

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Spexotras 0,05 mg/ml prašek za peroralno raztopino

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena steklenica vsebuje trametinibjev dimetilsulfoksid v količini, ki ustreza 4,7 mg trametiniba.

En mililiter rekonstituirane raztopine vsebuje 0,05 mg trametiniba.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

En mililiter rekonstituirane raztopine vsebuje 100 mg natrijevega sulfobutilbetadeksata, 0,8 mg metilparahidroksibenzoata in 1,98 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno raztopino

Bel do skoraj bel prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Gliom nizkega gradusa

Zdravilo Spexotras je v kombinaciji z dabrafenibom indicirano za zdravljenje pediatričnih bolnikov, ki so stari 1 leto ali več, imajo gliom nizkega gradusa (LGG - low-grade glioma) z mutacijo BRAF V600E in potrebujejo sistemsko zdravljenje.

#### Gliom visokega gradusa

Zdravilo Spexotras v kombinaciji z dabrafenibom indicirano za zdravljenje pediatričnih bolnikov, ki so stari 1 leto ali več, imajo gliom visokega gradusa (HGG - high-grade glioma) z mutacijo BRAF V600E in so prejeli že najmanj eno zdravljenje z obsevanjem in/ali kemoterapijo.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Spexotras mora uvesti in nadzorovati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Pred uporabo zdravila Spexotras mora biti potrjeno, da ima bolnik mutacijo BRAF V600E. Potrditev mora biti izvedena z uporabo *in vitro* diagnostičnega medicinskega pripomočka za ta namen z oznako CE. Če *in vitro* diagnostičnega medicinskega pripomočka z oznako CE ni na voljo, je treba BRAF V600E potrditi z uporabo alternativne validirane preiskave.

Zdravilo Spexotras se uporablja v kombinaciji z dabrafenibom v disperzibilnih tabletah. Za odmerjanje dabrafeniba v disperzibilnih tabletah glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib.

## Odmerjanje

Priporočeni enkrat dnevni odmerek zdravila Spexotras je treba določiti na osnovi telesne mase (preglednica 1).

**Preglednica 1 Režim odmerjanja glede na telesno maso**

Telesna masa*	Priporočeni odmerek	
	Volumen peroralne raztopine (ml) enkrat na dan	Ustrezna količina v mg trametiniba
8 kg	6 ml	0,30 mg
9 do 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12 do 13 kg	9 ml	0,45 mg
14 do 17 kg	11 ml	0,55 mg
18 do 21 kg	14 ml	0,70 mg
22 do 25 kg	17 ml	0,85 mg
26 do 29 kg	18 ml	0,90 mg
30 do 33 kg	20 ml	1 mg
34 do 37 kg	23 ml	1,15 mg
38 do 41 kg	25 ml	1,25 mg
42 do 45 kg	28 ml	1,40 mg
46 do 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥51 kg	40 ml	2 mg

\* Telesna masa je zaokrožena na najbližje celo število kilogramov, če je potrebno.  
Priporočeni odmerek za bolnike s telesno maso manj kot 8 kg ni bil določen.  
Za navodila za odmerjanje pri zdravljenju z dabrafenibom v kombinaciji z zdravilom Spexotras glejte poglavji "Odmerjanje" in "Način uporabe" v povzetku glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib v disperzibilnih tabletah.

### Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Spexotras je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali razvoja nesprejemljive toksičnosti. O uporabi pri bolnikih, ki so stari več kot 18 let in imajo gliom, je na voljo malo podatkov, zato mora odločitev o nadaljevanju zdravljenja v odrasli dobi temeljiti na zdravnikovi oceni koristi in tveganj pri posameznem bolniku.

### Izpuščeni ali odloženi odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Spexotras, naj ga naknadno vzame samo, če je do naslednjega rednega odmerka več kot 12 ur. Če po zaužitju zdravila Spexotras pride do bruhanja, bolnik ne sme prejeti dodatnega odmerka, naslednji odmerek pa naj vzame ob običajnem času po razporedu.

### Prilagoditev odmerka

Obvladovanje neželenih učinkov lahko zahteva znižanje odmerka, prekinitvev zdravljenja ali prenehanje zdravljenja (glejte preglednici 2 in 3).

Če pride do toksičnih učinkov zdravljenja, je treba sočasno znižati odmerek tako trametiniba kot dabrafeniba oz. sočasno začasno prekiniti ali dokončno ukiniti obe zdravljenji. Izjeme, pri katerih je treba odmerek prilagajati samo pri enem od obeh zdravil, so navedene v nadaljevanju za primere uveitisa, nekožnih malignomov z mutacijo RAS (zlasti v povezavi z dabrafenibom), zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata (LVEF - left ventricular ejection fraction), zapore mrežnične vene (RVO - retinal vein occlusion), odstopa mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED - retinal pigment epithelial detachment) in intersticijske bolezni pljuč (IBP)/pnevmonitisa (zlasti v povezavi s trametinibom).

Prilagoditve odmerka ali prekinitve zdravljenja niso priporočljive v primeru neželenih učinkov kožnih malignomov (za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib v disperzibilnih tabletah).

**Preglednica 2 Shema prilagoditve odmerka glede na stopnjo katerih koli neželenih učinkov (z izjemo zvišane telesne temperature)**

<b>Stopnja (CTCAE)*</b>	<b>Priporočena prilagoditev odmerka trametiniba</b>
1. in 2. stopnja (znosni)	Nadaljujte zdravljenje in spremljajte, kot je klinično indicirano.
2. stopnja (neznosni) ali 3. stopnja	Prekinite zdravljenje, dokler niso toksični učinki 0 ali 1. stopnje; ko znova uvedete zdravljenje, odmerek znižajte za eno odmerno raven. Za smernice za izbiro odmerne ravni glejte preglednico 3.
4. stopnja	Dokončno ukinite zdravljenje ali ga prekinite, dokler niso toksični učinki 0 ali 1. stopnje; ko znova uvedete zdravljenje, odmerek znižajte za eno odmerno raven. Za smernice za izbiro odmerne ravni glejte preglednico 3.
* Izraženost kliničnih neželenih učinkov po kriterijih Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).	

V preglednici 3 so prikazana priporočena znižanja odmerka na približno 75 % priporočenega odmerka (prva znižana odmerna raven) in na približno 50 % priporočenega odmerka (druga znižana odmerna raven).

**Preglednica 3 Priporočena znižanja odmerkov v primeru neželenih učinkov**

Telesna masa	Priporočeni odmerek	Znižani odmerek	
	ml raztopine (mg trametiniba) (enkrat na dan)	Odmerek po prvem znižanju (enkrat na dan)	Odmerek po drugem znižanju (enkrat na dan)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9 do 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12 do 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14 do 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18 do 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22 do 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26 do 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30 do 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34 do 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38 do 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42 do 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46 do 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Znižanje odmerka zdravila Spexotras na manj kot 50 % priporočenega odmerka ni priporočeno.			

Ko so neželeni učinki učinkovito obvladani, pride v poštev ponovno zvišanje odmerka. Zvišanje je treba pri tem opraviti po enakih stopnjah, kot je bilo opravljeno znižanje. Odmerek trametiniba ne sme preseči priporočenega odmerka, navedenega v preglednici 1.

### Prilagoditve odmerjanja za izbrane neželene učinke

#### Zvišana telesna temperatura

Če ima bolnik telesno temperaturo  $\geq 38$  °C, je treba zdravljenje s trametinibom in dabrafenibom prekiniti. V primeru ponovitve se zdravljenje lahko prekine že ob prvem pojavu zvišane telesne temperature. Bolniku je treba uvesti zdravljenje z antipiretiki, kot sta ibuprofen ali paracetamol. V primerih, ko antipiretiki ne zadoščajo, je treba razmisliti o uporabi peroralnih kortikosteroidov. Bolnike je treba pregledati glede znakov in simptomov okužbe in jih po potrebi zdraviti v skladu z lokalno prakso (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje je treba ponovno uvesti, ko je bolnik najmanj 24 ur brez simptomov, in sicer bodisi (1) v enakem odmerku ali (2) v odmerku, ki je nižji za eno odmerno raven, če se zvišanje telesne temperature ponavlja in/ali jo spremljajo drugi hudi simptomi, ki vključujejo dehidracijo, hipotenzijo ali odpoved ledvic.

#### Izjeme pri prilagajanju odmerka (pri katerih je treba odmerek prilagoditi samo pri enem od obeh zdravil) za izbrane neželene učinke

##### Znižanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF)/disfunkcija levega prekata

Zdravljenje s trametinibom je treba prekiniti pri bolnikih, ki imajo absolutno zmanjšanje LVEF za  $>10$  % v primerjavi z izhodiščem, iztisni delež pa je pod spodnjo normalno mejo v ustanovi (glejte poglavje 4.4). Odmerka dabrafeniba ni treba prilagajati, kadar se jemlje v kombinaciji s trametinibom. Če se LVEF popravi, je mogoče znova uvesti trametinib, vendar je odmerek treba znižati za eno odmerno raven in potreben je skrben nadzor (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje s trametinibom je treba dokončno ukiniti pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata 3. ali 4. stopnje ali s klinično pomembnim zmanjšanjem LVEF, ki se ne popravi v 4 tednih (glejte poglavje 4.4).

##### Zapora mrežnične vene (RVO) in odstop mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED)

Če se bolniku kadarkoli med zdravljenjem s kombinacijo trametiniba in dabrafeniba pojavijo novonastale motnje vida, na primer poslabšanje centralnega vida, zamegljen vid ali izguba vida, je priporočljiva takojšnja oftalmološka ocena. Pri bolnikih, pri katerih je diagnosticirana RVO, je treba zdravljenje s trametinibom dokončno ukiniti. Če je diagnosticiran RPED, za trametinib upoštevajte shemo prilagoditve odmerka v preglednici 4 (glejte poglavje 4.4). Kadar gre za potrjene primere RVO ali RPED, odmerka dabrafeniba ni treba prilagajati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji s trametinibom.

#### **Preglednica 4 Priporočene prilagoditve odmerka trametiniba v primeru RPED**

RPED 1. stopnje	Nadaljujte zdravljenje in vsak mesec opravite pregled mrežnice, dokler se RPED ne pozdravi. Če se RPED poslabša, upoštevajte spodnja navodila in prekinite uporabo trametiniba za obdobje do 3 tednov.
RPED 2. ali 3. stopnje	Prekinite uporabo trametiniba za obdobje do 3 tednov.
RPED 2. ali 3. stopnje, ki se v 3 tednih izboljša na stopnjo 0 ali 1. stopnjo	Znova začnite uporabljati trametinib v nižjem odmerku (glejte preglednico 3) ali ukinite trametinib pri bolnikih, ki uporabljajo najnižjo odmerno raven.
RPED 2. ali 3. stopnje, ki se v 3 tednih ne izboljša na vsaj 1. stopnjo	Dokončno ukinite zdravljenje s trametinibom.

##### Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis

Zdravljenje s trametinibom je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na IBP ali pnevmonitis. To velja tudi za bolnike z novonastalimi ali napredujočimi pljučnimi simptomi ali izvidi, vključno s kašljem, dispnejo, hipoksijo, plevralnim izlivom ali infiltrati, dokler niso opravljene klinične preiskave. Pri bolnikih, ki imajo diagnosticirano z zdravljenjem povezano IBP ali pnevmonitis, je treba zdravljenje s trametinibom dokončno ukiniti. V primeru intersticijske bolezn pljuč ali pnevmonitisa odmerka dabrafeniba ni treba prilagajati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji s trametinibom.

### *Uveitis*

V primeru uveitisa prilagajanje odmerka ni potrebno, dokler je očesno vnetje mogoče obvladati z učinkovitimi lokalnimi zdravili. Če se uveitis ne odziva na lokalna očesna zdravila, je treba zdravljenje z dabrafenibom prekiniti, dokler očesno vnetje ni odpravljeno, nato pa dabrafenib ponovno uvesti v odmerku, ki je nižji za eno odmerno raven. Odmerka trametiniba ni treba prilagajati, kadar se jemlje v kombinaciji z dabrafenibom (glejte poglavje 4.4).

### *Nekožni malignomi z mutacijo RAS*

Pri bolnikih z nekožnim malignomom z mutacijo RAS je treba pred odločitvijo za nadaljevanje zdravljenja z dabrafenibom pretehtati koristi in tveganja takega zdravljenja. Odmerka trametiniba ni treba prilagajati, kadar se jemlje v kombinaciji z dabrafenibom (glejte poglavje 4.4).

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Razpoložljivi podatki iz farmakološke klinične študije kažejo, da zmerna do huda okvara jeter le malo vpliva na izpostavljenost trametinibu (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba trametinib uporabljati previdno.

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov o uporabi trametiniba za bolnike s hudo okvaro ledvic ni, zato morebitne potrebe po prilagoditvi odmerka ni mogoče opredeliti (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba trametinib uporabljati previdno.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravljenja s kombinacijo trametiniba in dabrafeniba pri otrocih, starih manj kot 1 leto, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Študije pri mladičih živali so pokazale učinke trametiniba, ki jih pri odraslih živalih niso opažali (glejte poglavje 5.3). Zaenkrat je na voljo le malo varnostnih podatkov iz dolgotrajnejših študij uporabe pri pediatričnih bolnikih.

