

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Spexotras 0,05 mg/ml prášok na perorálny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna fľaša obsahuje trametinib-dimetylsulfoxid v množstve zodpovedajúcom 4,7 mg trametinibu.

Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 0,05 mg trametinibu.

### Pomocné látky so známym účinkom

Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 100 mg sodnej soli sulfobutylbetadexu, 0,8 mg metylparahydroxybenzoátu a 1,98 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálny roztok.

Biely alebo takmer biely prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Glióm s nízkym stupňom malignity

Spexotras v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný pediatrickým pacientom vo veku 1 roka a starším na liečbu gliómu s nízkym stupňom malignity (*low-grade glioma*, LGG) s mutáciou V600E génu BRAF, ktorí potrebujú systémovú liečbu.

#### Glióm s vysokým stupňom malignity

Spexotras v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný pediatrickým pacientom vo veku 1 roka a starším na liečbu gliómu s vysokým stupňom malignity (*high-grade glioma*, HGG) s mutáciou V600E génu BRAF, ktorí podstúpili aspoň jednu predchádzajúcu rádioterapiu a/alebo chemoterapiu.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Spexotrasom má začať a kontrolovať len kvalifikovaný lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Pred začatím užívania Spexotrasu musia mať pacienti potvrdenú prítomnosť mutácie V600E génu BRAF vyhodnotenú *in vitro* diagnostickou (IVD) zdravotníckou pomôckou s označením CE s príslušným určeným účelom. Ak IVD s označením CE nie je k dispozícii, potvrdenie BRAF V600E by sa malo posúdiť alternatívnym validovaným testom.

Spexotras sa používa v kombinácii s dispergovateľnými tabletami dabrafenibu. Dávkovanie dispergovateľných tabliet dabrafenibu, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

## Dávkovanie

Odporúčaná dávka Spexotrasu podávaná jedenkrát denne sa stanoví podľa telesnej hmotnosti (tabuľka 1).

**Tabuľka 1 Režim dávkovania podľa telesnej hmotnosti**

Telesná hmotnosť*	Odporúčaná dávka	
	Objem perorálneho roztoku (ml) jedenkrát denne	zodpovedajúce mg trametinibu
8 kg	6 ml	0,30 mg
9 až 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12 až 13 kg	9 ml	0,45 mg
14 až 17 kg	11 ml	0,55 mg
18 až 21 kg	14 ml	0,70 mg
22 až 25 kg	17 ml	0,85 mg
26 až 29 kg	18 ml	0,90 mg
30 až 33 kg	20 ml	1 mg
34 až 37 kg	23 ml	1,15 mg
38 až 41 kg	25 ml	1,25 mg
42 až 45 kg	28 ml	1,40 mg
46 až 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥51 kg	40 ml	2 mg

\*V prípade potreby zaokrúhlite telesnú hmotnosť na najbližší kg.  
Odporúčaná dávka pre pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 8 kg nebola stanovená.  
Pokyny na dávkovanie dabrafenibu pri kombinovanej liečbe so Spexostrasom, pozri v SPC pre dabrafenib, dispergovateľné tablety, v častiach „Dávkovanie“ a „Spôsob podávania“.

## Dĺžka liečby

Liečba Spexotrasom má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity. U pacientov vo veku nad 18 rokov, ktorí majú glióm, sú k dispozícii obmedzené údaje, preto pokračovanie liečby až do dospelosti má byť založené na prínosoch a rizikách pre jednotlivého pacienta posúdených lekárom.

## Vynechanie alebo oneskorenie dávky

V prípade vynechania dávky Spexotrasu sa má vynechaná dávka užiť len vtedy, ak do ďalšej plánovanej dávky zostáva viac ako 12 hodín. Ak pacient po užití Spexotrasu vracia, nemá sa podať dodatočná dávka a ďalšia dávka sa má užiť v najbližšom plánovanom čase.

## Úprava dávky

Zvládnutie nežiaducich reakcií si môže vyžiadať zníženie dávky, prerušenie liečby alebo ukončenie liečby (pozri tabuľky 2 a 3).

Ak dôjde k výskytu toxicity súvisiacej s liečbou, potom je potrebné dávku trametinibu aj dabrafenibu súčasne znížiť, prerušiť alebo ukončiť liečbu. Výnimky, v prípade ktorých sú potrebné úpravy dávky len pre jednu liečbu z dvoch, sú podrobne popísané nižšie pre uveitídu, nekožné malignity s prítomnými RAS mutáciami (najmä v súvislosti s dabrafenibom), zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK), oklúziu žily sietnice (RVO, *retinal vein occlusion*), odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (RPED, *retinal pigment epithelial detachment*) a intersticiálnu chorobu pľúc (ILD, *interstitial lung disease*)/pneumonitídu (najmä v súvislosti s trametinibom).

Úpravy dávky alebo prerušenie liečby sa neodporúčajú v prípade nežiaducich reakcií kožných malignít (viac informácií, pozri SPC pre dabrafenib dispergovateľné tablety).

**Tabuľka 2 Schéma úpravy dávky podľa stupňa závažnosti akýchkoľvek nežiaducich reakcií (okrem pyrexie)**

Stupeň (CTCAE)*	Odporúčané úpravy dávky trametinibu
1. stupeň alebo 2. stupeň (tolerovateľný)	Pokračujte v liečbe a pacienta sledujte tak, ako je to klinicky indikované.
2. stupeň (netolerovateľný) alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu až do úpravy toxicity na 0. až 1. stupeň a pri obnovení liečby pristúpte k úrovni prvého zníženia dávky. V tabuľke 3 sú uvedené informácie o veľkosti dávky.
4. stupeň	Liečbu natrvalo ukončíte, alebo prerušte liečbu až do úpravy toxicity na 0. až 1. stupeň a pri obnovení liečby pristúpte k úrovni prvého zníženia dávky. V tabuľke 3 sú uvedené informácie o veľkosti dávky.

\* Intenzita klinických nežiaducich reakcií je odstupňovaná podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*)

Odporúčané zníženia dávky na približne 75 % z odporúčanej dávky (prvá úroveň zníženia dávky) a približne na 50 % z odporúčanej dávky (druhá úroveň zníženia dávky) sú uvedené v tabuľke 3.

**Tabuľka 3 Odporúčané zníženia veľkosti dávky v prípade nežiaducich reakcií**

Telesná hmotnosť	Odporúčaná dávka	Znížená dávka	
	ml roztoku (mg trametinibu) (jedenkrát denne)	Dávka po prvom znížení (jedenkrát denne)	Dávka po druhom znížení (jedenkrát denne)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9 až 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12 až 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14 až 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18 až 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22 až 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26 až 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30 až 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34 až 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38 až 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42 až 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46 až 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml

Úprava dávky Spexotrasu pod 50 % odporúčanej dávky sa neodporúča.

Keď budú nežiaduce reakcie pacienta efektívne zvládnuté, môže sa uvažovať o opätovnom zvýšení dávky, pričom sa dodržiavajú rovnaké dávkovacie kroky ako pri znižovaní dávky. Dávka trametinibu nemá prekročiť odporúčané dávkovanie uvedené v tabuľke 1.

#### Úpravy dávky pre vybrané nežiaduce reakcie

##### *Pyrexia*

Ak má pacient teplotu  $\geq 38$  °C, je potrebné liečbu trametinibom a dabrafenibom prerušiť. V prípade recidívy možno liečbu prerušiť aj pri prvom príznaku pyrexie. Je potrebné zahájiť liečbu antipyretikami, ako je ibuprofén alebo acetaminofén/paracetamol. O použití perorálnych kortikosteroidov sa má uvažovať v prípadoch, keď sú antipyretiká nedostatočné. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcie a podľa potreby sa majú liečiť v súlade s miestnymi postupmi (pozri časť 4.4). Liečba sa má znovu začať, ak je pacient bez príznakov najmenej 24 hodín, buď (1) rovnakou dávkou alebo (2) dávkou zníženou o jednu dávku, ak je pyrexia recidivujúca a/alebo bola sprevádzaná ďalšími závažnými príznakmi vrátane dehydratácie, hypotenzie alebo zlyhania obličiek.

Výnimky úpravy dávky (kde je znížená dávka len pre jednu liečbu z dvoch) pri vybraných nežiaducich reakciách

*Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK)/dysfunkcia ľavej komory*

Podávanie trametinibu sa má prerušiť u pacientov, u ktorých dôjde k absolútnemu poklesu EFLK o >10 % v porovnaní s východiskovou hodnotou a hodnota ejekčnej frakcie je pod dolnou hranicou referenčného rozpätia (*lower limit of normal, LLN*) pracoviska (pozri časť 4.4). Nie je potrebná žiadna úprava dávky dabrafenibu, keď sa podáva v kombinácii s trametinibom. Ak sa hodnota EFLK upraví, liečba trametinibom sa môže znovu začať, ale musí sa pristúpiť k prvému zníženiu dávky pri starostlivom sledovaní pacienta (pozri časť 4.4).

Liečba trametinibom sa má natrvalo ukončiť u pacientov s dysfunkciou ľavej komory 3. alebo 4. stupňa alebo pri klinicky významnom znížení hodnoty EFLK, ak sa neupraví do 4 týždňov (pozri časť 4.4).

*Oklúzia žily sietnice (retinal vein occlusion, RVO) a odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (retinal pigment epithelial detachment, RPED)*

Ak pacienti nahlásia novovzniknuté poruchy zraku, akými sú znížené centrálné videnie, rozmazané videnie alebo strata zraku kedykoľvek v priebehu kombinovanej liečby trametinibom a dabrafenibom, odporúča sa okamžité oftalmologické vyšetrenie. U pacientov, u ktorých sa diagnostikuje RVO, sa má liečba trametinibom, natrvalo ukončiť. Ak sa diagnostikuje RPED, treba sa riadiť schémou úpravy dávky trametinibu uvedenou v tabuľke 4 (pozri časť 4.4). Úprava dávky dabrafenibu nie je potrebná, keď sa užíva v kombinácii s trametinibom pri potvrdených prípadoch RVO alebo RPED.

**Table 4 Odporúčané úpravy dávky trametinibu pri RPED**

RPED 1. stupňa	Pokračujte v liečbe a vyšetrujte sietnicu každý mesiac až do úpravy jej stavu. Ak sa RPED zhorší, riadte sa pokynmi uvedenými nižšie a liečbu trametinibom prerušte až na 3 týždne.
RPED 2. alebo 3. stupňa	Prerušte liečbu trametinibom až na 3 týždne.
RPED 2. alebo 3. stupňa, ktoré sa v priebehu 3 týždňov zmierni na 0. alebo 1. stupeň	Liečbu trametinibom znovu začnite nižšou dávkou (pozri tabuľku 3) alebo u pacientov s najnižšou dávkou liečbu trametinibom ukončite.
RPED 2. alebo 3. stupňa, ktoré sa v priebehu 3 týždňov nezmierni aspoň na 1. stupeň	Liečbu trametinibom natrvalo ukončite.

*Intersticiálna choroba pľúc (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitída*

Liečba trametinibom sa musí prerušiť u pacientov so suspektnou ILD alebo pneumonitídou, vrátane pacientov, u ktorých sú prítomné novovzniknuté alebo zhoršujúce sa pľúcne príznaky a nálezy zahŕňajúce kašeľ, dyspnoe, hypoxiu, pleurálny výpotok alebo infiltráty, až pokým nepodstúpia klinické vyšetrenia. Liečba trametinibom sa musí natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa diagnostikuje ILD alebo pneumonitída. Nie je potrebná žiadna úprava dávky dabrafenibu, ak sa užíva v kombinácii s trametinibom v prípade ILD alebo pneumonitídy.

*Uveitída*

V prípade uveitídy nie sú potrebné žiadne úpravy dávky, pokiaľ je možné účinnou lokálnou liečbou kontrolovať očný zápal. Ak uveitída nereaguje na lokálnu očnú liečbu, dabrafenib sa má vysadiť až do vyliečenia očného zápalu, a potom sa má liečba dabrafenibom opäť začať na úrovni dávky s prvým znížením. Úprava dávky trametinibu nie je potrebná, keď sa podáva v kombinácii s dabrafenibom (pozri časť 4.4).

*Nekožné malignity s prítomnými RAS mutáciami*

Pred pokračovaním liečby dabrafenibom u pacientov s nekožnými malignitami, ktoré majú mutácie RAS, sa musia zvážiť jej prínosy a riziká. Úprava dávky trametinibu nie je potrebná, keď sa podáva v kombinácii s dabrafenibom (pozri časť 4.4).

### Osobitné populácie

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Dostupné údaje z klinickej farmakologickej štúdie ukazujú obmedzený vplyv stredne ťažkej až ťažkej poruchy funkcie pečene na expozíciu trametinibu (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa má trametinib používať obozretne.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o trametinibe týkajúce sa pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, preto nie je možné určiť potenciálnu potrebu úpravy dávky (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má trametinib používať obozretne.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby trametinibom a dabrafenibom u detí vo veku do 1 roka neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Štúdie na juvenilných zvieratách preukázali účinky trametinibu, ktoré sa nepozorovali u dospelých zvierat (pozri časť 5.3). Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrických pacientov sú v súčasnosti obmedzené.

