

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spexotras 0,05 mg/ml prášek pro perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje trametinib dimethylsulfoxid v množství odpovídajícím 4,7 mg trametinibu.

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 0,05 mg trametinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 100 mg sodné soli sulfobutoxybetadexu, 0,8 mg methylparabenu a 1,98 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální roztok.

Bílý nebo téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Gliom nízkého stupně

Přípravek Spexotras je indikován v kombinaci s dabrafenibem k léčbě pediatrických pacientů ve věku 1 roku a starších s gliomem nízkého stupně (LGG, low-grade gliom) s mutací V600E genu BRAF, kteří vyžadují systémovou léčbu.

Gliom vysokého stupně

Přípravek Spexotras je indikován v kombinaci s dabrafenibem k léčbě pediatrických pacientů ve věku 1 roku a starších s gliomem vysokého stupně (HGG, high-grade gliom) s mutací V600E genu BRAF, kteří podstoupili aslepoň jednu předchozí radioterapii a/nebo chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Spexotras má být zahájena a vedena kvalifikovaným lékařem se zkušenostmi s používáním protinádorové léčby.

Pacient musí mít před zahájením léčby přípravkem Spexotras potvrzenou mutaci V600E genu BRAF, vyhodnocenou zdravotnickým prostředkem pro *in vitro* diagnostiku (IVD) s označením CE v souladu s jeho určeným účelem. Není-li IVD s označením CE k dispozici, má být potvrzení BRAF V600E posouzeno alternativním validovaným testem.

Přípravek Spexotras se používá v kombinaci s dabrafenibem ve formě dispergovatelných tablet. Viz souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro dávkování dabrafenibu ve formě dispergovatelných tablet.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Spexotras podávaná jedenkrát denně se určuje podle tělesné hmotnosti (tabulka 1).

Tabulka 1 Dávkovací režim podle tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost*	Doporučená dávka	
	Objem perorálního roztoku (ml) jednou denně	Odpovídající mg trametinibu
8 kg	6 ml	0,30 mg
9 až 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12 až 13 kg	9 ml	0,45 mg
14 až 17 kg	11 ml	0,55 mg
18 až 21 kg	14 ml	0,70 mg
22 až 25 kg	17 ml	0,85 mg
26 až 29 kg	18 ml	0,90 mg
30 až 33 kg	20 ml	1 mg
34 až 37 kg	23 ml	1,15 mg
38 až 41 kg	25 ml	1,25 mg
42 až 45 kg	28 ml	1,40 mg
46 až 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥ 51 kg	40 ml	2 mg

*Zaokrouhlete tělesnou hmotnost na nejbližší kg, je-li to nutné.

Doporučená dávka pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 8 kg nebyla stanovena.

Přečtěte si v SmPC dabrafenibu ve formě dispergovatelných tablet body „Dávkování“ a „Způsob podání“, kde jsou uvedeny pokyny k dávkování pro léčbu dabrafenibem při použití v kombinaci s přípravkem Spexotras.

Délka léčby

Léčba přípravkem Spexotras má pokračovat až do progresu onemocnění nebo do rozvoje nepříjemné toxicity. U pacientů starších 18 let s gliomem jsou k dispozici pouze omezené údaje, proto by pokračování léčby do dospělosti mělo být založeno na přínosech a rizicích pro jednotlivého pacienta podle posouzení lékařem.

Vynechání nebo zpoždění dávky

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Spexotras, má být užitá pouze v případě, že do další plánované dávky zbývá více než 12 hodin. Pokud se po užití přípravku Spexotras objeví zvracení, další dávka nemá být podána a následující dávka má být užitá v příštím plánovaném čase.

Úprava dávkování

Zvládnutí nežádoucích účinků může vyžadovat snížení dávky, přerušení léčby nebo trvalé ukončení léčby (viz tabulky 2 a 3).

V případě toxicity spojené s léčbou musí být dávka trametinibu i dabrafenibu současně snížena, léčba přerušena nebo ukončena. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu z těchto dvou látek, jsou popsány níže pro uveitidu, malignitu s RAS pozitivní mutací vyskytující se v jiné lokalitě než kožní (primárně spojené s dabrafenibem), snížení ejekční frakce levé komory (LVEF), okluzi retinální žíly (RVO), odchlípení retinálního pigmentového epitelu (RPED) a intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitidu (primárně spojené s trametinibem).

Pokud jsou nežádoucími účinky kožní malignity, úprava dávky nebo přerušení léčby se nedoporučuje (další podrobnosti viz SmPC dabrafenibu ve formě dispergovatelných tablet).

Tabulka 2 Schéma úpravy dávkování založené na stupni závažnosti nežádoucích účinků (kromě pyrexie)

Stupeň (CTCAE)*	Doporučená úprava dávky trametinibu
Stupeň 1 nebo stupeň 2 (tolerovatelný)	Pokračujte v léčbě a sledujte pacienta podle klinického stavu.
Stupeň 2 (netolerovatelný) nebo stupeň 3	Přerušete léčbu, dokud toxicita neustoupí na stupeň 0 až 1, při opětovném zahájení léčby snižte dávku o jednu dávkovací hladinu. Pokyny pro dávkování jsou uvedeny v tabulce 3.
Stupeň 4	Trvale ukončete léčbu, nebo přerušete léčbu, dokud toxicita neustoupí na stupeň 0 až 1, při opětovném zahájení léčby snižte dávku o jednu dávkovací hladinu. Pokyny pro dávkování jsou uvedeny v tabulce 3.
* Intenzita klinických nežádoucích účinků stanovena na základě CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)	

Doporučená snížení dávky přibližně na 75 % doporučené dávky (první úroveň snížení dávky) a přibližně na 50 % doporučené dávky (druhá úroveň snížení dávky) jsou uvedena v tabulce 3.

Tabulka 3 Doporučené úrovně snížení dávky pro nežádoucí účinky

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka	Snížená dávka	
	ml roztoku (mg trametinibu) (jedenkrát denně)	Dávka po prvním snížení (jedenkrát denně)	Dávka po druhém snížení (jedenkrát denně)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9 až 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12 až 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14 až 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18 až 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22 až 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26 až 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30 až 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34 až 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38 až 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42 až 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46 až 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥ 51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Úprava dávky přípravku Spexotras pod 50 % doporučené dávky se nedoporučuje.			

Tam, kde jsou nežádoucí účinky u pacienta úspěšně zvládnuty, lze zvážit opětovné postupné zvyšování dávky ve stejných krocích, jako probíhalo její snižování. Dávka trametinibu nemá přesáhnout doporučenou dávku uvedenou v tabulce 1.

Úprava dávky u vybraných nežádoucích účinků

Pyrexie

Pokud je tělesná teplota pacienta $\geq 38^{\circ}\text{C}$, léčba trametinibem a dabrafenibem má být přerušena. V případě recidivy lze terapii také přerušit při prvním příznaku pyrexie. Je třeba zahájit podávání antipyretik, jako jsou ibuprofen nebo paracetamol. V případech, kdy nejsou antipyretika dostatečně účinná, je nutné zvážit podávání perorálních kortikosteroidů. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce, a pokud je to nezbytné, má být zahájena léčba v souladu s místní praxí (viz bod 4.4). Léčba má být znovu nasazena, pokud je pacient bez příznaků po dobu nejméně 24 hodin, buď (1) ve stejné dávce, nebo (2) v dávce snížené o jednu dávkovací hladinu, pokud se pyrexie opakuje a/nebo byla doprovázena dalšími závažnými příznaky, včetně dehydratace, hypotenze nebo selhání ledvin.

Výjimky ve změně dávkování (kde je snížena dávka jenom jedné ze dvou látek) u vybraných nežádoucích účinků

Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF) / dysfunkce levé komory

Léčba trametinibem má být přerušena u pacientů s > 10% asymptomatickým absolutním poklesem LVEF proti výchozímu stavu a s ejekční frakcí pod místní dolní hranicí normy (LLN, lower limit of normal) (viz bod 4.4). Úprava dávky dabrafenibu není nutná při užívání v kombinaci s trametinibem. Pokud dojde k úpravě LVEF, může být léčba trametinibem obnovena, ale dávka má být snížena o jednu dávkovací hladinu a pacient má být pečlivě monitorován (viz bod 4.4).

Léčba trametinibem má být trvale ukončena u pacientů s dysfunkcí levé komory stupně 3 nebo 4 nebo s klinicky významným snížením LVEF, které se neupraví do 4 týdnů (viz bod 4.4).

Okluze retinální žíly (RVO) a odchlípení retinálního pigmentového epitelu (RPED)

Pokud pacienti kdykoli v průběhu léčby trametinibem v kombinaci s dabrafenibem hlásí nově vzniklé poruchy zraku, jako je zhoršení centrálního vidění, rozmazané vidění nebo ztráta vidění, doporučuje se okamžité provedení oftalmologického vyšetření. U pacientů, u nichž je diagnostikována RVO, má být léčba trametinibem trvale ukončena. V případě diagnózy RPED je třeba upravit dávkování trametinibu podle tabulky 4 (viz bod 4.4). V případě potvrzení RVO nebo RPED není nutná úprava dávky dabrafenibu užívaného v kombinaci s trametinibem.

