

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține trametinib dimetil sulfoxid, echivalent cu trametinib 4,7 mg.

Fiecare ml de soluție reconstituită conține trametinib 0,05 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție reconstituită conține sulfobutilbetadex sodic 100 mg, parahidroxibenzoat de metil 0,8 mg și sodiu 1,98 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție orală.

Pulbere de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gliom de grad mic

Spexotras în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mic (*low-grade glioma* - LGG), cu mutație BRAF V600E, care necesită tratament sistemic.

Gliom de grad mare

Spexotras în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mare (*high-grade glioma* - HGG), cu mutație BRAF V600E, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de tratament cu radioterapie și/sau chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Spexotras trebuie inițiat și monitorizat de către un medic specialist, cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Înainte de tratamentul cu Spexotras, pacienților trebuie să li se confirme prezența mutației BRAF V600E, evaluată cu un dispozitiv medical de diagnosticare *in vitro* (IVD), marcat CE, cu scopul prevăzut corespunzător. Dacă dispozitivul marcat CE nu este disponibil, confirmarea BRAF V600E trebuie evaluată printr-un test alternativ validat.

Spexotras este utilizat în asociere cu dabrafenib comprimate dispersabile. A se vedea Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru dozele de dabrafenib comprimate dispersabile.

Doze

Doza recomandată de Spexotras cu administrare zilnică o dată pe zi este stabilită în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1).

Tabelul 1 Regimul de dozare în funcție de greutatea corporală

Greutate corporală*	Doza recomandată	
	Volumul de soluție orală (ml) cu administrare zilnică o dată pe zi	care corespunde cu mg trametinib
8 kg	6 ml	0,30 mg
9 până la 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12 până la 13 kg	9 ml	0,45 mg
14 până la 17 kg	11 ml	0,55 mg
18 până la 21 kg	14 ml	0,70 mg
22 până la 25 kg	17 ml	0,85 mg
26 până la 29 kg	18 ml	0,90 mg
30 până la 33 kg	20 ml	1 mg
34 până la 37 kg	23 ml	1,15 mg
38 până la 41 kg	25 ml	1,25 mg
42 până la 45 kg	28 ml	1,40 mg
46 până la 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥51 kg	40 ml	2 mg

*Se rotunjește valoarea greutății corporale până la următorul kg întreg, dacă este necesar.
Nu a fost stabilită doza recomandată la pacienții cu greutate corporală sub 8 kg.
Vă rugăm să consultați RCP pentru dabrafenib comprimate dispersabile, „Doze” și „Mod de administrare”, pentru recomandări de scheme terapeutice pentru tratamentul cu dabrafenib atunci când este administrat în asociere cu Spexotras.

Durata tratamentului

Tratamentul cu Spexotras trebuie continuat până la progresia bolii sau până la dezvoltarea unui nivel inacceptabil de toxicitate. Există date limitate la pacienții cu vârsta peste 18 ani cu gliom, fapt pentru care continuarea tratamentului la vârsta adultă trebuie să se bazeze pe beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient, conform evaluării de către medic.

Doze omise sau administrate cu întârziere

Dacă se omite o doză de Spexotras, aceasta trebuie administrată numai dacă sunt mai mult de 12 ore până la următoarea doză programată. Dacă apar vărsături după administrarea Spexotras, nu trebuie administrată o doză suplimentară, în schimb se așteaptă până la momentul administrării dozei următoare programate și se administrează doza obișnuită.

Modificarea dozei

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului (vezi Tabelele 2 și 3).

Dacă apar reacții de toxicitate asociate tratamentului, atunci atât doza de trametinib, cât și doza de dabrafenib trebuie reduse simultan sau administrarea dozelor trebuie întreruptă temporar sau oprită. Excepțiile în care sunt necesare ajustări ale dozei numai pentru unul dintre cele două tratamente sunt detaliate mai jos pentru uveită, neoplazii non-cutanate cu mutație RAS (în principal, legate de dabrafenib), scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS), ocluzia venei retiniene (OVR), desprinderea epitelului pigmentar retinian (DEPR) și boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită (în principal, legate de trametinib).

Modificarea dozei sau întreruperea tratamentului nu sunt recomandate în cazul reacțiilor adverse asociate neoplaziilor cutanate (a se vedea RCP pentru dabrafenib comprimate dispersabile pentru detalii suplimentare).

Tabelul 2 Schema modificării dozei în funcție de gradul oricăror reacții adverse (excluzând pirexia)

Grad (CTCEA)*	Modificări recomandate ale dozei de trametinib
Grad 1 sau grad 2 (tolerabil)	Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
Grad 2 (intolerabil) sau grad 3	Întrerupeți terapia până când gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea terapiei. Consultați Tabelul 3 pentru recomandări privind nivelul dozei.
Grad 4	Opriți definitiv, sau întrerupeți temporar terapia până când gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea terapiei. Consultați Tabelul 3 pentru recomandări privind nivelul dozei.
*Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTCEA)	

Scăderile recomandate ale dozei la aproximativ 75% din doza recomandată (primul nivel de scădere a dozei) și la aproximativ 50% din doza recomandată (al doilea nivel de scădere a dozei) sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3 Niveluri de scădere a dozei recomandate pentru reacții adverse

Greutate corporală	Doza recomandată	Doză scăzută	
	ml soluție (mg trametinib) (o dată pe zi)	Doză după prima scădere a dozei (o dată pe zi)	Doză după a doua scădere a dozei (o dată pe zi)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9 până la 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12 până la 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14 până la 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18 până la 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22 până la 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26 până la 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30 până la 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34 până la 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38 până la 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42 până la 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46 până la 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Nu se recomandă modificarea dozei pentru Spexotras sub 50% din doza recomandată.			

Atunci când reacțiile adverse ale unei persoane sunt abordate terapeutic în mod eficient, poate fi luată în considerare o creștere a dozei cu același nivel utilizat și în cazul reducerii acesteia. Doza de trametinib nu trebuie să depășească doza recomandată indicată în Tabelul 1.

Modificările dozei pentru anumite reacții adverse

Pirexie

Dacă temperatura unui pacient este $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tratamentul cu trametinib și dabrafenib trebuie întrerupt temporar. În cazul recidivei, tratamentul poate fi, de asemenea, întrerupt temporar la apariția primului simptom al pirexie. Trebuie inițiat tratament cu antipiretice, cum ar fi ibuprofen sau acetaminofen/paracetamol. Trebuie avută în vedere utilizarea corticosteroizilor cu administrare orală în cazurile în care administrarea antipireticelor nu este suficientă. Pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica semnele și simptomele infecției și, dacă este necesar, tratați conform ghidurilor locale în vigoare (vezi pct. 4.4). Terapia trebuie reluată dacă pacientul nu prezintă simptome timp de cel puțin

24 ore fie (1) cu aceeași doză, fie (2) cu o treaptă terapeutică inferioară a dozei dacă pirexia este recidivantă și/sau a fost însoțită de alte simptome severe, inclusiv deshidratare, hipotensiune arterială sau insuficiență renală.

Excepții privind modificările dozei (în cazurile în care se reduce doza doar pentru una dintre terapii) pentru anumite reacții adverse

Scăderea fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS)/Insuficiență ventriculară stângă

Administrarea de trametinib trebuie întreruptă la pacienții care prezintă o scădere absolută, asimptomatică, de >10% a FEVS, comparativ cu momentul inițial și dacă fracția de ejeecție este sub limita inferioară a valorilor normale (LIVN) (vezi pct. 4.4). Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib atunci când acesta este administrat în asociere cu trametinib. Dacă FEVS se normalizează, se poate relua tratamentul cu trametinib, dar doza trebuie redusă cu un nivel și se monitorizează atent (vezi pct. 4.4).

Administrarea de trametinib trebuie oprită definitiv la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă de gradul 3 sau 4 sau cu scădere semnificativă din punct de vedere clinic a FEVS, care nu revine la valoare normală în decursul a 4 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Ocluzia venei retiniene (OVR) și desprinderea epitelului pigmentar retinian (DEPR)

Dacă pacienții raportează tulburări de vedere nou apărute, cum sunt reducerea vederii centrale, vedere încețoșată sau pierderea vederii în orice moment în timpul terapiei cu trametinib și dabrafenib în asociere, se recomandă o evaluare oftalmologică imediată. La pacienții diagnosticați cu OVR, tratamentul cu trametinib trebuie oprit definitiv. Dacă pacientul este diagnosticat cu DEPR, se va urma schema de modificare a dozei de trametinib din Tabelul 4 de mai jos (vezi pct. 4.4). Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când este administrat în asociere cu trametinib în cazuri confirmate de OVR sau DEPR.

Tabelul 4 Modificări recomandate ale dozei de trametinib în caz de DEPR

DEPR de grad 1	Se continuă tratamentul, cu o evaluare lunară a retinei, până la rezolvare. În cazul în care DEPR se agravează, se urmează instrucțiunile de mai jos și se întrerupe administrarea de trametinib timp de până la 3 săptămâni.
DEPR de grad 2 sau 3	Se întrerupe administrarea de trametinib timp de până la 3 săptămâni.
DEPR de grad 2 sau 3 care se ameliorează la gradul 0 sau 1 în decursul a 3 săptămâni	Se reia administrarea de trametinib cu o doză redusă cu un nivel (vezi Tabelul 3) sau se oprește definitiv administrarea de trametinib la pacienții tratați cu cea mai mică doză.
DEPR de grad 2 sau 3 care nu se ameliorează la cel puțin gradul 1 în decursul a 3 săptămâni	Se oprește definitiv administrarea de trametinib.

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită

Trametinib nu trebuie administrat la pacienții suspecți de BPI sau pneumonită, inclusiv la pacienții care prezintă simptome și semne pulmonare nou apărute sau progresive, incluzând tuse, dispnee, hipoxie, efuziune pleurală sau infiltrații, care urmează să fie supuși investigațiilor clinice. Trebuie oprită definitiv administrarea de trametinib la pacienții diagnosticați cu BPI sau pneumonită asociată tratamentului. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când este administrat în asociere cu trametinib în cazurile de BPI sau pneumonită.

Uveită

Nu sunt necesare modificări ale dozei în cazul uveitei, atât timp cât terapiile locale eficace pot controla inflamația oculară. Dacă uveita nu răspunde la terapia oftalmică locală, administrarea dabrafenib trebuie întreruptă până la rezolvarea inflamației oculare, apoi administrarea dabrafenib trebuie reluată după ce este redusă cu un nivel al dozei. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib atunci când se administrează în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.4).

Neoplazii non-cutanate cu mutație RAS

Trebuie avute în vedere beneficiile și riscurile înainte de continuarea tratamentului cu dabrafenib la pacienții cu neoplazie non-cutanată cu mutație RAS. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib atunci când se administrează în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele disponibile dintr-un studiu privind farmacologia clinică indică un impact limitat al insuficienței hepatice moderate până la severe asupra expunerii la trametinib (vezi pct. 5.2). Trametinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date privind administrarea de trametinib la pacienții cu insuficiență renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei (vezi pct. 5.2). Trametinib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tratamentului combinat cu trametinib și dabrafenib la copii cu vârsta sub 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Studiile la animale tinere au indicat reacții la trametinib care nu au fost observate și la animalele adulte (vezi pct. 5.3). În prezent, datele privind siguranța pe termen lung la pacienții copii și adolescenți sunt limitate.

Mod de administrare

Spexotras este destinat administrării orale.

Pulberea Spexotras trebuie să fie reconstituită de către farmacist, pentru a se obține soluția orală, înainte de a fi administrată. Înainte de administrarea primei doze, se recomandă ca un profesionist din domeniul sănătății să discute cu pacientul sau cu persoana care are grijă de pacient despre modul de administrare a dozei zilnice prescrise de soluție orală.

Expunerea la Spexotras nu este afectată de alimente (vezi pct. 5.2). Spexotras trebuie administrat în același timp cu comprimatul dispersabil de dabrafenib, care a redus expunerea la administrarea împreună cu alimente. Prin urmare, Spexotras trebuie administrat fără alimente, cu minimum o oră înainte de masă sau la două ore după masă (vezi pct. 5.2). Se poate alăpta și/sau administra formula pentru bebeluși dacă pacientul nu poate tolera administrarea în condiții de repaus alimentar.

Se recomandă ca dozele de Spexotras să fie administrate luate la aceleași ore în fiecare zi, utilizând seringă pentru administrare orală reutilizabilă furnizată în ambalaj. Doza zilnică unică de Spexotras trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Dacă un pacient nu poate înghiți și are montat un tub nazogastric, se poate administra soluția orală Spexotras prin tub.