### Spôsob podávania

Spexotras je na perorálne použitie.

Spexotras prášok má pred vydaním rekonštituovať lekárnik na perorálny roztok. Odporúča sa, aby zdravotnícky pracovník pred podaním prvej dávky prediskutoval spôsob podávania predpísanej dennej dávky perorálneho roztoku s pacientom alebo opatrovateľom.

Spexotras sa má užívať bez jedla, najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle (pozri časť 5.2). Dojčenie a/alebo dojčenská výživa sa môžu podávať podľa potreby, ak pacient nie je schopný tolerovať podmienky nalačno.

Odporúča sa užívať dávku Spexotrasu každý deň v rovnakom čase pomocou priloženej perorálnej striekačky na opakované použitie. Dávka Spexotrasu jedenkrát denne sa má užívať každý deň v rovnakom čase buď s rannou, alebo s večernou dávkou dabrafenibu.

Ak pacient nie je schopný prehĺtať a má zavedenú nazogastrickú sondu, perorálny roztok Spexotrasu je možné podávať pomocou vyživovacej sondy.

Pokyny na prípravu, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Spexotras je určený na použitie v kombinácii s dispergovateľnými tabletami dabrafenibu pretože údaje o účinnosti trametinibu v monoterapii a dabrafenibu v monoterapii na liečbu gliómu s mutáciou V600 génu BRAF sú obmedzené. Pred začatím liečby sa musí skonzultovať SPC pre dabrafenib, dispergovateľné tablety. Ďalšie informácie o upozorneniach a opatreniach súvisiacich s liečbou dabrafenibom, pozri SPC pre dabrafenib, dispergovateľné tablety.

### Testovanie na prítomnosť mutácie V600E génu BRAF

Účinnosť a bezpečnosť trametinibu v kombinácii s dabrafenibom sa nehodnotili u pacientov, ktorých glióm mal testom preukázanú negativitu na mutáciu V600E génu BRAF.

## Nové malignity

Ak sa trametinib užíva v kombinácii s dabrafenibom, môžu sa vyskytnúť nové malignity, kožné a nekožné.

### Kožné malignity

U dospelých pacientov liečených kombináciou trametinibu a dabrafenibu sa pozorovali kožné malignity, ako je spinocelulárny karcinóm kože (*cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC) vrátane keratoakantómu a nového primárneho melanómu (pozri časť 4.8). Odporúča sa vykonať kožné vyšetrenie pred začiatkom liečby trametinibom a raz za mesiac počas celej liečby a počas šiestich mesiacov po liečbe. V sledovaní sa má pokračovať 6 mesiacov po ukončení liečby trametinibom alebo až do začatia inej antineoplastickej liečby.

Podozrivé kožné lézie sa majú riešiť dermatologickou excíziou a nevyžadujú si úpravy liečby. Pacientov treba poučiť, aby informovali svojho lekára ihneď, ak u nich vzniknú nové lézie.

### Nekožné malignity

Dabrafenib na základe svojho mechanizmu účinku môže zvýšiť riziko nekožných malignít, keď sú prítomné mutácie RAS. Pozri SPC dabrafenibu, dispergovateľných tabliet (časť 4.4). V prípade malignít s prítomnými mutáciami RAS nie je potrebná žiadna úprava dávky trametinibu, ak sa užíva v kombinácii s dabrafenibom.

## Krvácanie

U dospelých a pediatrických pacientov užívajúcich trametinib v kombinácii s dabrafenibom boli hlásené krvácaivé príhody (pozri časť 4.8). Významné krvácaivé príhody a fatálne krvácania sa vyskytli u dospelých pacientov užívajúcich trametinib v kombinácii s dabrafenibom. Možnosť vzniku týchto príhod u pacientov s nízkym počtom krvných doštičiek ( $<75\,000/\text{mm}^3$ ) nebola stanovená, keďže takýto pacienti boli z klinických štúdií vylúčení. Riziko krvácania môže byť zvýšené pri súbežnom použití antitrombocytárnej alebo antikoagulačnej liečby. Ak sa vyskytne krvácanie, pacienti sa majú liečiť tak, ako je to klinicky indikované.

## Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK)/dysfunkcia ľavej komory

Hlásilo sa, že trametinib v kombinácii s dabrafenibom znižuje EFLK u dospelých aj pediatrických pacientov (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách u pediatrických pacientov bol medián času do prvého prejavu zníženia EFLK približne 1 mesiac. V klinických štúdiách u dospelých pacientov bol medián času do prvého prejavu sa dysfunkcie ľavej komory, srdcového zlyhávania a poklesu hodnoty EFLK medzi 2 a 5 mesiacmi.

U pacientov s poruchou funkcie ľavej komory sa má trametinib používať obozretne. Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s dysfunkciou ľavej komory, so srdcovým zlyháváním triedy II, III alebo IV podľa New York Heart Association, s akútnym koronárnym syndrómom v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov, s klinicky významnými nekontrolovanými arytmiami a s nekontrolovanou hypertenziou; bezpečnosť použitia v tejto populácii je preto neznáma. EFLK sa má vyšetriť u všetkých pacientov pred začiatkom liečby trametinibom, jeden mesiac po začatí liečby a potom približne v 3-mesačných intervaloch počas liečby (pozri časť 4.2, údaje týkajúce sa úpravy dávky).

U pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom, boli príležitostné hlásenia akútnej závažnej dysfunkcie ľavej komory spôsobenej myokarditídou. Úplné zotavenie bolo pozorované po ukončení liečby. Lekári by mali dávať pozor na možnosť myokarditídy u pacientov, u ktorých vzniknú alebo sa zhoršia kardiálne prejavy alebo príznaky.

## Pyrexia

V klinických štúdiách s trametinibom u dospelých a pediatrických pacientov bola hlásená horúčka (pozri časť 4.8). Incidencia a závažnosť pyrexie sa zvyšuje kombinovanou liečbou (pozri SPC časť 4.4 pre dabrafenib dispergovateľné tablety). U pacientov užívajúcich trametinib v kombinácii s dabrafenibom môže byť pyrexia sprevádzaná silnou zimnicou, dehydratáciou a hypotenziou, ktorá v niektorých prípadoch môže viesť k akútnej renálnej insuficiencii. U pediatrických pacientov, ktorí dostávali trametinib v kombinácii s dabrafenibom, bol medián času do nástupu prvého výskytu pyrexie 1,3 mesiacov.

Liečba trametinibom a dabrafenibom sa má prerušiť, ak má pacient teplotu  $\geq 38$  °C (pozri časť 5.1). V prípade recidívy možno liečbu prerušiť aj pri prvom príznaku pyrexie. Je potrebné zahájiť liečbu antipyretikami, ako je ibuprofén alebo acetaminofén/paracetamol. O použití perorálnych kortikosteroidov sa má uvažovať v prípadoch, keď sú antipyretiká nedostatočné. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcie. Liečbu je možné znovu zahájiť, akonáhle horúčka ustúpi. Ak je horúčka spojená s inými závažnými prejavmi alebo príznakmi, liečba sa má znovu zahájiť zníženou dávkou, hneď ako horúčka ustúpi, a ak je to klinicky vhodné (pozri časť 4.2).

## Zmeny krvného tlaku

V klinických štúdiách trametinibu v kombinácii s dabrafenibom bola u pacientov hlásená hypertenzia aj hypotenzia (pozri časť 4.8). Krvný tlak sa má merať na začiatku liečby a sledovať počas liečby, pričom hypertenzia sa má podľa potreby kontrolovať štandardnou liečbou.

## Intersticiálna choroba pľúc (*interstitial lung disease, ILD*)/pneumonitída

V štúdií III. fázy vznikla u 2,4 % (5/211) pacientov liečených trametinibom v monoterapii ILD alebo pneumonitída; u všetkých piatich pacientov bola potrebná hospitalizácia. Medián času do prvého prejavu sa ILD alebo pneumonitída bol 160 dní (rozmedzie: 60 až 172 dní). V dvoch štúdiách u dospelých pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom sa u 1 % pacientov objavila pneumonitída alebo ILD (pozri časť 4.8).

Liečba trametinibom sa musí dočasne prerušiť u pacientov so suspektnou ILD alebo pneumonitídou, vrátane pacientov, u ktorých sú prítomné novovzniknuté alebo zhoršujúce sa pľúcne príznaky a nálezy zahŕňajúce kašeľ, dyspnoe, hypoxiu, pleurálny výpotok alebo infiltráty, až pokým nepodstúpia klinické vyšetrenia. Liečba trametinibom sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa diagnostikuje ILD alebo pneumonitída, ktoré súvisia s liečbou (pozri časť 4.2). Liečba dabrafenibom môže pokračovať v rovnakej dávke.

## Porucha zraku

Pri liečbe trametinibom sa môžu vyskytnúť ochorenia súvisiace s poruchou zraku, vrátane RPED a RVO, v niektorých prípadoch s časovým intervalom do ich nástupu niekoľko mesiacov. V klinických štúdiách s trametinibom boli u dospelých hlásené príznaky akými sú rozmazané videnie, znížená zraková ostrosť a iné zrakové fenomény. V klinických štúdiách boli u dospelých a pediatrických pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom hlásené aj uveitída a iridocyklitída.

U pacientov s RVO v anamnéze sa trametinib neodporúča. Bezpečnosť trametinibu u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku RVO, vrátane nekontrolovaného glaukómu alebo očnej hypertenzie, nekontrolovanej hypertenzie, nekontrolovaného diabetes mellitus alebo syndrómu hyperviskozity alebo syndrómu hyperkoagulability v anamnéze, nebola stanovená.



Ak pacienti ohlásia novo vzniknuté poruchy zraku akými sú znížené centrálné videnie, rozmazané videnie alebo strata zraku kedykoľvek v priebehu liečby trametinibom, odporúča sa promptné oftalmologické vyšetrenie. Ak sa diagnostikuje RPED, je potrebné sa riadiť schémou úpravy dávky uvedenou v tabuľke 4 (pozri časť 4.2); ak je diagnostikovaná uveitída, pozri SPC pre dabrafenib, dispergovateľné tablety (časť 4.4.). U pacientov, u ktorých sa diagnostikuje RVO, sa má liečba trametinibom natrvalo ukončiť.

Po diagnostikovaní RVO alebo RPED nie je potrebná žiadna úprava dávky dabrafenibu, ak sa užíva v kombinácii s trametinibom. Po diagnostikovaní uveitídy nie je potrebná žiadna úprava dávky trametinibu, ak sa užíva v kombinácii s dabrafenibom.

### Vyrážka

V klinických štúdiách, v ktorých sa trametinib použil v kombinácii s dabrafenibom, sa vyrážka pozorovala približne u 47 % pediatrických pacientov (pozri časť 4.8). Väčšina týchto prípadov bola 1. alebo 2. stupňa závažnosti a nevyžadovala prerušenie podávania dávky alebo zníženie dávky.

### Závažné kožné nežiaduce účinky

Počas liečby kombinovanou liečbou trametinibom/dabrafenibom boli u dospelých pacientov hlásené prípady závažných kožných nežiaducich účinkov (*severe cutaneous adverse reactions, SCARs*), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a reakcie na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. Pred zahájením liečby majú byť pacienti informovaní o prejavoch a príznakoch a starostlivo sledovaní na kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce SCARs, liečba sa má ukončiť.

### Rabdomyolýza

U dospelých pacientov užívajúcich trametinib bola hlásená rabdomyolýza. V niektorých prípadoch pacienti mohli pokračovať v užívaní trametinibu. V závažnejších prípadoch bola potrebná hospitalizácia, prerušenie alebo trvalé ukončenie liečby. Prejavy alebo príznaky rabdomyolýzy vyžadujú vhodné klinické vyšetrenie a liečbu, ak je indikovaná.

### Pankreatitída

U dospelých a pediatrických pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom bola v klinických štúdiách hlásená pankreatitída (pozri časť 4.8). Nevysvetliteľnú bolesť brucha treba urýchlene vyšetriť, vrátane stanovenia hladín amylázy a lipázy v sére. Pacientov treba dôkladne sledovať pri znovuzачatí liečby po epizóde pankreatitídy.

### Zlyhanie obličiek

Zlyhanie obličiek sa zistilo u  $\leq 1$  % dospelých pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom. Prípady pozorované u dospelých pacientov boli spravidla spojené s pyrexiou a dehydratáciou a dobre reagovali na prerušenie podávania a celkové podporné opatrenia. U dospelých pacientov bola hlásená aj granulomatózna nefritída. U pacientov sa má počas liečby rutinne sledovať koncentrácia kreatinínu v sére. Ak sa kreatinín zvýši, možno bude potrebné liečbu prerušiť, ak je to klinicky vhodné. Trametinib sa neskúmal u pacientov s insuficienciou obličiek (definovanou ako kreatinín  $>1,5$  x ULN), preto je v takomto prípade potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

### Hepatálne udalosti

V klinických štúdiách s trametinibom v kombinácii s dabrafenibom boli u dospelých a pediatrických pacientov hlásené hepatálne nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8). Odporúča sa, aby sa u pacientov kontrolovala funkcia pečene každé štyri týždne počas 6 mesiacov po začatí liečby. V kontrolovaní funkcie pečene sa potom môže pokračovať tak, ako je to klinicky indikované.