Tabulka 4 Doporučené úpravy dávkování trametinibu při RPED

RPED stupně 1	Pokračujte v léčbě a zároveň provádějte vyšetření sítnice každý měsíc až do zahojení. Pokud se RPED zhoršuje, postupujte podle pokynů uvedených níže a přerušete léčbu trametinibem až na 3 týdny.
RPED stupně 2 nebo 3	Přerušete léčbu trametinibem až na 3 týdny.
RPED stupně 2 nebo 3, které se během 3 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1	Zahajte léčbu nižší dávkou trametinibu (viz tabulka 3), nebo ukončete léčbu u pacientů s nejnižší dávkovací hladinou.
RPED stupně 2 nebo 3, které se během 3 týdnů nezlepší alespoň na stupeň 1	Trvale ukončete léčbu trametinibem.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida

Trametinib musí být vysazen u pacientů se suspektním ILD nebo pneumonitidou, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními příznaky a nálezy zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty, čekající na klinická vyšetření. U pacientů s diagnostikovaným ILD nebo pneumonitidou související s léčbou musí být léčba trametinibem trvale ukončena. V případě ILD nebo pneumonitidy není nutná úprava dávky dabrafenibu užívaného v kombinaci s trametinibem.

Uveitida

V případě výskytu uveitidy není nutná úprava dávkování, pokud je léčba uveitidy lokálně aplikovanými léky úspěšná. Pokud není lokální léčba uveitidy účinná, je nutné přerušit podávání dabrafenibu až do vymizení očního zánětu a poté se má opětovně zahájit podávání dabrafenibu dávkou sníženou o jednu dávkovací hladinu. Úprava dávky trametinibu není nutná při užívání v kombinaci s dabrafenibem (viz bod 4.4).

Malignity mimo kožní lokalizaci s mutací v RAS

U pacientů s malignitou mimo kožní lokalizaci s mutací v RAS je nutné zvážit přínosy a rizika před pokračováním léčby dabrafenibem. Úprava dávky trametinibu není nutná při užívání v kombinaci s dabrafenibem (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Dostupné údaje z klinické farmakologické studie naznačují omezený vliv středně těžké až těžké poruchy funkce jater na expozici trametinibu (viz bod 5.2). Trametinib je třeba u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater používat s opatrností.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje o trametinibu; proto nelze určit potenciální potřebu úpravy dávky (viz bod 5.2). Trametinib je třeba u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin používat s opatrností.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost léčby trametinibem v kombinaci s dabrafenibem u dětí do 1 roku nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Studie u mláďat zvířat prokázaly účinky trametinibu, které nebyly u dospělých zvířat pozorovány (viz bod 5.3). Údaje o dlouhodobější bezpečnosti u pediatrických pacientů jsou v současnosti omezené.

Způsob podání

Přípravek Spexotras je určen k perorálnímu podání.

Prášek přípravku Spexotras musí být před výdejem rekonstituován lékárníkem za vzniku perorálního roztoku. Doporučuje se, aby lékař před podáním první dávky prodiskutoval s pacientem nebo pečovatelem, jak podávat předepsanou denní dávku perorálního roztoku.

Přípravek Spexotras se má užívat nalačno, alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle (viz bod 5.2). Pokud pacient není schopen tolerovat užívání nalačno, je možné dle potřeby podat mateřské mléko a/nebo kojeneckou výživu.

Přípravek Spexotras se doporučuje užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, pomocí přiložené opakovaně použitelné perorální stříkačky. Přípravek Spexotras se má podávat jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu.

Pokud pacient není schopen polykat a má *in situ* zavedenou nasogstrickou sondu, může být perorální roztok přípravku Spexotras podán touto sondou.

Pokyny pro přípravu jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Spexotras je určen k použití v kombinaci s dabrafenibem ve formě dispergovatelných tablet, jelikož jsou k dispozici omezené údaje o použití trametinibu v monoterapii a o použití dabrafenibu v monoterapii u gliomu s pozitivní mutací V600 genu BRAF. Před zahájením léčby je nutné prostudovat SmPC dabrafenibu ve formě dispergovatelných tablet. V SmPC dabrafenibu ve formě dispergovatelných tablet jsou uvedeny další informace týkající se upozornění a opatření spojených s léčbou dabrafenibem.

Testování na přítomnost mutace V600E genu BRAF

Účinnost a bezpečnost trametinibu v kombinaci s dabrafenibem nebyla stanovena u pacientů s gliomem s negativním výsledkem testu na přítomnost mutace V600E genu BRAF.

Nové malignity

Při podávání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se mohou vyskytovat nové malignity, a to jak kožní, tak v mimokožní lokalizaci.

Kožní malignity

U dospělých pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem byly pozorovány kožní malignity, jako je kožní spinocelulární karcinom (cuSCC), včetně keratoakantomu a nového primárního melanomu (viz bod 4.8). Před zahájením léčby trametinibem a poté každý měsíc v průběhu léčby a po dobu až 6 měsíců od ukončení léčby se doporučuje provádět kožní vyšetření. Ve sledování se má pokračovat po dobu 6 měsíců po ukončení léčby trametinibem nebo do zahájení další protinádorové léčby.

Podezřelé kožní léze mají být léčeny dermatologickou excizí a nevyžadují úpravu léčby. Pacienty je třeba poučit, aby informovali svého lékaře okamžitě, pokud se u nich objeví nové kožní léze.

Malignity mimo kožní lokalizaci

U pacientů s mutacemi v RAS může dabrafenib na základě mechanismu účinku zvyšovat riziko vzniku malignit mimo kožní lokalizaci. Přečtěte si SmPC dabrafenibu ve formě dispergovatelných tablet (bod 4.4). V případě malignit s mutacemi v RAS není nutná úprava dávky trametinibu užívaného v kombinaci s dabrafenibem.

Hemoragie

U dospělých a pediatrických pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny hemoragické příhody (viz bod 4.8). U dospělých pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly závažné hemoragické příhody a fatální hemoragie. Pravděpodobnost vzniku těchto příhod u pacientů s nízkým počtem trombocytů ($< 75\,000/\text{mm}^3$) nebyla stanovena, protože tito pacienti byli z klinických studií vyloučeni. Riziko hemoragie může být zvýšené při současné antiagregační nebo antikoagulační léčbě. Pokud se hemoragie vyskytne, má být pacient léčen tak, jak je klinicky indikováno.

Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF) / dysfunkce levé komory

Snížení ejekční frakce levé komory bylo hlášeno u dospělých i pediatrických pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem (viz bod 4.8). V klinických studiích u pediatrických pacientů byl medián doby do nástupu prvního výskytu poklesu LVEF přibližně jeden měsíc. V klinických studiích u dospělých pacientů byl medián doby do výskytu dysfunkce levé komory, srdečního selhání a snížení LVEF 2 až 5 měsíců.

Trametinib má být u pacientů s poruchou funkce levé komory užíván s opatrností. Pacienti s dysfunkcí levé komory, se srdečním selháním třídy II, III nebo IV podle New York Heart Association, akutním koronárním syndromem v průběhu posledních 6 měsíců, klinicky významnými nekontrolovanými arytmiemi a nekontrolovanou hypertenzí byli vyloučeni z klinických studií a bezpečnost použití trametinibu u této populace proto není známa. LVEF má být posouzena u všech pacientů před zahájením léčby trametinibem, jeden měsíc po zahájení léčby a poté po celou dobu léčby v přibližně 3měsíčních intervalech (úprava dávkování viz bod 4.2).

U pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem se ojediněle objevila akutní, závažná dysfunkce levé komory srdeční, způsobená myokarditidou. Po ukončení léčby bylo pozorováno úplné odeznění obtíží. Při nových nebo zhoršujících se známkách nebo příznacích srdeční dysfunkce mají mít lékaři na paměti možnost myokarditidy.

Pyrexie

Horečka byla hlášena v klinických studiích u dospělých a pediatrických pacientů léčených trametinibem (viz bod 4.8). Výskyt a závažnost horečky se zvyšují v případě kombinované léčby (viz bod 4.4 SmPC dabrafenibu ve formě dispergovatelných tablet). U pacientů, kteří užívají trametinib v kombinaci s dabrafenibem, může být horečka doprovázena těžkým rigorem, dehydratací a hypotenzí, která může v některých případech vést k akutní renální insuficienci. U pediatrických pacientů, kteří dostávali trametinib v kombinaci s dabrafenibem, byl medián doby do nástupu prvního výskytu pyrexie 1,5 měsíce.

Léčba trametinibem v kombinaci s dabrafenibem má být přerušena, pokud je tělesná teplota pacienta $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (viz bod 5.1). V případě recidivy lze terapii také přerušit při prvním příznaku pyrexie. Je třeba zahájit podávání antipyretik, jako jsou ibuprofen nebo paracetamol. V případech, kdy nejsou antipyretika dostatečně účinná, je nutné zvážit podávání perorálních kortikosteroidů. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce. Pokud horečka ustoupí, lze léčbu zahájit znovu. Pokud je horečka spojena s dalšími závažnými známkami nebo příznaky, lze léčbu po poklesu horečky a na základě klinického obrazu znovu zahájit, ale s použitím nižší terapeutické dávky (viz bod 4.2).