Instrucțiunile privind prepararea sunt furnizate la pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Spexotras soluție orală este destinat administrării în asociere cu dabrafenib comprimate dispersabile, având în vedere că există date limitate privind eficacitatea pentru trametinib în monoterapie și pentru dabrafenib în monoterapie în gliomul cu mutație BRAF V600. Trebuie consultat RCP-ul pentru dabrafenib comprimate dispersabile, înainte de începerea tratamentului. Pentru informații suplimentare privind atenționările și precauțiile în tratamentul cu dabrafenib, vă rugăm să consultați RCP-ul pentru dabrafenib comprimate dispersabile.

Testare BRAF V600E

Nu au fost evaluate eficacitatea și siguranța trametinib în asociere cu dabrafenib la pacienții cu gliom testat negativ pentru mutația BRAF V600E.

Neoplazii noi

Pot apărea neoplazii noi, cutanate și non-cutanate, când trametinib este utilizat în asociere cu dabrafenib.

Neoplazii cutanate

Neoplaziile cutanate, cum ar fi carcinomul cutanat cu celule scuamoase (*cutaneous squamous cell carcinoma* - cuSCC), inclusiv keratoacantomul și melanomul primar nou apărut au fost observate la pacienții adulți tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). Se recomandă evaluarea dermatologică a tuturor pacienților înainte de începerea tratamentului cu trametinib lunar pe toată durata acestuia și până la șase luni după încheierea tratamentului. Monitorizarea trebuie să continue timp de 6 luni după întreruperea tratamentului cu trametinib sau până la începerea unui alt tratament antineoplazic.

Leziunile cutanate care ridică suspiciuni trebuie abordate prin excizie dermatologică și nu necesită modificări ale tratamentului. Pacienții trebuie instruiți să își informeze imediat medicul la dezvoltarea oricărei leziuni noi la nivelul pielii.

Neoplazii non-cutanate

Pe baza mecanismului său de acțiune, administrarea dabrafenib poate crește riscul apariției neoplaziilor non-cutanate când sunt prezente mutații RAS. Vă rugăm să consultați RCP-ul pentru dabrafenib comprimate dispersabile (vezi pct. 4.4). În caz de neoplazii cu mutație RAS, nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Hemoragie

Au fost raportate evenimente hemoragice la pacienți adulți, adolescenți copii cărora li s-a administrat trametinib în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). Au avut loc evenimente hemoragice majore și hemoragii letale la pacienți adulți cărora li s-a administrat trametinib în asociere cu dabrafenib. Posibilitatea apariției acestor evenimente la pacienții cu număr scăzut de trombocite ($<75\ 000/\text{mm}^3$) nu a fost stabilită deoarece acești pacienți au fost excluși din studiile clinice. Riscul apariției hemoragiei poate crește la administrarea concomitentă de terapii antitrombocitare sau anticoagulante. Dacă are loc o hemoragie, pacienții trebuie tratați conform indicațiilor clinice.

Scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS)/Insuficiență ventriculară stângă

S-a raportat că trametinib în asociere cu dabrafenib scade FEVS la pacienții adulți, adolescenți și copii (vezi pct. 4.8). În cadrul studiilor clinice la pacienți copii și adolescenți, perioada de timp mediană până la debutul primei scăderi a FEVS a fost de aproximativ o lună. În cadrul studiilor clinice la pacienți adulți, perioada de timp mediană până la instalarea insuficienței ventriculare stângi, a insuficienței cardiace și a scăderii FEVS a fost între 2 și 5 luni.

Trametinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu funcție ventriculară stângă diminuată. Pacienții cu insuficiență ventriculară stângă, insuficiență cardiacă clasa II, III sau IV conform New York Heart Association, sindrom coronarian acut în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate semnificative clinic și hipertensiune arterială necontrolată au fost excluși din studiile clinice; ca urmare, siguranța utilizării la aceste grupe de pacienți nu este cunoscută. FEVS trebuie evaluată la toți pacienții înainte de începerea tratamentului cu trametinib, la o lună de la începerea terapiei și apoi la intervale de aproximativ 3 luni pe durata tratamentului (vezi pct. 4.2 cu privire la modificarea dozei).

La pacienții cărora li s-a administrat trametinib în asociere cu dabrafenib, au existat raportări ocazionale de insuficiență ventriculară severă cauzată de miocardită. La întreruperea tratamentului s-a observat recuperarea completă. Medicii trebuie să aibă în vedere posibilitatea apariției miocarditei la pacienții care prezintă semne sau simptome cardiace noi sau agravate.

Pirexie

A fost raportată febra în cadrul studiilor clinice efectuate cu trametinib la adulți, adolescenți și copii (vezi pct. 4.8). Incidența și gravitatea pirexiei sunt crescute în cazul administrării în asociere (vezi RCP pentru dabrafenib comprimate dispersabile, pct. 4.4). La pacienții cărora li s-a administrat trametinib în asociere cu dabrafenib, pirexia poate fi însoțită de rigiditate severă, deshidratare și hipotensiune arterială care, în unele cazuri, pot duce la insuficiență renală acută. La pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat trametinib în asociere cu dabrafenib, perioada de timp mediană până la debutul primei apariții a pirexiei a fost de 1,5 luni.

Tratamentul cu trametinib și dabrafenib trebuie întrerupt temporar în cazul în care temperatura pacientului este $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (vezi pct. 5.1). În cazul recurenței, tratamentul trebuie, de asemenea, să fie întrerupt temporar la apariția primului simptom al pirexiei. Trebuie inițiat tratament cu antipiretice, cum ar fi ibuprofen sau acetaminofen/paracetamol. Trebuie avută în vedere utilizarea corticosteroizilor cu administrare orală în cazurile în care administrarea antipireticelor nu este suficientă. Pacienții trebuie evaluați în vederea identificării eventualelor semne sau simptome ale unei infecții. Tratamentul poate fi reluat imediat ce febra a fost tratată profilactic. În cazul în care febra este asociată cu alte semne sau simptome severe, tratamentul trebuie să fie reluat prin administrarea unei doze reduse după tratarea profilactică a febrei și conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2).

Modificări ale tensiunii arteriale

Au fost raportate atât hipertensiune, cât și hipotensiune arterială la pacienții din studiile clinice privind administrarea trametinib în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială trebuie măsurată la momentul inițial și monitorizată în timpul tratamentului, cu menținerea sub control a hipertensiunii arteriale prin tratament standard, după caz.

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită

Într-un studiu clinic de fază III efectuat la pacienți adulți, 2,4% (5/211) dintre pacienții tratați cu trametinib administrat în monoterapie au dezvoltat BPI sau pneumonită, toți cei cinci pacienți având nevoie de spitalizare. Perioada de timp medie până la debutul primei apariții a BPI sau pneumonitei a fost de 160 zile (interval: 60 până la 172 zile). În două studii efectuate la pacienți adulți tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib, 1% dintre pacienți au prezentat pneumonită sau BPI (vezi pct. 4.8).

Trametinib nu trebuie administrat pacienților suspecți de BPI sau pneumonită, inclusiv pacienților care prezintă simptome și dovezi de afectare pulmonară, nou apărute sau progresive, incluzând tuse, dispnee, hipoxie, efuziune pleurală sau infiltrate pulmonare, fiind necesare investigații clinice. Trebuie oprită definitiv administrarea de trametinib la pacienții diagnosticați cu BPI sau pneumonită asociată tratamentului (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeași doză.

Afectare vizuală

Pot apărea afecțiuni asociate cu tulburări de vedere, inclusiv DEPR și OVR, la administrarea de trametinib, în unele cazuri, cu un interval de timp până la debut de câteva luni. Simptome cum ar fi vedere încețoșată, acuitate vizuală redusă și alte tulburări de vedere au fost raportate în cadrul studiilor clinice cu trametinib efectuate la adulți. În cadrul studiilor clinice, au fost raportate, de asemenea, uveită și iridociclita la pacienții adulți și la pacienții copii și adolescenți tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib.

Trametinib nu este recomandat la pacienții cu antecedente de OVR. Siguranța trametinib la pacienții cu factori care predispun la OVR, inclusiv glaucom necontrolat sau hipertensiune oculară, hipertensiune arterială necontrolată, diabet zaharat necontrolat sau antecedente de sindrom de hipervâscozitate sau sindrom de hipercoagulabilitate nu a fost determinată.

Dacă pacienții raportează tulburări de vedere nou apărute, cum ar fi vedere centrală diminuată, vedere încețoșată sau pierdere a vederii în orice moment pe durata terapiei cu trametinib, se recomandă o evaluare oftalmologică imediată. Dacă se stabilește diagnosticul de DEPR, trebuie urmată schema de modificare a dozei din Tabelul 4 (vezi pct. 4.2); dacă se stabilește diagnosticul de uveită, vă rugăm să consultați RCP-ul pentru dabrafenib comprimate dispersabile (pct. 4.4). La pacienții diagnosticați cu OVR, tratamentul cu trametinib trebuie oprit definitiv.

Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib atunci când acesta este administrat în asociere cu trametinib după stabilirea diagnosticului de OVR sau DEPR. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib atunci când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

Erupții cutanate tranzitorii

Au fost observate erupții cutanate tranzitorii la 49% dintre pacienții copii și adolescenți în cadrul studiilor clinice în care trametinib este utilizat în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). Majoritatea acestor cazuri au fost de gradul 1 sau 2 și nu au necesitat întreruperea administrării sau reducerea dozei.

Reacții adverse cutanate severe

În timpul terapiei cu trametinib/dabrafenib în asociere la adulți, au fost raportate cazuri de reacții adverse cutanate severe (*severe cutaneous adverse reactions* - SCARs), inclusiv sindromul Stevens-Johnson și reacție medicamentoasă însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* - DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să fie atenționați cu privire la semne și simptome și monitorizați cu atenție pentru reacții cutanate. Dacă apar semnele și simptomele SCARs, se va întrerupe tratamentul.

Rabdomioliză

A fost raportată rabdomioliza la pacienți adulți cărora li s-a administrat trametinib. În unele cazuri, pacienții au putut continua administrarea trametinib. În cazuri mai grave, au fost necesare spitalizarea, întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului. Semnele sau simptomele rabdomiolizei necesită o evaluare adecvată din punct de vedere clinic și tratament conform indicațiilor.

Pancreatită

A fost raportată pancreatita la pacienți adulți și la pacienți copii și adolescenți tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazemiei și a lipazemiei. Pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție după reluarea tratamentului în urma unui episod de pancreatită.

Insuficiență renală

A fost identificată insuficiența renală la $\leq 1\%$ din pacienții adulți tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib. Cazurile observate la pacienții adulți au fost, în general, asociate cu pirexie și deshidratare și au răspuns favorabil la întreruperea administrării dozei și la măsuri generale de susținere. De asemenea, a fost raportată nefrita granulomatoasă la pacienți adulți. Creatinina serică trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului. Dacă creatininemia este crescută, poate fi necesară întreruperea tratamentului în funcție de cum este clinic adecvat. Trametinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală (definită ca o valoare a creatininei $>1,5 \times \text{LSVN}$). Prin urmare, se recomandă prudență în acest context (vezi pct. 5.2).

Evenimente hepatice

Au fost raportate reacții adverse hepatice la pacienți adulți și la pacienți copii și adolescenți în cadrul studiilor clinice cu trametinib în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienților să li se monitorizeze funcția hepatică la interval de patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului. Monitorizarea hepatică poate fi continuată și după aceea conform indicațiilor clinice.

Insuficiență hepatică

Deoarece metabolizarea și excreția biliară sunt căile principale de eliminare pentru trametinib, administrarea de trametinib trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Tromboză venoasă profundă/Embolie pulmonară

Pot apărea embolia pulmonară sau tromboza venoasă profundă. Dacă pacienții prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau ale trombozei venoase profunde, cum ar fi dispnee, durere toracică sau umflare a brațelor sau a picioarelor, aceștia trebuie să solicite imediat asistență medicală. Se va opri definitiv administrarea tratamentului în cazul apariției emboliei pulmonare care poate pune viața în pericol.

Tulburări gastro-intestinale

Au fost raportate colita și enterocolita la pacienți copii și adolescenți tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). Colita și perforația gastro-intestinală, inclusiv cea cu evoluție letală, au fost raportate la pacienți adulți. Trametinib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru perforație gastro-intestinală, inclusiv antecedente de diverticulită, metastaze la nivelul tractului gastro-intestinal și administrare concomitentă de medicamente care implică risc cunoscut de perforație gastro-intestinală.

Sarcoidoză

Au fost raportate cazuri de sarcoidoză la pacienți adulți tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib, cele mai multe afectând pielea, plămânii, ochii și ganglionii limfatici. În majoritatea cazurilor a fost menținut tratamentul cu trametinib și dabrafenib. În cazul stabilirii diagnosticului de sarcoidoză, trebuie avută în vedere administrarea unui tratament corespunzător.