### Porucha funkcie pečene

Keďže metabolizmus a biliárna exkrécia sú hlavné cesty eliminácie trametinibu, pacientom so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa má trametinib podávať obozretne (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Hlboká žilová trombóza/Pľúcna embólia

Môže sa vyskytnúť pľúcna embólia alebo hlboká žilová trombóza. Ak sa u pacientov objavia príznaky pľúcnej embólie alebo hlbokaj žilovej trombózy, ako je dýchavičnosť, bolesť na hrudi, opuch ruky alebo nohy, okamžite majú vyhľadať lekársku pomoc. V prípade život ohrozujúcej pľúcnej embólie natrvalo ukončíte liečbu.

### Poruchy gastrointestinálneho traktu

U pediatrických pacientov liečených kombináciou trametinibu a dabrafenibu boli hlásené kolitída a enterokolitída (pozri časť 4.8). U dospelých pacientov boli hlásené kolitída a gastrointestinálne perforácie, vrátane fatálnych prípadov. Liečba trametinibom sa má u pacientov s rizikovými faktormi pre gastrointestinálnu perforáciu, vrátane anamnézy divertikulitídy, metastáz do gastrointestinálneho traktu a súčasného užívania liekov so známym rizikom gastrointestinálnej perforácie používať s opatrnosťou.

### Sarkoidóza

Prípady sarkoidózy boli hlásené u dospelých pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom a väčšinou sa týkali kože, pľúc, očí a lymfatických uzlín. Vo väčšine prípadov sa v liečbe trametinibom a dabrafenibom pokračovalo. V prípade diagnózy sarkoidózy, je potrebné zvážiť príslušnú liečbu.

### Ženy vo fertilnom veku/Fertilita mužov

U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby má poskytnúť príslušné poradenstvo o účinných metódach antikoncepcie. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a 16 týždňov po poslednej dávke lieku Spexotras používať účinné metódy antikoncepcie. Pacienti mužského pohlavia užívajúci trametinib v kombinácii s dabrafenibom majú byť informovaní o možnom riziku narušenia spermatogenézy, ktoré môže byť ireverzibilné (pozri časť 4.6)

### Hemofagocytová lymfohistiocytóza

V praxi po uvedení lieku na trh bola u dospelých pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom pozorovaná hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH). Pri podávaní trametinibu v kombinácii s dabrafenibom treba postupovať opatrne. Ak sa HLH potvrdí, podávanie trametinibu a dabrafenibu sa má ukončiť a má sa začať liečba HLH.

### Pomocné látky

#### *Sodná soľ sulfobutylbetadexu*

Spexotras perorálny roztok obsahuje cyklodextrín - sodnú soľ sulfobutylbetadexu (100 mg/ml). Cyklodextríny (CD) sú pomocné látky, ktoré môžu ovplyvniť vlastnosti liečiva alebo iných liekov. V predklinických štúdiách na zvieratách, ktorým sa intravenózne podávali CD, sa pozorovala renálna toxicita a ototoxicita. Počas vyvoja a hodnotenia bezpečnosti lieku boli zvažované aj bezpečnostne aspekty CD. Údaje o bezpečnosti o účinkoch CD u detí mladších ako 2 roky sú obmedzené.

#### Metyl-parahydroxybenzoát

Tento liek obsahuje metyl-parahydroxybenzoát, ktorý môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

#### Sodík

Tento liek obsahuje 1,98 mg sodíka v ml perorálneho roztoku Spexotrasu, to sa rovná 4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka 2 g v potrave pre dospelých pri maximálnej dennej dávke trametinibu 2 mg (40 ml).

#### Draslík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v maximálnej dennej dávke t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

#### Účinok iných liekov na trametinib

Keďže trametinib sa metabolizuje predovšetkým deacetyláciou sprostredkovanou hydrolytickými enzýmami (napr. karboxylesterázy), jeho farmakokinetika pravdepodobne nebude ovplyvnená inými látkami prostredníctvom metabolických interakcií (pozri časť 5.2). Liekové interakcie sprostredkované týmito hydrolytickými enzýmami nemožno vylúčiť a mohli by ovplyvniť expozíciu trametinibu.

*In vitro* je trametinib substrátom pre efluxný transportér P-gp. Keďže pri podávaní trametinibu spolu s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi P-gp (napr. verapamil, cyklosporín, ritonavír, chinidín, itrakonazol), nemožno vylúčiť zvýšenie hladín trametinibu spôsobené silnou inhibíciou hepatálneho P-gp, odporúča sa opatrnosť.

#### Účinok trametinibu na iné lieky

Na základe údajov získaných *in vitro* a *in vivo* je nepravdepodobné, že by trametinib významne ovplyvnil farmakokinetiku iných liekov prostredníctvom interakcie s enzýmami CYP alebo transportérmi (pozri časť 5.2). Trametinib môže spôsobiť dočasnú inhibíciu substrátov pre BCRP (napr. pitavastatínu) v čreve, ktorú je možné minimalizovať časovým rozvrhnutím podávania (s 2-hodinovým časovým odstupom) týchto látok a trametinibu.

Na základe klinických údajov sa pri súbežnom podávaní s trametinibom neočakáva strata účinnosti hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 5.2). Užívanie s dabrafenibom však môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie.

#### Účinok pomocnej látky sodnej soli sulfobutylbetadexu na iné perorálne lieky s nízkou biologickou dostupnosťou a úzkym terapeutickým indexom

Perorálny roztok trametinibu obsahuje 100 mg/ml sodnej soli sulfobutylbetadexu, ktorá môže mať potenciál ovplyvniť rozpustnosť a biologickú dostupnosť iných perorálnych liekov. Opatrnosť je potrebná, keď sa perorálny roztok trametinibu podáva s perorálnymi liekmi, ktoré majú nízku biologickú dostupnosť a úzky terapeutický index (napr. imipramín, desipramín).

Pozri aj usmernenie týkajúce sa liekových interakcií dabrafenibu v častiach 4.4 a 4.5 SPC pre dabrafenib, dispergovateľné tablety.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia u žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby trametinibom a 16 týždňov po ukončení liečby.

Užívanie lieku s dabrafenibom môže znížiť účinnosť perorálnych alebo akýchkoľvek iných systémových hormonálnych antikoncepcií a počas kombinovanej liečby trametinibom/dabrafenibom sa má používať účinný alternatívny spôsob antikoncepcie, ako je bariérová metóda. Ďalšie informácie, pozri SPC pre dabrafenib, dispergovateľné tablety.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití trametinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Trametinib sa nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevažuje nad možnými rizikom pre plod. Ak sa trametinib používa počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania trametinibu, treba ju informovať o možnom riziku pre plod.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa trametinib vylučuje do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Trametinib sa nemá podávať dojčiacim matkám. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu trametinibom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o trametinibe týkajúce sa ľudí. Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách, ale pozorovali sa účinky na reprodukčné orgány samíc (pozri časť 5.3). Trametinib môže narušiť fertilitu u ľudí.

### Muži, ktorí užívajú trametinib v kombinácii s dabrafenibom

Účinky na spermatogézu boli pozorované na zvieratách, ktorým sa podával dabrafenib. Pacienti mužského pohlavia užívajúci trametinib v kombinácii s dabrafenibom majú byť informovaní o možnom riziku narušenia spermatogézy, ktoré môže byť ireverzibilné. Ďalšie informácie, pozri SPC pre dabrafenib, dispergovateľné tablety.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Trametinib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na trametinib. Pacientov treba upozorniť na možnosť vzniku únavy, závratov a problémov so zrakom, ktoré môžu tieto činnosti ovplyvniť.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách u pediatrických pacientov liečených kombináciou trametinibu a dabrafenibu boli najčastejšie nežiaduce reakcie (hlásené s frekvenciou  $\geq 20\%$ ): pyrexia (65 %), vyrážka (47 %), bolesť hlavy (40 %), vracanie (38 %), únava (35 %), suchosť kože (34 %), hnačka (31 %), krvácanie (30 %), nauzea (26 %), akneiformná dermatitída (26 %), neutropénia (25 %), bolesť brucha (23 %) a kašeľ (22 %). Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie (3./4. stupeň) boli: neutropénia (15 %), pyrexia (9 %), zvýšenie transamináz (6 %) a zvýšenie telesnej hmotnosti (5 %). Dlhodobé údaje o raste a dozrievaní kostry u pediatrických pacientov sú v súčasnosti obmedzené (pozri časť 5.3).

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol do značnej miery konzistentný s bezpečnostným profilom predtým stanoveným u dospelých pacientov. Nasledujúce ďalšie nežiaduce reakcie boli doteraz hlásené len u dospelých pacientov liečených tabletami trametinibu a kapsulami dabrafenibu: spinocelulárny karcinóm kože, seboroická keratóza, lymfedém, sucho v ústach, aktinická keratóza, fotosenzitivita, zlyhanie obličiek (časté), melanóm, akrochordón, sarkoidóza, chorioretinopatia, pneumonitída, akútne zlyhanie obličiek, nefritída, srdcové zlyhanie, dysfunkcia ľavej komory, intersticiálna choroba pľúc, rabdomyolýza (menej časté), gastrointestinálna perforácia, hemofagocytujúca lymfohistiocytóza (zriedkavé), myokarditída, Stevensov-Johnsonov syndróm, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (frekvencia neznáma).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť trametinibu v kombinácii s dabrafenibom sa hodnotila zo zhromaždených údajov o bezpečnosti od 171 pediatrických pacientov v dvoch štúdiách u pacientov s pokročilými solídnymi nádormi s pozitívitou mutácie BRAF V600. Štyria (2,3 %) pacienti boli vo veku 1 až <2 roky, 39 (22,8 %) pacientov bolo vo veku 2 až <6 rokov, 54 (31,6 %) pacientov bolo vo veku 6 až <12 rokov a 74 (43,3 %) pacientov malo pri zaradení do štúdie vek 12 až <18 rokov. Priemerná dĺžka liečby bola 80 týždňov.

Nežiaduce reakcie v integrovanej pediatrickej populácii (tabuľka 5) sú uvedené ďalej podľa triedy orgánových systémov MedDRA zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie hlásené u integrovanej pediatrickej populácie pre trametinib v kombinácii s dabrafenibom (n=171)**

<b>Infekcie a nákazy</b>	
Veľmi časté	Paronychia
Časté	Infekcia močových ciest, celulitída, nazofaryngitída* <sup>1</sup>
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	
Časté	Kožný papilóm
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Veľmi časté	Neutropénia* <sup>2</sup> , anémia, leukopénia*
Časté	Trombocytopénia*
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Časté	Precitlivosť
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Časté	Dehydratácia, znížená chuť do jedla
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté	Bolesť hlavy, závraty* <sup>3</sup>

<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Rozmazané videnie, zhoršenie zraku, uveitída* <sup>4</sup>
Menej časté	Odlúpenie sietnice, periorbitálny edém
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Časté	Zníženie ejekčnej frakcie, bradykardia*
<b>Poruchy ciev</b>	
Veľmi časté	Krvácanie* <sup>5</sup>
Časté	Hypertenzia, hypotenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Veľmi časté	Kašeľ*
Časté	Dyspnoe
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Veľmi časté	Bolesť brucha*, konstipácia, hnačka, nauzea, vracanie
Časté	Pankreatitída, stomatitída
Menej časté	Kolitída*
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Veľmi časté	Akneiformná dermatitída* <sup>6</sup> , suchosť kože* <sup>7</sup> , pruritus, vyrážka* <sup>8</sup> , erytém
Časté	Generalizovaná exfoliatívna dermatitída* <sup>9</sup> , alopecia, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, folikulitída, kožné lézie, panikulitída, hyperkeratóza
Menej časté	Trhliny na koži, nočné potenie, hyperhidróza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Veľmi časté	Artralgia, bolesť končatín
Časté	Myalgia*, svalové kŕče* <sup>10</sup>
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Veľmi časté	Pyrexia*, únava* <sup>11</sup> , zvýšenie telesnej hmotnosti
Časté	Zápal sliznice, edém tváre*, triaška, periférny edém, ochorenie podobné chrípke
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Veľmi časté	Zvýšené transaminázy* <sup>12</sup>
Časté	Hyponatriémia, hypofosfatémia, hyperglykémia, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
*Označuje skupinový termín dvoch alebo viacerých preferovaných termínov MedDRA, ktoré sa považovali za klinicky podobné.	
1	nazofaryngitída zahŕňa faryngitídu
2	neutropénia zahŕňa znížený počet neutrofilov a febrilnú neutropéniu
3	závraty zahŕňajú vertigo
4	uveitída zahŕňa iridocyklitídu
5	krvácanie zahŕňa epistaxu, hematúriu, kontúziu, hematóm, zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru, análne krvácanie, krvácanie v mieste zavedenia katétra, cerebrálne krvácanie, ekchymózu, extradurálny hematóm, gastrointestinálne krvácanie, hematochéziu, petéchie, krvácanie po chirurgickom zákroku, krvácanie z rekta, znížený počet erytrocytov, krvácanie do hornej časti gastrointestinálneho traktu a maternicové krvácanie
6	akneiformná dermatitída zahŕňa akné a pustulárne akné
7	suchosť kože zahŕňa xerózu a xerodermiu
8	vyrážka zahŕňa makulopapulóznu vyrážku, pustulóznu vyrážku, erytematóznu vyrážku, papulóznu vyrážku, makulárnu vyrážku
9	generalizovaná exfoliatívna dermatitída zahŕňa exfoliaciu kože a exfoliatívnu dermatitídu
10	svalové kŕče zahŕňajú stuhnutosť pohybového aparátu
11	únava zahŕňa malátnosť a asténiu
12	zvýšenie transamináz zahŕňa zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST) a zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT)

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### Zvýšenie telesnej hmotnosti

Zvýšenie telesnej hmotnosti bolo hlásené len u pediatrickej populácie. Bolo hlásené ako nežiaduca reakcia u 16 % pediatrických pacientov vrátane prípadov 3. stupňa u 4,7 % pacientov, s mierou prerušenia liečby u 0,6 % pacientov. Medián času do nástupu prvého výskytu hláseného zvýšenia telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov užívajúcich trametinib v kombinácii s dabrafenibom bol 3,1 mesiacov. Zvýšenie telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote  $\geq 2$  BMI (body mass index, index telesnej hmotnosti) pri percentilovom hodnotení vekovej kategórie podľa BMI sa pozoroval u 29,8 % pacientov.