Změny krevního tlaku

V klinických studiích byla u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem hlášena jak hypertenze, tak hypotenze (viz bod 4.8). Krevní tlak má být změřen na začátku léčby a monitorován v jejím průběhu, s případnou kontrolou hypertenze standardní terapií.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida

V klinické studii fáze III u dospělých pacientů se u 2,4 % (5/211) pacientů léčených trametinibem v monoterapii rozvinulo ILD nebo pneumonitida; všech pět pacientů muselo být hospitalizováno. Medián doby do nástupu prvního výskytu ILD nebo pneumonitidy byl 160 dní (rozmezí 60 až 172 dní). Ve dvou studiích u dospělých pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem se u 1 % pacientů objevila pneumonitida nebo ILD (viz bod 4.8).

Trametinib musí být vysazen u pacientů s podezřením na ILD nebo pneumonitidu, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními příznaky a nálezy zahrnujícímu kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty, a to až do klinického vyšetření. Léčbu trametinibem je třeba trvale ukončit u pacientů s diagnostikovaným ILD nebo pneumonitidou související s léčbou (viz bod 4.2). V léčbě dabrafenibem lze pokračovat ve stejné dávce.

Poruchy zraku

U pacientů užívajících trametinib se mohou objevit poruchy spojené s narušeným viděním, včetně RPED a RVO, v některých případech s dobou do nástupu v řádech několika měsíců. V klinických studiích u dospělých pacientů s trametinibem byly hlášeny příznaky jako rozmazané vidění, snížená zraková ostrost a další projevy spojené s viděním. V klinických studiích byly také u dospělých a pediatrických pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem hlášeny případy uveitidy a iridocyklitidy.

Trametinib se nedoporučuje podávat pacientům s RVO v anamnéze. Bezpečnost trametinibu nebyla stanovena u pacientů s predispozičními faktory pro RVO, včetně nekontrolovaného glaukomu nebo okulární hypertenze, nekontrolované hypertenze, nekontrolovaného diabetu mellitu nebo hyperviskózního nebo hyperkoagulačního syndromu v anamnéze.

Pokud pacienti kdykoli v průběhu léčby trametinibem hlásí nově vzniklé poruchy vidění, jako je zhoršení centrálního vidění, rozmazané vidění nebo ztráta zraku, doporučuje se okamžité provedení oftalmologického vyšetření. V případě diagnózy RPED je třeba upravit dávkování trametinibu podle tabulky 4 (viz bod 4.2); v případě diagnostikované uveitidy prostudujte SmPC dabrafenibu ve formě

dispergovatelných tablet (bod 4.4). U pacientů, u nichž je diagnostikována RVO, má být léčba trametinibem trvale ukončena.

Po stanovení diagnózy RPED nebo RVO není nutná žádná úprava dávky dabrafenibu při užívání v kombinaci s trametinibem. Po stanovení diagnózy uveitidy není nutná žádná úprava dávky trametinibu při užívání v kombinaci s dabrafenibem.

Vyrážka

V klinických studiích byla pozorována vyrážka u 49 % pediatrických pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem (viz bod 4.8). Většina těchto případů byla stupně závažnosti 1 nebo 2 a nevyžadovala přerušení léčby nebo snížení dávky.

Závažné kožní nežádoucí reakce

U dospělých pacientů užívajících kombinaci trametinib/dabrafenib byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti mají být před zahájením terapie poučeni o známkách a příznacích kožních reakcí a v průběhu léčby mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující vznik SCAR, je nutné léčbu ukončit.

Rhabdomyolýza

Rhabdomyolýza byla hlášena u dospělých pacientů užívajících trametinib. V některých případech byli pacienti schopni pokračovat v léčbě trametinibem. V závažnějších případech byla nutná hospitalizace, přerušení nebo úplné ukončení léčby. Známky či příznaky rhabdomyolýzy vyžadují odpovídající klinické zhodnocení a indikovanou léčbu.

Pankreatitida

Pankreatitida byla hlášena v klinických studiích u dospělých a pediatrických pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem (viz bod 4.8). Nevysvětlitelné bolesti břicha je nutné neprodleně vyšetřit, včetně stanovení hladiny sérových amyláz a lipáz. Při opětovném zahájení léčby po atace pankreatitidy je třeba pacienty pečlivě monitorovat.

Renální selhání

Renální selhání bylo hlášeno u ≤ 1 % dospělých pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem. Případy pozorované u dospělých pacientů byly obecně spojeny s horečkou a dehydratací a dobře reagovaly na přerušení léčby a obecná podpůrná opatření. U dospělých pacientů byla také hlášena granulomatózní nefritida. V průběhu léčby má být u pacientů rutinně monitorován sérový kreatinin. Při zvýšení hladiny kreatininu může být z klinického hlediska nutné léčbu přerušit. Použití trametinibu nebylo studováno u pacientů s renální insuficiencí (definovanou jako kreatinin $> 1,5 \times \text{ULN}$), proto je v těchto případech zapotřebí opatrnost (viz bod 5.2).

Účinky na játra

V klinických studiích u dospělých a pediatrických pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny nežádoucí účinky týkající se jater (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby bylo u pacientů prováděno monitorování jaterních funkcí každé čtyři týdny po dobu 6 měsíců od zahájení léčby. V monitorování jaterních funkcí je možné dále pokračovat podle klinické potřeby.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že metabolismus a vylučování žlučí jsou primárními cestami eliminace trametinibu, je třeba trametinib pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater podávat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Hluboká žilní trombóza / plicní embolie

Může se vyskytnout plicní embolie nebo hluboká žilní trombóza. Pokud se u pacientů objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trvale ukončete.

Gastrointestinální poruchy

U pediatrických pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny případy kolitidy a enterokolitidy (viz bod 4.8). U dospělých pacientů byly hlášeny kolitidy a gastrointestinální perforace, a to včetně případů s fatálními následky. Při léčbě trametinibem je zapotřebí zvýšené opatrnosti u pacientů s rizikovými faktory pro gastrointestinální perforaci, včetně divertikulitidy v anamnéze, metastáz v gastrointestinálním traktu a současného užívání léčivých přípravků se známým rizikem gastrointestinální perforace.

Sarkoidóza

U dospělých pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny případy sarkoidózy většinou postihující kůži, plíce, oči a lymfatické uzliny. Ve většině případů se v léčbě trametinibem a dabrafenibem pokračovalo. V případě diagnózy sarkoidózy je třeba zvážit příslušnou léčbu.

Ženy ve fertilním věku / fertilita u mužů

Před zahájením léčby u žen ve fertilním věku je třeba poskytnout vhodné poradenství o účinných metodách antikoncepce. Ženy ve fertilním věku musí používat účinné metody antikoncepce jak během léčby, tak po dobu 16 týdnů po poslední dávce přípravku Spexotras. Muži užívající trametinib v kombinaci s dabrafenibem musí být informováni o potenciálním riziku poruchy spermatogeneze, které může být ireverzibilní (viz bod 4.6).

Hemofagocytyjící lymfohistiocytóza

Po uvedení přípravku na trh byla u dospělých pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem pozorována hemofagocytyjící lymfohistiocytóza (HLH). Při podávání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Pokud se HLH potvrdí, musí být podávání trametinibu a dabrafenibu přerušeno a zahájena léčba HLH.

Syndrom nádorového rozpadu

Výskyt TLS, který může být fatální, byl spojen s užíváním trametinibu v kombinaci s dabrafenibem (viz bod 4.8). Mezi rizikové faktory TLS patří vysoká nádorová zátěž, preexistující chronická renální insuficience, oligurie, dehydratace, hypotenze a kyselá moč. Pacienti s rizikovými faktory TLS mají být pečlivě sledováni a je třeba u nich zvážit profylaktickou hydrataci. TLS má být léčen okamžitě, jak je klinicky indikováno.

Pomocné látky

Sodná sůl sulfobutoxybetadexu

Přípravek Spexotras perorální roztok obsahuje cyklodextrin sodnou sůl sulfobutoxybetadexu (100 mg/ml). Cyklodextriny (CD) jsou pomocné látky, které mohou mít vliv na vlastnosti léčivé látky

nebo jiných léčivých přípravků. V preklinických studiích na zvířatech, kterým byly CD podány intravenózně, byla pozorována renální toxicita a ototoxicita. Bezpečnostní aspekty CD byly zváženy v průběhu vývoje léčivého přípravku a během posouzení jeho bezpečnosti. Existují omezené bezpečnostní údaje o účincích CD u dětí do 2 let.

Methylparaben

Tento léčivý přípravek obsahuje methylparaben, který může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,98 mg sodíku v jednom ml perorálního roztoku přípravku Spexotras, což odpovídá 4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku, při maximální denní dávce 2 mg (40 ml) trametinibu.

Draslík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v maximální denní dávce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Účinky jiných léčivých přípravků na trametinib

Vzhledem k tomu, že trametinib je metabolizován především deacetylací za pomoci hydrolytických enzymů (např. karboxylesterázy), je nepravděpodobné, že by jeho farmakokinetika byla ovlivněna jinými látkami přes metabolické interakce (viz bod 5.2). Lékové interakce prostřednictvím těchto hydrolytických enzymů nelze vyloučit a mohou mít vliv na expozici trametinibu.