Femei aflate la vârsta fertilă/Fertilitatea la bărbați

Înainte de inițierea tratamentului la femei aflate la vârsta fertilă, trebuie furnizate recomandări adecvate privind metodele eficiente de contracepție. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 16 săptămâni de la ultima doză de Spexotras. Pacienții de sex masculin cărora li se administrează trametinib în asociere cu dabrafenib trebuie informați cu privire la posibilul risc de afectare a spermatogenezei, care poate fi ireversibilă (vezi pct. 4.6).

Limfohistiocitoză hemofagocitară

În experiența după punerea pe piață, limfohistiocitoza hemofagocitară (LHH) a fost observată la pacienți adulți tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib. Se recomandă precauție în cazul în care trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib. Dacă LHH este confirmată, trebuie întreruptă administrarea de trametinib și dabrafenib și trebuie început tratamentul pentru LHH.

Sindrom de liză tumorală (SLT)

Apariția SLT, care poate fi fatală, a fost asociată cu utilizarea trametinibului în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). Factorii de risc pentru SLT includ o încărcătură tumorală mare, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și urină acidă. Pacienții cu factori de risc pentru SLT trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie luată în considerare hidratarea profilactică. SLT trebuie tratat prompt, conform indicațiilor clinice.

Excipienți

Sulfobutilbetadex sodic

Spexotras soluție orală conține ciclodextrină sulfobutilbetadex sodic (100 mg/ml). Ciclodextrinele (CD) sunt excipienți care pot influența proprietățile substanței active sau pe ale altor medicamente. În studiile preclinice efectuate la animale cărora li s-au administrat intravenos CD, s-au observat toxicitate și ototoxicitate. Aspectele cu privire la siguranța ciclodextrinelor au fost luate în considerare în timpul dezvoltării și evaluării siguranței acestui medicament. Există date de siguranță limitate privind efectele CD la copii cu vârsta sub 2 ani.

Parahidroxibenzoat de metil

Acest medicament conține parahidroxibenzoat de metil, care poate provoca reacții alergice (posibil întârziate).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 1,98 mg per ml de soluție orală Spexotras, echivalent cu 4% din doza zilnică maximă recomandată de OMS pentru un adult, la doza zilnică maximă de trametinib de 2 mg (40 ml).

Potasiu

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doza zilnică maximă, adică practic „nu conține potasiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Efectele altor medicamente asupra trametinib

Deoarece trametinib este metabolizat predominant prin deacetilare mediată de enzime hidrolitice (de exemplu, carboxil-esteraze), este improbabil ca farmacocinetica acestuia să fie afectată de alți agenți prin interacțiuni metabolice (vezi pct. 5.2). Interacțiunile medicamentoase prin intermediul acestor enzime hidrolitice nu pot fi excluse și pot influența expunerea la trametinib.

In vitro trametinib este un substrat al transportorului de eflux P-gp. Deoarece nu se poate exclude faptul că inhibarea puternică a P-gp hepatic poate determina concentrații plasmatice crescute ale trametinib, se recomandă precauție când se administrează trametinib concomitent cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai P-gp (de exemplu, verapamil, ciclosporină, ritonavir, chinidină, itraconazol).

Efectele trametinib asupra altor medicamente

Pe baza datelor *in vitro* și *in vivo*, este improbabil ca trametinib să afecteze semnificativ farmacocinetica altor medicamente prin intermediul interacțiunii cu enzimele CYP sau transportorii (vezi pct. 5.2). Trametinib poate determina inhibarea temporară a substraturilor BCRP (de exemplu, pitavastatină) la nivel intestinal, care poate fi minimalizată prin administrarea dozelor acestor substanțe și a dozelor de trametinib în mod decalat (la interval de 2 ore).

Pe baza datelor clinice, nu se anticipează pierderea eficacității contraceptivelor hormonale atunci când acestea se administrează concomitent cu trametinib (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, utilizarea în asociere cu dabrafenib poate duce la reducerea eficacității contraceptivelor hormonale.

Efectul excipientului sulfobutilbetadex sodic asupra altor medicamente cu administrare orală cu biodisponibilitate scăzută și indice terapeutic îngust

Soluția orală de trametinib conține sulfobutilbetadex sodic 100 mg/ml, care poate avea potențialul de a afecta solubilitatea și biodisponibilitatea altor medicamente cu administrare orală. Trebuie procedat cu prudență atunci când soluția orală de trametinib este administrată concomitent cu medicamente cu administrare orală care au biodisponibilitate scăzută și un indice terapeutic îngust (de exemplu, imipramină, desipramină).

De asemenea, se vor consulta recomandările privind interacțiunile medicamentoase pentru dabrafenib de la pct. 4.4 și 4.5 din RCP-ul pentru dabrafenib comprimate dispersabile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu trametinib și timp de 16 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Utilizarea în asociere cu dabrafenib poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale orale sau a oricăror contraceptive hormonale sistemice; prin urmare se recomandă utilizarea unei metode de contracepție alternative eficace, cum ar fi o metodă de tip barieră, în timpul tratamentului asociat cu trametinib/dabrafenib. Vă rugăm să consultați RCP-ul pentru dabrafenib comprimate dispersabile pentru informații suplimentare.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea trametinib de către femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Trametinib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. Dacă trametinib este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu trametinib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă trametinib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru sugari. Trametinib nu trebuie administrat mamelor care alăptează. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă, trebuie luată fie decizia întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu trametinib.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om pentru trametinib. Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea la animale, dar s-au observat efecte la nivelul organelor de reproducere feminine (vezi pct. 5.3). Trametinib poate afecta fertilitatea la om.

Bărbați care utilizează trametinib în asociere cu dabrafenib

Au fost observate efecte asupra spermatogenezei la animalele cărora li s-a administrat dabrafenib. Pacienții bărbați tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib trebuie informați cu privire la posibilul risc de afectare a spermatogenezei, care poate fi ireversibil. Vă rugăm să citiți RCP-ul pentru dabrafenib comprimate dispersabile pentru informații suplimentare.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trametinib are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Trebuie să se țină cont de starea clinică a pacientului și de profilul reacțiilor adverse pentru trametinib atunci când este evaluată capacitatea pacientului de a efectua acțiuni ce necesită aptitudini de judecată, motrice sau cognitive. Pacienții trebuie informați referitor la potențialul de a prezenta oboseală, amețeli sau probleme oculare, care pot fi un motiv pentru a nu desfășura astfel de activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice la pacienți copii și adolescenți tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib, cele mai frecvente reacții adverse (raportate la o frecvență $\geq 20\%$) au fost: pirexie (70%), erupții cutanate tranzitorii (49%), cefalee (47%), vărsături (40%), oboseală (36%), xerodermie (35%), diaree (34%), hemoragie (34%), greață (29%), dermatită acneiformă (29%), dureri abdominale (28%), neutropenie (26%), tuse (24%) și valori crescute ale transaminazelor (22%). Cel mai frecvent raportate reacții adverse severe (grad 3/4) au fost: neutropenie (15%), pirexie (11%), valori serice crescute ale transaminazelor (6%) și creștere în greutate (5%). Datele pe termen lung privind creșterea și maturizarea scheletală la pacienții copii și adolescenți sunt, în prezent, limitate (vezi pct. 5.3).

Profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți a fost, în mare măsură, în concordanță cu profilul de siguranță stabilit anterior la pacienții adulți. Următoarele reacții adverse suplimentare au fost raportate până în prezent numai la pacienții adulți tratați cu trametinib sub formă de comprimate și dabrafenib sub formă de capsule: carcinom cutanat cu celule scuamoase, keratoză seboreică, neuropatie periferică (inclusiv neuropatie senzorială și motorie), limfedem, xerostomie, keratoză actinică, insuficiență renală, potențarea toxicității determinate de iradiere (frecvente), melanom, acrocordon, sarcoidoză, coriorietinopatie, pneumonită, insuficiență renală acută, nefrită, insuficiență cardiacă, insuficiență ventriculară stângă, boală pulmonară interstițială, rabdomioliză (mai puțin frecvente), perforație gastrointestinală, limfocitopenie hemofagocitară (rare), sindrom de liză tumorală, miocardită, sindrom Stevens-Johnson, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, reacții cutanate asociate cu tatuajul (frecvență necunoscută).

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Siguranța trametinib în asociere cu dabrafenib a fost evaluată într-un set centralizat de date de siguranță provenind de la 171 pacienți copii și adolescenți din cadrul a două studii efectuate la pacienți cu tumori solide, în stadiu avansat, pozitive pentru mutația BRAF V600. La înrolare, patru (2,3%) pacienți au fost cu vârsta de 1 până la <2 ani, 39 (22,8%) au fost cu vârsta de 2 până la <6 ani, 54 (31,6%) au fost cu vârsta de 6 până la <12 ani și 74 (43,3%) au fost cu vârsta de 12 până la <18 ani. Durata medie a tratamentului a fost de 2,3 ani.

Reacțiile adverse (Tabelul 5) sunt enumerate mai jos conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe, enumerate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5 Reacții adverse pentru trametinib în asociere cu dabrafenib

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Paronichie, rinofaringită* ¹
Frecvente	Infecții ale căilor urinare, celulită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	
Foarte frecvente	Papilom cutanat
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Neutropenie* ² , anemie, leucopenie*
Frecvente	Trombocitopenie*
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Deshidratare, apetit alimentar scăzut
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee, amețeli* ³
Tulburări oculare	
Frecvente	Vedere încețoșată, afectare a vederii, uveită* ⁴
Mai puțin frecvente	Desprindere retiniană, edem periorbital
Tulburări cardiace	
Frecvente	Fracție de ejeție scăzută, bradicardie*
Mai puțin frecvente	Bloc atrioventricular ⁵
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Hemoragie* ⁶
Frecvente	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Tuse*
Frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Durere abdominală*, constipație, diaree, greață, vărsături
Frecvente	Pancreatită, stomatită
Mai puțin frecvente	Colită*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Dermatită acneiformă* ⁷ , xerodermie* ⁸ , prurit, erupții cutanate tranzitorii* ⁹ , eritem
Frecvente	Dermatită exfoliativă generalizată* ¹⁰ , alopecie, eritrodisestezie palmo-plantară, foliculită, leziune cutanată, paniculită, hiperkeratoză, fotosensibilitate* ¹¹
Mai puțin frecvente	Dermatoză neutrofilică febrilă acută, fisuri cutanate, sudorații nocturne, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Artralgie, durere la nivelul extremităților
Frecvente	Mialgie*, spasme musculare* ¹²
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Pirexie*, fatigabilitate* ¹³ , creștere în greutate
Frecvente	Inflamație a mucoaselor, edem facial*, frisoane, edem periferic, boală similară gripei

Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Valori serice crescute ale transaminazelor* ¹⁴
Frecvente	Hiponatremie, hipofosfatemie, hiperglicemie, valori crescute ale fosfatazei alcaline din sânge, valori crescute ale gammaglutamiltransferazei, valori crescute ale creatin fosfokinazei din sânge
*Denotă o grupare terminologică a doi sau mai mulți termeni agreați MedDRA care au fost considerați similari din punct de vedere clinic. ¹ rinofaringita include faringită ² neutropenia include scădere a numărului de neutrofile și neutropenie febrilă ³ amețelile includ vertij ⁴ uveita include iridociclita ⁵ bloc atrioventricular include bloc atrioventricular de gradul I ⁶ hemoragia include epistaxis, hematurie, contuzie, hematom, valori crescute ale raportului normalizat internațional, hemoragie anală, hemoragie la locul cateterului, hemoragie cerebrală, echimoză, hematom extradural, hemoragie gastrointestinală, hematochezie, peteșii, hemoragie post-procedurală, hemoragie rectală, număr scăzut al eritrocitelor din sânge, hemoragie gastrointestinală superioară și hemoragie uterină, sângerare menstruală abundentă și purpură ⁷ dermatita acneiformă include acnee și acnee pustulară ⁸ xerodermia include xeroză și xerodermie ⁹ erupțiile cutanate tranzitorii includ erupții cutanate maculo-papulare, erupții cutanate pustulare, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate papulare, erupții cutanate maculare ¹⁰ dermatita exfoliativă generalizată include exfolierea cutanată și dermatită exfoliativă ¹¹ fotosensibilitatea include reacție de fotosensibilitate și arsuri solare ¹² spasmele musculare includ rigiditate musculo-scheletică ¹³ fatigabilitatea include stare generală de rău și astenie ¹⁴ valorile serice crescute ale transaminazelor includ valorile serice crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valorile serice crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și valori crescute ale transaminazelor	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creștere în greutate

Creșterea în greutate a fost raportată numai la copii și adolescenți. A fost raportată ca reacție adversă la 16% dintre pacienții copii și adolescenți, inclusiv cazuri de grad 3 la 5% dintre pacienți, cu o rată de întrerupere a tratamentului la 0,6% dintre pacienți. Perioada de timp medie până la debutul primei apariții a creșterii în greutate raportate la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat trametinib în asociere cu dabrafenib a fost de 3,5 luni. Creșterea în greutate de ≥ 2 IMC (indicele de masă corporală) față de valoarea inițială pentru categoriile de vârstă, a fost observată la 36% dintre pacienți.