### Način uporabe

Zdravilo Spexotras je namenjeno peroralni uporabi.

Pred izročitvijo bolniku mora farmacevt prašek zdravila Spexotras rekonstituirati v peroralno raztopino. Priporočljivo je, da se zdravstveni delavec pred odmerjanjem prvega odmerka z bolnikom ali skrbnikom pogovori o tem, kako aplicirati predpisani dnevni odmerek peroralne raztopine.

Zdravilo Spexotras je treba jemati brez hrane in sicer najmanj eno uro pred obrokom ali najmanj dve uri po obroku (glejte poglavje 5.2). Če bolnik ne prenaša teščega stanja, se ga sme po potrebi nahraniti z dojenjem in/ali mlečno formulo.

Priporočljivo je, da bolnik odmerek zdravila Spexotras vzame vsak dan ob približno istem času s pomočjo priložene brizge za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo. Odmerek zdravila Spexotras je treba vzeti enkrat na dan vsak dan ob istem času skupaj z bodisi jutranjim ali večernim odmerkom dabrafeniba.

Če bolnik ne more požirati in ima vstavljeno nazogastrično sondo, je peroralno raztopino zdravila Spexotras mogoče aplicirati po sondi.

Navodila za pripravo so navedena v poglavju 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Spexotras je namenjeno uporabi v kombinaciji z dabrafenibom v obliki disperzibilnih tablet, saj je na voljo le malo podatkov o učinkovitosti uporabe trametiniba v monoterapiji oziroma dabrafeniba v monoterapiji pri gliomu s pozitivnim statusom mutacije BRAF V600. Pred začetkom zdravljenja je treba pregledati povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib v disperzibilnih tabletah. Za dodatne informacije o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih pri zdravljenju z dabrafenibom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib v disperzibilnih tabletah.

##### Testiranje na mutacijo BRAF V600E

Učinkovitost in varnost trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom nista ocenjeni pri bolnikih, ki so imeli negativen izvid testiranja glioma za mutacijo BRAF V600E.

##### Novi malignomi

Pri uporabi trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom lahko pride do razvoja novih malignomov, tako kožnih kot nekožnih.

##### Kožni malignomi

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom, so opažali primere kožnih malignomov, kot sta ploščatocelični karcinom kože, kar vključuje keratoakantom, in nov primarni melanom (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja s trametinibom je priporočljivo opraviti pregled kože ter pregled ponavljati vsak mesec med zdravljenjem in še do šest mesecev po zdravljenju. Spremljanje bolnika se mora nadaljevati še 6 mesecev po prenehanju zdravljenja s trametinibom ali do uvedbe drugega antineoplastičnega zdravljenja.

Sumljive kožne spremembe je treba zdraviti z dermatološko ekscizijo, spreminjanje odmerka pa zaradi njih ni potrebno. Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravnika, če se jim pojavi kakšna nova kožna sprememba.

##### Nekožni malignomi

Zaradi svojega mehanizma delovanja lahko dabrafenib poveča tveganje za razvoj nekožnih malignomov, če so prisotne mutacije RAS. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib v disperzibilnih tabletah (poglavje 4.4). V primerih malignomov s prisotno mutacijo RAS ni treba prilagajati odmerjanja trametiniba, če ga bolnik jemlje v kombinaciji z dabrafenibom.

##### Krvavitve

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so jemali trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o krvavitvah (glejte poglavje 4.8). Pri odraslih bolnikih, ki so jemali trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, je prišlo tudi do večjih krvavitev in krvavitev, zaradi katerih so bolniki umrli. Možnost za takšne dogodke pri bolnikih z majhnim številom trombocitov ( $<75\ 000/\text{mm}^3$ ) ni ugotovljena, ker so bili takšni bolniki izključeni iz kliničnih študij. Tveganje za krvavitve se lahko poveča v primeru sočasne uporabe antiagregacijskih ali antikoagulantnih zdravil. Če pride do krvavitve, je treba bolnika zdraviti v skladu s kliničnimi indikacijami.

##### Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF)/disfunkcija levega prekata

Poročali so, da trametinib v kombinaciji z dabrafenibom zmanjša LVEF tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih je bila mediana časa do prvega pojava zmanjšanja LVEF približno en mesec. V kliničnih študijah pri odraslih bolnikih je bila mediana časa do prvega pojava disfunkcije levega prekata, srčnega popuščanja in zmanjšanja LVEF od 2 do 5 mesecev.

Pri bolnikih z okrnjenim delovanjem levega prekata je treba trametinib uporabljati previdno. Bolniki z disfunkcijo levega prekata, srčnim popuščanjem II., III. ali IV. stopnje po lestvici New York Heart Association, akutnim koronarnim sindromom v preteklih 6 mesecih, klinično pomembnimi in neobvladanimi motnjami srčnega ritma ali z neurejeno hipertenzijo so bili izključeni iz kliničnih študij, zato varnost uporabe v tej populaciji ni znana. Vsem bolnikom je treba LVEF oceniti pred uvedbo zdravljenja s trametinibom, en mesec po uvedbi zdravljenja in nato v približno 3-mesečnih presledkih med zdravljenjem (glejte poglavje 4.2 glede prilagoditve odmerka).

Pri bolnikih, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, so v posameznih primerih poročali o akutni hudi disfunkciji levega prekata zaradi miokarditisa. Po prekinitvi zdravljenja so bolniki povsem okrevali. Zdravniki naj bodo pozorni na možnost miokarditisa pri bolnikih, pri katerih se znaki ali simptomi težav s srcem pojavijo na novo oziroma se poslabšajo.

### Zvišana telesna temperatura

V kliničnih študijah s trametinibom pri odraslih in pediatričnih bolnikih so poročali o zvišanju telesne temperature (glejte poglavje 4.8). Pri kombiniranem zdravljenju sta pogostnost in izraženost zvišane telesne temperature večji (glejte poglavje 4.4 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib v disperzibilnih tabletah). Pri bolnikih, ki prejemajo trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, zvišano telesno temperaturo lahko spremljajo huda okorelost, dehidracija in hipotenzija, kar v nekaterih primerih lahko povzroči akutno ledvično insuficienco. Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, je bila mediana časa do prvega pojava zvišane telesne temperature 1,3 meseca.

Zdravljenje s trametinibom in dabrafenibom je treba prekiniti, če ima bolnik telesno temperaturo  $\geq 38$  °C (glejte poglavje 5.1). V primeru ponovitve se zdravljenje lahko prekine že ob prvem pojavu zvišane telesne temperature. Bolniku je treba uvesti zdravljenje z antipiretiki, kot sta ibuprofen ali paracetamol. V primerih, ko antipiretiki ne zadoščajo, je treba razmisliti o uporabi peroralnih kortikosteroidov. Bolnike je treba pregledati glede znakov in simptomov okužbe. Ko se telesna temperatura normalizira, se lahko zdravljenje ponovno uvede. Če zvišano telesno temperaturo spremljajo drugi hudi znaki ali simptomi, se lahko, ko se telesna temperatura normalizira, zdravljenje ponovno uvede v odmerku, ki je nižji za eno odmerno raven in kot je klinično primerno (glejte poglavje 4.2).

### Spremembe krvnega tlaka

Pri bolnikih v kliničnih študijah s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom so poročali tako o hipertenziji kot o hipotenziji (glejte poglavje 4.8). Krvni tlak je treba izmeriti ob izhodišču in ga spremljati med zdravljenjem, hipertenzijo pa je treba obvladovati s standardnim zdravljenjem, kot je ustrezno.

### Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis

V študiji faze III pri odraslih bolnikih se je IBP ali pnevmonitis med zdravljenjem s trametinibom v monoterapiji pojavil pri 2,4 % (5/211) bolnikov; vseh pet bolnikov je potrebovalo sprejem v bolnišnico. Mediani čas do prvega pojava IBP ali pnevmonitisa je bil 160 dni (razpon: od 60 do 172 dni). V dveh študijah je pri odraslih bolnikih, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, do pnevmonitisa ali IBP prišlo pri 1 % bolnikov (glejte poglavje 4.8).

V primeru suma na IBP ali pnevmonitis je treba zdravljenje s trametinibom prekiniti; to velja tudi za bolnike z novonastalimi ali napredujočimi pljučnimi simptomi ali izvidi, vključno s kašljem, dispnejo, hipoksijo, plevralnim izlivom ali infiltrati, dokler niso opravljene klinične preiskave. Pri bolnikih, ki imajo diagnosticirano z zdravljenjem povezano IBP ali pnevmonitis, je treba zdravljenje s trametinibom dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje z dabrafenibom je mogoče nadaljevati z nespremenjenim odmerkom.



## Okvara vida

Med zdravljenjem s trametinibom lahko pride do težav, povezanih z motnjami vida, vključno z RPED in RVO, v nekaterih primerih z nastopom po več mesecih. V kliničnih študijah s trametinibom pri odraslih so bili opisani simptomi, npr. zamegljen vid, zmanjšanje ostrine vida in druge spremembe vida. V kliničnih študijah so pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, poročali tudi o uveitisu in iridociklitisu.

Uporaba trametiniba ni priporočljiva pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli RVO. Varnost trametiniba pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za RVO, vključno z neurejenim glavkomom ali očesno hipertenzijo, neurejeno hipertenzijo, neurejeno sladkorno boleznijo ali z anamnezo sindromov hiperviskoznosti ali hiperkoagulabilnosti, ni ugotovljena.

Če se bolniku kadar koli med zdravljenjem s trametinibom pojavijo novonastale motnje vida, na primer poslabšanje centralnega vida, zamegljen vid ali izguba vida, je priporočljiva takojšnja oftalmološka ocena. Če je diagnosticiran RPED, je treba upoštevati shemo prilagoditve odmerka v preglednici 4 (glejte poglavje 4.2), če pa je postavljena diagnoza uveitisa, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib v disperzibilnih tabletah (poglavje 4.4). Pri bolnikih, pri katerih je diagnosticirana RVO, je treba zdravljenje s trametinibom dokončno ukiniti.

Pri diagnozi RVO ali RPED odmerka dabrafeniba ni treba spreminjati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji s trametinibom. Pri diagnozi uveitisa odmerka trametiniba ni treba spreminjati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji z dabrafenibom.

## Izpuščaj

V kliničnih študijah so pri uporabi trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom izpuščaj opazili pri približno 47 % pediatričnih bolnikov (glejte poglavje 4.8). Večina teh primerov je bila 1. ali 2. stopnje in niso zahtevali prekinitve uporabe ali znižanja odmerka.

## Hude kožne neželene reakcije

Pri odraslih bolnikih so v času zdravljenja s kombinacijo trametiniba in dabrafeniba poročali o pojavljanju primerov hudih kožnih neželenih reakcij (SCARs - severe cutaneous adverse reactions), med drugim o Stevens-Johnsonovem sindromu in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ki so lahko življenjsko nevarni oziroma smrtni. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike opozoriti na znake in simptome kožnih reakcij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno neželjeno reakcijo, mora bolnik prekiniti zdravljenje.

## Rabdomioliza

Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli trametinib, so poročali o rabdomiolizi. V nekaterih primerih so bolniki lahko nadaljevali zdravljenje s trametinibom. V hujših primerih je bil potreben sprejem v bolnišnico oziroma začasna prekinitve ali dokončna ukinitve zdravljenja. V primeru znakov ali simptomov rabdomiolize je potrebno ustrezno klinično ovrednotenje in zdravljenje, kot je indicirano.

## Pankreatitis

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom v kliničnih študijah, so poročali o pankreatitisu (glejte poglavje 4.8). Nepojasnjene bolečine v trebuhu je treba nemudoma raziskati, vključno z meritvijo amilaze in lipaze v serumu. Ob ponovnem začetku zdravljenja po pankreatitisu je treba bolnike skrbno spremljati.

## Odpoved ledvic

Odpoved ledvic so ugotovili pri  $\leq 1$  % odraslih bolnikov, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom. Opaženi primeri pri odraslih bolnikih so bili na splošno povezani z zvišano telesno temperaturo in dehidracijo ter so se dobro odzvali na prekinitve odmerjanja in splošne podporne ukrepe. Pri odraslih bolnikih so poročali tudi o granulomatoznem nefritisu. Bolnikom je treba med zdravljenjem rutinsko določati vrednost kreatinina v serumu. Če se vrednost kreatinina zviša, je morda treba začasno prekiniti zdravljenje, če je to klinično primerno. Uporabe trametiniba niso preučili pri bolnikih z insuficienco ledvic (opredeljeno z vrednostjo kreatinina, ki presega 1,5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti), zato ga je treba v takšnih okoliščinah uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

## Jetrni dogodki

V kliničnih študijah pri odraslih in pediatričnih bolnikih s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom so poročali o jetrnih neželenih učinkih (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je prvih 6 mesecev po začetku zdravljenja delovanje jeter priporočljivo spremljati na štiri tedne. Spremljanje delovanja jeter se lahko nadaljuje, kot je klinično indicirano.