Trametinib je *in vitro* substrátem efluxního transportéru P-gp. Protože nelze vyloučit, že silná inhibice jaterního P-gp může vést ke zvýšení hladin trametinibu, doporučuje se obezřetnost při současném podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory P-gp (např. verapamil, cyklosporin, ritonavir, chinidin, itraconazol).

Účinky trametinibu na jiné léčivé přípravky

Jak vyplývá z *in vitro* a *in vivo* údajů, není pravděpodobné, že by trametinib významně ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků prostřednictvím interakce s CYP enzymy nebo transportéry (viz bod 5.2). Trametinib může způsobit přechodnou inhibici BCRP substrátů (např. pitavastatinu) ve střevě, která může být minimalizována odděleným podáním (s minimálně 2hodinovým odstupem) těchto léků a trametinibu.

Na základě klinických údajů se neočekává ztráta účinnosti hormonální antikoncepce při současném podávání s trametinibem v monoterapii (viz bod 5.2). Užívání s dabrafenibem však může snížit účinnost hormonální antikoncepce.

Účinky pomocné látky sodné soli sulfobutoxybetadexu na jiné perorální léčivé přípravky s nízkou biologickou dostupností a úzkým terapeutickým indexem

Perorální roztok trametinibu obsahuje 100 mg/ml sodné soli sulfobutoxybetadexu, čímž může mít potenciál ovlivnit rozpustnost a biologickou dostupnost jiných perorálních léčivých přípravků. Opatrnosti je třeba při podávání perorálního roztoku trametinibu s perorálními léčivými přípravky, které mají nízkou biologickou dostupnost a úzký terapeutický index (např. imipramin, desipramin).

Viz také pokyny pro interakce léčivých přípravků s dabrafenibem uvedené v bodech 4.4 a 4.5 SmPC dabrafenibu ve formě dispergovatelných tablet.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby trametinibem a ještě po dobu 16 týdnů od ukončení léčby.

Užívání spolu s dabrafenibem může snižovat účinnost perorální nebo jiné systémové hormonální antikoncepce, a proto je třeba během kombinované léčby trametinibem/dabrafenibem používat účinnou alternativní metodu antikoncepce, jako je bariérová metoda. Další informace jsou uvedeny v SmPC dabrafenibu ve formě dispergovatelných tablet.

Těhotenství

Údaje o používání trametinibu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Trametinib se nesmí podávat těhotným ženám, pokud prospěch pro matku nepřeváží možné riziko pro plod. Pokud pacientka užívá trametinib během těhotenství nebo pokud otěhotní v průběhu léčby trametinibem, musí být informována o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se trametinib vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Trametinib nemá být podáván kojícím matkám. Rozhodnutí, zda kojení přerušit, nebo zda přerušit léčbu trametinibem, je třeba učinit s přihlédnutím k prospěchu kojení pro dítě a prospěchu z léčby pro ženu.

Fertilita

Údaje týkající se člověka pro užívání trametinibu nejsou k dispozici. Studie fertility na zvířatech nebyly provedeny, ale byly pozorovány účinky na samičí pohlavní orgány (viz bod 5.3). Trametinib může narušit fertilitu u člověka.

Muži užívající trametinib v kombinaci s dabrafenibem

Účinky na spermatogenezi byly pozorovány u zvířat, kterým byl podáván dabrafenib. Pacienti (muži) užívající trametinib v kombinaci s dabrafenibem musí být informováni o možném riziku poškození spermatogeneze, které může být ireverzibilní. Další informace jsou uvedeny v SmPC dabrafenibu ve formě dispergovatelných tablet.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Trametinib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při zvažování, zda je pacient schopný provádět činnosti, které vyžadují úsudek a motorické nebo kognitivní schopnosti, je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků trametinibu. Pacienti mají být poučeni o možné únavě, závratí a potížích se zrakem, které mohou tyto činnosti ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích u pediatrických pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem byly nejčastější nežádoucí účinky (hlášené s frekvencí ≥ 20 %): pyrexie (70 %), vyrážka (49 %), bolest hlavy (47 %), zvracení (40 %), únava (36 %), suchá kůže (35 %), průjem (34 %), hemoragie (34 %), nauzea (29 %), akneiformní dermatitida (29 %), bolest břicha (28 %), neutropenie (26 %), kašel (24 %) a zvýšení hladin aminotransferáz (22 %). Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky (stupeň 3/4) byly: neutropenie (15 %), pyrexie (11 %), zvýšení hladin aminotransferáz (6 %) a zvýšení

tělesné hmotnosti (5 %). Dlouhodobé údaje o růstu a zrání skeletu u pediatrických pacientů jsou v současné době omezené (viz bod 5.3).

Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů byl do značné míry v souladu s bezpečnostním profilem dříve stanoveným u dospělých pacientů. Následující další nežádoucí účinky byly dosud hlášeny pouze u dospělých pacientů léčených tabletami trametinibu a tobolkami dabrafenibu: kožní spinocelulární karcinom, seboroická keratóza, periferní neuropatie (včetně senzorické a motorické neuropatie), lymfedém, sucho v ústech, aktinická keratóza, renální selhání (časté), melanom, akrochordon, sarkoidóza, chorioretinopatie, pneumonitida, akutní renální selhání, nefritida, srdeční selhání, dysfunkce levé komory, intersticiální plicní onemocnění, rhabdomyolýza (méně časté), gastrointestinální perforace, hemofagocytující lymfohistiocytóza (vzácné), syndrom nádorového rozpadu, myokarditida, Stevensův-Johnsonův syndrom, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (frekvence není známo).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost trametinibu v kombinaci s dabrafenibem byla hodnocena na souhrnném souboru bezpečnosti 171 pediatrických pacientů ve dvou studiích u pacientů s pokročilými solidními nádory s pozitivní mutací BRAF V600. Čtyři (2,3 %) pacienti byli ve věku 1 až < 2 roky, 39 (22,8 %) pacientů bylo ve věku 2 až < 6 let, 54 (31,6 %) pacientů bylo ve věku 6 až < 12 let a 74 (43,3 %) pacientům bylo při zařazení 12 až < 18 let. Průměrná délka léčby byla 2,3 roku.

Nežádoucí účinky (tabulka 5) jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů MedDRA seřazené podle frekvence s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až < 1/10), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1\,000), velmi vzácné (< 1/10\,000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5 Nežádoucí účinky při podávání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem

Infekce a infestace	
Velmi časté	Paronychium, nazofaryngitida* ¹
Časté	Infekce močových cest, flegmóna
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Velmi časté	Kožní papilom
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Neutropenie* ² , anemie, leukopenie*
Časté	Trombocytopenie*
Poruchy imunitního systému	
Časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Dehydratace, snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy, závrat* ³
Poruchy oka	
Časté	Rozmazané vidění, porucha vidění, uveitida* ⁴
Méně časté	Odchlípení sítnice, periorbitální edém
Srdeční poruchy	
Časté	Snížená ejekční frakce, bradykardie*
Méně časté	Atrioventrikulární blokáda ⁵
Cévní poruchy	
Velmi časté	Hemoragie* ⁶
Časté	Hypertenze, hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	Kašel*
Časté	Dyspnoe

Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Abdominální bolest*, zácpa, průjem, nauzea, zvracení
Časté	Pankreatitida, stomatitida
Méně časté	Kolitida*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Akneiformní dermatitida* ⁷ , suchá kůže* ⁸ , pruritus, vyrážka* ⁹ , erytém
Časté	Generalizovaná exfoliativní dermatitida* ¹⁰ , alopecie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, folikulitida, kožní léze, panikulitida, hyperkeratóza, fotosenzitivita* ¹¹
Méně časté	Akutní febrilní neutrofilní dermatóza, kožní fisury, noční pocení, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	Artralgie, bolest v končetině
Časté	Myalgie*, svalové spasmy* ¹²
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Pyrexie*, únava* ¹³ , zvýšení tělesné hmotnosti
Časté	Zánět sliznice, edém obličeje*, zimnice, periferní edém, onemocnění podobné chřipce
Vyšetření	
Velmi časté	Zvýšení hladin aminotransferáz* ¹⁴
Časté	Hyponatremie, hypofosfatemie, hyperglykemie, zvýšená hladina alkalické fosfatázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi
*Označuje seskupený termín dvou nebo více MedDRA preferovaných termínů, které byly považovány za klinicky podobné. 1 nazofaryngitida zahrnuje faryngitidu 2 neutropenie zahrnuje snížený počet neutrofilů a febrilní neutropenii 3 závrať zahrnuje vertigo 4 uveitida zahrnuje iridocyklitidu 5 atrioventrikulární blokáda zahrnuje atrioventrikulární blokádu prvního stupně 6 hemoragie zahrnuje epistaxi, hematurii, kontuzi, hematom, zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru, krvácení z konečníku, krvácení v místě katétru, cerebrální krvácení, ekchymózu, extradurální hematom, gastrointestinální krvácení, hematochezii, petechie, postprocedurální krvácení, rektální krvácení, snížený počet erytrocytů, krvácení v horní části gastrointestinálního traktu, děložní krvácení, silné menstruační krvácení a purpuru 7 akneiformní dermatitida zahrnuje akné a pustulózní akné 8 suchá kůže zahrnuje xerózu a xerodermii 9 vyrážka zahrnuje makulopapulózní vyrážku, pustulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, papulózní vyrážku, makulózní vyrážku 10 generalizovaná exfoliativní dermatitida zahrnuje exfoliaci kůže a exfoliativní dermatitidu 11 fotosenzitivita zahrnuje fotosenzitivní reakci a spálení od slunce 12 svalové spasmy zahrnují muskuloskeletální ztuhlost 13 únava zahrnuje malátnost a astenii 14 zvýšení hladin aminotransferáz zahrnuje zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST), zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a hyperaminotransferázemii	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení tělesné hmotnosti

Nárůst tělesné hmotnosti byl hlášen pouze u pediatrické populace. Bylo to hlášeno jako nežádoucí účinek u 16 % pediatrických pacientů včetně případů stupně 3 u 5 % pacientů, s frekvencí ukončení léčby u 0,6 % pacientů. Medián doby do nástupu prvního výskytu hlášeného zvýšení tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem byl 3,5 měsíce. Zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 2 BMI (body mass index) v rámci percentilu dané věkové kategorie bylo pozorováno u 36 % pacientů.