Hemoragie

Evenimentele hemoragice au fost observate la 34% dintre pacienții copii și adolescenți, evenimente de gradul 3 fiind prezente la 1,2% dintre pacienți. Cel mai frecvent eveniment hemoragic (epistaxis) a fost raportat la 18% dintre pacienții copii și adolescenți. Perioada de timp medie până la debutul primei apariții a evenimentelor hemoragice la pacienții copii și adolescenți a fost de 2,6 luni. Evenimentele hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienții adulți cărora li s-a administrat trametinib în asociere cu dabrafenib.

Riscul de hemoragie poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a terapiei antiplachetare sau anticoagulante. Dacă apare hemoragie, pacienții trebuie tratați conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).

Scădere a fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS)/Insuficiență ventriculară stângă

Scăderea FEVS a fost raportată la 5,3% dintre pacienții copii și adolescenți, cu evenimente de gradul 3 care au apărut la <1% dintre pacienți. Perioada de timp medie până la debutul primei apariții a scăderii FEVS a fost de aproximativ o lună. În cadrul studiilor clinice la pacienți adulți, perioada medie până la prima instalare a insuficienței ventriculare stângi, a insuficienței cardiace și a scăderii FEVS a fost între 2 și 5 luni.

Pacienții cu o scădere a FEVS sub limita normală a instituției medicale nu au fost incluși în studii clinice cu trametinib. Trametinib în asociere cu dabrafenib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni care ar putea afecta funcția ventriculară stângă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Pirexie

A fost raportată febra în studiile clinice efectuate cu trametinib în monoterapie și administrat în asociere cu dabrafenib; totuși, incidența și gravitatea pirexiei sunt crescute în cazul administrării în asociere (vezi pct. 4.4). A fost raportată pirexia la 70% dintre pacienții copii și adolescenți, evenimentele de gradul 3 fiind prezente la 11% dintre pacienți. Vă rugăm să consultați RCP, pct. 4.4 și 4.8, pentru dabrafenib comprimate dispersabile.

Evenimente hepatice

Au fost raportate reacții adverse hepatice în cadrul studiilor clinice cu trametinib în asociere cu dabrafenib administrat la adulți, adolescenți și copii. În grupul de siguranță care cuprinde copii și adolescenți, valorile serice crescute ale ALT și AST au fost evenimente foarte frecvente, raportate la 13%, respectiv 16% dintre pacienți (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse hepatice care constau în valori crescute ale ALT și AST au fost cele mai frecvente evenimente la pacienții adulți, cea mai mare parte din aceste evenimente fiind de gradul 1 sau 2. Pentru trametinib în monoterapie, peste 90% din aceste evenimente hepatice au apărut în primele 6 luni de tratament. Evenimentele hepatice au fost depistate în studiile clinice cu monitorizare la intervale de patru săptămâni. Se recomandă ca pacienților tratați cu trametinib în monoterapie să li se monitorizeze funcția hepatică la intervale de patru săptămâni, timp de 6 luni. Monitorizarea funcției hepatice poate continua ulterior, conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).

Modificări ale tensiunii arteriale

A fost raportată hipertensiune arterială la 2,3% dintre pacienții copii și adolescenți, cu evenimente de grad 3 apărând la 1,2% dintre pacienți. Perioada de timp medie până la prima apariție a hipertensiunii arteriale la pacienții copii și adolescenți a fost de 5,4 luni.

A fost raportată hipotensiune arterială la 4,1% dintre pacienții copii și adolescenți, evenimentele de gradul ≥ 3 fiind prezente la 2,3% dintre pacienți. Perioada de timp medie până la prima apariție a hipotensiunii arteriale la pacienții copii și adolescenți a fost de 2,2 luni.

Tensiunea arterială trebuie măsurată la evaluarea inițială și monitorizată pe durata tratamentului, cu un control al hipertensiunii arteriale prin terapie standard, dacă este cazul (vezi pct. 4.4).

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită

Pacienții tratați cu trametinib pot dezvolta BPI sau pneumonită. Trametinib nu trebuie administrat la pacienții suspecți de BPI sau pneumonită, inclusiv la pacienții care prezintă simptome și dovezi de afectare pulmonară, nou apărute sau progresive, incluzând tuse, dispnee, hipoxie, efuziune pleurală sau infiltrate pulmonare, fiind necesare investigații clinice. Trebuie oprită definitiv administrarea de trametinib la pacienții diagnosticați cu BPI sau pneumonită asociată tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Afectare vizuală

La pacienții copii și adolescenți tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib au fost raportate reacții oftalmologice, inclusiv uveită 3,5% și iridociclită 1,8%. Uveita de gradul 3 a apărut la 1,8% dintre pacienții copii și adolescenți. Desprinderea epiteliului pigmentar retinian (DEPR) a apărut la <1% dintre pacienții copii și adolescenți. Afecțiuni asociate cu tulburări de vedere, inclusiv DEPR și OVR, au fost observate și la administrarea de trametinib la pacienți adulți. Simptome cum ar fi vedere încețoșată, acuitate vizuală redusă și alte tulburări de vedere au fost raportate în cadrul studiilor clinice cu trametinib la adulți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Erupții cutanate tranzitorii

Au fost observate erupții cutanate tranzitorii la 49% dintre pacienții copii și adolescenți din grupul de siguranță integrat în cadrul studiilor privind administrarea de trametinib în asociere cu dabrafenib. Majoritatea acestor cazuri au fost de gradul 1 sau 2 și nu au necesitat întreruperea sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Rabdomioliză

A fost raportată rabdomioliza la pacienții adulți cărora li s-a administrat trametinib. Semnele sau simptomele de rabdomioliză necesită o evaluare adecvată din punct de vedere clinic și tratament conform indicațiilor (vezi pct. 4.4).

Pancreatită

A fost raportată pancreatita la 1,2% dintre pacienții copii și adolescenți, cu <1% dintre pacienți cu gradul 3 de gravitate. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazemiei și lipazemiei. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului în urma unui episod de pancreatită (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

A fost raportată insuficiența renală la administrarea de trametinib în asociere cu dabrafenib. La pacienții adulți, au fost înregistrate cazuri mai puțin frecvente de insuficiență renală cauzată de azotemie prerenală asociată pirexiei sau nefrită granulomatoasă; totuși, trametinib nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală (definită ca o valoare a creatininei >1,5 x LSN). Trebuie să se acționeze cu precauție în acest context (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate simptome acute ale supradozajului la pacienții copii și adolescenți la care s-au administrat trametinib în asociere cu dabrafenib în studii clinice. Supradozajul persistent cu trametinib poate duce la erupții cutanate tranzitorii accentuate, FEVS scăzut sau anomalii retiniene. Nu există un tratament specific pentru supradozaj. În caz de supradozaj, trebuie inițiată terapia de susținere, cu o monitorizare adecvată, după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori de protein-kinază, inhibitori de protein-kinază activată de mitogeni (MEK), codul ATC: L01EE01

Mecanism de acțiune

Trametinib este un inhibitor alosteric, cu grad ridicat de selectivitate, reversibil al kinazei 1 reglate prin semnal extracelular activat de mitogeni (MEK1), al activării MEK 2 și al activității kinazice. Proteinele MEK sunt componente ale căii kinazei reglate prin semnal extracelular (ERK). În neoplaziile la om, această cale este adesea activată de forme BRAF care au suferit mutații și care activează MEK. Trametinib inhibă activarea MEK de către BRAF și inhibă activitatea kinazei MEK.

Asocierea cu dabrafenib

Dabrafenib este un inhibitor al kinazelor RAF. Mutațiile oncogene la nivelul genei BRAF conduc la activarea constitutivă a căii RAS/RAF/MEK/ERK.

Astfel, trametinib și dabrafenib inhibă două kinaze pe această cale, MEK și RAF și, prin urmare, asocierea asigură inhibarea concomitentă a căii. Asocierea trametinib cu dabrafenib a evidențiat

activitate antitumorală la nivelul liniilor celulare neoplazice cu mutații BRAF V600 *in vitro* și întârzie apariția rezistenței *in vivo* la nivelul xenogrefelor cu mutații BRAF V600.

Eficacitate și siguranță clinică

Copii și adolescenți

Eficacitatea clinică și siguranța terapiei cu dabrafenib în asociere cu trametinib la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și <18 ani, cu gliom pozitiv pentru mutația BRAF V600, a fost evaluată într-un studiu clinic multicentric, deschis, de fază 2 (EudraCT 2015-004015-20). Pacienții cu gliom de grad mic (gradele 1 și 2 conform OMS 2016), care au necesitat prima terapie sistemică, au fost randomizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra dabrafenib plus trametinib sau carboplatin plus vincristină, iar pacienții cu gliom de grad mare, recidivant sau refractar (gradele 3 și 4 conform OMS 2016) au fost înscriși într-o cohortă cu un singur braț de tratament cu dabrafenib plus trametinib.

Statusul mutației BRAF a fost identificat prospectiv în țesutul tumoral printr-un test local sau printr-un test efectuat de un laborator central folosind kitul bioMérieux THxID-BRAF, atunci când nu a fost disponibil un test local. În plus, a fost efectuată testarea retrospectivă a probelor tumorale disponibile de către laboratorul central pentru a confirma mutația BRAF V600E.

Administrarea de dabrafenib și trametinib în cadrul studiului clinic a fost dependentă de vârstă și de greutatea corporală, dabrafenib administrându-se oral la o doză de 2,625 mg/kg zilnic de două ori pe zi la pacienții cu vârsta <12 ani și la o doză de 2,25 mg/kg zilnic de două ori pe zi la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste; trametinib a fost administrat oral la o doză de 0,032 mg/kg zilnic o dată pe zi la pacienții cu vârsta <6 ani și la o doză de 0,025 mg/kg zilnic o dată pe zi la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste. Dozele de dabrafenib au fost limitate la 150 mg zilnic de două ori pe zi și dozele de trametinib la 2 mg zilnic o dată pe zi. Carboplatinul și vincristina au fost administrate în funcție de vârstă și de suprafața corporală, la doze de 175 mg/m², respectiv 1,5 mg/m², sub formă de perfuzii săptămânale. Carboplatinul și vincristina au fost administrate într-o schemă de tratament de inducție cu durată de 10 săptămâni, urmată de opt cicluri a 6 săptămâni de terapie de întreținere.

Criteriul final principal de eficacitate în ambele cohorte a fost rata de răspuns global (RRG, suma răspunsurilor complete/RC și a răspunsurilor parțiale/RP confirmate), prin revizuire independentă, pe baza criteriilor RANO (2017) pentru cohorta LGG și a criteriilor RANO (2010) pentru cohorta HGG. Analiza primară a fost efectuată atunci când toți pacienții din ambele cohorte au finalizat cel puțin 32 săptămâni de terapie. Analiza finală a fost efectuată la 2 ani de la finalizarea înrolării în ambele cohorte.

Gliom de grad mic, pozitiv pentru mutația BRAF, la copii și adolescenți (gradele 1 și 2 conform OMS)

În cohorta cu gliom de grad mic, 110 pacienți au fost randomizați pentru dabrafenib plus trametinib (n=73) sau carboplatin plus vincristină (n=37). Vârsta medie a fost de 9,5 ani, cu 34 pacienți (30,9%) cu vârsta cuprinsă între 12 luni și <6 ani, 36 pacienți (32,7%) cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani și 40 pacienți (36,4%) cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani; 60% au fost fete. Majoritatea pacienților (80%) au prezentat gliom de gradul 1 la diagnosticul inițial. Cele mai frecvente patologii au fost astrocitomul pilocitic (30,9%), gangliogliomul (27,3%) și LGG nespecificate altfel (*not otherwise specified* - NOS) (18,2%). Metastazele au fost prezente la 9 pacienți (8,2%). Intervenția chirurgicală anterioară a fost raportată la 91 pacienți (82,7%), dintre care procedura la ultima intervenție chirurgicală a constat în rezecție la 28 pacienți (25,5%). Utilizarea sistemică a corticosteroizilor a fost raportată la 44 pacienți (41,5%).

La data analizei primare, RRG pentru brațul dabrafenib plus trametinib a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic față de carboplatin plus vincristină. Testarea ierarhică ulterioară a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic în supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) față de chimioterapie (Tabelul 6).

