até que o adaptador de frasco esteja inserido na totalidade. O adaptador de frasco deve estar totalmente nivelado com o gargalo do frasco.
7. Escreva a data de preparação na embalagem. A solução expira 35 dias após preparação.
8. Informe o destinatário da dose e da data em que a solução foi preparada.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Peça ao seu profissional de saúde ou farmacêutico para lhe mostrar como usar Spexotras corretamente. Use sempre Spexotras exatamente de acordo com as instruções do seu profissional de saúde ou farmacêutico.

Se tiver alguma dúvida sobre como usar Spexotras, contacte o seu profissional de saúde ou farmacêutico.

SECÇÃO A ADMINISTRAÇÃO ATRAVÉS DE SERINGA ORAL



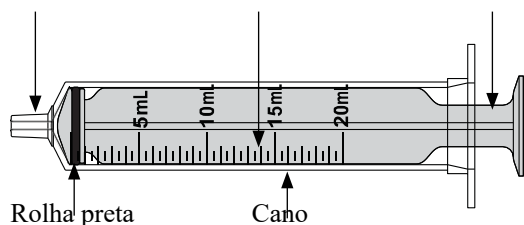
Para administrar Spexotras, irá precisar de:
Adaptador de frasco (já inserido no gargalo do frasco)
Solução no frasco
Seringa oral

Em caso de derrame ou contacto da solução de Spexotras com a pele ou com os olhos, siga a informação da secção “LIMPEZA DE DERRAME”.

Lave e seque as suas mãos antes de administrar Spexotras.

Partes da seringa oral reutilizável:

Ponta Marcas de Êmbolo
 graduação



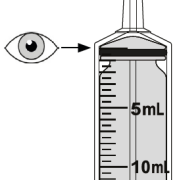
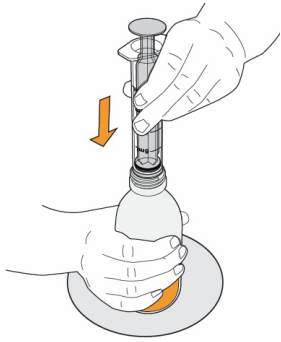


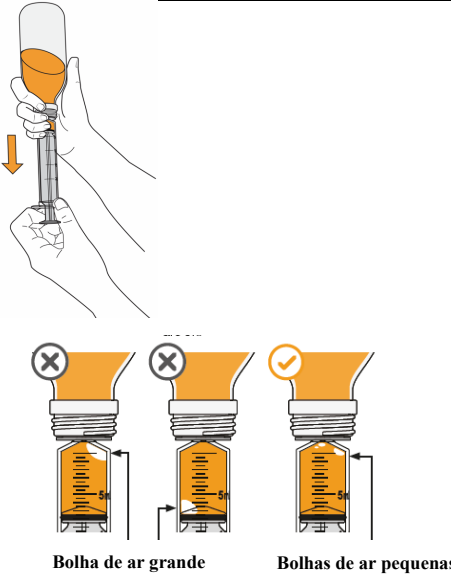
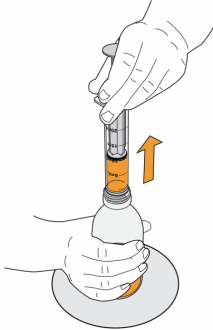
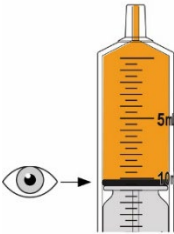

1

Verifique a data de preparação da solução na embalagem.

Não administre Spexotras se tiverem passado mais de 35 dias após a preparação.

Nota: O prazo de validade impresso no lado direito do rótulo do frasco **NÃO** se aplica à solução. Este prazo de validade impresso aplica-se apenas ao pó antes de ser reconstituído a solução pelo seu farmacêutico.

<p>2</p> <p>Rode suavemente o frasco por 30 segundo para misturar a solução.</p> <p>Se aparecer espuma, deixe o frasco repousar até que a espuma desapareça.</p>	
<p>3</p> <p>Retire a tampa resistente a crianças empurrando-a e rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.</p>	
<p>4</p> <p>Verifique se o adaptador de frasco já foi inserido no gargalo do frasco.</p> <p>Se não estiver inserido, contacte o seu farmacêutico.</p>	
<p>5</p> <p>Empurre o êmbolo na seringa oral até ao fim para remover todo o ar no interior.</p>	
<p>6</p> <p>Coloque o frasco numa superfície lisa e segure-o na vertical.</p> <p>Insira a ponta da seringa oral na abertura do adaptador de frasco.</p> <p>Certifique-se que a seringa oral está fixada de forma segura.</p> <p>IMPORTANTE: Devido à pressão do ar, o êmbolo pode mover-se sozinho quando estiver a medir a sua dose durante o Passo 7. Segure o êmbolo para impedir que se mova.</p>	