Hemoragie

Hemoragické příhody byly pozorovány u 34 % pediatrických pacientů, přičemž příhody stupně 3 se vyskytly u 1,2 % pacientů. Nejčastější hemoragická příhoda (epistaxe) byla hlášena u 18 % pediatrických pacientů. Medián doby do nástupu prvního výskytu hemoragických příhod u pediatrických pacientů byl 2,6 měsíce. U dospělých pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně těžkých hemoragických příhod a fatálních hemoragií.

Riziko hemoragie může být zvýšené při současném podávání antiagregační nebo antikoagulační léčby. Pokud dojde ke krvácení, pacienti mají být léčeni podle klinické indikace (viz bod 4.4).

Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF) / dysfunkce levé komory

Snížení LVEF bylo hlášeno u 5,3 % pediatrických pacientů, přičemž příhody stupně 3 se vyskytly u < 1 % pacientů. Medián doby do nástupu prvního výskytu snížení LVEF byl přibližně jeden měsíc. V klinických studiích u dospělých pacientů byl medián doby do nástupu prvního výskytu dysfunkce levé komory, srdečního selhání a snížení LVEF 2 až 5 měsíců.

Pacienti s LVEF nižším, než je institucionální dolní limit normálních hodnot, nebyli do klinických studií s trametinibem zařazeni. U pacientů se stavy, které mohou ovlivnit funkci levé komory, má být trametinib v kombinaci s dabrafenibem používán s opatrností (viz body 4.2 a 4.4).

Pyrexie

Horečka byla hlášena v klinických studiích s trametinibem v monoterapii i v kombinaci s dabrafenibem; výskyt a závažnost horečky se však při kombinované léčbě zvyšuje (viz bod 4.4). Pyrexie byla hlášena u 70 % pediatrických pacientů, přičemž příhody stupně 3 se vyskytly u 11 % pacientů. Další informace jsou uvedeny v SmPC dabrafenibu ve formě dispergovatelných tablet.

Účinky na játra

V klinických studiích u dospělých a pediatrických pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny jaterní nežádoucí účinky. U pediatrické populace pro analýzu bezpečnosti bylo velmi časté zvýšení hladin ALT a AST, které bylo hlášeno u 13 %, resp. 16 % pacientů (viz bod 4.4). Nežádoucí účinky na játra - zvýšené ALT a AST, byly nejčastějšími příhodami u dospělých pacientů, většina těchto příhod byla stupně závažnosti 1 nebo 2. Při monoterapii trametinibem se více než 90 % těchto jaterních příhod objevilo během prvních 6 měsíců léčby. Nežádoucí účinky na játra byly zjištěny v klinických studiích, ve kterých byli pacienti monitorováni každé čtyři týdny. Doporučuje se, aby bylo u pacientů léčených trametinibem prováděno monitorování jaterních funkcí každé čtyři týdny po dobu 6 měsíců. V monitorování jaterních funkcí je možno dále pokračovat podle klinické potřeby (viz bod 4.4).

Změny krevního tlaku

Hypertenze byla hlášena u 2,3 % pediatrických pacientů, přičemž příhody stupně 3 se vyskytly u 1,2 % pacientů. Medián doby do nástupu prvního výskytu hypertenze u pediatrických pacientů byl 5,4 měsíce.

Hypotenze byla hlášena u 4,1 % pediatrických pacientů, přičemž příhody stupně ≥ 3 se vyskytly u 2,3 % pacientů. Medián doby do nástupu prvního výskytu hypotenze u pediatrických pacientů byl 2,2 měsíce.

Krevní tlak má být měřen před zahájením léčby a monitorován v jejím průběhu, hypertenze má být léčena odpovídající standardní terapií (viz bod 4.4).

Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida

U pacientů léčených trametinibem se může objevit ILD nebo pneumonitida. Léčbu trametinibem je třeba přerušit u pacientů se suspektním ILD nebo pneumonitidou, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními příznaky a nálezy, zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty, a to až do klinického vyšetření. Léčbu trametinibem je třeba trvale ukončit u pacientů s diagnostikovaným ILD nebo pneumonitidou souvisejícím s léčbou (viz body 4.2 a 4.4).

Poruchy zraku

U pediatrických pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny oftalmologické reakce včetně uveitidy u 3,5 % a iridocyklitidy u 1,8 % pacientů. Uveitida 3. stupně se vyskytla u 1,8 % pediatrických pacientů. Odchlípení pigmentového epitelu sítnice (RPED) se vyskytlo u < 1 % pediatrických pacientů. U dospělých pacientů užívajících trametinib byly také pozorovány potíže spojené s poruchou zraku, včetně RPED a RVO. V klinických studiích s trametinibem u dospělých pacientů byly hlášeny příznaky jako rozmazané vidění, snížená zraková ostrost a další poruchy vidění (viz body 4.2 a 4.4).

Vyrážka

Vyrážka byla pozorována u přibližně 49 % pediatrických pacientů léčených kombinací trametinibu a dabrafenibu ve studiích u integrované populace pro analýzu bezpečnosti. Většina těchto případů byla stupně závažnosti 1 nebo 2 a nevyžadovala přerušení léčby nebo snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Rhabdomyolýza

U dospělých pacientů užívajících trametinib byla hlášena rhabdomyolýza. Znamky a příznaky rhabdomyolýzy vyžadují odpovídající klinické vyšetření a indikovanou léčbu (viz bod 4.4).

Pankreatitida

Pankreatitida byla hlášena u 1,2 % pediatrických pacientů s < 1 % pacientů se závažností stupně 3. Nevysvětlitelná bolest břicha musí být neprodleně vyšetřena, včetně stanovení hladiny sérové amylázy a lipázy. Při opětovném zahajování léčby po prodělané epizodě pankreatitidy mají být pacienti pečlivě monitorováni (viz bod 4.4).

Renální selhání

U pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno renální selhání. Renální selhání způsobené s pyrexii související prerenální azotemií nebo granulomatózní nefritidou bylo u dospělých pacientů méně časté; trametinib však nebyl hodnocen u pacientů s renální insuficiencí (definovanou jako kreatinin > 1,5x ULN). V těchto případech je třeba při léčbě postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U pediatrických pacientů, kteří dostávali trametinib v kombinaci s dabrafenibem, nebyly v klinických studiích hlášeny žádné akutní symptomy předávkování. Opakované předávkování trametinibem může vést ke zvýšenému výskytu vyrážky, snížení LVEF nebo abnormalitám sítnice. Při předávkování není k dispozici žádná specifická léčba. V případě předávkování je třeba zahájit podpůrnou léčbu a odpovídající monitoraci pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, inhibitory mitogenem aktivované proteinkinázy (MEK), ATC kód: L01EE01

Mechanismus účinku

Trametinib je reverzibilní, vysoce selektivní, alosterický inhibitor aktivace mitogenem aktivované, mimobuněčným signálem regulované kinázy 1 (MEK1) a MEK2 a kinázové aktivity. Proteiny MEK jsou součástí kaskády kináz regulovaných mimobuněčným signálem (ERK). U lidských nádorů je tato kaskáda často aktivována zmutovanými formami BRAF, které aktivují MEK. Trametinib inhibuje aktivaci MEK vyvolanou BRAF a inhibuje aktivitu MEK kinázy.

Kombinace s dabrafenibem

Dabrafenib je inhibitor RAF kináz. Onkogenní mutace v genu BRAF vedou ke konstitutivní aktivaci RAS/RAF/MEK/ERK dráhy.