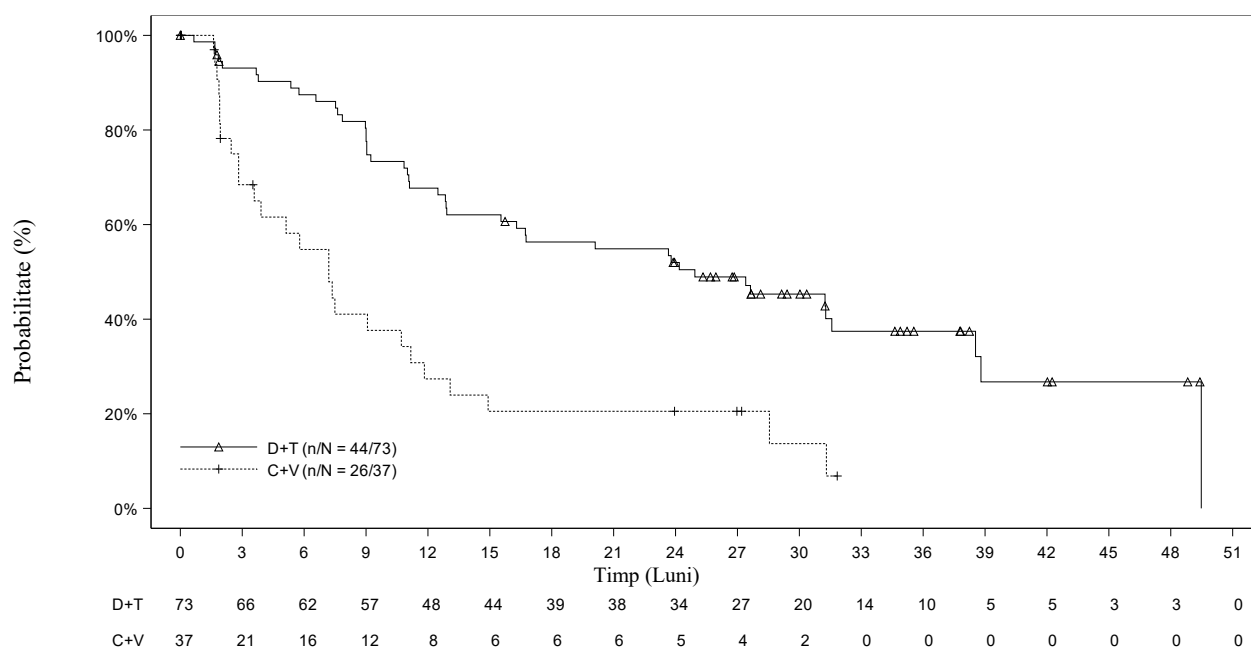
La momentul analizei primare, efectuate după ce toți pacienții au finalizat cel puțin 32 săptămâni de tratament sau au întrerupt tratamentul mai devreme, datele privind supraviețuirea globală (SG) erau încă imature (un deces a fost raportat în brațul carboplatin plus vincristină (C+V)).

Tabelul 6 Răspuns și supraviețuire fără progresia bolii pe baza analizei independente în cadrul studiului pivot G2201 (cohortă LGG, analiză primară)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Carboplatin + Vincristină (C+V) N=37
Cel mai bun răspuns general		
Răspuns complet (RC), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Răspuns parțial (RP), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Boală stabilă (BS), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Boală progresivă (BP), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Necunoscut, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Rata răspunsului general		
RRG (RC+RP) (Î 95%)	46,6% (34,8 - 58,6%)	10.8% (3,0 - 25,4%)
Risc relativ ² , valoare p	7,19 (2,3 - 22,4), p<0,001	
Diferență privind riscul	35,8% (20,6 – 51,0)	
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP)		
Mediană (luni), (Î 95%)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 - 11,8)
Risc relativ (Î 95%), valoare p	0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001	
NE=nu s-a putut estima		
¹ 4 pacienți randomizați pentru a li se administra C+V au întrerupt administrarea anterior tratamentului.		
² Riscul relativ (D+T vs C+V) și Î 95% provin dintr-o regresie logistică, tratamentul fiind singura covariată, și anume posibilitatea observării unui răspuns în brațul D+T comparativ cu posibilitatea observării unui răspuns în brațul C+V. Riscul relativ >1 favorizează D+T.		

La momentul analizei finale (durata mediană a perioadei de urmărire: 39,0 luni), RRG pe baza evaluării independente a fost de 54,8% în brațul de tratament D+T și de 16,2% în brațul C+V cu un risc relativ de 6,26. Analiza a confirmat, de asemenea, îmbunătățirea SFP în comparație cu chimioterapia, pe baza evaluării independente, cu o reducere estimată a riscului de progresie/deces de 64% (raport de risc 0,36). SFP mediană a fost de 24,9 luni în brațul de tratament D+T și de 7,2 luni în brațul de tratament C+V. Nu au fost raportate decese suplimentare în niciunul dintre brațe la momentul analizei finale.

Figura 1 Curbe Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii pe baza analizei independente în cadrul studiului pivot G2201 (cohortă LGG, analiză finală)



Gliom de grad mare, pozitiv pentru mutația BRAF, la copii și adolescenți (gradele 3 și 4 conform OMS)

În cohorta cu gliom de grad mare, cu braț unic de tratament, 41 pacienți cu HGG recidivant sau refractar au fost înrolați și tratați cu dabrafenib plus trametinib. Vârsta medie a fost de 13,0 ani, cu 5 pacienți (12,2%) cu vârsta cuprinsă între 12 luni și <6 ani, 10 pacienți (24,4%) cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani și 26 pacienți (63,4%) cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani; 56% au fost fete. Gradul histologic la diagnosticul inițial a fost gradul 4 la 20 pacienți (48,8%), gradul 3 la 13 pacienți (31,7%), gradul 2 la 4 pacienți (9,8%), gradul 1 la 3 pacienți (7,3%) și a lipsit la 1 pacient (2,4%). Cele mai frecvente patologii au fost glioblastomul multiform (31,7%), xantastrocitomul anaplastic pleomorfic (14,6%), HGG NOS (9,8%) și xantastrocitomul pleomorfic (9,8%). Intervenția chirurgicală anterioară a fost raportată la 40 pacienți (97,6%), dintre aceștia procedura la ultima intervenție chirurgicală a constat în rezecție la 24 pacienți (58,5%). Chimioterapia antineoplazică anterioară a fost raportată pentru 33 pacienți (80,5%). Radioterapia anterioară a fost raportată pentru 37 pacienți (90,2%). Utilizarea sistemică a corticosteroizilor în timpul tratamentului de studiu a fost raportată la 24 pacienți (58,5%).

La momentul analizei finale (durata mediană a urmăririi: 45,2 luni), RRG pe baza evaluării independente a fost de 56,1% (23/41), (ÎI 95%: 39,7, 71,5): RC la 14 pacienți (34,1%) și RP la 9 pacienți (22,0%). Durata mediană a răspunsului (DR) a fost de 27,4 luni (ÎI 95%: 9,2, NE).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale trametinib au fost determinate, în cea mai mare parte, la pacienții adulți, folosind forma farmaceutică solidă (comprimat). Farmacocinetica trametinibului după administrarea în doză unică sau repetată, ajustată în funcție de greutate, a fost, de asemenea, evaluată la 244 pacienți copii și adolescenți. Caracteristicile farmacocinetice (rata de absorbție a medicamentului și clearance-ul medicamentului) ale trametinib la pacienții copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulți. S-a constatat că greutatea influențează clearance-ul oral al trametinib, în timp ce vârsta nu are această influență. Expunerile farmacocinetice la trametinib la doza recomandată, ajustată în funcție de greutatea corporală, la pacienții copii și adolescenți s-au situat în intervalul celor observate la adulți.

Absorbție

Trametinib soluție orală a fost absorbit rapid, cu o perioadă de timp medie pentru a atinge concentrația plasmatică maximă (T_{max}) de 1 oră după administrarea dozei. Biodisponibilitatea orală absolută medie a trametinib comprimate a fost 72%. Într-un studiu privind biodisponibilitatea relativă, care a comparat forma de prezentare soluție orală cu forma de prezentare comprimat, după administrarea unei doze unice în condiții de repaus alimentar la adulți, administrarea formei de prezentare soluție orală a avut ca rezultat o creștere a $ASC_{(0-inf)}$, $ASC_{(0-last)}$, respectiv C_{max} cu 12%, 10%, respectiv 71%, comparativ cu forma de prezentare comprimat.

Expunerea la trametinib a crescut într-o manieră proporțională cu doza, pentru valori ale dozelor cuprinse între 0,125 mg și 4 mg, după administrarea de doze repetate, o dată pe zi.

În studiul pivot efectuat la copii și adolescenți, mediile geometrice la starea de echilibru (%CV) ale C_{max} și ASC_{tau} au fost de 22,7 ng/ml (41,1%) și 339 ng x oră/ml (22,2%) în cohorta LGG și 21,3 ng/ml (36,3%) și 307 ng x oră/ml (22,8%) în cohorta HGG.

Trametinib se acumulează în cazul administrării zilnice repetate. A fost observat un raport mediu al acumulării de 6,0 pentru forma de prezentare comprimat în cazul administrării zilnice o dată pe zi a dozei de 2 mg. Starea de echilibru a fost atinsă în Ziua 15.

Efectul alimentelor

Administrarea unei doze unice de 2 mg de trametinib soluție orală cu o masă cu conținut scăzut de lipide grăsimi și conținut scăzut de calorii, a dus la o scădere cu 12% a C_{max} , comparativ cu condițiile de repaus alimentar, ceea ce nu se consideră a fi semnificativ din punct de vedere clinic. ASC_{last} a rămas nemodificată.

Distribuție

Legarea trametinib de proteinele plasmatic umane este de 97,4%. Trametinib prezintă un volum de distribuție de aproximativ 1200 l, determinat în urma administrării intravenoase a unei microdoze de 5 μ g.

Metabolizare

Studiile *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că trametinib se metabolizează preponderent fie numai prin deacetilare, fie prin deacetilare în asociere cu mono-oxigenare. Metabolitul deacetilat a fost metabolizat în continuare prin glucoronoconjugare. Oxidarea CYP3A4 este considerată o cale minoră de metabolizare. Deacetilarea este mediată de carboxil-esterazele 1b, 1c și 2, cu posibile contribuții ale altor enzime hidrolitice.

În urma administrării de doze unice și repetate de trametinib, principala componentă circulantă în plasmă este trametinib nemodificat.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică mediu final pentru trametinib este de 127 ore (5,3 zile) după administrarea unei doze unice. Clearance-ul aparent al trametinib la pacienți copii și adolescenți (greutate corporală medie: 32,85 kg) a fost de 3,44 l/oră (CV de 20%).

Recuperarea totală a dozei a fost scăzută după o perioadă de colectare de 10 zile (<50%), după administrarea orală a unei doze unice de trametinib marcat radioactiv sub formă de soluție, acest fapt fiind determinat de timpul de înjumătățire plasmatică prelungit. Producții care au legătură cu trametinib au fost excretați în principal în materiile fecale (>80% din radioactivitatea recuperată) și, într-o măsură mai mică, în urină ($\leq$ 19%). Mai puțin de 0,1% din doza excretată a fost recuperată sub formă de trametinib nemodificat din urină.

Interacțiuni medicamentoase

Efectele trametinib asupra enzimelor cu rol în metabolizarea medicamentelor și asupra transportorilor

Datele *in vitro* și *in vivo* sugerează că este improbabil ca trametinib să influențeze farmacocinetica altor medicamente. Pe baza studiilor *in vitro*, trametinib nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 și CYP3A4. Pe baza studiilor *in vitro*, trametinib este un inhibitor al CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19, este un inductor al CYP3A4 și un inhibitor al transportorilor OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp și BCRP. Cu toate acestea, pe baza expunerii sistemice clinice scăzute și a dozei scăzute asociate valorilor potenței inhibiției sau inducției *in vitro*, trametinib nu este considerat a fi un inhibitor sau inductor *in vivo* al acestor enzime sau transportori, deși poate apărea inhibiția tranzitorie a substraturilor BCRP la nivel intestinal (vezi pct. 4.5).

Efectele altor medicamente asupra trametinib

Datele *in vitro* și *in vivo* sugerează că este improbabil ca farmacocinetica trametinib să fie influențată de alte medicamente. Trametinib nu este un substrat al enzimelor CYP sau al transportorilor BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 și MATE1. Trametinib este un substrat *in vitro* al BSEP și al transportorului de eflux P-gp. Deși este improbabil ca expunerea la trametinib să fie afectată de inhibarea BSEP, nu pot fi excluse concentrații crescute ale trametinib la inhibarea puternică a P-gp hepatic (vezi pct. 4.5).

Efectele trametinib asupra altor medicamente

Efectul trametinib administrat în doză repetată în asociere cu contraceptivele orale combinate noretindronă și etinilestradiol a fost evaluat într-un studiu clinic privind farmacocinetica la starea de echilibru la 19 pacienți cu tumori solide. Expunerea la noretindronă a crescut cu 20%, iar expunerea la etinilestradiol a fost similară, atunci când acestea au fost administrate concomitent cu trametinib. Pe baza acestor rezultate, nu se anticipează pierderea eficacității contraceptivelor hormonale atunci când acestea se administrează concomitent cu trametinib.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Analizele farmacocinetice populaționale și datele dintr-un studiu clinic privind farmacologia la pacienți adulți cu funcție hepatică normală sau cu creșteri ușoare, moderate sau severe ale bilirubinemiei și/sau AST (pe baza clasificării National Cancer Institute [NCI]), indică faptul că funcția hepatică nu afectează semnificativ clearance-ul oral al trametinib.