## Okvara jeter

Ker sta presnova v jetrih in izločanje v žolču glavni poti odstranjevanja trametiniba, je treba trametinib previdno uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

## Globoka venska tromboza/pljučna embolija

Pri bolnikih lahko pride do pljučne embolije ali globoke venske tromboze. Če se pri bolniku pojavijo znaki pljučne embolije ali globoke venske tromboze, kot so zasoplost, bolečine v prsnem košu ali oteklost rok ali nog, mora takoj poiskati zdravniško pomoč. Če gre za življenjsko nevarno pljučno embolijo, je treba bolniku dokončno ukiniti zdravljenje.

## Bolezni prebavil

Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o kolitisu in enterokolitisu (glejte poglavje 4.8). Pri odraslih bolnikih so poročali o kolitisu in perforaciji prebavil, vključno s primeri, ki so se končali s smrtjo. Previdnost je potrebna pri uporabi trametiniba pri bolnikih z dejavniki tveganja za perforacijo prebavil, kot so divertikulitis v anamnezi, metastaze v prebavnem traktu ali sočasna uporaba zdravil z znanim tveganjem za perforacijo prebavil.

## Sarkoidoza

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o primerih sarkoidoze, ki je večinoma zajemala kožo, pljuča, oči in bezgavke. V večini primerov se je zdravljenje s trametinibom in dabrafenibom nadaljevalo. Ob diagnozi sarkoidoze je treba razmisliti o ustreznem zdravljenju.

## Ženske v rodni dobi/plodnost pri moških

Ženskam v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja zagotoviti ustrezno svetovanje o učinkovitih metodah kontracepcije. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 16 tednov po prejemu zadnjega odmerka zdravila Spexotras. Moške bolnike, ki jemljejo trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, je treba seznaniti z možnim tveganjem za motnje spermatogeneze, ki so lahko ireverzibilne (glejte poglavje 4.6).

## Hemofagocitna limfohistiocitoza

V obdobju trženja zdravila so pri odraslih bolnikih, zdravljenih s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom, opazili hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH). Pri uporabi trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom je potrebna previdnost. Če je HLH potrjena, je treba zdravljenje s trametinibom in dabrafenibom prekiniti in uvesti zdravljenje HLH.

## Pomožne snovi

### Natrijev sulfobutilbetadeksat

Peroralna raztopina zdravila Spexotras vsebuje ciklodekstrin natrijev sulfobutilbetadeksat (100 mg/ml). Ciklodekstrini so pomožne snovi, ki lahko vplivajo na lastnosti učinkovine in drugih zdravil. V predkliničnih študijah na živalih, ki so jim odmerjali ciklodekstrine intravensko, so opazili renalno toksičnost in ototoksičnost. Varnostne vidike ciklodekstrinov so ocenili med razvojem in varnostno oceno zdravila. Varnostnih podatkov o učinkih ciklodekstrinov pri otrocih, ki so stari manj kot 2 leti, je malo.

### Metilparahidroksibenzoat

To zdravilo vsebuje metilparahidroksibenzoat, ki lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

### Natrij

To zdravilo vsebuje 1,98 mg natrija na mililiter peroralne raztopine zdravila Spexotras. Pri priporočenem največjem dnevnem odmerku trametiniba 2 mg (40 ml) je to enako 4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### Kalij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na največji dnevni odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### Vpliv drugih zdravil na trametinib

Presnova trametiniba poteka predvsem z deacetilacijo, ki jo katalizirajo hidrolitični encimi (npr. karboksilesteraze), zato ni verjetno, da bi na njegovo farmakokinetiko vplivala druga zdravila preko presnovnih interakcij (glejte poglavje 5.2). Interakcij zdravilo-zdravilo preko teh hidrolitičnih encimov ni mogoče izključiti in lahko vplivajo na izpostavljenost trametinibu.

Trametinib je *in vitro* substrat izločevalnega prenašalca P-gp. Ni mogoče izključiti možnosti, da bi močno zaviranje prenašalca P-gp v jetih povzročilo zvišanje koncentracije trametiniba, zato je priporočena previdnost pri sočasnem odmerjanju trametiniba in zdravil, ki so močni zaviralci P-gp (na primer verapamila, ciklosporina, ritonavirja, kinidina, itakonazola).

### Vpliv trametiniba na druga zdravila

Glede na podatke *in vitro* in *in vivo* ni verjetno, da bi trametinib pomembno vplival na farmakokinetiko drugih zdravil preko interakcij z encimi CYP ali prenašalci (glejte poglavje 5.2). Trametinib lahko povzroči prehodno zavrtje substratov BCRP (npr. pitavastatina) v črevesu; to je mogoče omejiti na najmanjšo mero tako, da se ta zdravila in trametinib uporablja z medsebojnim zamikom (zamik 2 ur).

Glede na podatke iz klinične študije ni pričakovati zmanjšane učinkovitosti hormonskih kontraceptivov pri sočasnem odmerjanju s trametinibom v monoterapiji (glejte poglavje 5.2), vendar lahko uporaba dabrafeniba zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov.

## Vpliv pomožne snovi natrijevega sulfobutilbetadeksata na druga peroralna zdravila z nizko biološko uporabnostjo in nizkim terapevtskim indeksom

Peroralna raztopina trametiniba vsebuje 100 mg/ml natrijevega sulfobutilbetadeksata, kar lahko vpliva na topnost in biološko uporabnost drugih peroralno odmerjenih zdravil. Pri odmerjanju peroralne raztopine trametiniba skupaj s peroralnimi zdravili, ki imajo nizko biološko uporabnost in nizek terapevtski indeks (npr. imipramin in dezipramin), je potrebna previdnost.

Za navodila glede interakcij zdravil z dabrafenibom glejte poglavji 4.4 in 4.5 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib v disperzibilnih tabletah.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem s trametinibom in še 16 tednov po zaključku zdravljenja.

Uporaba skupaj z dabrafenibom lahko zmanjša učinkovitost peroralnih oziroma katerihkoli sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato je treba v času uporabe kombiniranega zdravljenja s trametinibom in dabrafenibom uporabiti drug učinkovit način kontracepcije, kot so pregradne metode. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib v disperzibilnih tabletah.

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi trametiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Trametiniba se ne sme dajati nosečnicam, razen če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod. V primeru uporabe trametiniba v nosečnosti ali če bolnica med zdravljenjem s trametinibom zanosi, jo je treba seznaniti z možnimi nevarnostmi za plod.

#### Dojenje

Ni znano, ali se trametinib pri človeku izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Doječe matere ne smejo prejemati trametiniba. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja s trametinibom, upošteva se koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

#### Plodnost

Podatkov glede zdravljenja s trametinibom pri človeku ni. Pri živalih niso izvedli študij plodnosti, opazali pa so učinke na reproduktivne organe samic (glejte poglavje 5.3). Trametinib pri človeku lahko poslabša plodnost.

#### Moški, ki jemljejo trametinib v kombinaciji z dabrafenibom

Pri živalih, ki so jim dajali dabrafenib, so opazili vpliv na spermatogenezo. Moške bolnike, ki jemljejo trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, je treba seznaniti z možnim tveganjem za motnje spermatogeneze, ki so lahko ireverzibilne. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib v disperzibilnih tabletah.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Trametinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri ocenjevanju bolnikove zmožnosti za izvajanje opravil, ki zahtevajo presojo in motorične ali kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati njegovo klinično stanje in profil neželenih učinkov trametiniba. Bolnika je treba seznaniti z možnostjo za utrujenost, omotico ali težave z očmi, ki lahko vplivajo na takšne dejavnosti.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnih značilnosti

V kliničnih študijah s pediatričnimi bolniki, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, so bili najpogostejši naslednji neželeni učinki (o katerih so poročali s pogostnostjo  $\geq 20\%$ ): zvišana telesna temperatura (65 %), izpuščaj (47 %), glavobol (40 %), bruhanje (38 %), utrujenost (35 %), suha koža (34 %), diareja (31 %), krvavitev (30 %), navzea (26 %), akneiformni dermatitis (26 %), nevtropenija (25 %), bolečine v trebuhu (23 %) in kašelj (22 %). Hudi (3. ali 4. stopnje) neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili: nevtropenija (15 %), zvišana telesna temperatura (9 %), zvišana vrednost aminotransferaz (6 %) in povečanje telesne mase (5 %). Zaenkrat je na voljo le malo dolgoročnih podatkov o vplivu na rast in dozorevanje skeleta pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 5.3).

Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih se je v veliki meri ujema z varnostnim profilom, ki so ga prej opazili pri odraslih bolnikih. O naslednjih dodatnih neželenih učinkih so zaenkrat poročali samo pri odraslih bolnikih, ki so jemali trametinib v tabletah in dabrafenib v kapsulah: ploščatocelični karcinom kože, seboroična keratoza, limfedem, suha usta, aktinična keratoza, fotosenzitivnost, odpoved ledvic (pogosti), melanom, akrohordon, sarkoidoza, hiorietinopatija, pnevmonitis, akutna odpoved ledvic, nefritis, srčno popuščanje, disfunkcija levega prekata, intersticijska bolezen pljuč, rabdomioliza (občasni), perforacija prebavil, hemofagocitna limfocitocitoza (redki), miokarditis, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (pogostnost neznana).

### Seznam neželenih učinkov

Varnost uporabe trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom so ocenjevali na osnovi kompleta združenih podatkov za vrednotenje varnosti skupno 171 pediatričnih bolnikov iz dveh študij pri bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji z mutacijo BRAF V600. Ob vključitvi so bili štirje (2,3 %) bolniki stari od 1 do <2 leti, 39 (22,8 %) bolnikov je bilo starih od 2 do <6 let, 54 (31,6 %) bolnikov je bilo starih od 6 do <12 let in 74 (43,3 %) bolnikov je bilo starih od 12 do <18 let. Povprečno trajanje zdravljenja je bilo 80 tednov.

Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih v združeni skupini za vrednotenje varnosti (preglednica 5) so spodaj navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in so razvrščeni po pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 5 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih v združeni skupini za vrednotenje varnosti uporabe trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom (n=171)**

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
zelo pogosti	paronihija
pogosti	okužba sečil, celulitis, nazofaringitis* <sup>1</sup>
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>	
pogosti	kožni papilom
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
zelo pogosti	nevtropenija* <sup>2</sup> , anemija, levkopenija*
pogosti	trombocitopenija*
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
pogosti	preobčutljivost
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
pogosti	dehidracija, zmanjšan apetit
<b>Bolezni živčevja</b>	
zelo pogosti	glavobol, omotica* <sup>3</sup>

<b>Očesne bolezni</b>	
pogosti	zamegljen vid, okvara vida, uveitis* <sup>4</sup>
občasni	odstop mrežnice, periorbitalni edem
<b>Srčne bolezni</b>	
pogosti	zmanjšanje iztisnega deleža, bradikardija*
<b>Zilne bolezni</b>	
zelo pogosti	krvavitev* <sup>5</sup>
pogosti	hipertenzija, hipotenzija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
zelo pogosti	kašelj*
pogosti	dispneja
<b>Bolezni prebavil</b>	
zelo pogosti	bolečine v trebuhu*, obstipacija, diareja, navzea, bruhanje
pogosti	pankreatitis, stomatitis
občasni	kolitis*
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
zelo pogosti	akneiformni dermatitis* <sup>6</sup> , suha koža* <sup>7</sup> , srbenje, izpuščaj* <sup>8</sup> , eritem
pogosti	generaliziran eksfoliativni dermatitis* <sup>9</sup> , alopecija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, folikulitis, kožne spremembe, panikulitis, hiperkeratoza
občasni	fisure na koži, nočno znojenje, prekomerno znojenje
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
zelo pogosti	artralgija, bolečine v okončini
pogosti	mialgija*, mišični spazmi* <sup>10</sup>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
zelo pogosti	zvišana telesna temperatura*, utrujenost* <sup>11</sup> , povečanje telesne mase
pogosti	vnetje sluznice, edem obraza*, mrazenje, periferni edemi, gripi podobna bolezen
<b>Preiskave</b>	
zelo pogosti	zvišane vrednosti aminotransferaz* <sup>12</sup>
pogosti	hiponatriemija, hipofosfatemija, hiperglikemija, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze, zvišana vrednost kreatin kinaze v krvi
* Oznaka za skupni izraz za dva ali več prednostnih izrazov po klasifikaciji MedDRA, ki veljajo za klinično podobna stanja.	
1	nazofaringitis vključuje faringitis
2	nevtropenija vključuje znižano število nevtrofilcev in febrilno nevtropenijo
3	omotica vključuje vrtoglavico
4	uveitis vključuje iridociklitis
5	krvavitev vključuje krvavitev iz nosu, hematurijo, kontuzijo, hematoma, zvišano vrednost mednarodnega normaliziranega razmerja, analno krvavitev, krvavitev iz mesta katetrizacije, možgansko krvavitev, ekhimoza, epiduralni hematoma, gastrointestinalno krvavitev, hematohezijsko, petehije, krvavitev po posegu, rektalno krvavitev, znižano število rdečih krvnih celic, krvavitev iz zgornjega dela gastrointestinalnega trakta in krvavitev iz maternice
6	akneiformni dermatitis vključuje akne in pustulozne akne
7	suha koža vključuje kserozo in kseroderma
8	izpuščaj vključuje makulopapulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, papulozni izpuščaj in makulozni izpuščaj
9	generaliziran eksfoliativni dermatitis vključuje luščenje kože in eksfoliativni dermatitis
10	mišični spazmi vključujejo mišičnoskeletno okorelost
11	utrujenost vključuje splošno slabo počutje in astenijo
12	zvišane vrednosti aminotransferaz vključujejo zvišano vrednost aspartat aminotransferaze (AST) in zvišano vrednost alanin aminotransferaze (ALT)

## Opis izbranih neželenih učinkov

### Povečanje telesne mase

O povečanju telesne mase so poročali samo pri pediatrični populaciji. O povečanju telesne mase kot neželenem učinku so poročali pri 16 % pediatričnih bolnikov, kar vključuje primere 3. stopnje pri 4,7 % bolnikov in primere z ukinitvijo zdravljenja pri 0,6 % bolnikov. Mediana časa do prvega pojava zabeleženega povečanja telesne mase pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, je bila 3,1 meseca. Povečanje telesne mase od izhodiščne za  $\geq 2$  percentilni kategoriji starostno specifičnega ITM (indeksa telesne mase) so opazili pri 29,8 % bolnikov.