### Krvácanie

Krvácavé príhody sa pozorovali u 30 % pediatrických pacientov, pričom s 3. stupňom závažnosti sa vyskytlo 1,2 % prípadov. Najčastejšie krvácanie (epistaxa) bola hlásená u 18 % pediatrických pacientov. Medián času do nástupu prvého výskytu krvácajúcich príhod u pediatrických pacientov bol 2,4 mesiacov. U dospelých pacientov užívajúcich trametinib v kombinácii s dabrafenibom sa vyskytli krvácavé príhody vrátane závažných krvácajúcich príhod a fatálnych krvácaní.

Riziko krvácania sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní antitrombocytarnej a antikoagulačnej liečby. V prípade výskytu krvácania sa majú pacienti liečiť podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.4).

### Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK)/dysfunkcia ľavej komory

Zníženie EFLK sa hlásilo u 5,3 % pediatrických pacientov, pričom u <1 % pacientov išlo o 3. stupeň. Medián času do nástupu prvého výskytu zníženia EFLK bol približne jeden mesiac. V klinických štúdiách u dospelých pacientov bol medián času do prvého prejavu sa dysfunkcie ľavej komory, srdcového zlyhávania alebo do poklesu hodnoty EFLK 2 až 5 mesiacov.

Pacienti, ktorí mali hodnotu EFLK pod dolnou hranicou referenčného rozpätia pracoviska, neboli zaradení do klinických štúdií s trametinibom. Trametinib v kombinácii s dabrafenibom sa má používať obozretne u pacientov s ochoreniami, ktoré by mohli poškodiť funkciu ľavej komory (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Pyrexia

V klinických štúdiách s trametinibom v monoterapii a v kombinácii s dabrafenibom bola hlásená pyrexia; incidencia a závažnosť pyrexie sa však zvyšuje kombinovanou liečbou (pozri časť 4.4). Pyrexia bola hlásená u 65 % pediatrických pacientov, pričom s 3. stupňom závažnosti sa vyskytlo 8,8 % pacientov. Pozri časti 4.4 a 4.8 SPC pre dabrafenib, dispergovateľné tablety.

### Hepatálne udalosti

V klinických štúdiách s trametinibom v kombinácii s dabrafenibom u dospelých a pediatrických pacientov boli hlásené hepatálne nežiaduce reakcie. V pediatrickej populácii, v ktorej sa hodnotila bezpečnosť boli veľmi časté udalosti zvýšenia ALT hlásené u 12,3 % a AST u 15,2 % pacientov (pozri časť 4.4). Hepatálne nežiaduce reakcie zvýšenej hladiny ALT a AST boli najčastejšími udalosťami u dospelých pacientov, väčšina z nich bola 1. alebo 2. stupňa závažnosti. Pri liečbe trametinibom v monoterapii sa viac ako 90 % týchto hepatálnych udalostí vyskytlo v priebehu prvých 6 mesiacov liečby. V klinických štúdiách boli hepatálne udalosti zistené pri kontrolovaní funkcie pečene každé štyri týždne. U pacientov podstupujúcich liečbu trametinibom sa odporúča kontrolovať funkciu pečene každé štyri týždne počas 6 mesiacov. V kontrolovaní funkcie pečene sa potom môže pokračovať tak, ako je to klinicky indikované (pozri časť 4.4).

### Zmeny krvného tlaku

Hypertenzia bola hlásená u 2,3 % pediatrických pacientov, pričom u 1,2 % pacientov sa vyskytli prípady 3. stupňa. Medián času do nástupu prvého výskytu hypertenzie u pediatrických pacientov bol 5,4 mesiacov.

Hypotenzia bola hlásená u 3,5 % pediatrických pacientov, pričom závažnosť  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytla u 2,3 % pacientov. Medián času do nástupu prvého výskytu hypotenzie u pediatrických pacientov bol 1,5 mesiacov.

Krvný tlak sa má odmerať pred začiatkom liečby a kontrolovať počas liečby, pričom hypertenzia sa má udržiavať pod kontrolou vhodnou štandardnou liečbou (pozri časť 4.4).

### Intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída

U pacientov liečených trametinibom môže vzniknúť ILD alebo pneumonitída. Liečba trametinibom sa má dočasne prerušiť u pacientov so suspektou ILD alebo pneumonitídou, vrátane pacientov, u ktorých sú prítomné novovzniknuté alebo zhoršujúce sa pľúcne príznaky a nálezy zahŕňajúce kašeľ, dyspnoe, hypoxiu, pleurálny výpotok alebo infiltráty, až pokým nepodstúpia klinické vyšetrenia. U pacientov, u ktorých sa diagnostikuje ILD alebo pneumonitída, ktoré súvisia s liečbou, sa má liečba trametinibom natrvalo ukončiť (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Porucha zraku

U pediatrických pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom boli hlásené oftalmologické reakcie vrátane uveitídy 1,8 % a iridocyklitídy 1,2 %. Uveitída 3. stupňa sa vyskytla u <1 % pediatrických pacientov. Odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (RPED) sa vyskytlo u <1 % pediatrických pacientov. Pri liečbe trametinibom sa u dospelých pacientov pozorovali ochorenia súvisiace s poruchou zraku vrátane RPED a RVO. V klinických štúdiách s trametinibom boli hlásené príznaky akými sú rozmazané videnie, znížená zraková ostrosť a iné poruchy zraku (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Vyrážka

Vyrážka sa pozorovala približne u 47 % pediatrických pacientov pri kombinácii trametinibu a dabrafenibu v štúdiu bezpečnosti integrovanej populácie. Väčšina týchto prípadov bola 1. alebo 2. stupňa závažnosti a nevyžadovala prerušenie podávania dávky alebo zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Rabdomyolýza

U dospelých pacientov užívajúcich trametinib bola hlásená rabdomyolýza. Prejavy alebo príznaky rabdomyolýzy vyžadujú vhodné klinické vyšetrenie a liečbu, ako je indikovaná (pozri časť 4.4).

### Pankreatitída

Pankreatitída bola hlásená u 1,2 % pediatrických pacientov, pričom <1 % pacientov s 3. stupňom závažnosti. Nevysvetliteľnú bolesť brucha treba urýchlene vyšetriť, vrátane stanovenia hladín amylázy a lipázy v sére. Pacientov treba dôkladne sledovať pri znovuzatí liečby po epizóde pankreatitídy (pozri časť 4.4).

### Zlyhanie obličiek

Zlyhanie obličiek bolo hlásené pri trametinibe v kombinácii s dabrafenibom. Zlyhanie obličiek spôsobené prerenálnou azotémiou súvisiacou s pyrexiou alebo granulomatóznou nefritídou bolo menej časté u dospelých pacientov; použitie trametinibu sa však nesledovalo u pacientov s renálnou insuficienciou (definovanou ako hladina kreatinínu  $>1,5$  x ULN). V takomto prípade je potrebná obozretnosť (pozri časť 4.4).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).



## 4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách neboli hlásené žiadne prípady akútneho predávkovania u pediatrických pacientov ktorí dostávali trametinib v kombinácii s dabrafenibom. Pretrvávajúce predávkovanie trametinibom môže mať za následok zvýšený výskyt vyrážky, zníženie LVEF alebo abnormality sietnice. Nie je k dispozícii špecifická liečba predávkovania. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu spojenú s náležitým sledovaním.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, inhibítory mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MEK), ATC kód: L01EE01

#### Mechanizmus účinku

Trametinib je reverzibilný, vysoko selektívny, alosterický inhibítor aktivácie mitogénom aktivovanej kinázy 1 regulovanej extracelulárnym signálom (MEK1) a MEK2 a kinázovej aktivity. MEK proteíny sú súčasťou dráhy kinázy regulovanej extracelulárnym signálom (ERK). Pri karcinómoch u ľudí je táto dráha často aktivovaná zmutovanými formami génu BRAF, ktorý aktivuje MEK. Trametinib inhibuje aktiváciu MEK génom BRAF a inhibuje kinázovú aktivitu MEK.

#### Kombinácia s dabrafenibom

Dabrafenib je inhibítor kináz RAF. Onkogénne mutácie v géne BRAF vedú ku konštitutívnej aktivácii RAS/RAF/MEK/ERK dráhy. Trametinib a dabrafenib teda inhibujú dve kinázy v tejto dráhe, MEK a RAF, a preto ich kombinácia poskytuje súbežnú inhibíciu dráhy. Kombinácia trametinibu s dabrafenibom preukázala protinádorovú účinnosť v rakovinových bunkových líniách pozitívnych na mutáciu V600 génu BRAF *in vitro* a oddiaľuje vznik rezistencie *in vivo* v xenograftoch pozitívnych na mutáciu V600 génu BRAF

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Pediatrická populácia

Klinická účinnosť a bezpečnosť kombinovanej liečby dabrafenibom a trametinibom u pediatrických pacientov vo veku od 1 do <18 rokov s gliómom a pozitívnou mutáciou BRAF V600 sa hodnotila v multicentrickej, otvorenej klinickej štúdií II. fázy (EudraCT 2015-004015-20). Pacienti s gliómom s nízkym stupňom malignity (WHO 2016, 1. a 2. stupeň), ktorí vyžadovali prvú systémovú liečbu, boli randomizovaní v pomere 2:1 na dabrafenib plus trametinib alebo karboplatinu plus vinkristín a pacienti s recidivujúcim alebo refraktérnym gliómom s vysokým stupňom malignity (WHO 2016, 3. a 4. stupeň) boli zaradení do kohorty dabrafenib plus trametinib v jednej skupine.

Stav mutácie BRAF bol prospektívne identifikovaný v nádorovom tkanive pomocou lokálneho testu alebo použitím centrálného laboratórneho bioMérieux THxID-BRAF kitu, keď nebol k dispozícii lokálny test. Okrem toho sa v centrálnom laboratóriu vykonalo retrospektívne testovanie dostupných vzoriek nádorov na potvrdenie mutácie BRAF V600E.

Dávkovanie dabrafenibu a trametinibu v klinickej štúdií záviselo od veku a telesnej hmotnosti, pričom dabrafenib sa podával perorálne v dávke 2,625 mg/kg dvakrát denne pacientom vo veku <12 rokov a v dávke 2,25 mg/kg dvakrát denne pacientom vo veku 12 rokov a starším; trametinib sa podával perorálne v dávke 0,032 mg/kg jedenkrát denne pacientom vo veku <6 rokov a v dávke 0,025 mg/kg jedenkrát denne pacientom vo veku 6 rokov a starším. Dávky dabrafenibu boli obmedzené na 150 mg dvakrát denne a dávky trametinibu na 2 mg jedenkrát denne. Karboplatina a vinkristín boli dávkované na základe veku a plochy povrchu tela v dávkach 175 mg/m<sup>2</sup> a 1,5 mg/m<sup>2</sup>, v uvedenom poradí, rovnako ako týždenné infúzie. Karboplatina a vinkristín sa podávali v jednej, 10 týždňov trvajúcej, indukčnej kúre, po ktorej nasledovalo osem 6-týždňových cyklov udržiavacej liečby.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v oboch kohortách bola celková odpoveď (ORR, súčet potvrdených kompletných/CR a čiastočných odpovedí/PR) podľa nezávislého hodnotenia založeného na kritériách RANO (2017) pre kohortu LGG a kritérií RANO (2010) pre kohortu HGG. Primárna analýza sa uskutočnila, keď všetci pacienti v oboch kohortách ukončili najmenej 32 týždňov liečby.