Insuficiență renală

Este improbabil ca insuficiența renală să aibă un efect clinic relevant asupra farmacocineticii trametinib, dată fiind excreția scăzută pe cale renală a acestuia. Farmacocinetica trametinib a fost caracterizată la 223 pacienți adulți înrolați în studii clinice cu trametinib, care prezentau insuficiență renală ușoară, și la 35 pacienți adulți cu insuficiență renală moderată, prin utilizarea unei analize farmacocinetice populaționale. Insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut niciun efect asupra expunerii la trametinib (<6% pentru fiecare dintre grupuri). Nu există date disponibile pentru pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Rasă

Nu există date suficiente pentru evaluarea efectelor potențiale ale rasei asupra farmacocineticii trametinib, deoarece experiența clinică se limitează la indivizi de rasă caucaziană.

Sex

Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale la pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți, s-a constatat că sexul influențează clearance-ul oral al trametinib. Cu toate că se preconizează că pacienții de sex feminin prezintă o expunere mai mare, față de pacienții de sex masculin, este improbabil ca aceste diferențe să fie relevante din punct de vedere clinic și nu se justifică ajustarea dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea cu trametinib. Trametinib nu a fost genotoxic în studiile de evaluare a mutațiilor inverse la bacterii, a aberațiilor cromozomiale la celule ale mamiferelor și a micronucleilor de la nivelul măduvei spinării la șobolan.

Trametinib poate afecta fertilitatea feminină la om, deoarece la femelele de șobolan, în studiile cu doze repetate, s-au observat creșteri ale numărului de foliculi chistici și scăderi ale numărului de corpuri galbene ovariene, la expuneri care, pe baza ASC, se află sub expunerea clinică la om.

În plus, la șobolanii tineri cărora li s-a administrat trametinib, au fost observate masă ovariană scăzută, întâzieri minore ale apariției reperelor maturizării sexuale la femele (deschidere vaginală și incidența crescută a mameloanelor proeminente la nivelul glandelor mamare) și hipertrofie ușoară a epitelului de suprafață al uterului. Toate aceste efecte au fost reversibile după o perioadă în care nu s-a administrat tratament și au fost atribuite farmacologiei administrării medicamentului. Cu toate acestea, în studiile privind toxicitatea la șobolan și câine, cu o durată de până la 13 săptămâni, nu s-au observat efecte ale tratamentului asupra țesuturilor sistemului reproducător masculin.

În studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării embrio-fetale efectuate la șobolan și iepure, trametinib a indus toxicitate maternă și asupra dezvoltării fătului. La șobolan s-au observat greutate fetală scăzută și creștere a numărului de pierderi postimplantare la expuneri care, pe baza ASC, se situează sub sau ușor peste expunerea clinică la om. Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării embrio-fetale efectuat la iepure, s-au observat greutate fetală scăzută, creștere a numărului de avorturi, incidență crescută a osificării incomplete și a malformațiilor scheletale la expuneri care, pe baza ASC, sunt subclinice.

În studiile cu doză repetată, efectele observate după expunerea la trametinib s-au constatat în principal la nivelul pielii, tractului gastrointestinal, sistemului hematologic, oaselor și ficatului. Majoritatea constatărilor sunt reversibile după o perioadă în care nu s-a administrat tratament. La șobolan, s-au observat necroză hepatocelulară și creșteri ale valorilor transaminazelor după 8 săptămâni, la doza de $\geq 0,062$ mg/kg/zi (de aproximativ 0,8 ori expunerea clinică la om, pe baza ASC).

La șoarece s-au observat ritm cardiac, greutate a inimii și funcție ventriculară stângă reduse, fără modificări de histopatologie cardiacă după 3 săptămâni de tratament cu doza de trametinib $\geq 0,25$ mg/kg/zi (de aproximativ 3 ori expunerea clinică la om, pe baza ASC), timp de până la 3 săptămâni. La șobolanii adulți, mineralizarea mai multor organe a fost asociată cu un nivel crescut al fosforului seric și strâns asociată cu necroză la nivelul inimii, ficatului și rinichilor și hemoragie la nivelul plămânilor, la expuneri comparabile cu expunerea clinică la om. La șobolan s-au observat hipertrofia metafizei și intensificarea reînnoirii osoase. În urma administrării de trametinib la șobolan și la câine, la expuneri egale cu sau sub expunerile clinice la om, s-au observat necroza măduvei osoase, atrofie limfoidă la nivelul timusului și al țesutului limfoid asociat tractului digestiv și necroză limfoidă la nivelul ganglionilor limfatici, splinei și timusului, care prezintă potențial de afectare a funcțiilor sistemului imunitar. La șobolanii tineri s-a observat creșterea masei inimii, fără modificări histopatologice, la administrarea dozei de 0,35 mg/kg/zi (de aproximativ două ori expunerea clinică la om, pe baza ASC).

Un test de absorbție a roșului neutru (*Neutral Red Uptake* - NRU) realizat *in vitro* asupra celulelor fibroblaste murine 3T3 a demonstrat că trametinib a fost fototoxic la concentrații semnificativ mai mari decât expunerile clinice (CI_{50} la 2,92 $\mu\text{g/ml}$, ≥ 130 ori decât expunerea clinică la om, pe baza valorilor C_{max}), indicând faptul că există un risc scăzut de fototoxicitate la pacienții cărora li se administrează trametinib.

Asocierea cu dabrafenib

Într-un studiu efectuat la câine în care trametinib și dabrafenib au fost administrate în asociere timp de 4 săptămâni, au fost observate semne de toxicitate gastro-intestinală și număr redus de celule limfoide la nivelul timusului, la expuneri mai mici decât la câinii la care s-a administrat trametinib în

monoterapie. Altfel, au fost observate toxicități similare celor din studiile comparabile cu administrare în monoterapie.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sulfobutilbetadex sodic
Sucraloză (E 955)
Acid citric monohidrat (E 330)
Fosfat disodic (E 339)
Sorbit de potasiu (E 202)
Parahidroxibenzoat de metil (E 218)
Aromă de căpșune (gumă de acacia, triacetină, arome artificiale)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere pentru soluție orală

3 ani.

Soluție orală reconstituită

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A nu se congela.

Se va arunca orice soluție neutilizată în decurs de 35 zile de la reconstituire.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună, de 180 ml, prevăzut cu capac cu filet, cu sistem de închidere securizată pentru copii, conținând 12 g de pulbere.

Fiecare cutie conține un flacon, un adaptor prin apăsare pentru flacon și o seringă dozatoare pentru administrare orală, reutilizabilă, de 20 ml, cu gradații de 0,5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pulberea Spexotras trebuie să fie reconstituită la soluție orală de către farmacist înainte de eliberare.

Instrucțiuni de reconstituire (numai pentru farmacist):

1. Spălați-vă și uscați-vă mâinile.
2. Verificați data de expirare a pulberii pe flacon.
3. Loviți ușor flaconul pentru a desprinde pulberea.
4. Scoateți capacul și adăugați 90 ml de apă distilată sau purificată peste pulberea din flacon.

5. Ataşaţi capacul şi răsturnaţi flaconul în mod repetat, timp de până la 5 minute, până când pulberea se dizolvă complet. De asemenea, puteţi să agitaţi uşor.
Notă: Particulele plutitoare albe, inerente produsului, pot fi vizibile în soluţia finală reconstituită.
6. Separaţi adaptorul flaconului de seringă pentru administrare orală. Scoateţi capacul flaconului şi introduceţi adaptorul acestuia în gâtul flaconului. Împingeţi tare, până când adaptorul flaconului este inserat complet. Adaptorul flaconului trebuie să fie fixat etanş pe gâtul flaconului.
7. Scrieţi data preparării pe cutie. Soluţia expiră la 35 zile de la preparare.
8. Informaţi pacientul cu privire la doză şi la data la care soluţia a fost preparată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1781/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

5 ianuarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr.7A
540472 Târgu Mureș
România

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală
trametinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține trametinib 4,7 mg (sub formă de trametinib dimetil sulfoxid). După reconstituirea cu 90 ml apă, soluția conține trametinib 0,05 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține ciclodextrină, sodiu și E 218. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție orală

1 flacon + 1 adaptor pentru flacon + 1 seringă pentru administrare orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

După reconstituire, inserați complet adaptorul pentru flacon.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 35 zile de la reconstituire.

Soluție preparată la data de:

Aruncați orice soluție neutilizată după 35 zile de la reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Înainte de reconstituire: A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

După reconstituire: A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1781/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Spexotras 0,05 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală
trametinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține trametinib 4,7 mg (sub formă de trametinib dimetil sulfoxid). După reconstituirea cu 90 ml apă, soluția conține trametinib 0,05 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține ciclodextrină, sodiu și E 218. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție orală

4,7 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
Aruncați orice soluție neutilizată după 35 zile de la reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Înainte de reconstituire: A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

După reconstituire: A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1781/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală trametinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca copilul dumneavoastră să înceapă să utilizeze acest medicament deoarece conține informații importante.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale copilului dumneavoastră.
- Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Informațiile din acest prospect sunt pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră – dar în prospect se va menționa numai „copilul dumneavoastră”.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Spexotras și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să administrați Spexotras
3. Cum să administrați Spexotras
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Spexotras
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Spexotras și pentru ce se utilizează

Spexotras este un medicament care conține substanța activă trametinib.

Acesta este utilizat în asociere cu un alt medicament (dabrafenib comprimate dispersibile) la copii cu vârsta de 1 an și peste această vârstă pentru tratarea unei forme specifice ale unei tumori la nivelul creierului numită gliom.

Spexotras poate fi utilizat la pacienți cu:

- Gliom de grad mic
- Gliom de grad mare, atunci când pacientului i s-a administrat anterior minim un tratament constând în radioterapie și/sau chimioterapie.

Spexotras în asociere cu dabrafenib comprimate dispersibile este utilizat pentru a trata pacienții a căror tumoră la nivelul creierului are o mutație specifică (modificare) în așa-numita genă BRAF. Această mutație determină organismul să producă proteine defecte care, la rândul lor, pot provoca dezvoltarea tumorii. Medicul va testa această mutație înainte de începerea tratamentului.

În asociere cu dabrafenib, Spexotras țintește aceste proteine defecte și încetinește sau oprește dezvoltarea tumorii. **Citiți și prospectul pentru dabrafenib comprimate dispersibile.**

2. Ce trebuie să știți înainte să administrați Spexotras

Nu administrați Spexotras

- **dacă copilul dumneavoastră este alergic la trametinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).**

Atenționări și precauții

Înainte să administrați Spexotras, adresați-vă medicului. Acesta trebuie să știe dacă copilul dumneavoastră:

- are **probleme cu inima**, cum ar fi insuficiență cardiacă sau probleme cu modul în care îi bate inima.
- are sau a avut vreodată orice **probleme cu plămânii sau cu respirația**, inclusiv dificultate la respirație, deseori însoțită de tuse seacă, scurtare a respirației și oboseală.
- are **probleme cu ochii**, inclusiv un blocaj al venei care drenează ochiul (ocluzie a venei retiniene) sau umflare la nivelul ochiului care poate fi cauzată de scurgerea de lichid de la nivelul ochiului (corioretinopatie).
- are sau a avut **probleme cu ficatul**.
- are sau a avut orice **probleme cu rinichii**.
- are sau a avut orice **probleme gastro-intestinale**, cum ar fi diverticulita (pungi inflamate la nivelul colonului) sau metastaze la nivelul tractului gastro-intestinal.

Înainte de momentul în care copilul dumneavoastră începe să ia Spexotras, în timpul tratamentului și după acesta, medicul va face verificări pentru evitarea complicațiilor.

Examinarea pielii

Tratamentul provoacă cancer de piele. De obicei, aceste modificări la nivelul pielii rămân locale și pot fi îndepărtate chirurgical și tratamentul poate fi continuat fără întrerupere. Medicul va verifica pielea copilului dumneavoastră înaintea tratamentului și la intervale regulate în timpul tratamentului.

Verificați pielea copilului dumneavoastră lunar în timpul tratamentului și timp de 6 luni de la momentul la care nu i se mai administrează medicamentul. **Adresați-vă medicului** cât mai repede posibil dacă observați orice modificări la nivelul pielii copilului dumneavoastră, cum sunt: o verucă nou apărută, o ulceratie la nivelul pielii, o umflătură roșie care sângerează sau nu se vindecă sau o schimbare a mărimii sau a culorii unei alunițe.