### Krvavitev

Krvavitve so opazili pri 30 % pediatričnih bolnikov, pri čemer je do krvavitve 3. stopnje prišlo pri 1,2 % bolnikov. O najpogostejši obliki krvavitve (krvavitvi iz nosu) so poročali pri 18 % pediatričnih bolnikov. Mediana časa do prvega pojava krvavitve pri pediatričnih bolnikih je bila 2,4 meseca. Pri odraslih bolnikih, ki so jemali trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, je prihajalo do krvavitve, med katerimi so bile tudi večje krvavitve in krvavitve, zaradi katerih so bolniki umrli.

Tveganje za krvavitve se lahko poveča v primeru sočasne uporabe antiagregacijskih ali antikoagulantnih zdravil. Če pride do krvavitve, je treba bolnika zdraviti, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).

### Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF)/disfunkcija levega prekata

O zmanjšanju LVEF so poročali pri 5,3 % pediatričnih bolnikov, pri čemer je do dogodkov 3. stopnje prišlo pri  $< 1$  % bolnikov. Mediana časa do prvega pojava zmanjšanja LVEF je bila približno en mesec. V kliničnih študijah pri odraslih bolnikih je bila mediana časa do prvega pojava disfunkcije levega prekata, srčnega popuščanja in zmanjšanja LVEF od 2 do 5 mesecev.

Bolniki, ki so imeli LVEF manjši od spodnje meje normalne vrednosti v ustanovi, niso bili vključeni v klinične študije trametiniba. Trametinib v kombinaciji z dabrafenibom je treba uporabljati previdno pri bolnikih z motnjami, ki bi lahko poslabšale delovanje levega prekata (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Zvišana telesna temperatura

V kliničnih študijah s trametinibom, ki so ga uporabljali bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o zvišanju telesne temperature. Pri kombiniranem zdravljenju sta pogostnost in izraženost zvišane telesne temperature večji (glejte poglavje 4.4). O zvišani telesni temperaturi so poročali pri 65 % pediatričnih bolnikov, pri čemer je do dogodkov 3. stopnje prišlo pri 8,8 % bolnikov. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib v disperzibilnih tabletah.

### Jetni dogodki

V kliničnih študijah s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom pri odraslih in pediatričnih bolnikih so poročali o jetnih neželenih učinkih. V skupini za vrednotenje varnosti zdravila pri pediatričnih bolnikih so bili zelo pogosti dogodki zvišanje vrednosti ALT (o katerem so poročali pri 12,3 % bolnikov) in zvišanje vrednosti AST (o katerem so poročali pri 15,2 % bolnikov) (glejte poglavje 4.4). Najpogostejša jetna neželena učinka pri odraslih bolnikih sta bila zvišanje vrednosti ALT in AST, pri čemer je bila večina teh dogodkov bodisi 1. ali 2. stopnje. Pri uporabi trametiniba v monoterapiji je do več kot 90 % teh jetnih dogodkov prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja. Jetrne dogodke so v kliničnih študijah odkrivali s pregledi na vsake štiri tedne. Bolnikom, ki prejema trametinib, je 6 mesecev priporočljivo kontrolirati delovanje jeter na štiri tedne, kasneje pa se delovanje jeter lahko spremlja v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.4).

### Spremembe krvnega tlaka

O hipertenziji so poročali pri 2,3 % pediatričnih bolnikov, pri čemer je do dogodkov 3. stopnje prišlo pri 1,2 % bolnikov. Mediana časa do prvega pojava hipertenzije pri pediatričnih bolnikih je bila 5,4 meseca.

O hipotenziji so poročali pri 3,5 % pediatričnih bolnikov, pri čemer je do dogodkov  $\geq 3$ . stopnje prišlo pri 2,3 % bolnikov. Mediana časa do prvega pojava hipotenzije pri pediatričnih bolnikih je bila 1,5 meseca.

Krvni tlak je treba izmeriti izhodiščno in ga kontrolirati med zdravljenjem; hipertenzijo je treba obvladovati s standardnim zdravljenjem, kot je ustrezno (glejte poglavje 4.4).

#### Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis

Pri bolnikih zdravljenih s trametinibom se lahko pojavi IBP ali pnevmonitis. V primeru suma na IBP ali pnevmonitis je treba zdravljenje s trametinibom prekiniti; to velja tudi za bolnike z novonastalimi ali napredujočimi pljučnimi simptomi ali izvidi, vključno s kašljem, dispnejo, hipoksijo, plevralnim izlivom ali infiltrati, dokler niso opravljene klinične preiskave. Pri bolnikih, ki imajo diagnosticirano z zdravljenjem povezano IBP ali pnevmonitis, je treba zdravljenje s trametinibom dokončno ukiniti (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Okvara vida

Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, so opisovali oftalmološke reakcije, vključno z uveitisom pri 1,8 % bolnikov in iridociklitisom pri 1,2 % bolnikov. Do uveitisa 3. stopnje je prišlo pri  $<1$  % pediatričnih bolnikov. Do odstopa mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED) je prišlo pri  $<1$  % pediatričnih bolnikov. Med zdravljenjem s trametinibom so težave, povezane z motnjami vida, vključno z RPED in RVO, opazili tudi pri odraslih bolnikih. V kliničnih študijah s trametinibom pri odraslih so bili opisani simptomi, kot so zamegljen vid, zmanjšanje ostrine vida in druge motnje vida (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Izpuščaj

Izpuščaj so opazili pri približno 47 % pediatričnih bolnikov v študijah s kombiniranim zdravljenjem s trametinibom in dabrafenibom v skupini za vrednotenje varnosti zdravila. Večina teh primerov je bila 1. ali 2. stopnje in niso zahtevali prekinitve uporabe ali znižanja odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Rabdomioliza

Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli trametinib, je bila opisana rabdomioliza. V primeru znakov ali simptomov rabdomiolize je potrebno ustrezno klinično ovrednotenje in zdravljenje, kot je indicirano (glejte poglavje 4.4).

#### Pankreatitis

O pankreatitisu so poročali pri 1,2 % pediatričnih bolnikov, pri  $<1$  % bolnikov z izraženostjo 3. stopnje. Nepojasnjene bolečine v trebuhu je treba nemudoma raziskati, vključno z meritvijo amilaze in lipaze v serumu. Ob ponovnem začetku zdravljenja po pankreatitisu je treba bolnike skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

#### Odpoved ledvic

Pri bolnikih, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o odpovedi ledvic. Ledvična odpoved zaradi s pireksijo povezane predledvične azotemije ali granulomatoznega nefritisa je bila občasna pri odraslih bolnikih, vendar pa trametinib ni raziskan pri bolnikih, ki so imeli ledvično insuficienco (definirano kot kreatinin  $>1,5$  x ZMN - zgornja meja normalnih vrednosti). V takšnih okoliščinah je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).



## 4.9 Preveliko odmerjanje

Pri pediatričnih bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, niso poročali o akutnih simptomih prevelikega odmerjanja. Zaradi dolgotrajnega prevelikega odmerjanja trametiniba bi lahko prišlo do poslabšanja izpuščaja, zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata ali okvare mrežnice. Za preveliko odmerjanje ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti podporno in ga ustrezno spremljati, kot je potrebno.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, zaviralci mitogen-aktivirane protein kinaze (MEK), oznaka ATC: L01EE01

#### Mehanizem delovanja

Trametinib je reverzibilen, visoko selektiven, alosterični zaviralec aktivacije in kinazne aktivnosti MEK1 in MEK2 (MEK – mitogeno aktivirana, z zunajceličnim signalom aktivirana kinaza). Beljakovine MEK so del poti ERK (ERK – z zunajceličnim signalom povezana kinaza). Pri ljudeh pri raku to pot pogosto aktivirajo mutirane oblike BRAF, kar aktivira MEK. Trametinib zavre aktivacijo MEK z BRAF in zavre kinazno aktivnost MEK.

#### Kombinacija z dabrafenibom

Dabrafenib je zaviralec RAF kinaz. Onkogene mutacije BRAF povzročijo konstitutivno aktiviranje poti RAS/RAF/MEK/ERK.

Trametinib in dabrafenib torej zavirata dve kinazi, MEK in RAF, ki sta del te poti, tako da je s kombinacijo mogoče doseči sočasno dvojno zaviranje te poti. Kombinacija trametiniba in dabrafeniba je pokazala protitumorsko aktivnost pri celičnih linijah raka z mutacijo BRAF V600 *in vitro*, *in vivo* pa zakasni nastanek rezistence pri heteroloških melanomskih presadkih z mutacijo BRAF V600.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Pediatrična populacija

Klinično učinkovitost in varnost uporabe kombiniranega zdravljenja dabrafeniba skupaj s trametinibom pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 1 do <18 let in imajo gliom z mutacijo BRAF V600, so ocenjevali v multicentrični odprti klinični študiji faze II (EudraCT 2015-004015-20). Bolnike z gliomom nizkega gradusa (WHO 2016 gradus 1 in 2), ki so potrebovali prvo sistemsko zdravljenje, so randomizirali v razmerju 2:1 tako, da so prejeli dabrafenib skupaj s trametinibom ali karboplatin skupaj z vinkristinom, bolnike s ponovljenim ali neodzivnim gliomom visokega gradusa (WHO 2016 gradus 3 in 4) pa so vključili v študijo z eno kohorto z dabrafenibom skupaj s trametinibom.

Status mutacije BRAF so določali prospektivno v tumorskem tkivu z lokalno izvedenim testom ali z uporabo kompleta THxID-BRAF podjetja bioMérieux v centralnem laboratoriju, kadar lokalni test ni bil na voljo. Poleg tega so v centralnem laboratoriju izvedli še retrospektivno testiranje razpoložljivih tumorskih vzorcev za potrditev prisotnosti mutacije BRAF V600E.

Odmerjanje dabrafeniba in trametiniba v klinični študiji je bilo odvisno od starosti in telesne mase bolnika: dabrafenib so odmerjali peroralno, in sicer 2,625 mg/kg dvakrat na dan bolnikom, ki so bili stari <12 let, in 2,25 mg/kg dvakrat na dan bolnikom, ki so bili stari 12 let ali več; trametinib so odmerjali peroralno, in sicer 0,032 mg/kg enkrat na dan bolnikom, ki so bili stari <6 let, in 0,025 mg/kg enkrat na dan bolnikom, ki so bili stari 6 let ali več. Odmerjanje dabrafeniba je bilo omejeno na največ 150 mg dvakrat na dan, odmerjanje trametiniba pa na največ 2 mg enkrat na dan. Karboplatin in vinkristin so odmerjali glede na starost in telesno površino, in sicer 175 mg/m<sup>2</sup> oziroma 1,5 mg/m<sup>2</sup> v obliki infuzije enkrat tedensko. Karboplatin in vinkristin so bolniki prejeli najprej kot 10-tedensko indukcijsko zdravljenje, nato pa v osmih 6-tedenskih ciklikih vzdrževalnega zdravljenja.

Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti v obeh kohortah je bila stopnja celokupnega odziva (ORR - overall response rate, ki je vsota pogostnosti popolnega odziva (CR - complete response) in delnega odziva (PR - partial response)), potrjenega z neodvisnim pregledom na osnovi kriterijev RANO (2017) za kohorto z gliomom nizkega gradusa in na osnovi kriterijev RANO (2010) za kohorto z gliomom visokega gradusa. Primarno analizo so izvedli po tem, ko so vsi bolniki v obeh kohortah zaključili najmanj 32 tednov zdravljenja.

#### *Pediatrični gliom nizkega gradusa (WHO gradus 1 in 2) s pozitivnim statusom mutacije BRAF*

V kohorti bolnikov z gliomom nizkega gradusa so 110 bolnikov randomizirali na prejemanje dabrafeniba skupaj s trametinibom (n=73) oziroma na prejemanje karboplatina skupaj z vinkristinom (n=37). Mediana starost je bila 9,5 leta, pri čemer je bilo 34 bolnikov (30,9 %) starih od 12 mesecev do <6 let, 36 bolnikov (32,7 %) je bilo starih od 6 do <12 let in 40 bolnikov (36,4 %) je bilo starih od 12 do <18 let; 60 % jih je bilo ženskega spola. Večina bolnikov (80 %) je imela ob začetni diagnozi gliom gradusa 1. Najpogostejše patološke vrste so bile pilocitni astrocitom (30,9 %), gangliogliom (27,3 %) in neopredeljeni gliomi nizkega gradusa (18,2 %). Metastatska žarišča so bila prisotna pri 9 bolnikih (8,2 %). 91 bolnikov (82,7 %) je predhodno že prestalo operacijo, med njimi je bila pri 28 bolnikih (25,5 %) zadnji poseg resekcija. O uporabi sistemskih kortikosteroidov so poročali pri 36 bolnikih (32,7 %).