<p>7</p> <p>Vire cuidadosamente o frasco ao contrário e puxe o êmbolo para medir a sua dose. Com a ponta virada para cima, a parte superior da rolha preta deve alinhar-se com a dose prescrita.</p> <p>Se aparecem bolhas de ar grandes na seringa, como se mostra na figura, empurre o medicamento de volta para o frasco e retire a sua dose novamente. Continue a fazer isto até que não estejam presentes mais bolhas de ar grandes. Bolhas de ar mais pequenas são aceitáveis.</p>	 <p>Bolha de ar grande Bolhas de ar pequenas</p>
<p>8</p> <p>Continue a segurar o êmbolo, volte a rodar o frasco e coloque-o numa superfície plana. Retire a seringa para uso oral do frasco puxando suavemente para cima.</p>	
<p>9</p> <p>Verifique novamente se a parte de cima da rolha preta está na sua dose prescrita. Se não estiver, repita os Passos 6 a 8.</p> <p>Se estiver a administrar através de uma seringa oral, continue para o Passo 10.</p> <p>Se estiver a administrar através de um tubo de alimentação, vá para a “SECÇÃO B”.</p>	
<p>10</p> <p>Coloque a extremidade da seringa dentro da boca com a ponta a tocar no interior de qualquer bochecha.</p> <p>Empurre lentamente o êmbolo até ao fim para administrar a dose completa.</p> <p>AVISO: Administrar Spexotras na garganta ou empurrar o êmbolo demasiado rápido pode provocar engasgamento.</p>	

11	
<p>Verifique que não sobrou nenhuma quantidade de Spexotras na seringa oral.</p> <p>Se ainda restar alguma quantidade de solução na seringa oral, administre-a.</p> <p>Nota: Se a sua dose for maior do que a capacidade da seringa oral, repita a administração até que o volume total seja administrado.</p>	
12	
<p>Volte a colocar a tampa no frasco e rode no sentido dos ponteiros do relógio para fechar.</p> <p>Certifique-se que a tampa se encontra fixada de forma segura ao frasco.</p> <p>Não remova o adaptador de frasco.</p>	
13	
<p>Limpe a seringa oral de acordo com as instruções da “SECÇÃO C”; em seguida, guarde a solução oral de acordo com as instruções da secção “ARMAZENAMENTO”.</p>	

SECÇÃO B ADMINISTRAÇÃO ATRAVÉS DE UM TUBO DE ALIMENTAÇÃO	
<p>Siga esta secção apenas se for administrar Spexotras através de um tubo de alimentação. Para administrar através de um tubo de alimentação, leia a informação que se segue e passe para o Passo 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A solução é adequada para administração através de um tubo de alimentação. • Utilize um tubo de alimentação Nasogástrico (NG) ou Gástrico (G) com um tamanho mínimo Calibre Francês 4. • Utilize sempre a seringa oral de 20 ml fornecida nesta embalagem para administrar Spexotras. • Pode precisar de um adaptador ENFIT (não incluído nesta embalagem) para ligar a seringa oral de 20 ml ao tubo de alimentação. 	
1	<p>Lave o tubo de alimentação de acordo com as instruções do fabricante imediatamente antes de administrar Spexotras.</p>
2	<p>Siga os Passos 1 a 9 na “SECÇÃO A” e depois siga para o Passo 3 nesta secção.</p>

3	Ligue a seringa oral de 20 ml contendo Spexotras ao tubo de alimentação. Poderá precisar de um adaptador ENFIT para ligar a solução oral ao tubo de alimentação.
4	Aplique uma pressão constante para dispensar a solução para o tubo de alimentação.
5	Verifique que não restou Spexotras na seringa oral. Se restar alguma solução na seringa oral, administre-a.
6	Volte a lavar o tubo de alimentação de acordo com as instruções do fabricante.
7	Siga para a “SECÇÃO C” para limpeza.

SECÇÃO C LIMPEZA	
Para prevenir que Spexotras entre em contacto com outros utensílios de cozinha, limpe sempre a seringa oral separadamente dos outros utensílios de cozinha.	
Para limpar a seringa oral:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Encha um copo com água morna e detergente. 2. Coloque a seringa oral no copo com a água morna e detergente. 3. Puxe água para dentro da seringa oral e esvazie de novo 4 a 5 vezes. 4. Separe o êmbolo do cano. 5. Lave o copo, o êmbolo e o cano sob água morna da torneira. 6. Coloque o êmbolo e o cano numa superfície seca e deixe secar ao ar antes da próxima utilização. 	

LIMPEZA DE DERRAME
Se Spexotras entrar em contacto com a sua pele, lave bem a área afetada com água e sabão. Se Spexotras entrar em contacto com os seus olhos, lave os seus olhos com água.
Siga estes passos se entornar alguma solução de Spexotras:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Coloque luvas de plástico. 2. Absorva a solução completamente utilizando um material absorvente, como guardanapos de papel. 3. Coloque o material absorvente num saco de plástico com fecho. 4. Limpe todas as superfícies expostas à solução com um toalhete com álcool. 5. Coloque as luvas e os toalhetes no mesmo saco de plástico e feche-o. 6. Pergunte ao farmacêutico como eliminar o saco de plástico. 7. Lave bem as suas mãos com sabão e água.

ARMAZENAMENTO
Mantenha a sua solução de Spexotras e a seringa oral fora da vista e do alcance das crianças. Armazene a solução na vertical, na embalagem fornecida, com a tampa bem fechada. Armazene a solução abaixo de 25°C. Não congele. Armazene a sua seringa oral dentro da embalagem fornecida, juntamente com a sua solução de Spexotras.