Sindrom de liză tumorală

Dacă copilul dumneavoastră prezintă următoarele simptome, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**, deoarece aceasta poate fi o afecțiune care poate pune viața în pericol: greață, dificultăți în respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, convulsii, urină cu aspect turbure, scăderea cantității de urină eliminată și oboseală. Aceste simptome se datorează complicațiilor metabolice multiple, care pot apărea în timpul tratamentului pentru cancer, fiind cauzate de producția de descompunere ai celulelor canceroase aflate în moarte celulară (sindromul de liză tumorală sau SLT) și pot duce la modificări ale funcției renale (vezi și pct. 4).

Copii cu vârsta sub 1 an

Spexotras în asociere cu dabrafenib comprimate dispersabile nu a fost testat la copiii cu vârsta sub 1 an. Prin urmare, Spexotras nu este recomandat la această categorie de vârstă.

Pacienți cu vârsta peste 18 ani

Informațiile privind tratarea pacienților cu vârsta peste 18 ani cu gliom sunt limitate, prin urmare, continuarea tratamentului la vârsta adultă trebuie evaluată de către medic.

Spexotras împreună cu alte medicamente

Înainte de începerea tratamentului, spuneți medicului, farmacistului sau asistentei medicale dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente, inclusiv medicamente utilizate pentru subțierea sângelui sau orice alte medicamente obținute fără rețetă medicală.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

- Dacă fiica dumneavoastră este gravidă sau dacă credeți că aceasta ar putea fi gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Spexotras poate afecta negativ fătul.
- Dacă fiica dumneavoastră rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă componentele Spexotras trec în laptele matern. În cazul în care fata dumneavoastră alăptează sau intenționează să alăpteze, adresați-vă medicului. Dumneavoastră și fata dumneavoastră veți decide împreună cu medicul dacă este mai bine să ia Spexotras sau să alăpteze.

Fertilitatea

Spexotras poate afecta fertilitatea, atât la bărbați, cât și la femei.

Administrarea Spexotras împreună cu dabrafenib comprimate dispersabile: Numărul spermatozoizilor la bărbații care iau dabrafenib poate fi diminuat în timpul tratamentului și este posibil ca acesta să nu mai revină la valorile normale după oprirea tratamentului cu dabrafenib.

Înainte de a iniția tratamentul cu dabrafenib comprimate dispersabile, discutați cu medicul în legătură cu opțiunile pe care le aveți de a spori șansele copilului dumneavoastră de a avea copii în viitor.

Contracepție

- Dacă fiica dumneavoastră rămâne gravidă, trebuie să utilizeze o metodă corespunzătoare de prevenire a sarcinii (contracepție) în timpul tratamentului cu Spexotras și timp de minimum 16 săptămâni după ce oprește administrarea acestuia.
- Utilizarea Spexotras în asociere cu dabrafenib comprimate dispersabile poate reduce, de asemenea, eficacitatea anticoncepționalelor care conțin hormoni (cum ar fi comprimatele contraceptive, injecțiile sau plasturii). Trebuie să se utilizeze o altă metodă de contracepție eficace, pentru a se evita sarcina în timp ce se utilizează această asociere de medicamente. Adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Spexotras poate genera reacții adverse care pot afecta capacitatea copilului dumneavoastră de a conduce vehicule, de a merge pe bicicletă/scooter, de a folosi utilaje sau de a lua parte la alte activități care necesită o stare alertă. Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia parte la astfel de activități dacă are tulburări de vedere, dacă se simte obosit sau slăbit sau dacă are un nivel scăzut de energie.

O descriere a acestor reacții adverse este disponibilă la punctul 4. Citiți toate informațiile din acest prospect pentru recomandări.

Dacă aveți îndoieli, discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală. Boala, simptomele și tratamentul copilului dumneavoastră pot afecta și capacitatea de a lua parte la astfel de activități.

Spexotras conține o ciclodextrină

Acest medicament conține o ciclodextrină 100 mg în fiecare ml de Spexotras soluție orală.

Spexotras conține parahidroxibenzoat de metil

Poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Spexotras conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 1,98 mg (componenta principală din sarea de gătit/sarea de masă) în fiecare ml de Spexotras soluție orală. Aceasta este echivalentă cu 4% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult, la cea mai mare doză recomandată de trametinib.

Spexotras conține potasiu

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză zilnică maximă, adică practic „nu conține potasiu”.

3. Cum să administrați Spexotras

Administrați întotdeauna acest medicament copilului dumneavoastră exact așa cum v-a spus medicul, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât să administrați

Medicul va decide doza corectă de Spexotras în funcție de greutatea corporală a copilului dumneavoastră.

Dacă copilul dumneavoastră prezintă reacții adverse, medicul poate decide să îi micșoreze doza.

Cum să administrați

Vă rugăm să citiți Instrucțiunile de utilizare de la sfârșitul acestui prospect pentru detalii privind modul de administrare a soluției orale. Soluția orală va fi preparată pentru dumneavoastră de către farmacist.

- Administrați Spexotras **o dată pe zi**. Administrarea Spexotras la aceeași oră în fiecare zi vă va ajuta să vă amintiți când să administrați medicamentul. Administrați Spexotras **fie** cu doza de dimineață, **fie** cu doza de seară de dabrafenib comprimate dispersabile. Dozele de dabrafenib trebuie administrate la interval de 12 ore una față de cealaltă.
- Administrați Spexotras pe stomacul gol, cu cel puțin o oră înainte de sau la două ore după masă, ceea ce înseamnă că:
 - după ce a luat Spexotras, copilul dumneavoastră trebuie să aștepte **cel puțin 1 oră** înainte de masă.
 - copilul dumneavoastră trebuie să aștepte **cel puțin 2 ore** după masă înainte de a lua Spexotras.
 - dacă este necesar, laptele matern și/sau formula pentru bebeluși pot fi administrate la cerere.

Dacă administrați mai mult Spexotras decât trebuie

Dacă administrați prea mult Spexotras, **contactați imediat medicul, farmacistul sau asistenta medicală pentru recomandări**. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul Spexotras și prospectul medicamentului.

Dacă uitați să administrați Spexotras

Dacă uitați o doză și au trecut mai puțin de 12 ore de la momentul la care trebuia să o administrați, administrați doza imediat ce vă amintiți.

Dacă au trecut 12 ore sau mai mult de la momentul la care trebuia să administrați doza, treceți peste doza uitată. Administrați următoarea doză la ora obișnuită și continuați apoi să administrați Spexotras la orele stabilite.

Nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă copilul dumneavoastră varsă după administrarea Spexotras

Dacă copilul dumneavoastră varsă după administrarea Spexotras, nu administrați o altă doză până la momentul administrării dozei următoare.

Dacă încetați să administrați Spexotras

Administrați Spexotras atât timp cât vă este prescris de medic. Nu încetați să administrați medicamentul decât în cazul în care medicul vă recomandă acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Nu mai administrați acest medicament și solicitați asistență medicală de urgență dacă copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre următoarele simptome:

- tuse cu sânge, sânge în urină, vărsături cu sânge sau care arată ca „zațul de cafea”, scaune negre sau roșii cu aspect de smoală. Acestea pot fi semne ale sângerării.
- febră (temperatură 38°C sau mai mare).
- dureri la nivelul pieptului sau scurtare a respirației, uneori cu febră sau tuse. Acestea pot fi semne de pneumonie sau plămâni inflamați (boală pulmonară interstițială).
- vedere încețoșată, pierderea vederii sau alte modificări ale vederii. Acestea pot fi semne de desprindere a retinei.
- înroșire a ochilor, dureri la nivelul ochilor, sensibilitate crescută la lumină. Acestea pot fi semne de uveită.
- dureri musculare inexplicabile, crampe musculare sau slăbiciune musculară, urină de culoare închisă. Acestea pot fi semne de rabdomioliză.
- dureri abdominale puternice. Acesta poate fi un semn de pancreatită.
- febră, ganglioni limfatici umflați, însoțiți în același timp de vânătăi sau erupții pe piele. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni în care sistemul imunitar produce prea multe celule de combatere a infecțiilor care pot provoca diverse simptome (limfohistiocitoză hemofagocitară).
- greață, dificultăți în respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, convulsii, urină cu aspect turbid, scăderea cantității de urină eliminată și oboseală. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni care rezultă din descompunerea rapidă a celulelor canceroase, care la unele persoane poate fi letală (sindrom de liză tumorală sau SLT).
- petele roșiatice pe trunchi care sunt circulare sau în formă de țintă, cu sau fără vezicule centrale, descumare a pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Acestea pot fi semne de erupții pe piele grave, care pot pune viața în pericol și pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindromul Stevens-Johnson), erupții generalizate pe piele, febră și ganglioni limfatici măriți (DRESS).

Alte reacții adverse posibile

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Dureri de cap
- Amețeli
- Tuse
- Diaree, greață (senzație de rău), vărsături (stare de rău), constipație, dureri de stomac
- Probleme pe piele, cum sunt erupții cutanate similare acnee, piele uscată sau mâncărimi pe piele, înroșire a pielii
- Excrescențe asemănătoare negilor (papiloame pe piele)
- Infecție a patului unghial
- Durere la nivelul brațelor, labelor picioarelor sau articulațiilor
- Lipsă de energie sau senzație de slăbiciune sau oboseală
- Creștere în greutate
- Infecții ale tractului respirator superior, cu simptome cum ar fi durere în gât și nas înfundat (rinofaringită)
- Creștere a valorilor enzimelor hepatice, observate în analizele de sânge
- Scădere a numărului de celule albe din sânge (neutropenie, leucopenie)
- Scădere a numărului de celule roșii din sânge (anemie)

Frecvente (*pot afecta până la 1 din 10 persoane*)

- Urinare frecventă cu durere sau senzație de arsură (infecție a tractului urinar)
- Efecte la nivelul pielii, inclusiv infecții ale pielii (celulită), inflamare a foliculilor de păr din piele, piele inflamată, descumată (dermatită exfoliativă generalizată), îngroșarea stratului exterior al pielii (hiperkeratoză)
- Scădere a poftei de mâncare
- Tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Scurtare a respirației
- Durere la nivelul gurii sau ulceratii la nivelul gurii, inflamație a mucoasei bucale
- Inflamație a stratului gras de sub piele (paniculită)
- Cădere neobișnuită sau subțiere a părului
- Mâini și labe ale picioarelor roșii, dureroase (sindromul mână-picior)
- Spasme musculare
- Frisoane
- Reacție alergică (hipersensibilitate)
- Deshidratare
- Probleme de vedere, inclusiv vedere încețoșată
- Bătăi lente ale inimii (bradicardie)
- Oboseală, disconfort la nivelul pieptului, confuzie, palpitații (fracție de ejecție scăzută)
- Umflare a țesuturilor (edem)
- Dureri musculare (mialgie)
- Oboseală, frisoane, durere în gât, articulații sau dureri musculare (boală asemănătoare gripei)
- Rezultate anormale ale testelor creatin fosfokinazei, o enzimă care se găsește, în principal, în inimă, creier și mușchii scheletici
- Creștere a nivelului de zahăr din sânge
- Niveluri scăzute de sodiu sau fosfat în sânge
- Număr scăzut al trombocitelor (celule care ajută la coagularea sângelui)
- Sensibilitate crescută a pielii la soare

Mai puțin frecvente (*pot afecta până la 1 din 100 persoane*)

- Bătăi neregulate ale inimii (bloc atrioventricular)
- Inflamație a intestinelor (colită)
- Fisuri la nivelul pielii
- Transpirații nocturne
- Transpirație excesivă
- Pete în relief pe piele sau ulceratii, dureroase, roșiatice până la purpuriu închis, care apar în special pe brațe, picioare, față și gât, însoțite de febră (semne de dermatoză neutrofilică febrilă acută)

Pe lângă reacțiile adverse descrise mai sus, următoarele reacții adverse au fost raportate până în prezent doar la pacienții adulți, dar pot apărea și la copii:

- probleme la nivelul nervilor care pot produce durere, pierdere a sensibilității sau furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor și/sau slăbiciune musculară (neuropatie periferică)
- gură uscată
- insuficiență renală
- tumoră benignă la nivelul pielii (acrocordon)
- boala inflamatorie care afectează, în principal, pielea, plămânii, ochii și ganglionii limfatici (sarcoidoză)
- inflamație a rinichilor
- o gaură (perforație) la nivelul stomacului sau intestinelor
- inflamație a mușchiului inimii, care poate duce la senzație de lipsă de aer, febră, palpitații și dureri în piept

- reacții ale pielii localizate la nivelul tatuajelor
- agravarea reacțiilor adverse determinate de radioterapie

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Spexotras

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Înainte de reconstituire: A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

După reconstituire: A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela. Aruncați orice soluție neutilizată în decurs de 35 zile de la reconstituire.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Spexotras

- Substanța activă este trametinib. Un flacon conține trametinib dimetil sulfoxid, echivalent cu trametinib 4,7 mg. Fiecare ml de soluție reconstituită conține trametinib 0,05 mg.
- Celelalte componente sunt: sulfobutilbetadex sodic (vezi pct. 2), sucraloză (E 955), acid citric monohidrat (E 330), fosfat disodic (E 339) (vezi pct. 2), sorbat de potasiu (E 202) (vezi pct. 2), parahidroxibenzoat de metil (E 218) (vezi pct. 2) și aromă de căpșune (gumă de acacia, triacetină, arome artificiale).