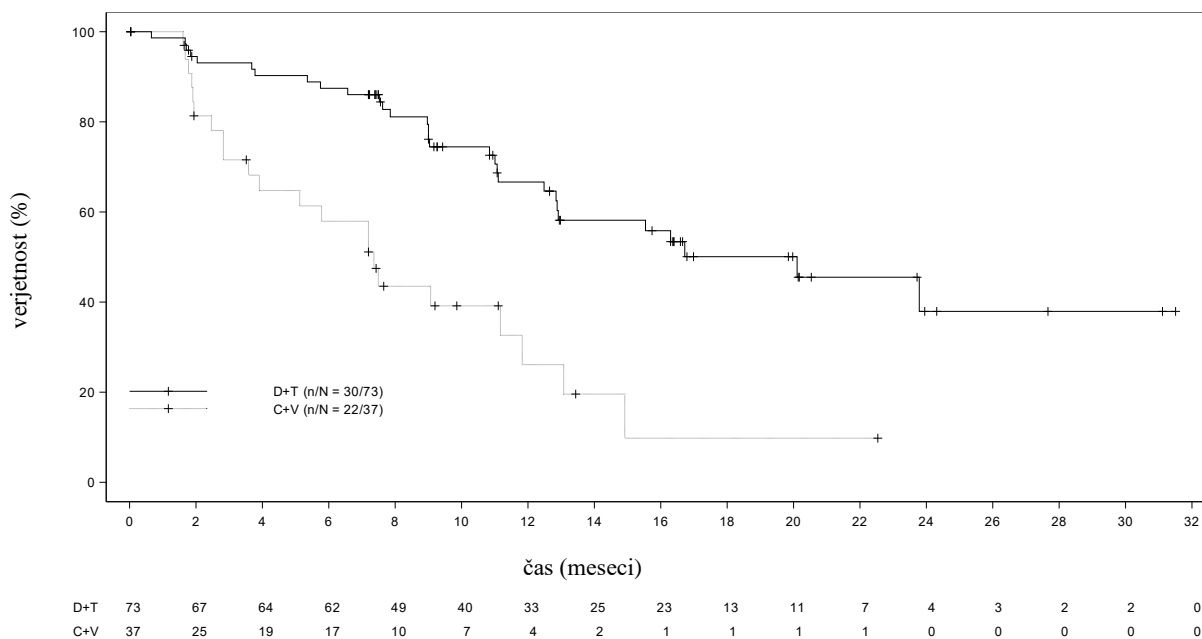
Stopnja celokupnega odziva (ORR) je bila pri uporabi dabrafeniba skupaj s trametinibom statistično značilno boljša kot pri uporabi karboplatina skupaj z vinkristinom. Nadaljnje hierarhično testiranje je pokazalo tudi statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) v primerjavi s kemoterapijo (preglednica 6).

V času primarne analize, ki so jo izvedli po tem, ko so vsi bolniki zaključili najmanj 32 tednov zdravljenja ali sodelovanje zaključili predčasno, so bili podatki o celokupnem preživetju (OS - overall survival) še nedostopni (poročali so o eni smrti v skupini s karboplatinom skupaj z vinkristinom (skupina C+V)).

**Preglednica 6 Odziv in preživetje brez napredovanja bolezni v ključni študiji G2201 (kohorta z gliomom nizkega gradusa - LGG, primarna analiza)**

	<b>dabrafenib + trametinib (D+T) N=73</b>	<b>karboplatin + vinkristin (C+V) N=37</b>
<b>Najboljši dosežen odziv</b>		
popolni odziv (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
delni odziv (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
stabilna bolezen (SD-stable disease), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
napredujoča bolezen (PD-progressive disease), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
ni znano, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) <sup>1</sup>
<b>Celokupna stopnja odziva (ORR)</b>		
ORR (CR+PR), 95-odstotni IZ	46,6 % (34,8 - 58,6 %)	10,8 % (3,0 - 25,4 %)
razmerje obetov <sup>2</sup>	7,19 (2,3 - 22,4), p<0,001	
razlika v tveganju	35,8 % (20,6 - 51,0)	
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)</b>		
PFS (mesece), (95-odstotni IZ)	20,1 (12,8 - NO)	7,4 (3,6 - 11,8)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ), vrednost p	0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001	
NO = ni mogoče oceniti		
<sup>1</sup> 4 bolniki, ki so bili randomizirani v skupino C+V, so prekinili sodelovanje, preden so prejeli zdravljenje.		
<sup>2</sup> Razmerje obetov (skupina D+T v primerjavi s skupino C+V) in 95-odstotni IZ izhajata iz logistične regresije, v kateri je bila vrsta zdravljenja edina sopspremenljivka, kar pomeni, da gre za oceno verjetnosti, da pride do odziva v skupini D+T, v primerjavi z oceno verjetnosti, da pride do odziva v skupini C+V. Razmerje obetov >1 govori v prid skupine D+T.		

**Slika 1 Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni v ključni študiji G2201 (kohorta z gliomom nizkega gradusa - LGG, primarna analiza)**



*Pediatrični gliom visokega gradusa (WHO gradus 3 in 4) s pozitivnim statusom mutacije BRAF*  
V študijo z eno kohorto z gliomom visokega gradusa so vključili 41 bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim gliomom visokega gradusa in jih zdravili z dabrafenibom in trametinibom z medianim trajanjem zdravljenja 72,7 tedna. Mediana starost je bila 13,0 leta, pri čemer je bilo 5 bolnikov (12,2 %) starih od 12 mesecev do <6 let, 10 bolnikov (24,4 %) je bilo starih od 6 do <12 let in 26 bolnikov (63,4 %) je bilo starih od 12 do <18 let; 56 % jih je bilo ženskega spola. Ob začetni diagnozi je imelo 20 bolnikov (48,8 %) histološki gradus 4, gradus 3 je imelo 13 bolnikov (31,7 %), gradus 2 so imeli 4 bolniki (9,8 %), gradus 1 so imeli 3 bolniki (7,3 %), pri 1 bolniku (2,4 %) pa ni bilo podatka. Najpogostejše patološke vrste so bile multiformni glioblastom (31,7 %), anaplastični pleomorfni ksantocitom (14,6 %), neopredeljeni gliomi visokega gradusa (9,8 %) in pleomorfni ksantocitom (9,8 %). 40 bolnikov (97,6 %) je predhodno že prestalo operacijo, med njimi je bila pri 24 bolnikih (58,5 %) zadnji poseg resekcija. Predhodno protitumorsko kemoterapijo je prejelo 33 bolnikov (80,5 %). Predhodno obsevanje so opisovali pri 37 bolnikih (90,2 %). O uporabi sistemskih kortikosteroidov v času študijskega zdravljenja so poročali pri 21 bolnikih (51,2 %).

V tej kohorti je bila stopnja celokupnega odziva (ORR) 56,1 % (23/41), 95-odstotni IZ (39,7 %; 71,5 %): do popolnega odziva (CR) je prišlo pri 12 bolnikih (29,3 %), do delnega odziva (PR) pa pri 11 bolnikih (26,8 %). Mediana trajanja odziva (DOR-duration of response) je bila 22,2 meseca (95-odstotni IZ: 7,6 – NO, ni mogoče oceniti), pri čemer so bili v času primarne analize podatki 15 bolnikov (65,2 %) krnjeni.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti trametiniba so večinoma določali pri odraslih bolnikih, ki so uporabljali formulacijo zdravila v trdnem stanju (tableta). Poleg tega so farmakokinetiko trametiniba po enkratnem ali večkratnem odmerjanju, prilagojenem na telesno maso, ovrednotili tudi pri 244 pediatričnih bolnikih. Farmakokinetične karakteristike (hitrost absorpcije in očistek) trametiniba pri pediatričnih bolnikih so bile podobne kot pri odraslih bolnikih. Ugotovili so, da telesna masa vpliva na peroralni očistek trametiniba, starost pa ne. Pri pediatričnih bolnikih je bila farmakokinetična izpostavljenost trametinibu pri priporočenem odmerjanju glede na telesno maso v mejah izpostavljenosti, ki so jo opazili pri odraslih.

### Absorpcija

Peroralna raztopina trametiniba se je hitro absorbirala z medianim časom do dosežene najvišje koncentracije v plazmi ( $T_{max}$ ) 1 ure po odmerjanju. Povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost tablet trametiniba je bila 72 %. V študiji relativne biološke uporabnosti, v kateri so primerjali formulacijo peroralne raztopine in formulacijo tablet po enkratnem odmerku v teščem stanju pri odraslih, je pri odmerjanju peroralne raztopine prišlo do 12 % večje  $AUC_{(0-inf)}$ , 10 % večje  $AUC_{(0-last)}$  in 71 % višje  $C_{max}$  kot po odmerjanju formulacije tablet.

Izpostavljenost trametinibu se je povečevala sorazmerno z velikostjo odmerka v okviru od 0,125 mg do 4 mg pri ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan.

V ključni pediatrični študiji sta bili v stanju dinamičnega ravnovesja geometrični povprečji (%CV)  $C_{max}$  in  $AUC_{tau}$  22,7 ng/ml (41,1 %) oziroma 339 ng\*hr/ml (22,2 %) v skupini z gliomom nizkega gradusa in 21,3 ng/ml (36,3 %) oziroma 307 ng\*hr/ml (22,8 %) v skupini z gliomom visokega gradusa.

Trametinib se po ponavljajočem se vsakodnevnem odmerjanju kopiči. Ob odmerjanju 2 mg enkrat na dan v obliki tablet so opazili povprečno razmerje kopičenja 6,0. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo do 15. dneva.

### Vpliv hrane

Vpliv uživanja hrane na farmakokinetiko rekonstituirane peroralne raztopine ni raziskan. Zaužitje enkratnega odmerka trametiniba (formulacije v tabletah) skupaj z visokokaloričnim obrokom z veliko vsebnostjo maščob je znižalo  $C_{\max}$  za 70 % in zmanjšalo AUC za 10 % v primerjavi z zaužitjem zdravila na tešče.

### Porazdelitev

Vezava trametiniba na beljakovine v človeški plazmi je 97,4 %. Volumen porazdelitve trametiniba je približno 1200 l, določeno po uporabi intravenskega mikroodmerka 5  $\mu\text{g}$ .

### Biotransformacija

Študije *in vitro* in *in vivo* so pokazale, da se trametinib presnovi predvsem z deacetilacijo samo ali v kombinaciji z monooksigenacijo. Deacetiliran presnovek se nadalje presnavlja z glukuronidacijo. Oksidacija s CYP3A4 velja za manj pomembno pot presnove. Deacetilacija poteka s karboksilesterazami 1b, 1c in 2, z možno vpletenostjo drugih hidrolitičnih encimov.

Po enkratnem in večkratnih odmerkih je trametinib glavna snov, ki kroži v plazmi.

### Izločanje

Povprečni terminalni razpolovni čas trametiniba po uporabi enkratnega odmerka je 127 ur (5,3 dneva). Pri pediatričnih bolnikih (mediana telesne mase: 32,85 kg) je bil navidezni očistek trametiniba 3,44 l/h (s koeficeintom variacije 20 %).

Po uporabi enkratnega peroralnega odmerka radioaktivno označenega trametiniba v raztopini je bil celotni izločeni delež odmerka po 10-dnevem zbiranju majhen (<50 %), in sicer zaradi dolgega razpolovnega časa izločanja. S trametinibom povezane snovi so se večinoma izločile z blatom (>80 % prestrežene radioaktivnosti) in v manjši meri z urinom ( $\leq 19$  %). Manj kot 0,1 % izločenega odmerka se je pojavilo v urinu kot matična snov.

### Interakcije z zdravili

#### Vplivi trametiniba na encime, ki presnavljajo zdravila, in prenašalce

Glede na podatke *in vitro* in *in vivo* ni verjetno, da bi trametinib vplival na farmakokinetiko drugih zdravil. Študije *in vitro* kažejo, da trametinib ne zavira CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 in CYP3A4. Študije *in vitro* kažejo, da trametinib zavira CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19, inducira CYP3A4 ter zavira prenašalce OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp in BCRP. Toda zaradi nizkega odmerka in majhne klinične systemske izpostavljenosti glede na *in vitro* moč zaviranja oziroma indukcijske vrednosti, trametinib ne velja za zaviralca ali induktorja teh encimov ali prenašalcev *in vivo*, lahko pa se pojavi prehodno zavrte substratov BCRP v črevesju (glejte poglavje 4.5).

#### Vplivi drugih zdravil na trametinib

Glede na podatke *in vitro* in *in vivo* ni verjetno, da bi druga zdravila vplivala na farmakokinetiko trametiniba. Trametinib ni substrat encimov CYP ali prenašalcev BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 in MATE1. Trametinib je *in vitro* substrat BSEP in izločevalnega prenašalca P-gp. Čeprav ni zelo verjetno, da bi zaviranje BSEP vplivalo na izpostavljenost trametinibu, ni mogoče povsem izključiti, da bi zaradi močnega zaviranja prenašalca P-gp v jetrih lahko prišlo do zvišanja koncentracije trametiniba (glejte poglavje 4.5).