Trametinib a dabrafenib tedy inhibují dvě různé kinázy této dráhy, MEK a RAF, a kombinace těchto inhibitorů tudíž poskytuje současnou inhibici dráhy. Kombinace trametinibu s dabrafenibem prokázala *in vitro* protinádorovou aktivitu v nádorových buněčných liniích pozitivních na mutaci V600 v genu BRAF a *in vivo* oddaluje vznik rezistence u xenograftů pozitivních na mutaci V600 v genu BRAF.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pediatrická populace

Klinická účinnost a bezpečnost kombinované léčby dabrafenibem a trametinibem u pediatrických pacientů ve věku od 1 do < 18 let s gliomem s pozitivní mutací BRAF V600 byly hodnoceny v multicentrické, otevřené klinické studii fáze II (EudraCT 2015-004015-20). Pacienti s gliomem nízkého stupně (WHO 2016 stupeň 1 a 2), kteří vyžadovali první systémovou léčbu, byli randomizováni v poměru 2:1 na dabrafenib plus trametinib nebo karboplatinu plus vinkristin, a pacienti s relabujícím nebo refrakterním gliomem vysokého stupně (WHO 2016 stupeň 3 a 4) byli zařazeni do jednoramenné kohorty dabrafenib plus trametinib.

Stav mutace BRAF byl u nádorové tkáně identifikován prospektivně pomocí lokálního testu nebo centrální laboratoří za použití bioMérieux ThxID-BRAF kitu, pokud místní test nebyl k dispozici. Kromě toho bylo provedeno retrospektivní testování dostupných vzorků nádorů centrální laboratoří k potvrzení mutace BRAF V600E.

Dávkování dabrafenibu a trametinibu bylo v klinické studii závislé na věku a tělesné hmotnosti, přičemž dabrafenib byl podáván perorálně v dávce 2,625 mg/kg dvakrát denně u pacientů ve věku < 12 let a v dávce 2,25 mg/kg dvakrát denně u pacientů ve věku 12 let a starší; trametinib byl podáván perorálně v dávce 0,032 mg/kg jednou denně u pacientů ve věku < 6 let a v dávce 0,025 mg/kg jednou denně u pacientů ve věku 6 let a starší. Dávky dabrafenibu byly omezeny na 150 mg dvakrát denně a dávky trametinibu na 2 mg jednou denně. Karboplatina a vinkristin byly dávkovány na základě věku a plochy povrchu těla v dávkách 175 mg/m² a 1,5 mg/m², podávaných v týdenních infuzích. Karboplatina a vinkristin byly podávány v jednom 10týdenním indukčním cyklu, po kterém následovalo osm 6týdenních cyklů udržovací terapie.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou kohortách byla celková míra odpovědi (ORR, součet potvrzených úplných/CR a částečných/PR odpovědí) dle nezávislého hodnocení založeného na kritériích RANO (2017) pro kohortu LGG a kritériích RANO (2010) pro kohortu HGG. Primární analýza byla provedena, jakmile všichni pacienti v obou kohortách dokončili nejméně 32 týdnů léčby. Závěrečná analýza byla provedena 2 roky po ukončení zařazení pacientů do obou kohort.

Pediatrický gliom nízkého stupně s pozitivní mutací BRAF (WHO stupeň 1 a 2)

V kohortě s gliomem nízkého stupně bylo 110 pacientů randomizováno do skupin dabrafenib plus trametinib (n=73) nebo karboplatina plus vinkristin (n=37). Medián věku byl 9,5 roku, přičemž 34 pacientů (30,9 %) bylo ve věku 12 měsíců až < 6 let, 36 pacientů (32,7 %) bylo ve věku 6 až < 12 let a 40 pacientů (36,4 %) bylo ve věku 12 až < 18 let; 60 % byly dívky. Většina pacientů (80 %) měla při počáteční diagnóze gliom 1. stupně. Nejčastějšími patologiemi byly pilocytární astrocytom (30,9 %), gangliogliom (27,3 %) a jinak nespecifikované LGG (18,2 %). Metastatická ložiska byla

přítomna u 9 pacientů (8,2 %). Předchozí operace byla hlášena u 91 pacientů (82,7 %), z těchto pacientů byla u 28 z nich (25,5 %) jako poslední operace provedena resekce. Systémové použití kortikosteroidů bylo hlášeno u 44 pacientů (41,5 %).

V době primární analýzy ukázala ORR v rameni dabrafenib plus trametinib statisticky významné zlepšení oproti rameni karboplatina plus vinkristin. Následné hierarchické testování také prokázalo statisticky významné zlepšení v přežití bez progresu (PFS) oproti chemoterapii (tabulka 6).

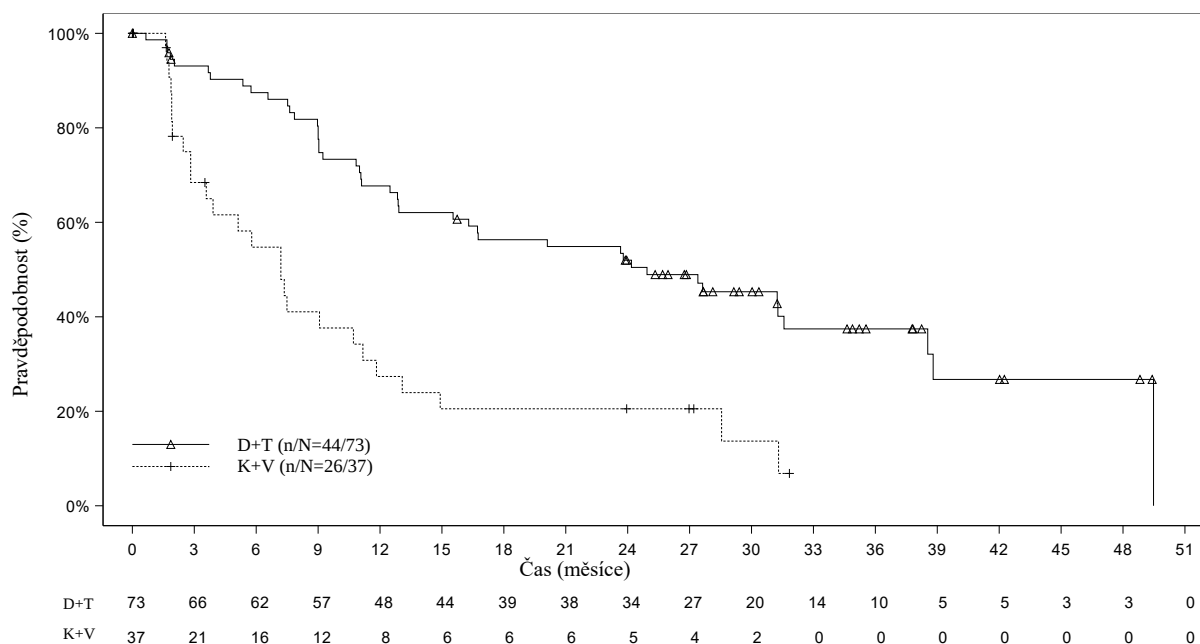
V době primární analýzy provedené poté, co všichni pacienti dokončili alespoň 32 týdnů léčby nebo ji dříve ukončili, byly údaje o celkovém přežití (OS) stále nezralé (jedno úmrtí bylo hlášeno v rameni karboplatina plus vinkristin (K+V)).

Tabulka 6 Odpověď a přežití bez progresu na základě nezávislého přehledu v pivotní studii G2201 (kohorta LGG, primární analýza)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) n=73	Karboplatina + Vinkristin (K+V) n=37
Nejllepší celková odpověď		
Úplná odpověď (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Částečná odpověď (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabilní onemocnění (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progresivní onemocnění (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Není známo, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Celková míra odpovědi		
ORR (CR+PR), (95% CI)	46,6% (34,8 – 58,6%)	10,8% (3,0 – 25,4%)
Poměr šancí ² , p-hodnota	7,19 (2,3 – 22,4), p<0,001	
Rozdíl v riziku	35,8% (20,6 – 51,0)	
Přežití bez progresu (PFS)		
Medián (měsíce), (95% CI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 - 11,8)
Poměr rizik (95% CI), p-hodnota	0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001	
NE=nelze odhadnout		
¹ 4 pacienti randomizováni do K+V skončili před zahájením léčby.		
² Poměr šancí (D+T vs K+V) a 95% CI jsou z logistické regrese s léčbou jediným kovariátem, tj. je to pravděpodobnost pozorování odpovědi v rameni D+T ve srovnání s pravděpodobností pozorování odpovědi v rameni K+V. Poměr šancí > 1 zvýhodňuje D+T.		

V době závěrečné analýzy (medián doby následného sledování: 39,0 měsíců) byla ORR na základě nezávislého přehledu 54,8 % v rameni D+T a 16,2 % v rameni K+V s poměrem šancí 6,26. Analýza také potvrdila zlepšení PFS v průběhu chemoterapie na základě nezávislého přehledu s odhadovaným snížením rizika progresu/úmrtí o 64 % (poměr rizik 0,36). Medián PFS byl 24,9 měsíce v rameni D+T a 7,2 měsíce v rameni K+V. V době závěrečné analýzy nebyla ani v jednom rameni hlášena žádná další úmrtí.