#### *Pediatrický glióm s nízkym stupňom malignity a pozitívnou mutáciou BRAF (1. a 2. stupeň WHO)*

V kohorte s gliómom s nízkym stupňom malignity bolo 110 pacientov randomizovaných na dabrafenib plus trametinib (n=73) alebo karboplatinu plus vinkristín (n=37). Medián veku bol 9,5 roka, pričom 34 pacientov (30,9 %) bolo vo veku 12 mesiacov až <6 rokov, 36 pacientov (32,7 %) bolo vo veku 6 až <12 rokov a 40 pacientov (36,4 %) bolo vo veku 12 až <18 rokov; 60 % boli ženy. Väčšina pacientov (80 %) mala pri počiatočnej diagnóze glióm 1. stupňa. Najčastejšími patológiami boli pilocytárny astrocytóm (30,9 %), ganglioglióm (27,3 %) a inak nešpecifikované LGG (not otherwise specified, NOS) (18,2 %). Metastatické ložiská boli prítomné u 9 pacientov (8,2 %). Predchádzajúca operácia bola hlásená u 91 pacientov (82,7 %), z týchto pacientov bola pri poslednej operácii resekcia u 28 pacientov (25,5 %). Systémové použitie kortikosteroidov bolo hlásené u 36 pacientov (32,7 %).

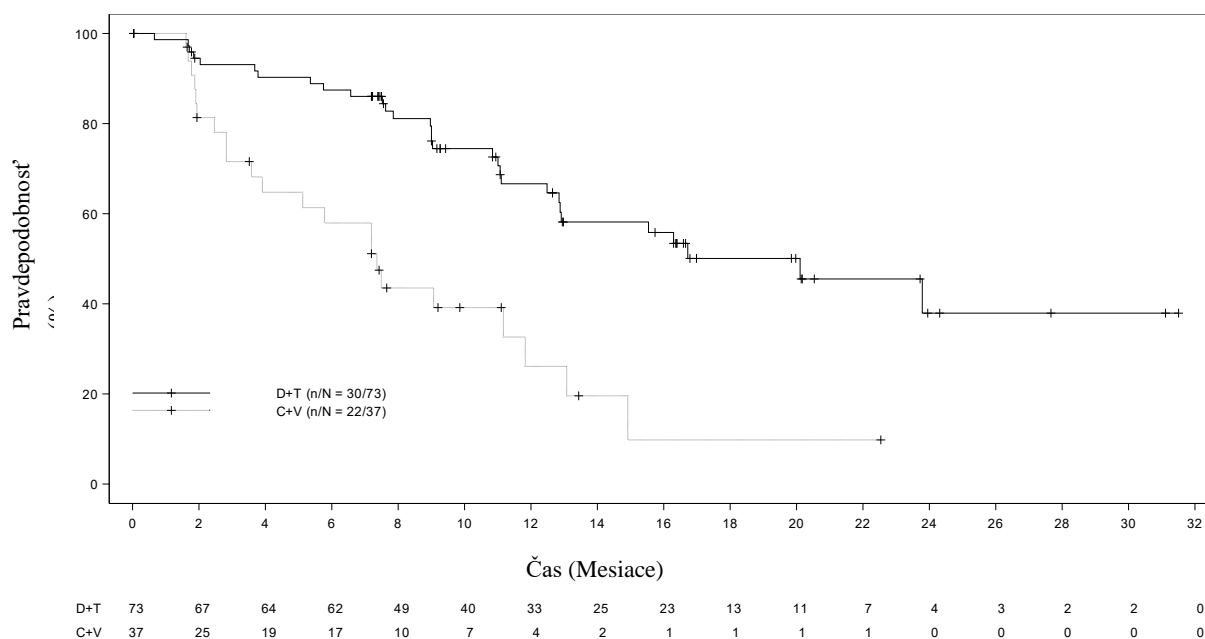
ORR v skupine dabrafenib plus trametinib ukázala štatisticky významné zlepšenie v porovnaní s kombináciou karboplatina plus vinkristín. Aj následné hierarchické testovanie preukázalo štatisticky významné zlepšenie v prežívaní bez progresie (*progression-free survival*, PFS) oproti chemoterapii (tabuľka 6).

V čase primárnej analýzy vykonanej po tom, čo všetci pacienti ukončili najmenej 32 týždňov liečby alebo ukončili liečbu skôr, boli údaje o celkovom prežívaní (*overall survival*, OS) ešte predčasné (jedno úmrtie bolo hlásené v skupine s karboplatinou a vinkristínom (C+V)).

**Tabuľka 6 Odpoveď a prežívanie bez progresie v pivotnej štúdi G2201 (kohorta LGG, primárna analýza)**

	<b>Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73</b>	<b>Karboplatina + Vinkristín (C+V) N=37</b>
<b>Najlepšia celková odpoveď</b>		
Kompletná odpoveď ( <i>complete response</i> , CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Čiastočná odpoveď ( <i>partial response</i> , PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabilizované ochorenie ( <i>stable disease</i> , SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progresia ochorenia ( <i>progressive disease</i> , PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Neznáme, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) <sup>1</sup>
<b>Celková odpoveď</b>		
ORR (CR+PR), 95 % IS	46,6 % (34,8 – 58,6 %)	10,8 % (3,0 – 25,4 %)
Pomer šancí <sup>2</sup>	7,19 (2,3 – 22,4), p<0,001	
Rozdiel v riziku	35,8 % (20,6 – 51,0)	
<b>Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)</b>		
PFS (mesiace), (95 % IS)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Pomer rizika (95 % IS), p-hodnota	0,31 (0,17 – 0,55), p<0,001	
NE= nehodnotiteľné		
<sup>1</sup> Pred touto liečbou 4 pacienti randomizovaní na C+V liečbu ukončili.		
<sup>2</sup> Pomer šancí (D+T oproti C+V) a 95 % IS pochádzajú z logistickej regresie s liečbou ako jedinou kovariátou, t. j. ide o šancu pozorovania odpovede v skupine D+T v porovnaní s šancou pozorovania odpovede v skupine C+V. Pomer šancí >1 favorizuje D+T.		

**Obrázok 1 Kaplan-Meierov graf pre prežívanie bez progresie v pivotnej štúdi G2201 (LGG kohorta, primárna analýza)**



### *Pediatrický glióm s vysokým stupňom malignity s pozitívnou mutáciou BRAF (WHO 3. a 4. stupeň)*

Do jednoramennej kohorty s gliómom s vysokým stupňom malignity bolo zaradených 41 pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym HGG, ktorí boli liečení dabrafenibom plus trametinibom s mediánom trvania 72,7 týždňov. Medián veku bol 13,0 rokov, pričom 5 pacientov (12,2 %) bolo vo veku 12 mesiacov až <6 rokov, 10 pacientov (24,4 %) bolo vo veku 6 až <12 rokov a 26 pacientov (63,4 %) bolo vo veku 12 až <18 rokov; 56 % boli ženy. Histologický stupeň pri počiatočnej diagnóze bol 4. stupeň u 20 pacientov (48,8 %), 3. stupeň u 13 pacientov (31,7 %), 2. stupeň u 4 pacientov (9,8 %), 1. stupeň u 3 pacientov (7,3 %) a neprítomný u 1 pacienta (2,4 %). Najčastejšími patológiami boli multiformný glioblastóm (31,7 %), anaplastický pleomorfný xantoastrocytóm (14,6 %), HGG NOS (9,8 %) a pleomorfný xantoastrocytóm (9,8 %). Predchádzajúci chirurgický zákrok bol hlásený u 40 pacientov (97,6 %), medzi týmito pacientmi išlo pri poslednej operácii o resekciu u 24 pacientov (58,5 %). Predchádzajúca antineoplastická chemoterapia bola hlásená u 33 pacientov (80,5 %). Predchádzajúca rádioterapia bola hlásená u 37 pacientov (90,2 %). Systémové použitie kortikosteroidov počas liečby v štúdiu sa hlásilo u 21 pacientov (51,2 %).

ORR v tejto kohorte bola 56,1 % (23/41), 95 % IS (39,7 %; 71,5 %): CR u 12 pacientov (29,3 %) a PR u 11 pacientov (26,8 %). Medián trvania odpovede (DOR) bol 22,2 mesiacov (95 % IS: 7,6 – NE), pričom údaje 15 pacientov (65,2 %) boli v čase primárnej analýzy cenzúrované.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti trametinibu boli väčšinou stanovené u dospelých pacientov v súvislosti s užívaním pevnej liekovej formy (tableta). Farmakokinetika trametinibu sa hodnotila po jednorazovom alebo opakovanom dávkovaní upravenom podľa telesnej hmotnosti aj u 244 pediatrických pacientov. Farmakokinetické charakteristiky trametinibu (rýchlosť absorpcie lieku a klírens lieku) u pediatrických pacientov boli porovnateľné s charakteristikami dospelých. Zistilo sa, že telesná hmotnosť ovplyvňuje perorálny klírens trametinibu, zatiaľ čo vek nie. Farmakokinetické expozície trametinibu pri odporúčanej dávke upravenej podľa telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov boli v rozmedzí hodnôt pozorovaných u dospelých.

### Absorpcia

Perorálny roztok trametinibu sa rýchlo absorboval s mediánom času na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie ( $T_{max}$ ) 1 hodinu po podaní dávky. Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť trametinib tabliet bola 72 %. V štúdiu relatívnej biologickej dostupnosti porovnávajúcej liekovú formu perorálneho roztoku a liekovú formu tabliet po podaní jednorazovej dávky nalačno dospelým malo podanie liekovej formy vo forme perorálneho roztoku za následok 12 %, 10 % a 71 % vyššiu AUC<sub>(0-inf)</sub>, AUC<sub>(0-last)</sub> a  $C_{max}$  v porovnaní s tabletovou formou.

Expozícia trametinibu sa zvýšila úmerne dávke medzi 0,125 mg a 4 mg po opakovanom dávkovaní jedenkrát denne.

V pivotnej pediatrickej štúdiu boli rovnovážne geometrické priemery (% CV)  $C_{max}$  a AUC<sub>tau</sub> 22,7 ng/ml (41,1 %) a 339 ng\*h/ml (22,2 %) v kohorte LGG a 21,3 ng/ml (36,3 %) a 307 ng\*h/ml (22,8%) v kohorte HGG.

Pri opakovanom každodennom podávaní sa trametinib kumuluje. Priemerný pomer kumulácie 6,0 sa pozoroval pri tabletovej forme a pri dávke 2 mg jedenkrát denne. Rovnovážny stav sa dosiahol do 15. dňa.

### Vplyv jedla

Vplyv jedla na farmakokinetiku rekonštituovaného perorálneho roztoku sa neskúmal. Podanie jednorazovej dávky trametinibu (tabletová forma) s jedlom s vysokým obsahom tuku a kalórií viedlo k 70 % zníženiu  $C_{max}$  a 10 % zníženiu AUC v porovnaní so stavom nalačno.

## Distribúcia

Väzba trametinibu na ľudské plazmatické bielkoviny je 97,4 %. Trametinib má distribučný objem približne 1 200 l, čo sa stanovilo po podaní 5 µg intravenózneho mikrodávky.

## Biotransformácia

*In vitro* a *in vivo* štúdie preukázali, že trametinib sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom samotnej deacetylácie alebo v kombinácii s monooxygenáciou. Deacetylovaný metabolit sa ďalej metabolizuje glukuronidáciou. Oxidácia prostredníctvom CYP3A4 sa považuje za vedľajšiu cestu metabolizmu. Deacetylácia je sprostredkovaná karboxylesterázami 1b, 1c a 2 s možným zapojením iných hydrolytických enzýmov.

Po jednorazovej dávke a po opakovaných dávkach trametinibu je hlavnou cirkulujúcou zložkou v plazme trametinib vo forme pôvodnej zlúčeniny.

## Eliminácia

Po podaní jednorazovej dávky je priemerný terminálny polčas 127 hodín (5,3 dňa). Zdanlivý klírens trametinibu u pediatrických pacientov (stredná telesná hmotnosť: 32,85 kg) bol 3,44 l/h (CV 20 %).

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky izotopom značeného trametinibu vo forme roztoku bolo celkové množstvo zachytenej dávky po 10-dňovom období odberu vzoriek nízke (< 50 %) kvôli dlhému eliminačnému polčasu. Metabolity trametinibu sa eliminovali prevažne stolicou (> 80 % zachytenej rádioaktivity) a v malej miere močom (≤19 %). V moči sa vo forme pôvodnej zlúčeniny zachytilo menej ako 0,1 % vylúčenej dávky.

## Liekové interakcie

### Účinok trametinibu na enzýmy metabolizujúce lieky a na transportéry

Údaje získané *in vitro* a *in vivo* poukazujú na to, že trametinib pravdepodobne neovplyvňuje farmakokinetiku iných liekov. Na základe *in vitro* štúdií sa zistilo, že trametinib nie je inhibítorom CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 a CYP3A4. Na základe *in vitro* štúdií, trametinib je inhibítorom CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, induktorom CYP3A4 a inhibítorom transportérov OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp a BCRP. Na základe nízkej dávky a nízkej klinickej systémovej expozície v porovnaní s hodnotou, pri ktorej sa dosahuje účinnosť inhibície alebo indukcie v podmienkach *in vitro*, sa však trametinib nepovažuje za inhibítora alebo induktora týchto enzýmov alebo transportérov v podmienkach *in vivo*, hoci môže dôjsť k dočasnej inhibícii substrátov pre BCRP v čreve (pozri časť 4.5).