### Vpliv trametiniba na druga zdravila

Vpliv ponavljajočih se odmerkov trametiniba na farmakokinetiko kombiniranih peroralnih kontraceptivov, noretisterona in etinilestradiola, v stanju dinamičnega ravnovesja, so preučili v klinični študiji, ki je zajemala 19 bolnic s solidnimi tumorji. Izpostavljenost noretisteronu se je povečala za 20 %, izpostavljenost etinilestradiolu pa je bila pri sočasnem odmerjanju trametiniba oz. odsotnosti le-tega podobna. Glede na te rezultate ni pričakovati zmanjšane učinkovitosti hormonskih kontraceptivov pri sočasnem odmerjanju s trametinibom.

### Posebne populacije bolnikov

#### Okvara jeter

Populacijska farmakokinetična analiza in podatki iz farmakološke klinične študije pri odraslih bolnikih z normalnim delovanjem jeter ali z blagim, zmernim ali hudim zvišanjem bilirubina in/ali AST (po klasifikaciji NCI - National Cancer Institute) kažejo, da delovanje jeter ne vpliva pomembno na peroralni očistek trametiniba.

#### Okvara ledvic

Glede na majhno izločanje trametiniba skozi ledvice ni verjetno, da bi okvara ledvic klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko trametiniba. Farmakokinetiko trametiniba so s populacijsko farmakokinetično analizo preučili pri 223 odraslih bolnikih, vključenih v klinične študije trametiniba, ki so imeli blago okvaro ledvic, in pri 35 odraslih bolnikih, ki so imeli zmerno okvaro ledvic. Blaga in zmerna okvara ledvic nista vplivali na izpostavljenost trametinibu (<6 % v eni in drugi skupini). Podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic ni (glejte poglavje 4.2).

#### Rasa

Podatkov za oceno možnega vpliva rase na farmakokinetiko trametiniba ni dovolj, ker so klinične izkušnje omejene na belce.

#### Spol

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri odraslih in pediatričnih bolnikih so ugotovili, da spol vpliva na peroralni očistek trametiniba. Čeprav imajo bolnice predvidoma višjo izpostavljenost kot bolniki moškega spola, ni verjetno, da bi bile te razlike klinično pomembne, in prilagoditev odmerka ni potrebna.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študij kancerogenosti s trametinibom niso izvedli. Trametinib ni bil genotoksičen v študijah, ki so ocenjevale reverzne mutacije pri bakterijah, kromosomske aberacije v celicah sesalcev in mikrojedra v kostnem mozgu podgan.

Trametinib lahko okvari plodnost pri ženskah, kajti v študijah ponavljajočih se odmerkov na podganjih samicah so ob izpostavljenostih, ki so bile na podlagi AUC nižje od klinične izpostavljenosti pri človeku, opazali povečanje števila cističnih foliklov in zmanjšanje števila rumenih teles.

Poleg tega so pri mladičih podgan, ki so jim dajali trametinib, opazali zmanjšano maso ovarijev in manjše zaostanke pri pojavljanju znakov spolnega dozorevanja pri samicah (odpiranja nožnice in povečanega pojavljanja izrazitih terminalnih brstov v mlečni žlezi) ter blago hipertrofijo krovnege epitelija maternice. Vsi naštetih učinki so po obdobju brez zdravila izzveneli in jih je mogoče pripisati farmakološkemu delovanju učinkovine. Toda v študijah toksičnosti na podganah in psih, ki so trajale do 13 tednov, niso opazili učinkov zdravila na reproduktivna tkiva samcev.

V študijah toksičnosti za embriofetalni razvoj na podganah in kunčjih samicah je trametinib povzročil toksične učinke pri samicah materah in toksične učinke na razvoj zarodka/plodu. Pri podganah so ob izpostavljenostih, ki so bile na podlagi AUC nižje ali rahlo višje od kliničnih izpostavljenosti pri človeku, opazili zmanjšano telesno maso plodov in več poimplantacijskih izgub. V študiji toksičnosti za embriofetalni razvoj pri kunčjih samicah so ob izpostavljenostih, ki so bile glede na AUC subklinične, opazili manjšo telesno maso plodov, več splavov, večjo pojavnost nepopolne osifikacije in malformacij okostja.

V študijah ponavljajočih se odmerkov so učinke po izpostavljenosti trametinibu našli v glavnem v koži, prebavilih, hematološkem sistemu, kosteh in jetrih. Večina ugotovljenih učinkov je bila reverzibilna po obdobju brez zdravlila. Pri podganah so po 8-tedenski uporabi  $\geq 0,062$  mg/kg/dan (to je na podlagi AUC približno 0,8-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku) ugotovili nekrozo jetrnih celic in zvišanje transaminaz.

Pri miših so po 3-tedenski uporabi trametiniba  $\geq 0,25$  mg/kg/dan (to je na podlagi AUC približno 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku) po 3 tednih opazili nižjo srčno frekvenco, manjšo maso srca in zmanjšanje delovanja levega prekata, brez histopatoloških sprememb. Pri odraslih podganah je bilo ob izpostavljenostih, podobnih klinični izpostavljenosti pri človeku, zvišanje fosforja v serumu povezano z mineralizacijo več organov in je bilo tesno povezano z nekrozo srca, jeter in ledvic ter s krvavitvami v pljučih. Pri podganah so opazili hipertrofijo fize in povečano premeno kosti. Pri podganah in psih, ki so dobivali trametinib v višini klinične izpostavljenosti pri človeku ali pod njo, so opazili nekrozo kostnega mozga, limfatično atrofijo timusa in GALT ter limfatično nekrozo v bezgavkah, vranici in timusu, kar lahko okvari imunsko funkcijo. Pri mladičih podgan so opazili povečanje mase srca brez histopatoloških sprememb pri odmerku 0,35 mg/kg/dan (kar je na podlagi AUC približno 2-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku).

Trametinib je bil pri koncentracijah, ki so bistveno višje od koncentracij pri klinični izpostavljenosti ( $IC_{50}$  pri 2,92  $\mu\text{g/ml}$ ,  $\geq 130$ -krat klinična izpostavljenost pri človeku glede na  $C_{\text{max}}$ ) fototoksičen za mišje fibroblaste v *in vitro* testu 3T3 NRU (NRU – Neutral Red Uptake), kar kaže na majhno tveganje za fototoksičnost pri bolnikih, ki jemljejo trametinib.

### Kombinacija z dabrafenibom

V študiji na psih, ki so jim 4 tedne dajali trametinib in dabrafenib v kombinaciji, so opazili znake gastrointestinalne toksičnosti in zmanjšano število limfatičnih celic v timusu pri izpostavljenostih, ki so bile nižje kot pri psih, ki so jim dajali samo trametinib. Sicer so pri teh psih opazili podobne toksične učinke kot v primerljivih študijah z monoterapijo.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev sulfobutilbetadeksat  
sukraloza (E 955)  
citronska kislina monohidrat (E 330)  
dinatrijev fosfat (E 339)  
kalijev sorbat (E 202)  
metilparahidroksibenzoat (E 218)  
aroma jagode

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Prašek za peroralno raztopino

3 leta

#### Rekonstituirana peroralna raztopina

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Neporabljeno raztopino zavrzite po 35 dneh od rekonstitucije.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

180-mililitrska steklenica iz stekla jantarne barve z za otroke varnim navojnim pokrovčkom, ki vsebuje 12 g praška.

Ena škatla vsebuje eno steklenico, en nastavek za steklenico in eno 20-mililitrsko brizgo za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo z merilnimi oznakami po 0,5 ml.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Pred izročitvijo bolniku mora farmacevt prašek zdravila Spexotras rekonstituirati v peroralno raztopino.

#### **Navodila za rekonstitucijo (samo za farmacevte):**

1. Umijte in obrišite si roke.
2. Preverite datum izteka roka uporabnosti na steklenici s praškom.
3. Rahlo potrkaite po steklenici, da se prašek zrahlja.
4. Snemite pokrovček in k prašku v steklenici dolijte 90 ml destilirane ali prečiščene vode.
5. Steklenico zaprite s pokrovčkom in jo večkrat obrnite. To ponavljajte do 5 minut, tako da se prašek povsem raztopi. Steklenico lahko tudi nežno stresate.
6. Nastavek za steklenico snemite s peroralne brizge. S steklenice snemite pokrovček in vstavite nastavek v vrat steklenice. Močno ga potisnite, da se povsem usede v vrat steklenice. Nastavek za steklenico mora biti povsem poravnan z vratom steklenice.
7. Na škatlo zapišite datum priprave. Raztopina je uporabna 35 dni po pripravi.
8. Prejemnika informirajte o odmerku in datumu priprave raztopine.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.



**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/23/1781/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Nemčija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Spexotras 0,05 mg/ml prašek za peroralno raztopino  
trametinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena steklenica vsebuje 4,7 mg trametiniba (v obliki trametinibijevega dimetilsulfoksida). Po rekonstituciji z 90 ml vode raztopina vsebuje 0,05 mg/ml trametiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje ciklodekstrin, natrij, E 218. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za peroralno raztopino

1 steklenica + 1 nastavek za steklenico + 1 brizga za peroralno odmerjanje

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Po rekonstituciji nastavek za steklenico do konca vstavite v vrat steklenice.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite v 35 dneh po rekonstituciji.

Datum priprave raztopine:

Neporabljeno raztopino zavržite po 35 dneh od rekonstitucije.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.  
Pred rekonstitucijo: Shranjujte v hladilniku.  
Po rekonstituciji: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/23/1781/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Spexotras 0,05 mg/ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA STEKLENICI****1. IME ZDRAVILA**

Spexotras 0,05 mg/ml prašek za peroralno raztopino  
trametinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena steklenica vsebuje 4,7 mg trametiniba (v obliki trametinibijevega dimetilsulfoksida). Po rekonstituciji z 90 ml vode raztopina vsebuje 0,05 mg/ml trametiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje ciklodekstrin, natrij, E 218. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za peroralno raztopino

4,7 mg

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Neporabljeno raztopino zavržite po 35 dneh od rekonstitucije.



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.  
Pred rekonstitucijo: Shranjujte v hladilniku.  
Po rekonstituciji: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/23/1781/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Spexotras 0,05 mg/ml prašek za peroralno raztopino trametinib

#### **Preden vaš otrok začne jemati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne znakom pri vašem otroku.
- Če pri otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Informacije v tem navodilu so namenjene vam oziroma vašemu otroku, vendar bo v besedilu vedno omenjen samo "vaš otrok".

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Spexotras in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste otroku dali zdravilo Spexotras
3. Kako dajati zdravilo Spexotras
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Spexotras
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Spexotras in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Spexotras je zdravilo, ki vsebuje učinkovino trametinib.

Uporablja se v kombinaciji z drugim zdravilom (z dabrafenibom v obliki disperzibilnih tablet) pri otrocih, ki so stari 1 leto ali več, za zdravljenje vrste možganskega tumorja, ki ga imenujemo gliom.

Zdravilo Spexotras lahko uporabljamo pri bolnikih, ki imajo:

- gliom nizkega gradusa,
- gliom visokega gradusa, če je bolnik že prejemal najmanj eno zdravljenje z obsevanjem in/ali kemoterapijo.

Zdravilo Spexotras v kombinaciji z dabrafenibom v obliki disperzibilnih tablet uporabljamo za zdravljenje bolnikov, ki imajo možganski tumor s posebno mutacijo (spremembo) gena z imenom BRAF. Zaradi te mutacije v telesu nastajajo neustrezne beljakovine, ki omogočajo razvoj tumorja. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik izvedel test za določanje te mutacije.

Zdravilo Spexotras v kombinaciji z dabrafenibom deluje usmerjeno na te neustrezne beljakovine in tako upočasni oziroma ustavi razvoj tumorja. **Preberite tudi navodilo za uporabo za dabrafenib v obliki disperzibilnih tablet.**

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste otroku dali zdravilo Spexotras

### Ne dajajte zdravila Spexotras otroku

- če je **alergičen** na trametinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden začnete otroku dajati zdravilo Spexotras, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik mora vedeti, če ima vaš otrok:

- **težave s srcem**, kot je srčno popuščanje ali težave z nepravilnim bitjem srca,
- ima ali je kdaj imel **težave s pljuči ali dihanjem**, kar vključuje oteženo dihanje, ki ga pogosto spremlja suh kašelj, zasoplost in utrujenost,
- **težave z očmi**, med katere sodi zapora vene, ki odvaja kri iz očesa (zapora mrežnične vene) ali otekanje očesa zaradi zastajanja tekočine (horioretinopatija),
- ima ali je kdaj imel **težave z jetri**,
- ima ali je kdaj imel **težave z ledvicami**,
- ima ali je kdaj imel **težave s prebavili**, kot so divertikulitis (vnetje žepkov v debelem črevesu) ali metastaze v prebavnem traktu.