Obrázek 1 Kaplanovy-Meierovy křivky pro přežití bez progresce v pilotní studii G2201 (kohorta LGG, závěrečná analýza)



Pediatrický gliom vysokého stupně s pozitivní mutací BRAF (WHO stupeň 3 a 4)

Do jednoramenné kohorty s gliomem vysokého stupně bylo zařazeno 41 pacientů s relabujícím nebo refrakterním HGG, kteří byli léčeni kombinací dabrafenib plus trametinib. Medián věku byl 13,0 let, přičemž 5 pacientů (12,2 %) bylo ve věku 12 měsíců až < 6 let, 10 pacientů (24,4 %) bylo ve věku 6 až < 12 let a 26 pacientů (63,4 %) bylo ve věku 12 až < 18 let; 56 % byly dívky. Histologický stupeň při počáteční diagnóze byl 4. stupeň u 20 pacientů (48,8 %), 3. stupeň u 13 pacientů (31,7 %), 2. stupeň u 4 pacientů (9,8 %), 1. stupeň u 3 pacientů (7,3 %) a chyběl u 1 pacienta (2,4 %). Nejčastějšími patologiemi byly multifonní glioblastom (31,7 %), anaplastický pleomorfni xantoastrocytom (14,6 %), jinak nespecifikované HGG (9,8 %) a pleomorfni xantoastrocytom (9,8 %). Předchozí operace byla hlášena u 40 pacientů (97,6 %), z těchto pacientů byla u 24 z nich (58,5 %) jako poslední operace provedena resekce. Předchozí protinádorová chemoterapie byla hlášena u 33 pacientů (80,5 %). Předchozí radioterapie byla hlášena u 37 pacientů (90,2 %). Systémové použití kortikosteroidů v rámci léčby během studie bylo hlášeno u 24 pacientů (58,5 %).

V době závěrečné analýzy (medián doby následného sledování: 45,2 měsíce) byla ORR na základě nezávislého přehledu 56,1 % (23/41), (95% CI: 39,7; 71,5): CR u 14 pacientů (34,1 %) a PR u 9 pacientů (22,0 %). Medián trvání odpovědi (DoR) byl 27,4 měsíce (95% CI: 9,2; NE).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti trametinibu byly většinou stanoveny u dospělých pacientů za použití pevné lékové formy (tablety). Farmakokinetika trametinibu po jednorázovém nebo opakovaném podání dávky upravené podle tělesné hmotnosti byla také hodnocena u 244 pediatrických pacientů. Farmakokinetické vlastnosti (rychlost absorpce a clearance) trametinibu u pediatrických pacientů byly srovnatelné s těmi u dospělých pacientů. Bylo zjištěno, že tělesná hmotnost ovlivňuje clearance trametinibu po perorálním podání, zatímco věk nikoli. Farmakokinetické expozice trametinibu v doporučené dávce upravené podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů byly v rozmezí hodnot pozorovaných u dospělých.

Absorpce

Perorální roztok trametinibu se rychle absorboval s mediánem doby dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) 1 hodinu po podání dávky. Průměrná absolutní perorální biologická dostupnost tablet trametinibu byla 72 %. Ve studii relativní biologické dostupnosti porovnávací lékovou formu

perorální roztok a lékovou formu tablety po podání jedné dávky nalačno dospělým pacientům vedlo podávání lékové formy perorální roztok k 12%, 10% a 71% vyšší AUC_(0-inf), AUC_(0-last) a C_{max}, v uvedeném pořadí, ve srovnání s formou tablet.

Expozice trametinibu se zvýšila úměrně dávce mezi 0,125 mg a 4 mg po opakovaném podání jednou denně.

V pivotalní pediatrické studii byl geometrický průměr (%CV) C_{max} a AUC_{tau} v ustáleném stavu 22,7 ng/ml (41,1 %) a 339 ng*hr/ml (22,2 %) v kohortě LGG a 21,3 ng/ml (36,3 %) a 307 ng*hr/ml (22,8 %) v kohortě HGG.

Trametinib se akumuluje při opakovaném denním podávání. Průměrný poměr akumulace 6,0 byl pozorován pro tabletovou formu při dávce 2 mg jednou denně. Ustáleného stavu bylo dosaženo do 15. dne.

Vliv potravy

Vliv jídla na farmakokinetiku rekonstituovaného perorálního roztoku nebyl zkoumán. Podání jedné dávky trametinibu (ve formě tablet) s jídlem s vysokým obsahem tuku, vysokokalorickým jídlem vedlo k 70% snížení C_{max} a 10% snížení AUC ve srovnání se stavu nalačno.

Distribuce

Trametinib se z 97,4 % váže na lidské plazmatické proteiny. Trametinib má distribuční objem přibližně 1 200 l stanovený po intravenózním podání mikrodávky 5 µg.

Biotransformace

In vitro a *in vivo* studie prokázaly, že hlavní cestou metabolizace trametinibu je deacetylace, a to buď samotná nebo v kombinaci s monooxygenací. Deacetylovaný metabolit byl dále metabolizován glukuronidací. Oxidace prostřednictvím CYP3A4 je považována za minoritní metabolickou dráhu. Deacetylace je zprostředkována karboxylesterázami 1b, 1c a 2 s možnou účastí jiných hydrolytických enzymů.

Po jednorázovém i opakovaném podání dávek trametinibu je nemetabolizovaný trametinib hlavní cirkulující složkou v plazmě.

Eliminace

Průměrný terminální poločas po podání jednorázové dávky je 127 hodin (5,3 dne). Zdanlivá clearance trametinibu u pediatrických pacientů (medián tělesné hmotnosti: 32,85 kg) byla 3,44 l/h (CV 20 %).

Celková získaná dávka byla po 10denní době odběru po podání jednorázové perorální dávky radioaktivně značeného trametinibu ve formě roztoku nízká (< 50 %) z důvodu dlouhého eliminačního poločasu. Materiál související s trametinibem byl vylučován převážně stolicí (> 80 % zachycené radioaktivity) a v menším rozsahu močí (≤ 19 %). Méně než 0,1 % vyloučené dávky bylo získáno v moči v podobě původního léčiva.

Interakce léčivého přípravku

Účinky trametinibu na enzymy metabolizující léčiva a na transportéry

In vitro a *in vivo* údaje naznačují, že trametinib pravděpodobně nemá vliv na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků. Na základě *in vitro* studií trametinib neinhibuje CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 a CYP3A4. Na základě studií *in vitro* trametinib inhibuje CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 a indukuje CYP3A4 a inhibuje transportéry OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp a BCRP. Vzhledem k nízké dávce a nízké klinické systémové expozici ve vztahu k *in vitro* hodnotám pro sílu inhibice nebo indukce se nepředpokládá, že by trametinib *in vivo* inhiboval nebo

indukoval tyto enzymy nebo transportéry, ačkoli přechodná inhibice substrátu BCRP ve střevě může nastat (viz bod 4.5).

Účinky jiných léčivých přípravků na trametinib

In vivo a *in vitro* údaje naznačují, že farmakokinetika trametinibu pravděpodobně není ovlivněna jinými léčivými přípravky. Trametinib není substrátem enzymů CYP ani transportérů BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 a MATE1. Trametinib je *in vitro* substrátem BSEP a efluxního transportéru P-gp. Ačkoli je nepravděpodobné, že expozice trametinibu je ovlivněna inhibicí BSEP, zvýšené hladiny trametinibu po silné inhibici hepatálního P-gp nemůžou být vyloučeny (viz bod 4.5).

Účinky trametinibu na jiné léčivé přípravky

Vliv opakované dávky trametinibu na farmakokinetiku kombinovaných perorálních kontraceptiv v ustáleném stavu, norethindronu a ethinylestradiolu, byl hodnocen v klinické studii, která zahrnovala 19 pacientek se solidními tumory. Expozice norethindronu se zvýšila o 20 % a expozice ethinylestradiolu byla při současném podávání s trametinibem podobná. Na základě těchto výsledků se neočekává ztráta účinnosti hormonální antikoncepce, pokud je podávána současně s trametinibem.

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce jater

Populační farmakokinetické analýzy a údaje z klinické farmakologické studie u dospělých pacientů s normální funkcí jater nebo s mírným, středním nebo závažným zvýšením hladiny bilirubinu a/nebo AST (na základě klasifikace Národního onkologického ústavu [National Cancer Institute, NCI]) ukazují, že jaterní funkce významně neovlivňuje perorální clearance trametinibu.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k nízké renální exkreci nemá porucha funkce ledvin pravděpodobně klinicky významný vliv na farmakokinetiku trametinibu. Farmakokinetika trametinibu byla hodnocena za použití populační farmakokinetické analýzy u 223 dospělých pacientů zařazených do klinických studií s trametinibem, kteří měli lehkou poruchu funkce ledvin, a u 35 dospělých pacientů, kteří měli středně těžkou poruchu funkce ledvin. Lehká a středně těžká porucha funkce ledvin neměly žádný vliv na expozici trametinibu (< 6 % v obou skupinách). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Rasa

Ke stanovení vlivu rasy na farmakokinetiku trametinibu není k dispozici dostatek údajů, protože klinická zkušenost je omezena na pacienty bělošské rasy.

Pohlaví

Na základě populačních farmakokinetických analýz u dospělých a pediatrických pacientů bylo zjištěno, že pohlaví ovlivňuje clearance trametinibu po perorálním podání. Ačkoli se předpokládá, že ženy budou mít vyšší expozici než muži, tyto rozdíly pravděpodobně nejsou klinicky významné a úprava dávkování není zapotřebí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie kancerogenity nebyly s trametinibem provedeny. Trametinib nebyl genotoxický ve studiích hodnotících reverzní mutace u bakterií, chromozomální aberace v savcích buňkách a tvorbu mikrojader v kostní dřeni potkanů.