Cum arată Spexotras și conținutul ambalajului

Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală este o pulbere de culoare albă sau aproape albă.

Spexotras este furnizat într-un flacon din sticlă brună, de 180 ml, prevăzut cu capac cu filet, cu sistem de închidere securizată pentru copii, conținând 12 g de pulbere. Fiecare cutie conține un flacon, un adaptor prin apăsare pentru flacon și o seringă dozatoare pentru administrare orală de 20 ml, reutilizabilă, cu gradații de 0,5 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr.7A
540472 Târgu Mureș
România

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai farmaciștilor:

Instrucțiuni de reconstituire (numai pentru farmacist):

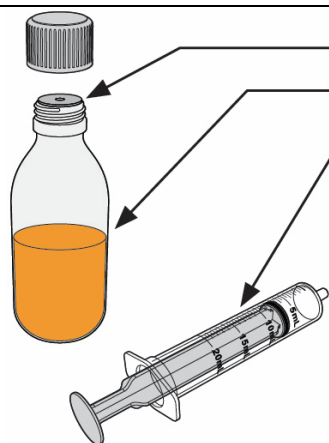
1. Spălați-vă și uscați-vă mâinile.
2. Verificați data de expirare a pulberii pe flacon.
3. Loviți ușor flaconul pentru a desprinde pulberea.
4. Scoateți capacul și adăugați 90 ml de apă distilată sau purificată peste pulberea din flacon.
5. Atașați capacul și răsturnați flaconul în mod repetat, timp de până la 5 minute, până când pulberea se dizolvă complet. De asemenea, puteți să agitați ușor.
Notă: Particulele plutitoare albe, inerente produsului, pot fi vizibile în soluția finală reconstituită.
6. Separați adaptorul flaconului de seringă pentru administrare orală. Scoateți capacul flaconului și introduceți adaptorul acestuia în gâtul flaconului. Împingeți tare, până când adaptorul flaconului este inserat complet. Adaptorul flaconului trebuie să fie fixat etanș pe gâtul flaconului.
7. Scrieți data preparării pe cutie. Soluția expiră la 35 zile de la preparare.
8. Informați pacientul cu privire la doză și la data la care soluția a fost preparată.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Solicitați profesionistului din domeniul sănătății sau farmacistului să vă arate cum să utilizați Spexotras în mod corect. Utilizați întotdeauna Spexotras exact așa cum v-a spus profesionistul din domeniul sănătății sau farmacistul.

Dacă aveți întrebări despre cum să utilizați Spexotras, contactați profesionistul din domeniul sănătății sau farmacistul.

SECȚIUNEA A. ADMINISTRARE CU AJUTORUL SERINGII PENTRU ADMINISTRARE ORALĂ

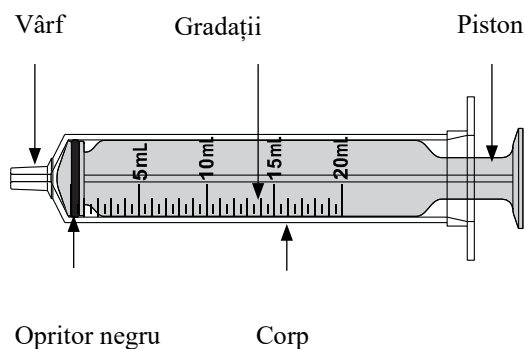


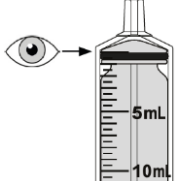
Pentru a administra Spexotras, veți avea nevoie de:
Adaptor pentru flacon (deja introdus în gâtul flaconului)
Soluție în flacon
Seringă pentru administrare orală

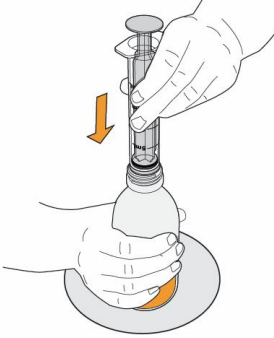
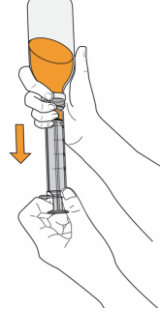
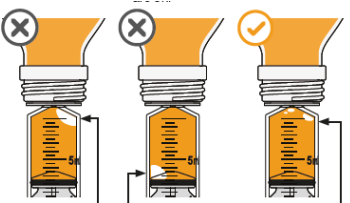
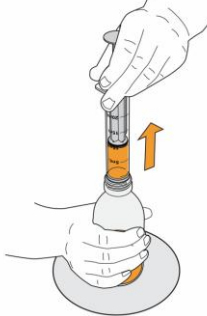
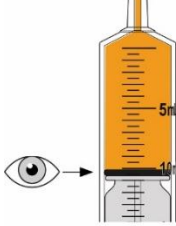
În caz de vărsare sau de contact al soluției Spexotras cu pielea sau ochii, urmați informațiile din secțiunea CURĂȚAREA SOLUȚIEI VĂRSATE.

Spălați-vă și uscați-vă mâinile înainte de a administra Spexotras.

Părți ale seringii reutilizabile:



1 Verificați data de preparare a soluției pe ambalaj. Nu administrați Spexotras dacă au trecut mai mult de 35 zile de la prepararea soluției. Notă: Data de expirare tipărită pe partea dreaptă a etichetei flaconului NU este valabilă pentru soluție. Această dată de expirare tipărită este valabilă doar pentru pulbere, înainte ca aceasta să fie reconstituită într-o soluție de către farmacist.	
2 Rotiți ușor flaconul timp de 30 secunde pentru a amesteca soluția. Dacă apare spumă, lăsați flaconul să stea, până când spuma dispare.	
3 Scoateți capacul cu sistem de închidere securizată pentru copii, împingând în jos capacul și rotindu-l în sens invers acelor de ceasornic.	
4 Verificați dacă există deja un adaptor pentru flacon inserat în gâtul acestuia. Dacă nu este inserat, contactați farmacistul.	
5 Împingeți pistonul în jos în seringă pentru administrare orală, până la îndepărtarea completă a aerului din interior.	

6 Așezați flaconul pe o suprafață plană și țineți-l în poziție verticală. Introduceți vârful seringii pentru administrare orală în deschiderea adaptorului pentru flacon. Asigurați-vă că siringa pentru administrare orală este bine atașată. IMPORTANT: Din cauza presiunii aerului, pistonul se poate deplasa de la sine atunci când măsurați doza în timpul Pasului 7. Țineți pistonul, pentru a preveni mișcarea acestuia.	
7 Întoarceți cu grijă flaconul cu susul în jos și trageți pistonul pentru a măsura doza. Cu vârful orientat în sus, partea superioară a opritorului negru trebuie să se alinieze cu doza prescrisă. Dacă apar bule de aer mari în seringă, așa cum se arată în imagini, împingeți medicamentul înapoi în flacon și extrageți din nou doza. Continuați să faceți acest lucru până când nu sunt prezente bule mari de aer. Bulele mici de aer sunt acceptabile.	  Bule mari de aer Bule mici de aer
8 Continuați să țineți pistonul în poziție, întoarceți flaconul în poziție normală și așezați-l pe o suprafață plană. Scoateți siringa pentru administrare orală din flacon, trăgând ușor drept în sus.	
9 Verificați de două ori că partea superioară a opritorului negru este la doza prescrisă. În caz contrar, repetați pașii 6 până la 8. Dacă administrați cu ajutorul unei seringi pentru administrare orală, continuați cu Pasul 10. Dacă administrați cu ajutorul unui tub de alimentare, mergeți la „SECȚIUNEA B”.	

10 Introduceți capătul seringii pentru administrare orală în interiorul gurii, cu vârful atingând interiorul unuia dintre obraji. Împingeți încet pistonul până la capăt pentru a administra doza completă de Spexotras. AVERTIZARE: Administrarea Spexotras în gât sau împingerea prea rapidă a pistonului pot cauza sufocare.	
11 Verificați dacă nu a mai rămas Spexotras în seringă pentru administrare orală. Dacă există soluție rămasă în seringă pentru administrare orală, administrați-o. Notă: Dacă doza dumneavoastră este mai mare decât capacitatea seringii pentru administrare orală, repetați administrarea până când este administrat volumul total.	
12 Puneți capacul la loc pe flacon și rotiți-l în sensul acelor de ceasornic pentru a-l închide. Asigurați-vă de fixarea în mod securizat a capacului pe flacon. Nu scoateți adaptorul pentru flacon.	
13 Curățați seringă pentru administrare orală în conformitate cu instrucțiunile din „SECȚIUNEA C”, apoi păstrați soluția și seringă pentru administrare orală în conformitate cu instrucțiunile din secțiunea „PĂSTRARE”.	

SECȚIUNEA B ADMINISTRARE PRINTR-UN TUB DE ALIMENTARE	
Vă rugăm să urmați această secțiune numai dacă urmează să administrați Spexotras printr-un tub de alimentare. Pentru a administra printr-un tub de alimentare, citiți următoarele informații, apoi treceți la Pasul 1. • Soluția este potrivită pentru administrare printr-un tub de alimentare. • Utilizați un tub de alimentare nazogastric (NG) sau gastric (G) cu o dimensiune de minimum 4 French. • Utilizați întotdeauna seringă pentru administrare orală de 20 ml furnizată în acest ambalaj pentru a administra Spexotras. • Este posibil să aveți nevoie de un adaptor ENFIT (neinclus în pachet) pentru a conecta seringă pentru administrare orală de 20 ml la tubul de alimentare.	
1	Clătiți tubul de alimentare conform instrucțiunilor producătorului imediat înainte de administrarea Spexotras.
2	Urmați Pașii 1-9 din „SECȚIUNEA A”, apoi treceți la Pasul 3 din această secțiune.
3	Conectați seringă pentru administrare orală de 20 ml care conține Spexotras la tubul de alimentare. Este posibil să aveți nevoie de un adaptor ENFIT pentru a conecta seringă pentru administrare orală la tubul de alimentare.
4	Aplicați o presiune constantă pentru a distribui soluția în tubul de alimentare.
5	Verificați dacă nu a mai rămas Spexotras în seringă pentru administrare orală. Dacă există soluție rămasă în seringă pentru administrare orală, administrați-o.
6	Clătiți din nou tubul de alimentare conform instrucțiunilor producătorului.
7	Mergeți la „SECȚIUNEA C” pentru informații privind curățarea.

SECȚIUNEA C. CURĂȚARE

Pentru a preveni contactul Spexotras cu alte articole de bucătărie, curățați întotdeauna seringă pentru administrare orală separat de alte articole de bucătărie.

Pentru a curăța seringă pentru administrare orală:

1. Umpleți un pahar cu apă caldă și săpun.
2. Introduceți seringă pentru administrare orală în paharul cu apă caldă și săpun.
3. Trageți apa în seringă pentru administrare orală și goliți-o de 4 până la 5 ori.
4. Separați pistonul de corpul seringii.
5. Clătiți paharul, pistonul și corpul seringii sub apă caldă de la robinet.
6. Lăsați pistonul și corpul seringii pe o suprafață uscată, astfel încât să se usuce înainte de următoarea utilizare.

CURĂȚAREA SOLUȚIEI VĂRSATE

Dacă Spexotras ajunge pe pielea dumneavoastră, spălați bine zona cu săpun și apă. Dacă Spexotras vă intră în ochi, clătiți-vă ochii cu apă.

Urmați acești pași dacă vărsați orice soluție Spexotras:

1. Puneți-vă mănuși de plastic.
2. Absorbiți complet soluția folosind un material absorbant, cum ar fi prosoape de hârtie.
3. Puneți materialul absorbant într-o pungă de plastic sigilabilă.
4. Ștergeți toate suprafețele expuse soluției cu un șervețel cu alcool.
5. Puneți punga, mănușile și șervețele în aceeași pungă de plastic și sigilați.
6. Întrebați farmacistul cum să aruncați punga de plastic.
7. Spălați-vă mâinile bine cu apă și săpun.

PĂSTRARE

Nu lăsați soluția Spexotras și seringă pentru administrare orală la vederea și îndemâna copiilor.

Păstrați soluția în poziție verticală, în cutia furnizată, cu capacul bine închis.

Păstrați soluția la o temperatură sub 25°C. **Nu** congelați.

Păstrați seringă pentru administrare orală în cutia furnizată, împreună cu soluția Spexotras.