### Účinok iných liekov na trametinib

Údaje získané *in vivo* a *in vitro* poukazujú na to, že farmakokinetiku trametinibu pravdepodobne neovplyvňujú iné lieky. Trametinib nie je substrátom pre enzýmy CYP ani transportéry BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, a MATE1. *In vitro* je trametinib substrátom BSEP a efluxného transportéru P-gp. Hoci je nepravdepodobné, že by expozícia trametinibu mohla byť ovplyvnená inhibíciou BSEP, zvýšenie hladín trametinibu v dôsledku silnej inhibície hepatálneho P-gp nemožno vylúčiť (pozri časť 4.5).

### Účinky trametinibu na iné lieky

Vplyv opakovanej dávky trametinibu na farmakokinetiku kombinovaných perorálnych antikoncepcií, noretindrónu a etinylestradiolu v rovnovážnom stave bol hodnotený v klinickej štúdii, ktorá zahŕňala 19 pacientok so solídnymi nádormi. Expozícia noretindrónu sa zvýšila o 20 % a expozícia etinylestradiolu bola pri súbežnom podávaní s trametinibom podobná. Na základe týchto výsledkov sa neočakáva pri súbežnom podávaní s trametinibom strata účinnosti hormonálnej antikoncepcie.

## Osobitné skupiny pacientov

### Porucha funkcie pečene

Populačné farmakokinetické analýzy a údaje z klinickej farmakologickej štúdie u dospelých pacientov s normálnou funkciou pečene alebo s miernym, stredne ťažkým alebo ťažkým zvýšením bilirubínu a/alebo AST (na základe klasifikácie Národného inštitútu pre výskum rakoviny [*National Cancer Institute*, NCI]) ukazujú, že funkciu pečene významne neovplyvňuje klírens perorálne podaného trametinibu.

### Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek pravdepodobne nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku trametinibu vzhľadom na nízku renálnu exkréciu trametinibu. Farmakokinetika trametinibu bola charakterizovaná pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 223 dospelých pacientov zaradených v klinických štúdiách s trametinibom, ktorí mali miernu poruchu funkcie obličiek a 35 dospelých pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Mierna a stredne ťažká porucha funkcie obličiek nemala žiaden vplyv na expozíciu trametinibu (<6 % v oboch skupinách). K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

### Rasa

K dispozícii nie sú dostatočné údaje na zhodnotenie potenciálneho vplyvu rasy na farmakokinetiku trametinibu, keďže klinické skúsenosti sú obmedzené na belochov.

### Pohlavie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u dospelých a pediatrických pacientov sa zistilo, že pohlavie ovplyvňuje klírens perorálne podaného trametinibu. Hoci sa predpokladá, že u žien sa dosiahne vyššia expozícia ako u mužov, tieto rozdiely pravdepodobne nie sú klinicky významné a nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie karcinogenity s trametinibom sa neuskutočnili. Trametinib nebol genotoxický v štúdiách hodnotiacich reverzné mutácie v baktériách, chromozómové aberácie v cicavčích bunkách a mikrojadierka v kostnej dreni potkanov.

Trametinib môže narušiť fertilitu žien, keďže v štúdiách s opakovaným podávaním sa pozorovalo zvýšenie počtu cystických folikulov a zníženie počtu žltých teliesok u samíc potkanov pri expozíciách nižších ako je klinická expozícia u ľudí na základe AUC.

Okrem toho sa u juvenilných potkanov, ktorým bol podaný trametinib, pozorovala znížená hmotnosť vaječníkov, mierne oneskorenie charakteristických znakov samičieho pohlavného dospievania (vaginálne otváranie a zvýšený výskyt výrazných terminálnych koncových zárodkov v mliečnej žľaze) a mierna hypertrofia vrchného epitelu maternice. Všetky uvedené účinky boli po vysadení liečby reverzibilné a zodpovedajúce farmakológii. V štúdiách toxicity na potkanoch a psoch trvajúcich až 13 týždňov sa však nepozoroval žiaden účinok liečby na reprodukčné tkanivá samcov.

V štúdiách embryofetálnej vývinovej toxicity na potkanoch a králikoch trametinib vyvolal toxicitu u samičích matiek a vývojovú toxicitu. U potkanov sa pozorovala znížená telesná hmotnosť plodov a zvýšené poimplantačné straty pri expozíciách nižších alebo mierne vyšších ako sú klinické expozície u ľudí na základe AUC. V štúdiu embryofetálnej vývinovej toxicity na králikoch sa pozorovala znížená telesná hmotnosť plodov, zvýšený počet potratov, zvýšený výskyt neúplnej osifikácie a malformácie skeletu pri subklinických expozíciách na základe AUC.

V štúdiách s opakovaným podávaním sa účinky pozorované po expozícii trametinibu zistili hlavne na koži, v gastrointestinálnom trakte, v hematologickom systéme, v kostiach a v pečeni. Väčšina nálezov bola reverzibilná po období zotavenia sa bez podávania lieku. U potkanov sa pozorovala hepatocelulárna nekróza a vzostupy hladín transamináz po 8 týždňoch podávania dávky  $\geq 0,062$  mg/kg/deň (približne 0,8-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC).

U myši sa pozorovala nižšia srdcová frekvencia, nižšia hmotnosť srdca a nižšia funkcia ľavej komory bez kardiálnej histopatológie po 3 týždňoch podávania trametinibu v dávke  $\geq 0,25$  mg/kg/deň (približne 3-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC). U dospelých potkanov sa mineralizácia viacerých orgánov spájala so zvýšenou hladinou fosforu v sére a úzko súvisela s nekrozou v srdci, pečeni a obličkách a s krvácaním v pľúcach pri expozíciách porovnateľných s klinickou expozíciou u ľudí. U potkanov sa pozorovala hypertrofia fýzy a zvýšený kostný obrat. U potkanov a psov, ktorým bol trametinib podávaný v dávkach vedúcich k expozíciám rovnajúcim sa alebo nižším ako klinické expozície u ľudí, sa pozorovala nekroza kostnej drene, lymfoidná atrofia týmusu a GALT a lymfoidná nekroza v lymfatických uzlinách, slezine a v týmuse, ktoré môžu narušiť imunitné funkcie. U juvenilných potkanov sa pri dávke 0,35 mg/kg/deň (v prepočte podľa AUC približne dvojnásobok klinickej dávky u ľudí) pozorovalo zvýšenie srdcovej hmotnosti bez histopatológie).

Trametinib bol fototoxický v *in vitro* teste 3T3 NRU (*Neutral Red Uptake* - inkorporácia neutrálnej červene) s použitím myších fibroblastov, vo významne vyšších koncentráciách ako pri klinických expozíciách ( $IC_{50}$  pri 2,92  $\mu\text{g/ml}$ ,  $\geq 130$ -násobok klinickej expozície u ľudí na základe  $C_{\text{max}}$ ), čo poukazuje na to, že u pacientov užívajúcich trametinib je nízke riziko fototoxicity.

### Kombinácia s dabrafenibom

V štúdiu na psoch, v ktorej sa trametinib a dabrafenib podávali v kombinácii počas 4 týždňov, sa pozorovali prejavy gastrointestinálnej toxicity a znížená lymfoidná celularita týmusu pri nižších expozíciách ako na psoch, ktorým sa podával samotný trametinib. Inak sa pozorovali podobné toxicity ako v porovnateľných štúdiách s monoterapiou.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

sodná soľ sulfobutylbetadexu  
sukralóza (E 955)  
monohydrát kyseliny citrónovej (E 330)  
hydrogenfosforečnan sodný (E 339)  
sorbát draselný (E 202)  
metyl-parahydroxybenzoát (E 218)  
jahodová príchuť

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Prášok na perorálny roztok

3 roky.

## Rekonštituovaný perorálny roztok

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte 35 dní po rekonštitúcii.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C).

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaša z hnedého skla s objemom 180 ml s detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom, obsahujúca 12 g prášku.

Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu, jeden zatláčací adaptér na fľašu a jednu 20 ml perorálnu dávkovaciu striekačku na opakované použitie, označenú dielikmi po 0,5 ml.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Prášok Spexotrasu musí lekárnik pred vydaním pacientovi rekonštituovať na perorálny roztok.

#### **Pokyny na rekonštitúciu (len pre lekárnikov):**

1. Umyte a osušte si ruky.
2. Skontrolujte dátum expirácie prášku na fľaši.
3. Pretrepaním fľaše sa prášok uvoľní.
4. Odstráňte uzáver a pridajte 90 ml destilovanej alebo čistenej vody k prášku vo fľaši.
5. Nasadzte uzáver a fľašu opakovane prevracajte až 5 minút, kým sa prášok úplne nerozpustí. Môžete tiež fľašou jemne potriasat.
6. Oddel'te adaptér na fľašu od perorálnej striekačky. Odstráňte uzáver fľaše a vložte adaptér na fľašu do hrdla fľaše. Silno zatlačte, až kým adaptér na fľašu nie je úplne nasadený. Adaptér na fľašu má byť v jednej rovine s hrdlom fľaše.
7. Zapište dátum prípravy na škatuľu. Čas použiteľnosti roztoku je 35 dní po príprave.
8. Poučte pacienta o dávke a dátume prípravy roztoku.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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



**8. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>**

EU/1/23/1781/001

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Sandoz S.R.L.  
Str. Livenzeni nr.7A  
540472 Targu Mures  
Rumunsko

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberg  
Nemecko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUĽA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Spexotras 0,05 mg/ml prášok na perorálny roztok  
trametinib

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna fľaša obsahuje 4,7 mg trametinibu (vo forme trametinib-dimetylsulfoxidu). Po rekonštitúcii s 90 ml vody obsahuje roztok 0,05 mg/ml trametinibu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje cyklodextrín, sodík, E 218. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálny roztok

1 fľaša + 1 adaptér na fľašu + 1 perorálna striekačka

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Po rekonštitúcii zatlačte na doraz adaptér do fľaše.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite do 35 dní po rekonštitúcii.

Roztok pripravený dňa:

Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte 35 dní po rekonštitúcii.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.  
Pred rekonštitúciou: Uchovávajúce v chladničke.  
Po rekonštitúcii: Uchovávajúce pri teplote do 25°C. Neuchovávajúce v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>**

EU/1/23/1781/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

spexotras 0,05 mg/ml

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK FEAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Spexotras 0,05 mg/ml prášok na perorálny roztok  
trametinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna fľaša obsahuje 4,7 mg trametinibu (vo forme trametinib-dimetylsulfoxidu). Po rekonštitúcii s 90 ml vody obsahuje roztok 0,05 mg/ml trametinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje cyklohextrín, sodík, E 218. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na perorálny roztok

4,7 mg

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte 35 dní po rekonštitúcii.



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Pred rekonštitúciou: Uchovávajúce v chladničke.

Po rekonštitúcii: Uchovávajúce pri teplote do 25°C. Neuchovávajúce v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Novartis Europharm Limited

**12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>**

EU/1/23/1781/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Spexotras 0,05 mg/ml prášok na perorálny roztok trametinib

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začne vaše dieťa užívať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Informácie v tejto písomnej informácii sú pre vás a vaše dieťa – ale v tejto písomnej informácii sa bude spomínať len “vaše dieťa”.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Spexotras a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako podáte Spexotras
3. Ako podávať Spexotras
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Spexotras
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Spexotras a na čo sa používa**

Spexotras je liek, ktorý obsahuje liečivo trametinib.

Používa sa v kombinácii s iným liekom (dabrafenib dispergovateľné tablety) u detí vo veku 1 roka a starších na liečbu typu mozgového nádoru nazývaného glióm:

Spexotras sa používa u pacientov s:

- gliómom s nízkym stupňom malignity
- gliómom s vysokým stupňom malignity po tom, čo pacient podstúpil aspoň jednu liečbu ožarovaním a/alebo chemoterapiou.

Spexotras v kombinácii s dispergovateľnými tabletami dabrafenibu sa používa na liečbu pacientov, ktorí majú špecifickú mutáciu (zmenu) v géne nazývanom BRAF. Táto mutácia spôsobuje, že telo vytvára chybné bielkoviny, čo následne môže spôsobiť vývoj nádoru. Lekár urobí test na túto mutáciu pred začatím liečby.

Spexotras, v kombinácii s dabrafenibom, pôsobí na tieto chybné bielkoviny a spomaľuje alebo zastavuje vývoj nádoru. **Prečítajte si tiež písomnú informáciu pre dabrafenib dispergovateľné tablety.**

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako podáte Spexotras

### Nepodávajte Spexotras

- **ak je vaše dieťa alergické** na trametinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete podávať Spexotras obráťte sa na lekára. Lekára musíte informovať, ak vaše dieťa:

- má **problémy so srdcom**, ako je srdcové zlyhávanie, alebo problémy s tým, ako mu bije srdce.
- má alebo niekedy malo akékoľvek **problémy s pľúcami alebo dýchaním**, vrátane ťažkostí s dýchaním, ktoré často sprevádza suchý kašeľ, dýchavičnosť a únava.
- má **problémy s očami** vrátane upchatia žily, ktorá odvádza krv z oka (oklúzia žily sietnice), alebo opuch oka, ktorý môže byť spôsobený presakovaním tekutiny (chorioretinopatia).
- má alebo niekedy malo akékoľvek **problémy s pečeňou**.
- má alebo niekedy malo akékoľvek **problémy s obličkami**.
- má alebo niekedy malo akúkoľvek **chorobu tráviaceho traktu**, ako je divertikulitída (zapálené vydutiny v hrubom čreve) alebo metastázy v tráviacom trakte.