Predem začne vaš otrok prejemati zdravilo Spexotras, med potekom zdravljenja in po zdravljenju bo zdravnik izvajal preglede, da bi se izognili zapletom.

### Pregled kože

Zdravljenje lahko povzroči raka kože. Te kožne spremembe običajno ostanejo omejene in se jih lahko operativno odstrani ter nadaljuje z zdravljenjem brez prekinitve. Zdravnik bo vašemu otroku verjetno pregledal kožo pred zdravljenjem in jo bo redno pregledoval v času zdravljenja.

Med zdravljenjem otroku pregledujte kožo enkrat mesečno in s tem nadaljujte še 6 mesecev po prenehanju jemanja zdravila. **Zdravnika** čimprej obvestite, če opazite kakršno koli spremembo na otrokovi koži, kot je nova bradavica, rana na koži ali rdečkasta bulica, ki krvavi ali se ne celi, ali spremembo v velikosti ali barvi materinega znamenja.

### Otroci, stari manj kot 1 leto

Uporabe zdravila Spexotras v kombinaciji z dabrafenibom v obliki disperzibilnih tablet niso preizkušali pri otrocih, ki so stari manj kot 1 leto, zato uporaba zdravila Spexotras v tej starostni skupini ni priporočena.

### Bolniki, stari več kot 18 let

O uporabi pri bolnikih, ki so stari več kot 18 let in imajo gliom, je na voljo malo podatkov, zato mora odločitev o nadaljevanju zdravljenja v odrasli dobi temeljiti na zdravnikovi presoji.

### Druga zdravila in zdravilo Spexotras

Pred začetkom zdravljenja obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki zavirajo strjevanje krvi, in vsa druga zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

### Nosečnost

- Če je vaš otrok noseč ali menite, da bi lahko bil noseč, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden začne uporabljati to zdravilo. Zdravilo Spexotras lahko škoduje nerojenemu otroku.
- Če vaš otrok med jemanjem tega zdravila zanosi, morate nemudoma obvestiti zdravnika.

### Dojenje

Ni znano, ali lahko zdravilo Spexotras prehaja v materino mleko. Če vaš otrok doji ali namerava dojiti, morate to povedati zdravniku. Vi in vaš otrok se boste skupaj z zdravnikom odločili, ali bo otrok jemal zdravilo Spexotras ali pa bo doжил.

### *Plodnost*

Zdravilo Spexotras lahko poslabša plodnost pri moških in ženskah.

*Jemanje zdravila Spexotras skupaj z dabrafenibom v obliki disperzibilnih tablet:* Dabrafenib lahko zmanjša število semenčic. Mogoče je, da se število semenčic po koncu zdravljenja z dabrafenibom ne vrne na normalno raven.

Pred začetkom zdravljenja z dabrafenibom v obliki disperzibilnih tablet se z zdravnikom posvetujte, na kakšen način bi lahko izboljšali možnost, da bi vaš otrok v prihodnje lahko imel otroke.

### *Kontracepcija*

- Če obstaja možnost, da vaš otrok zanosi, mora uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito (kontracepcijo) v času jemanja zdravila Spexotras in še najmanj 16 tednov po zaključku zdravljenja z njim.
- Med jemanjem zdravila Spexotras v kombinaciji z dabrafenibom v obliki disperzibilnih tablet se lahko zgodi, da hormonska kontracepcijska sredstva (npr. kontracepcijske tablete, injekcije ali obliži) ne delujejo enako dobro. Uporabljati je treba drug učinkovit način kontracepcije, tako da med jemanjem te kombinacije zdravil ne pride do zanositve. Za nasvet prosite zdravnika ali medicinsko sestro.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Spexotras ima lahko neželene učinke, ki lahko pri vašem otroku vplivajo na sposobnost upravljanja vozil, vožnje kolesa/skuterja, upravljanja strojev ali sodelovanja pri drugih dejavnostih, pri katerih je potrebna pozornost. Če ima vaš otrok težave z vidom, če se mu zdi, da je utrujen ali šibak ali da ima malo energije, naj se takim dejavnostim izogiba.

Opise teh učinkov najdete v 4. poglavju. Za napotke preberite vse informacije v tem navodilu.

Če ste glede česar koli negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Bolezen, simptomi in okoliščine zdravljenja pri vašem otroku lahko vplivajo tudi na njegovo sposobnost za sodelovanje pri takih dejavnostih.

### **Zdravilo Spexotras vsebuje ciklodekstrin**

To zdravilo vsebuje 100 mg ciklodekstrina v enem mililitru peroralne raztopine.

### **Zdravilo Spexotras vsebuje metilparahidroksibenzoat**

Lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

### **Zdravilo Spexotras vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 1,98 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na mililiter peroralne raztopine zdravila Spexotras. Pri priporočenem največjem odmerku trametiniba je to enako 4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

### **Zdravilo Spexotras vsebuje kalij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na največji dnevni odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

### 3. Kako dajati zdravilo Spexotras

Pri dajanju tega zdravila svojemu otroku vedno natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **Koliko zdravila je treba dati**

Zdravnik bo določil pravi odmerek zdravila Spexotras na osnovi telesne mase vašega otroka.

Zdravnik se lahko odloči, da bo vaš otrok prejemal nižji odmerek, če pride do neželenih učinkov.

#### **Kako dajati zdravilo**

Za podrobnosti glede dajanja peroralne raztopine preglejte Navodila za uporabo na koncu tega navodila. Peroralno raztopino vam bo pripravil farmacevt.

- **Zdravilo Spexotras** dajajte otroku **enkrat na dan**. Dajanje zdravila Spexotras vsak dan ob isti uri vam pomaga, da ne pozabite, kdaj morate otroku dati zdravilo. Zdravilo Spexotras lahko dajete otroku **bodisi** z jutranjim **ali** z večernim odmerkom dabrafeniba v obliki disperzibilnih tablet. Presledek med odmerkoma dabrafeniba naj bo približno 12 ur.
- Zdravilo Spexotras dajajte otroku na prazen želodec, najmanj eno uro pred obrokom ali najmanj dve uri po obroku, kar pomeni, da:
  - mora otrok po zaužitju zdravila Spexotras počakati **vsaj 1 uro**, preden užije hrano,
  - mora otrok po jedi počakati **vsaj 2 uri**, preden prejme zdravilo Spexotras,
  - po potrebi lahko otroka nahranite z dojenjem in/ali mlečno formulo, če je lačen.

#### **Če ste otroku dali večji odmerek zdravila Spexotras, kot bi smeli**

Če ste otroku dali preveč zdravila Spexotras, **se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro**. Če je mogoče, jim pokažite pakiranje zdravila Spexotras in to navodilo.

#### **Če ste otroku pozabili dati zdravilo Spexotras**

Če je zamuda z izpuščenim odmerkom krajša od 12 ur, dajte zdravilo otroku takoj, ko se spomnite.

Če je zamuda z izpuščenim odmerkom 12 ur ali več, preskočite izpuščen odmerek. Otroku dajte naslednji odmerek ob običajnem času in nato nadaljujte z dajanjem zdravila Spexotras ob običajnem času.

Otroku ne dajajte dvojnega odmerka, če ste mu pozabili dati prejšnji odmerek.

#### **Če otrok po zaužitju zdravila Spexotras bruha**

Če vaš otrok po zaužitju zdravila Spexotras bruha, mu ne dajajte naslednjega odmerka predčasno, ampak šele takrat, ko je čas zanj po razporedu.

#### **Če ste otroku prenehali dajati zdravilo Spexotras**

Zdravilo Spexotras dajajte otroku, kolikor dolgo vam svetuje zdravnik. Ne nehajte otroku dajati zdravila, dokler vam tega ne svetuje zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### **Prenehajte z dajanjem tega zdravila in poiščite nujno zdravniško pomoč, če ima vaš otrok katerega od naslednjih simptomov:**

- izkašljevanje krvi, izločanje krvi v urinu, bruhanje krvi ali izbruhana vsebina, ki je videti kot kavna usedlina, rdeče blato ali črno blato, ki je videti kot katran: to so lahko znaki krvavitve;
- zvišana telesna temperatura (38 °C ali več);
- bolečine v prsnem košu ali zasoplost, lahko s sočasno zvišano telesno temperaturo ali kašljem: to so lahko znaki pnevmonitisa ali vnetja pljuč (intersticijska bolezen pljuč);
- zamegljen vid, poslabšanje vida ali druge motnje vida: to so lahko znaki odstopa mrežnice;
- pordelo oko, bolečina v očesu, povečana občutljivost za svetlobo: to so lahko znaki uveitisa;
- nepojasnjene bolečine v mišicah, mišični krči ali šibkost mišic, temno obarvan urin: to so lahko znaki rabdomiolize;
- hude bolečine v trebuhu: to je lahko znak pankreatitisa;
- zvišana telesna temperatura, otekline bezgavke ter sočasne podplutbe ali izpuščaji: to so lahko znaki bolezni, pri kateri imunski sistem izdeluje preveč celic, ki se borijo proti okužbam, kar lahko povzroči različne simptome (to imenujemo hemofagocitna limfocitocitoza);
- rdečkaste lise na trupu v obliki krogov ali koncentričnih obročev z mehurčki v središču ali brez njih, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih in očeh: to so lahko znaki resnega kožnega izpuščaja, ki je lahko življenjsko nevaren, pred pojavom izpuščaja pa ima bolnik lahko zvišano telesno temperaturo in gripi podobne simptome (Stevens-Johnsonov sindrom), obsežen izpuščaj, zvišana telesna temperatura in povečane bezgavke (sindrom DRESS).

##### **Drugi možni neželeni učinki**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- omotica
- kašelj
- driska, občutek slabosti (navzea), bruhanje, zaprtost, bolečine v trebuhu
- težave s kožo, kot so izpuščaji, aknam podoben izpuščaj, suha ali srbeča koža, rdečina kože
- okužba nohtne posteljice
- bolečine v rokah ali nogah oziroma sklepov
- pomanjkanje energije, občutek šibkosti ali utrujenost
- povečanje telesne mase
- zvišane vrednosti jetrnih encimov v izvidih krvnih preiskav
- znižano število belih krvnih celic (nevtropenija, levkopenija)
- znižano število rdečih krvnih celic (anemija)

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužbe zgornjih dihal s simptomi, kot so vneto grlo oziroma žrelo in zamašen nos (nazofaringitis)
- pogosto uriniranje z bolečinami ali pekočim občutkom (okužba sečil)
- spremembe na koži, med drugim okužba kože (celulitis), vnetje lasnih mešičkov v koži, vnetje kože z luščenjem (generaliziran ekfoliativni dermatitis), bradavicam podobni izrastki (kožni papilomi), zadebelitev zunanje plasti kože (hiperkeratoza)
- zmanjšan apetit
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- zasoplost
- vnetje ali razjede ustne sluznice, vnetje sluznic
- vnetje podkožnega maščevja (panikulitis)
- neobičajno izpadanje ali tanjšanje las
- rdeče in boleče dlani in stopala (sindrom dlani in stopal)
- mišični spazmi (krči)
- mrazenje
- alergijska reakcija (preobčutljivost)
- dehidracija
- težave z vidom, kar vključuje zamegljen vid
- znižana frekvenca srčnega utripa (bradikardija)
- utrujenost, neprijeten občutek v prsnem košu, omotica, palpitacije (zmanjšan iztisni delež)
- otekanje tkiva (edem)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- utrujenost, mrazenje, vneto grlo ali žrelo, bolečine v sklepih ali mišicah (gripi podobna bolezen)
- nenormalne vrednosti kreatin-kinaze, encima, ki je večinoma prisoten v srcu, možganih in skeletnih mišicah
- zvišana vrednost sladkorja v krvi
- znižana vrednost natrija ali fosfatov v krvi
- znižano število trombocitov (krvnih ploščic, ki so pomembne za strjevanje krvi)

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje črevesja (kolitis)
- razpoke na koži
- nočno znojenje
- prekomerno znojenje

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov so o naslednjih neželenih učinkih poročali zaenkrat samo pri odraslih, lahko pa se pojavijo tudi pri otrocih:

- suha usta
- povečana občutljivost kože na sonce
- odpoved ledvic
- benigni kožni tumor (akrohordon)
- vnetna bolezen, ki prizadene predvsem kožo, pljuča, oči in bezgavke (sarkoidoza)
- vnetje ledvic
- predrtje (perforacija) stene želodca ali črevesa
- vnetje srčne mišice, ki lahko povzroči zasoplost, zvišano telesno temperaturo, palpitacije in bolečine v prsnem košu

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če pri otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.



## 5. Shranjevanje zdravila Spexotras

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki steklenice in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Pred rekonstitucijo: Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Po rekonstituciji: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Neporabljeno raztopino zavržite po 35 dneh po rekonstituciji.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Spexotras

- Učinkovina je trametinib. Ena steklenica vsebuje trametinibijev dimetilsulfoksid v količini, ki ustreza 4,7 mg trametiniba. En mililiter rekonstituirane raztopine vsebuje 0,05 mg trametiniba.
- Druge sestavine zdravila so: natrijev sulfobutilbetadeksat (glejte poglavje 2), sukraloza (E 955), citronska kislina monohidrat (E 330), dinatrijev fosfat (E 339) (glejte poglavje 2), kalijev sorbat (E 202) (glejte poglavje 2), metilparahidroksibenzoat (E 218) (glejte poglavje 2) in aroma jagode.

### Izgled zdravila Spexotras in vsebina pakiranja

Spexotras 0,05 mg/ml prašek za peroralno raztopino je bel ali skoraj bel prašek.

Zdravilo Spexotras je na voljo v 180-mililitrski steklenici iz stekla jantarne barve z za otroke varnim navojnim pokrovčkom, ki vsebuje 12 g praška. Ena škatla vsebuje eno steklenico, en nastavek za steklenico in eno 20-mililitrsko brizgo za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo z merilnimi oznakami po 0,5 ml.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

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

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Nemčija

**Novartis Farmacéutica S.A.**

Gran Via de les Corts Catalanes 764  
08013 Barcelona  
Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo farmacevtom:

**Navodila za rekonstitucijo (samo za farmacevte):**

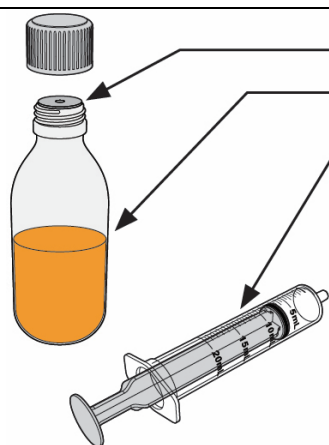
1. Umijte in obrišite si roke.
2. Preverite datum izteka roka uporabnosti na steklenici s praškom.
3. Rahlo potrkaite po steklenici, da se prašek zrahlja.
4. Snemite pokrovček in k prašku v steklenici dolijte 90 ml destilirane ali prečiščene vode.
5. Steklenico zaprite s pokrovčkom in jo večkrat obrnite. To ponavljajte do 5 minut, tako da se prašek povsem raztopi. Steklenico lahko tudi nežno stresate.
6. Nastavek za steklenico snemite s peroralne brizge. S steklenice snemite pokrovček in vstavite nastavek v vrat steklenice. Močno ga potisnite, da se povsem usede v vrat steklenice. Nastavek za steklenico mora biti povsem poravnani z vratom steklenice.
7. Na škatlo zapišite datum priprave. Raztopina je uporabna 35 dni po pripravi.
8. Prejemnika informirajte o odmerku in datumu priprave raztopine.

## NAVODILA ZA UPORABO

Zdravstveno osebje ali farmacevta prosite, da vam pokaže, kako morate pravilno uporabljati zdravilo Spexotras. Zdravilo vedno uporabljajte natančno tako, kot vam naroči zdravstveno osebje ali farmacevt.

Če imate vprašanja o tem, kako uporabljati zdravilo Spexotras, se obrnite na zdravstveno osebje ali farmacevta.

### POGLAVJE A ODMERJANJE Z BRIZGO ZA PERORALNO ODMERJANJE

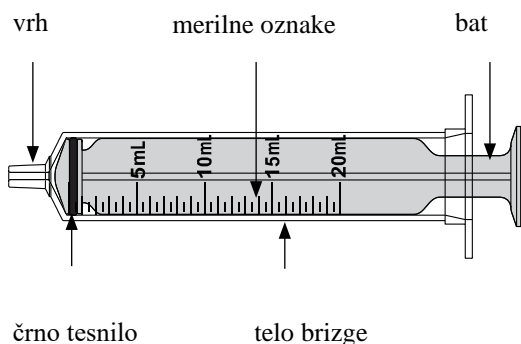


Za odmerjanje zdravila Spexotras boste potrebovali:  
nastavek za steklenico (je že vstavljen v vrat steklenice)  
raztopino v steklenici  
brizgo za peroralno odmerjanje

Če se raztopina zdravila Spexotras polije ali pride v stik s kožo ali očmi, upoštevajte informacije v poglavju "ČIŠČENJE V PRIMERU RAZLITJA".

Pred odmerjanjem zdravila Spexotras si umijte in obrišite roke.

#### Deli brizge za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo:




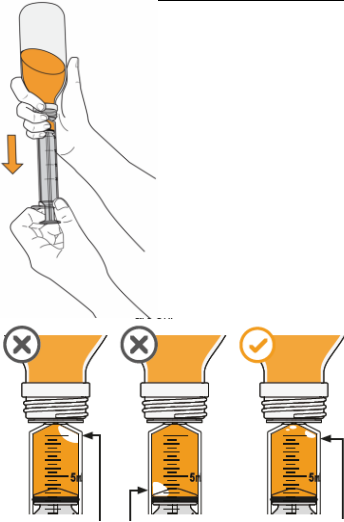
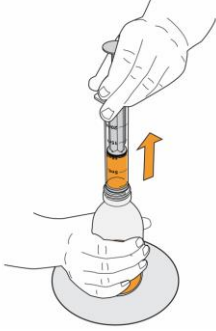
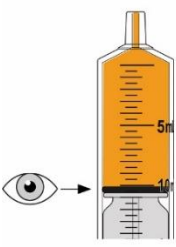

1

Preverite datum priprave raztopine na škatli.

**Ne** uporabljajte zdravila Spexotras, če je od priprave raztopine minilo več kot 35 dni.

**Opomba:** Datum izteka roka uporabnosti, ki je natisnjen na desni strani nalepke na steklenici, se **NE** nanaša na raztopino. Ta natisnjen datum izteka roka uporabnosti velja samo za prašek, preden ga farmacevt zmeša v raztopino.

<p>2</p> <p>Steklenico 30 sekund nežno sukajte, da se raztopina premeša.</p> <p>Če pride do penjenja, pustite steklenico stati, dokler pena ne izgine.</p>	
<p>3</p> <p>Za otroke varen pokrovček odstranite tako, da ga potisnete navzdol in zavrtite v nasprotni smeri urinega kazalca.</p>	
<p>4</p> <p>Preglejte, ali je nastavek za steklenico že vstavljen v vrat steklenice.</p> <p>Če ni vstavljen, se obrnite na farmacevta.</p>	
<p>5</p> <p>Bat brizge za peroralno odmerjanje potisnite čisto do konca, da iz brizge odstranite ves zrak.</p>	
<p>6</p> <p>Steklenico postavite na ravno površino in jo držite v pokončnem položaju.</p> <p>V odprtino nastavka za steklenico vstavite vrh brizge za peroralno odmerjanje.</p> <p>Poskrbite, da bo brizga za peroralno odmerjanje trdno vstavljena.</p> <p><b>POMEMBNO:</b> Med merjenjem odmerka pri 7. koraku se bat lahko sam premika zaradi zračnega tlaka, zato bat držite, da se ne bo premikal.</p>	

<p>7</p> <p>Steklenico previdno obrnite na glavo in potegnite bat, da boste nastavili želeni odmerek. Brizga naj bo z vrhom obrnjena navzgor, <b>zgornji rob</b> črnega tesnila pa naj bo poravnan z oznako za predpisani odmerek.</p> <p>Če se v brizgi pojavi velik zračni mehurček, kot je prikazano na sliki, potisnite zdravilo nazaj v steklenico in ponovno povlecite ustrezen odmerek v brizgo. To ponavljajte, dokler v brizgi ni več velikih zračnih mehurčkov. Majhni zračni mehurčki so še sprejemljivi.</p>	 <p>velik zračni mehurček      majhni zračni mehurčki</p>
<p>8</p> <p>Steklenico spet obrnite v pokončen položaj in jo postavite na ravno površino, pri tem pa bat ves čas držite v nastavljenem položaju. Potegnite brizgo za peroralno odmerjanje iz steklenice z nežnim potegom naravnost navzgor.</p>	
<p>9</p> <p>Še enkrat se prepričajte, da je <b>zgornji rob</b> črnega tesnila poravnan z oznako za predpisani odmerek. Če ni, ponovite korake od 6 do 8.</p> <p>Če boste zdravilo odmerili z brizgo za peroralno odmerjanje, nadaljujte z 10. korakom.</p> <p>Če boste zdravilo odmerili po hranilni sondi, glejte "POGLAVJE B".</p>	
<p>10</p> <p>Vstavite del brizge za peroralno odmerjanje v usta tako, da se vrh brizge dotika notranje strani lica na eni ali drugi strani.</p> <p>Počasi potiskajte bat do konca, da bolnik prejme celoten odmerek.</p> <p><b>OPOZORILO:</b> Če dajete zdravilo Spexotras neposredno v žrelo ali če prehitro pritiskate na bat, lahko pride do dušenja.</p>	

<p>11</p> <p>Prepričajte se, da v brizgi za peroralno odmerjanje ni ostalo nič zdravila Spexotras.</p> <p>Če je v brizgi za peroralno odmerjanje še kaj raztopine, jo odmerite bolniku.</p> <p><b>Opomba:</b> Če je vaš odmerek večji od prostornine brizge za peroralno odmerjanje, ponovite postopek odmerjanja, da bolnik prejme celoten odmerek.</p>	
<p>12</p> <p>Pokrovček namestite nazaj na steklenico in ga zavrtite v smeri urinega kazalca, da jo zapre.</p> <p>Poskrbite, da bo pokrovček čvrsto nameščen na steklenico.</p> <p><b>Ne</b> odstranjajte nastavka za steklenico.</p>	
<p>13</p> <p>Za navodila za čiščenje brizge za peroralno odmerjanje glejte “POGLAVJE C”, nato pa raztopino in brizgo za peroralno odmerjanje shranite v skladu z navodili v poglavju “SHRANJEVANJE”.</p>	

## **POGLAVJE B ODMERJANJE PO HRANILNI SONDII**

To poglavje pride v poštev **samo** v primeru, da nameravate odmeriti zdravilo Spexotras po hranilni sondi.

Za odmerjanje zdravila po hranilni sondi preberite naslednje informacije, nato pa začnite s 1. korakom.

- Raztopina je primerna za odmerjanje po hranilni sondi.
- Uporabite nazogastrično (NG) ali gastrično (G) hranilno sondo velikosti **najmanj 4 F** (French gauge).
- Za odmerjanje zdravila Spexotras vedno uporabite 20-mililitrsko brizgo za peroralno odmerjanje, ki je priložena pakiranju zdravila.
- Za povezavo 20-mililitrske brizge za peroralno odmerjanje s hranilno sondo boste morda potrebovali nastavek ENFIT (ni priložen pakiranju).

1

Tik pred odmerjanjem zdravila Spexotras hranilno sondo sperite po navodilih proizvajalca.

2

Izvedite korake od 1 do 9 v “POGLAVJU A” in nato nadaljujte s 3. korakom v tem poglavju.



3
20-mililitrsko brizgo za peroralno odmerjanje, ki vsebuje zdravilo Spexotras, priključite na hranilno sondo. Za povezavo brizge za peroralno odmerjanje s hranilno sondo boste morda potrebovali nastavek ENFIT.
4
Z enakomernim pritiskanjem raztopino dovajajte v hranilno sondo.
5
Prepričajte se, da v brizgi za peroralno odmerjanje ni ostalo nič zdravila Spexotras. Če je v brizgi za peroralno odmerjanje še kaj raztopine, jo odmerite bolniku.
6
Hranilno sondo ponovno sperite po navodilih proizvajalca.
7
Za čiščenje glejte "POGLAVJE C".

## **POGLAVJE C ČIŠČENJE**

Da zdravilo Spexotras ne bi prišlo v stik z drugimi kuhinjskimi pripomočki, brizgo za peroralno odmerjanje vedno čistite ločeno od drugih kuhinjskih pripomočkov.

Za čiščenje brizge za peroralno odmerjanje:

1. Kozarec napolnite s toplo vodo z detergentom.
2. Brizgo za peroralno odmerjanje položite v kozarec s toplo vodo z detergentom.
3. V brizgo za peroralno odmerjanje potegnite vodo in jo spet izpraznite, to ponovite 4 do 5-krat.
4. Bat odstranite iz telesa brizge.
5. Kozarec, bat in telo brizge sperite pod toplo vodo iz pipe.
6. Bat in telo brizge pustite na suhi podlagi, da se posušita pred naslednjo uporabo.

## **ČIŠČENJE V PRIMERU RAZLITJA**

Če vam zdravilo Spexotras pride na kožo, prizadeti predel dobro umijte z milom in vodo. Če vam zdravilo Spexotras pride v oči, jih dobro sperite z vodo.

Če polijete nekaj raztopine zdravila Spexotras, izvedite naslednje korake:

1. Nadenite si plastične rokavice.
2. Raztopino v celoti popivnjajte z vpojnim materialom, kot so papirnate brisače.
3. Ves vpojni material položite v plastično vrečko, ki jo je mogoče zatesniti.
4. Vse površine, ki so bile izpostavljene raztopini, obrišite z alkoholnim robčkom.
5. Rokavice in robček položite v isto plastično vrečko in jo neprodušno zaprite.
6. Vprašajte farmacevta, kam je treba odvreči to plastično vrečko.
7. Roke si dobro umijte z milom in vodo.

## **SHRANJEVANJE**

Raztopino zdravila Spexotras in brizgo za peroralno odmerjanje shranjujte nedosegljivo otrokom.

Raztopino shranjujte v pokončnem položaju v priloženi škatli in trdno zaprto s pokrovčkom.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. **Ne zamrzujte.**

Brizgo za peroralno odmerjanje shranjujte v priloženi škatli poleg raztopine zdravila Spexotras.