Predtým, ako vaše dieťa začne užívať Spexotras, počas a po ich liečbe, lekár urobí vyšetrenia, aby sa vyhol komplikáciám.

### Vyšetrenie kože

Liečba môže spôsobiť nádorové ochorenie kože. Zvyčajne tieto kožné zmeny zostávajú lokálne a možno ich odstrániť chirurgickým zákrokom a liečba môže pokračovať bez prerušenia. Lekár môže pred liečbou a pravidelne počas liečby kontrolovať pokožku vášho dieťaťa.

Počas užívania tohto lieku a 6 mesiacov po ukončení liečby týmto liekom mesačne kontrolujte pokožku vášho dieťaťa. Ihneď **povedzte lekárovi**, ak spozorujete akékoľvek zmeny na koži vášho dieťaťa ako je nová bradavica, kožný vred alebo začervenaný hrbolček, ktorý krváca alebo sa nehojí, alebo zmenu veľkosti alebo farby materského znamienka.

### Deti mladšie ako 1 rok

Spexotras v kombinácii s dispergovateľnými tabletami dabrafenibu sa neskúmal u detí vo veku do 1 roka. Preto sa Spexotras v tejto vekovej skupine neodporúča.

### Pacienti starší ako 18 rokov

Informácie o liečbe pacientov s gliómom vo veku nad 18 rokov sú obmedzené, preto musí pokračovanie liečby až do dospelosti posúdiť lekár.

### Iné lieky a Spexotras

Ak vaše dieťa teraz užíva, alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako začnete užívať tento liek, vrátane liekov používaných na riedenie krvi alebo akýchkoľvek iných liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.

## **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

### *Tehotenstvo*

- Ak je vaše dieťa tehotné, ak si myslíte, že je vaše dieťa tehotné, poraďte sa s lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začne užívať tento liek. Spexotras môže poškodiť plod.
- Ak počas užívania tohto lieku vaše dieťa otehotnie, okamžite to povedzte lekárovi.

### *Dojčenie*

Nie je známe, či Spexotras môže prejsť do materského mlieka. Ak vaše dieťa dojčí alebo ak plánuje dojčiť, musíte to povedať lekárovi. Spolu s vaším dieťaťom a lekárom sa rozhodnete, či bude užívať Spexotras alebo či bude dojčiť.

### *Plodnosť*

Spexotras môže narušiť plodnosť u pacientov mužského a ženského pohlavia.

*Užívanie Spexotrasu s dispergovateľnými tabletami dabrafenibu:* Dabrafenib môže znížiť počet spermií a počet spermií sa nemusí vrátiť na normálne hodnoty, keď sa ukončí liečba s dabrafenibom.

Pred začatím liečby dispergovateľnými tabletami dabrafenibu sa porozprávajte s lekárom o možnostiach, ako zlepšiť šance vášho dieťaťa mať deti v budúcnosti.

### *Antikoncepcia*

- Ak by vaše dieťa mohlo otehotnieť, musí používať spoľahlivú metódu antikoncepcie počas užívania Spexotrasu a počas najmenej 16 týždňov po skončení užívania.
- Antikoncepčné lieky obsahujúce hormóny (napríklad vo forme tabliet, injekcií alebo náplastí), nemusia dostatočne účinkovať počas užívania lieku Spexotrasu v kombinácii s dispergovateľnými tabletami dabrafenibu. Vaše dieťa musí používať ďalší účinný spôsob antikoncepcie, aby neotehotnelo počas užívania tejto kombinácie liekov. Poraďte sa o tom s lekárom alebo zdravotnou sestrou.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Spexotras môže mať vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť vášho dieťaťa viesť vozidlá, bicykel/kolobežku, obsluhovať stroje, alebo zúčastňovať sa na iných činnostiach, ktoré si vyžadujú ostražitosť. Ak má vaše dieťa problémy so zrakom alebo ak pociťuje únavu alebo slabosť alebo ak pociťuje nedostatok energie, malo by sa takým činnostiam vyhýbať.

Opis týchto účinkov môžete nájsť v časti 4. Prečítajte si všetky informácie v tejto písomnej informácii.

Ak si nie ste ničím istý, obráťte sa na lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Dokonca aj ochorenie vášho dieťaťa, príznaky a liečba môžu ovplyvniť ich schopnosť zúčastňovať sa takých činností.

## **Spexotras obsahuje cyklodextrín**

Tento liek obsahuje 100 mg cyklodextrínu v každom ml perorálneho roztoku.

## **Spexotras obsahuje metyl-parahydroxybenzoát**

Môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

## **Spexotras obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje 1,98 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každom ml perorálneho roztoku. To sa rovná 4 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých pri najvyššej odporúčanej dávke trametinibu.

## **Spexotras obsahuje draslík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v maximálnej dennej dávke t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

### 3. Ako podávať Spexotras

Vždy podávajte tento liek vášmu dieťaťu presne tak, ako vám povedal lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

#### Aké množstvo lieku podávať

Lekár rozhodne o správnej dávke Spexotrasu podľa telesnej hmotnosti vášho dieťaťa.

Lekár môže rozhodnúť, že vaše dieťa musí dostať nižšiu dávku, ak sa u neho vyskytnú vedľajšie účinky.

#### Ako liek podávať

Podrobnosti o podávaní perorálneho roztoku si prečítajte v návode na použitie na konci tejto písomnej informácie. Perorálny roztok pripraví váš lekárnik.

- Podávajte **Spexotras jedenkrát denne**. Podávanie Spexotrasu každý deň v rovnakom čase vám pomôže zapamätať si, kedy máte podať liek. Podajte Spexotras **bud'** s rannou **alebo** s večernou dávkou dispergovateľných tabliet dabrafenibu. Medzi dávkami dabrafenibu má byť odstup asi 12 hodín.
- Podávajte Spexotras nalačno, aspoň jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle, to znamená, že:
  - po užití Spexotrasu musí vaše dieťa počkať **aspoň 1 hodinu**, kým bude jesť.
  - po jedle musí vaše dieťa počkať **aspoň 2 hodiny**, kým užijete Spexotras.
  - v prípade potreby a kedykoľvek je to potrebné je možné dojčenie a/alebo podanie dojčenskej výživy.

#### Ak podáte viac Spexotrasu ako máte

Ak podáte veľmi veľa Spexotrasu, **požiadajte o radu lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru**. Ak je to možné, ukážte im balenie Spexotrasu a túto písomnú informáciu.

#### Ak zabudnete podať Spexotras

Ak ste zabudnutú dávku mali podať pred menej ako 12 hodinami, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete.

Ak sa vynechaná dávka oneskorí o 12 hodín alebo o viac ako 12 hodín, túto dávku vynechajte a ďalšiu dávku podajte vo zvyčajnom čase a pokračujte v podávaní Spexotrasu v pravidelnom čase tak, ako zvyčajne.

Nepodávajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku

#### Ak vaše dieťa po užití Spexotrasu vracia

Ak vaše dieťa vracia po užití Spexotrasu, nepodávajte ďalšiu dávku až do ďalšej plánovanej dávky.

#### Ak prestanete podávať Spexotras

Spexotras podávajte tak dlho, ako vám to odporučil lekár. Neprestaňte ho podávať, pokiaľ vám to neodporučí lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

**Prestaňte podávať tento liek a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak má vaše dieťa niektorý z nasledujúcich príznakov:**

- vykašliavanie krvi, krv pri močení, zvratky obsahujúce krv alebo ktoré vyzerajú ako „kávová usadenina“, červenú alebo čiernu stolicu, ktorá vyzerá ako decht. Toto môžu byť príznaky krvácania.
- horúčka (teplota 38 °C alebo vyššia).
- bolesť na hrudníku alebo dýchavičnosť, niekedy s horúčkou alebo kašľom. Môžu to byť príznaky pneumonitídy alebo zápalu pľúc (intersticiálna choroba pľúc).
- rozmazané videnie, strata zraku alebo iné zmeny videnia. Môžu to byť príznaky odlúčenia sietnice.
- sčervenanie oka, bolesť oka, zvýšená citlivosť na svetlo. Môžu to byť príznaky zápalu oka.
- nevysvetliteľná bolesť svalov, svalové kŕče alebo svalová slabosť, tmavý moč. Môžu to byť príznaky rozpadu svalových vlákien.
- silná bolesť brucha. Môže to byť zápal pankreasu.
- horúčka, opuchnuté lymfatické uzliny, modriny alebo kožná vyrážka súčasne. Môžu to byť príznaky stavu, keď imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii, čo môže spôsobiť rôzne príznaky (nazývané hemofagocytárna lymfocytóza).
- červenasté škvrny na trupe, ktoré sú kruhového alebo terčovitého tvaru, s alebo bez pľuzgierov v strede, odlupovanie kože, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a na očiach. Môžu to byť príznaky závažných kožných vyrážok, ktoré môžu byť život ohrozujúce a ktorým môže predchádzať horúčka a symptómy podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm), rozšírená vyrážka, horúčka a zväčšené lymfatické uzliny (DRESS).

#### Ďalšie možné vedľajšie účinky

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- závraty
- kašeľ
- hnačka, napínanie na vracanie (nauzea), nevoľnosť (vracanie), zápcha, bolesť žalúdka
- kožné problémy, napríklad kožná vyrážka, vyrážka podobná akné, suchá alebo svrbíaca koža, sčervenanie kože
- infekcia nechtového lôžka
- bolesť rúk, nôh alebo kĺbov
- nedostatok energie alebo pocit slabosti alebo únavy
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- zvýšenie pečenevých enzýmov pozorované v krvných testoch
- znížená hladina bielych krviniek (neutropénia, leukopénia)
- znížená hladina červených krviniek (anémia)

### **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcie horných dýchacích ciest s príznakmi ako bolesť hrdla a upchatý nos (nazofaryngitída)
- časté močenie s bolesťou alebo pocitom pálenia (infekcia močových ciest)
- kožné účinky vrátane infekcie kože (celulitída), zápal vlasových folikulov v koži, zapálená šupinatá koža (generalizovaná exfoliatívna dermatitída), bradavicami podobné výrastky (kožný papilóm), zhrubnutie vonkajšej vrstvy kože (hyperkeratóza)
- znížená chuť do jedla
- nízky krvný tlak (hypotenzia)
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- dýchavičnosť
- zápal (boľavé miesta) alebo vredy v ústach, zápal slizníc
- zápal tukovej vrstvy pod kožou (panikulitída)
- nezvyčajná strata alebo rednutie vlasov
- červené, bolestivé ruky a nohy (syndróm ruka-noha)
- svalové kŕče
- zimnica
- alergická reakcia (precitlivenosť)
- dehydratácia
- problémy so zrakom vrátane rozmazaného videnia
- zníženie srdcového tepu (bradykardia)
- únava, nepríjemný pocit na hrudi, točenie hlavy, búšenie srdca (znížená ejekčná frakcia)
- opuch tkaniva (edém)
- bolesť svalov (myalgia)
- únava, zimnica, bolesť hrdla, bolesť kĺbov alebo svalov (ochorenie podobné chrípke)
- nezvyčajné výsledky súvisiace s kreatínfosfokinázou, enzýmom, ktorý sa nachádza hlavne v srdci, mozgu a kostrových svaloch
- zvýšená hladina cukru v krvi
- nízke koncentrácie sodíka alebo fosfátov v krvi
- znížená hladina krvných doštičiek (bunky, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi)

### **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zápal čriev (kolitída)
- praskliny na koži
- nočné potenie
- nadmerné potenie

Okrem vyššie opísaných vedľajších účinkov boli nasledujúce vedľajšie účinky doteraz hlásené len u dospelých pacientov, ale môžu sa vyskytnúť aj u detí:

- suchosť v ústach
- zvýšená citlivosť kože na slnko
- zlyhanie obličiek
- nezhubný kožný nádor (akrochordón)
- zápalové ochorenie postihujúce najmä kožu, pľúca, oči a lymfatické uzliny (sarkoidóza)
- zápal obličiek
- prederavenie žalúdka alebo čriev (perforácia)
- zápal srdcového svalu, ktorý môže mať za následok dýchavičnosť, horúčku, búšenie srdca a bolesť na hrudi

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.



## 5. Ako uchovávať Spexotras

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku fľaše a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Pred rekonštitúciou: Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).

Po rekonštitúcii: Uchovávajte pri teplote do 25°C. Neuchovávajte v mrazničke. Nepoužitý roztok zlikvidujte 35 dní po rekonštitúcii.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Spexotras obsahuje

- Liečivo je trametinib. Jedna fľaša obsahuje trametinib-dimetylsulfoxid v množstve zodpovedajúcom 4,7 mg trametinibu. Každý ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 0,05 mg trametinibu.
- Ďalšie zložky sú: sodná soľ sulfobutylbetadexu (pozri časť 2), sukralóza (E 955), monohydrát kyseliny citrónovej (E 330), hydrogenfosforečnan sodný (E 339) (pozri časť 2), sorbát draselný (E 202) (pozri časť 2), metyl-parahydroxybenzoát (E 218) (pozri časť 2) a jahodová príchuť.

### Ako vyzerá Spexotras a obsah balenia

Spexotras 0,05 mg/ml prášok na perorálny roztok je biely alebo takmer biely prášok.

Spexotras sa dodáva v hnedej sklenenej fľaši s objemom 180 ml s detským bezpečnostným skrútkovacím uzáverom, s obsahom 12 g prášku.

Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu, jeden zatlačací adaptér na fľašu a jednu 20 ml perorálnu dávkovaciu striekačku na opakované použitie, označenú dielikmi po 0,5 ml.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

Sandoz S.R.L.  
Str. Livenzeni nr.7A  
540472 Targu Mures  
Rumunsko

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Norimberg  
Nemecko

**Novartis Farmacéutica S.A.**

Gran Via de les Corts Catalanes 764  
08013 Barcelona  
Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárnikov:

**Pokyny na rekonštitúciu (len pre lekárnikov):**

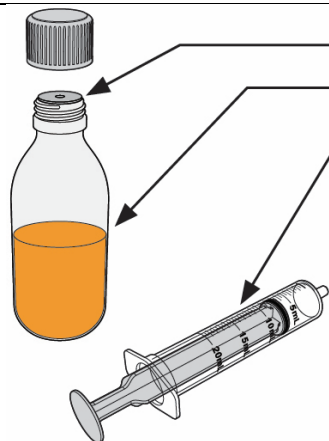
1. Umyte a osušte si ruky.
2. Skontrolujte dátum expirácie prášku na fľaši.
3. Pretrepaním fľaše sa prášok uvoľní.
4. Odstráňte uzáver a pridajte 90 ml destilovanej alebo čistenej vody k prášku vo fľaši.
5. Nasad'te uzáver a fľašu opakovane prevracajte až 5 minút, kým sa prášok úplne nerozpustí. Môžete tiež fľašou jemne potriasat'.
6. Oddel'te adaptér na fľašu od perorálnej striekačky. Odstráňte uzáver fľaše a vložte adaptér na fľašu do hrdla fľaše. Silno zatlačte, až kým adaptér na fľašu nie je úplne nasadený. Adaptér na fľašu má byť v jednej rovine s hrdlom fľaše.
7. Zapište dátum prípravy na škatuľu. Čas použiteľnosti roztoku je 35 dní po príprave.
8. Poučte pacienta o dávke a dátume prípravy roztoku..

## NÁVOD NA POUŽITIE

Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika, aby vám ukázal, ako správne používať Spexotras. Vždy používajte Spexotras presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako používať Spexotras, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### ČASŤ A PODÁVANIE POMOCOU PERORÁLNEJ STRIEKAČKY

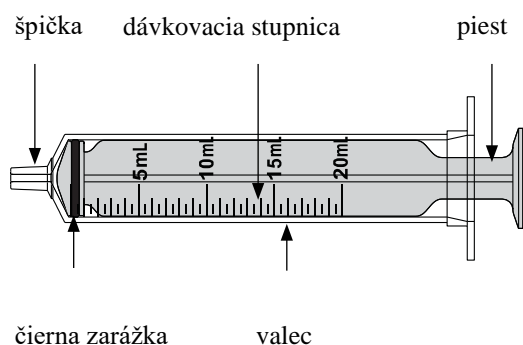


Na podanie Spexotrasu budete potrebovať:  
Adaptér na fľašu (predtým vložený do hrdla fľaše)  
Roztok vo fľaši  
Perorálnu striekačku

V prípade rozliatia alebo kontaktu roztoku Spexotras s kožou alebo očami postupujte podľa informácií nižšie v časti „ČISTENIE ROZLIATIA LIEKU“.

Pred podaním Spexotrasu si umyte a osušte ruky.

#### Časti perorálnej striekačky na opakované použitie:



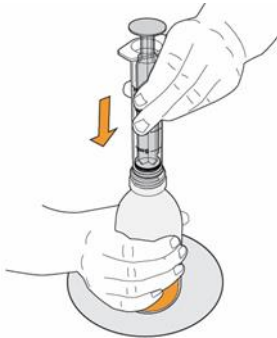


1

Skontrolujte dátum prípravy roztoku na škatuli fľaše.

**Nepodávajte** Spexotras, ak od prípravy roztoku uplynulo viac ako 35 dní.

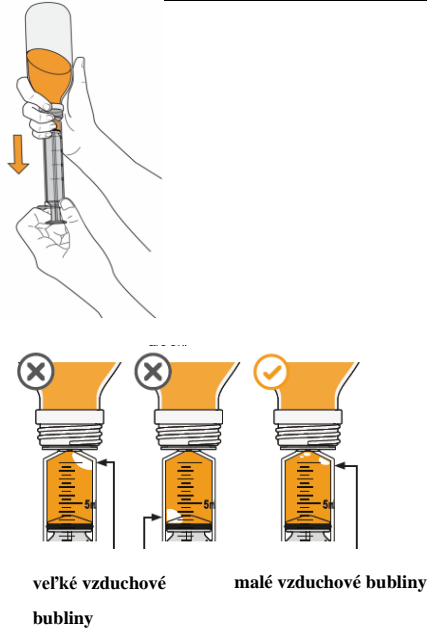
**Poznámka:** Dátum expirácie vytlačený na pravej strane štítku fľaše sa **NEVZŤAHUJE** na roztok. Tento dátum expirácie sa vzťahuje len na prášok ešte predtým, ako ho lekárnik rozriedi.

<p>2</p> <p>Jemne krúžte fľašou po dobu 30 sekúnd, aby sa roztok premiešal.</p> <p>Ak sa roztok spení, nechajte fľašu stáť, kým pena nezmizne.</p>	
<p>3</p> <p>Odstráňte detský bezpečnostný uzáver tak, že ho zatlačíte a otočíte proti smeru hodinových ručičiek.</p>	
<p>4</p> <p>Skontrolujte, či už je adaptér na fľašu vložený do hrdla fľaše.</p> <p>Ak adaptér nie je vložený, kontaktujte svojho lekárnik.</p>	
<p>5</p> <p>Zatlačte piest nadol do perorálnej striekačky až na doraz, aby ste odstránili všetok vzduch vo vnútri.</p>	
<p>6</p> <p>Položte fľašu na rovný povrch a držte ju vo zvislej polohe.</p> <p>Vložte špičku perorálnej striekačky do otvoru adaptéra na fľaši.</p> <p>Skontrolujte, či je perorálna striekačka bezpečne pripevnená.</p> <p><b>DÔLEŽITÉ:</b> Následkom tlaku vzduchu sa môže piest pohybovať sám počas merania vašej dávky v kroku 7. Piest držte, aby ste zabránili jeho pohybu.</p>	

7

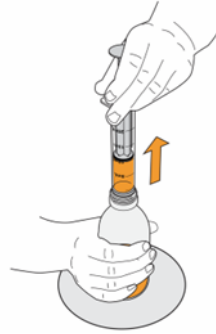
Opatrne obráťte fľašu hore dnom a potiahnutím piestu odmerajte svoju dávku. Špičkou smerom nahor musí horná časť čiernej zarážky lícovať s vašou predpísanou dávkou.

Ak sa v injekčnej striekačke objavia veľké vzduchové bubliny, ako je znázornené na obrázkoch, zatlačte liek späť do fľaše a znova natiahnite svoju dávku. Pokračujte v tom dovtedy, kým nebudú v striekačke žiadne veľké vzduchové bubliny. Malé vzduchové bubliny sú prípustné.



8

Nadalej držte piest na mieste, obráťte fľašu naspäť a položte ju na rovný povrch. Vyberte perorálnu striekačku z fľaše jemným potiahnutím priamo nahor.

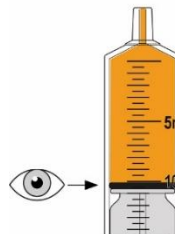


9

Dvakrát skontrolujte, či je **horná časť** čiernej zarážky na vašej predpísanej dávke. Ak nie je, zopakujte kroky 6 až 8.

Ak podávate liek pomocou perorálnej striekačky, pokračujte krokom 10.

Ak podávate liek pomocou vyživovacej sondy, prejdite na "ČASŤ B".



10

Vložte koniec perorálnej striekačky do úst tak, aby sa jej špička dotýkala vnútornej strany líca.

Pomaly zatlačte piest úplne nadol, aby ste podali celú dávku.

**VAROVANIE:** Podanie Spexotrasu do hrdla alebo veľmi rýchle zatlačenie piestu môže spôsobiť dusenie.



<p>11</p> <p>Skontrolujte, či v perorálnej striekačke nezostal žiadny Spexotras.</p> <p>Ak v perorálnej striekačke zostalo nejaké množstvo roztoku, podajte ho.</p> <p><b>Poznámka:</b> Ak je vaša dávka väčšia ako kapacita perorálnej striekačky, zopakujte podanie, kým nepodáte celý objem.</p>	
<p>12</p> <p>Nasadte uzáver späť na fľašu a otočte ním v smere hodinových ručičiek, aby ste ju zatvorili.</p> <p>Skontrolujte, či je uzáver bezpečne pripevnený ku fľaši.</p> <p><b>Neodstraňujte</b> adaptér z fľaše.</p>	
<p>13</p> <p>Perorálnu striekačku vyčistite v súlade s pokynmi v časti C - „ČISTENIE“, potom roztok a perorálnu striekačku uchovávajte v súlade s pokynmi v časti „UCHOVÁVANIE“.</p>	

<p><b>ČASŤ B    PODANIE LIEKU POMOCOU VYŽIVOVACEJ SONDY</b></p>	
<p>Postupujte podľa pokynov v tejto časti len vtedy, ak budete podávať Spexotras pomocou vyživovacej sondy.</p> <p>Ak budete podávať liek pomocou vyživovacej sondy, prečítajte si nasledujúce informácie a potom prejdite na krok 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Roztok je vhodný na podávanie pomocou vyživovacej sondy.</li> <li>• Použite nasogastrickú (NG) alebo gastrickú (G) sondu s <b>minimálnou</b> veľkosťou CH 4.</li> <li>• Na podanie Spexotrasu vždy používajte 20 ml perorálnu striekačku dodanú v tomto balení.</li> <li>• Možno budete potrebovať na pripojenie 20 ml perorálnej striekačky k vyživovacej sonde adaptér ENFIT (nie je súčasťou balenia).</li> </ul>	
<p>1</p>	<p>Tesne pred podaním Spexotrasu prepláchnite vyživovaciu sondu podľa pokynov výrobcu.</p>
<p>2</p>	<p>Postupujte podľa krokov 1 až 9 v časti A, potom prejdite na krok 3 v tejto časti.</p>
<p>3</p>	<p>Pripojte 20 ml perorálnu striekačku obsahujúcu Spexotras k vyživovacej sonde. Možno budete potrebovať na pripojenie perorálnej striekačky k vyživovacej sonde adaptér ENFIT.</p>



4

Vyvíjajte rovnomerný tlak, aby ste nadávkovali roztok do vyživovacej sondy.

5

Skontrolujte, či v perorálnej striekačke nezostal žiadny Spexotras. Ak v perorálnej striekačke zostalo nejaké množstvo roztoku, podajte ho.

6

Znova prepláchnite vyživovaciu sondu podľa pokynov výrobcu.

7

Prejdite na "ČASŤ C - ČISTENIE".

## ČASŤ C ČISTENIE

Aby ste zabránili kontaktu Spexotras s inými kuchynskými predmetmi, perorálnu striekačku vždy čistite oddelene od ostatných kuchynských predmetov.

Perorálnu striekačku vyčistite nasledovne:

1. Naplňte pohár teplou mydlovou vodou.
2. Vložte perorálnu striekačku do pohára s teplou, mydlovou vodou.
3. Natiahnite vodu do perorálnej striekačky a znova ju vyprázdňte 4 až 5-krát.
4. Oddel'te piest od valca striekačky.
5. Opláchnite pohár, piest a valec striekačky pod teplou vodou z vodovodu.
6. Pred ďalším použitím nechajte piest a valec striekačky na suchom mieste, aby vyschli voľne na vzduchu.

## ČISTENIE ROZLIATIA

Ak sa Spexotras dostane do kontaktu s vašou pokožkou, postihnuté miesto dobre umyte mydlom a vodou. Ak sa vám Spexotras dostane do očí, vypláchnite si oči vodou.

Ak rozležete akékoľvek množstvo roztoku Spexotras, postupujte podľa týchto krokov:

1. Nasad'te si plastové rukavice.
2. Poutierajte všetok roztok pomocou savého materiálu, ako sú papierové utierky.
3. Vložte absorpčný materiál do uzatvárateľného plastového vrečka.
4. Utrite všetky povrchy vystavené roztoku alkoholovým tampónom.
5. Vložte rukavice a obrúsky do toho istého plastového vrečka a uzavrite.
6. Opýtajte sa svojho lekárnik, ako vyhodit' plastové vrečko.
7. Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou.

## UCHOVÁVANIE

Roztok Spexotrasu a perorálnu striekačku uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Roztok uchovávajúte v pôvodnej škatuli vo zvislej polohe s natesno dotiahnutým uzáverom.

Uchovávajúte pri teplote do 25°C. **Neuchovávajúte** v mrazničke.

Uchovávajúte vašu perorálnu striekačku v škatuli, ktorá je súčasťou balenia vášho roztoku Spexotras.