Trametinib může narušit fertilitu u žen, protože ve studiích s opakovanými dávkami bylo u samic potkanů pozorováno zvýšení počtu folikulárních cyst a snížení počtu žlutých tělísek při expozicích nižších, než je klinická expozice u člověka založená na AUC.

Navíc u mláďat potkanů, kterým byl podáván trametinib, bylo pozorováno snížení hmotnosti ovárií, mírné zpoždění charakteristických znaků pohlavního zrání samic (vaginální otvírání a zvýšený výskyt

prominentních terminálních koncových pupenů uvnitř mléčné žlázy) a mírná hypertrofie povrchového epitelu dělohy. Všechny tyto účinky byly po vysazení léčby reverzibilní a lze je připsat farmakologii. Ve studiích toxicity u potkanů a u psů v délce trvání až 13 týdnů však nebyly pozorovány žádné účinky na samčí reprodukční tkáň.

V embryofetálních vývojových studiích toxicity u potkanů a králíků trametinib způsoboval maternální a vývojovou toxicitu. U potkanů byla pozorována snížená fetální hmotnost a zvýšená postimplantační ztráta při expozicích nižších nebo mírně vyšších, než je klinická expozice u člověka na základě AUC. Ve studii embryofetální vývojové toxicity u králíků byla při subklinických expozicích na základě AUC pozorována snížená fetální hmotnost, zvýšený počet potratů, zvýšená incidence nekompletní osifikace a skeletálních malformací.

Ve studiích s opakovanými dávkami byly účinky pozorované po expozici trametinibu zjištěny především na kůži, v gastrointestinálním traktu, hematologickém systému, kostech a játrech. Většina nálezů byla po vysazení léčiva reverzibilní. U potkanů byly po 8 týdnech podávání dávky $\geq 0,062$ mg/kg/den (přibližně 0,8násobek klinické expozice u člověka na základě AUC) pozorovány hepatocelulární nekróza a zvýšení hladin aminotransferáz.

U myši byly po 3 týdnech podávání trametinibu v dávce $\geq 0,25$ mg/kg/den (přibližně 3násobek klinické expozice u člověka) pozorovány nižší srdeční frekvence, snížení hmotnosti srdce a snížení funkce levé komory bez kardiální histopatologie. U dospělých potkanů byla při expozicích srovnatelných s klinickou expozicí u člověka pozorována mineralizace více orgánů, která souvisela se zvýšenou sérovou hladinou fosforu a byla úzce spojena s nekrózou srdce, jater a ledvin a krvácením do plic. U potkanů byly pozorovány hypertrofie fýzy a zvýšený kostní obrat. U potkanů a psů, kterým byl podáván trametinib v dávce odpovídající klinické expozici u člověka nebo nižší, byla pozorována nekróza kostní dřeně, lymfoidní atrofie v thymu a střevní lymfatické tkáni (GALT) a lymfoidní nekróza v lymfatických uzlinách, slezině a thymu. Tyto účinky mohou potenciálně narušit imunitní systém. U mláďat potkanů byla po podávání dávky 0,35 mg/kg/den (přibližně 2násobek klinické expozice u člověka na základě AUC) pozorována zvýšená hmotnost srdce bez histopatologie.

Trametinib byl fototoxický v *in vitro* testu fototoxicity vychytávání neutrálního červeného světla (neutral red uptake, NRU) na myších fibroblastech 3T3 ve výrazně vyšších koncentracích, než jsou klinické expozice (IC_{50} při 2,92 μ g/ml, ≥ 130 násobek klinické expozice u člověka stanovené na základě C_{max}). Tyto výsledky naznačují, že riziko fototoxicity u pacientů užívajících trametinib je nízké.

Kombinace s dabrafenibem

Ve studii u psů, kterým byl podáván trametinib v kombinaci dabrafenibem po dobu 4 týdnů, byly pozorovány známky gastrointestinální toxicity a snížení množství lymfatických buněk v thymu při užití nižších dávek než u psů, kterým byl podáván trametinib samostatně. Jinak byla pozorována obdobná toxicita jako u srovnatelných studií s monoterapií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl sulfobutoxybetadexu
Sukralóza (E 955)
Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Hydrogenfosforečnan sodný (E 339)
Kalium-sorbát (E 202)
Methylparaben (E 218)
Jahodové aroma

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek pro perorální roztok

3 roky.

Rekonstituovaný perorální roztok

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Veškerý nepoužitý roztok zlikvidujte 35 dní po rekonstituci.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z jantarově hnědého skla o objemu 180 ml se šroubovacím dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 12 g prášku.

Krabička obsahuje jednu lahvičku, jeden vtláčovací adaptér do lahvičky a jednu 20ml opakovaně použitelnou perorální dávkovací stříkačku s odměrnou stupnicí po 0,5 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Prášek přípravku Spexotras musí být před dispencí lékárníkem rekonstituován za přípravy perorálního roztoku.

Pokyny pro rekonstituci (pouze pro lékárníky):

1. Umyjte si a osušte ruce.
2. Zkontrolujte dobu použitelnosti prášku na lahvičce.
3. Poklepejte na lahvičku, aby se prášek uvolnil.
4. Odstraňte uzávěr a přidejte 90 ml destilované nebo čišťené vody k prášku v lahvičce.
5. Nasad'te uzávěr a lahvičku opakovaně obračejte po dobu až 5 minut, dokud se prášek úplně nerozpustí. Můžete také jemně protřepat.
6. Oddělte adaptér lahvičky od perorální stříkačky. Odstraňte uzávěr lahvičky a zasun'te adaptér lahvičky do hrdla lahvičky. Silně zatlačte, dokud není adaptér lahvičky zcela zasunut. Adaptér lahvičky má být zcela zarovnaný s hrdlem lahvičky.
7. Napište datum přípravy na krabičku. Doba použitelnosti roztoku je 35 dní po přípravě.
8. Informujte příjemce léku o dávce a datu, kdy byl roztok připraven.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1781/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

5. ledna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Spexotras 0,05 mg/ml prášek pro perorální roztok
trametinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje 4,7 mg trametinibu (jako trametinib dimethylsulfoxid). Po rekonstituci s 90 ml vody obsahuje roztok 0,05 mg/ml trametinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje cyklodextrin, sodík, E 218. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro perorální roztok

1 lahvička + 1 adaptér lahvičky + 1 perorální stříkačka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Po rekonstituci zcela zasuněte adaptér na lahvičku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Spotřebujte do 35 dnů po rekonstituci.

Roztok připraven dne:

Veškerý nepoužitý roztok zlikvidujte 35 dní po rekonstituci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Před rekonstitucí: Uchovávejte v chladničce.

Po rekonstituci: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1781/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Spexotras 0,05 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Spexotras 0,05 mg/ml prášek pro perorální roztok
trametinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje 4,7 mg trametinibu (jako trametinib dimethylsulfoxid). Po rekonstituci s 90 ml vody obsahuje roztok 0,05 mg/ml trametinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje cyklodextrin, sodík, E 218. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro perorální roztok

4,7 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Veškerý nepoužitý roztok zlikvidujte 35 dní po rekonstituci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Před rekonstitucí: Uchovávejte v chladničce.

Po rekonstituci: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1781/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD - DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Spexotras 0,05 mg/ml prášek pro perorální roztok trametinib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek užívat, protože obsahuje důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Informace v této příbalové informaci jsou určeny pro Vás nebo Vaše dítě – ale v příbalové informaci bude uvedeno pouze „Vaše dítě“.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Spexotras a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než podáte přípravek Spexotras
3. Jak se přípravek Spexotras podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Spexotras uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Spexotras a k čemu se používá

Přípravek Spexotras je lék, který obsahuje léčivou látku trametinib.

Používá se v kombinaci s jiným přípravkem (dabrafenib ve formě dispergovatelných tablet) u dětí ve věku 1 rok a starších k léčbě určitého typu mozkového nádoru zvaného gliom:

Přípravek Spexotras lze použít u pacientů s:

- gliomem nízkého stupně
- gliomem vysokého stupně, poté co pacient podstoupil alespoň jednu léčbu ozařováním a/nebo chemoterapií.

Přípravek Spexotras se v kombinaci s dabrafenibem ve formě dispergovatelných tablet používá k léčbě pacientů, jejichž nádor na mozku má specifickou mutaci (změnu) v tzv. genu BRAF. Tato mutace způsobuje, že tělo vytváří vadné bílkoviny, které mohou způsobit vznik nádoru. Před zahájením léčby lékař provede testy na tuto mutaci.

V kombinaci s dabrafenibem se přípravek Spexotras zaměřuje na tyto vadné bílkoviny a zpomaluje nebo zastavuje vývoj nádoru. **Přečtěte si také příbalovou informaci dabrafenibu ve formě dispergovatelných tablet.**

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než podáte přípravek Spexotras

Nepodávejte přípravek Spexotras

- **jestliže je Vaše dítě alergické** na trametinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Spexotras se poradte s lékařem. Lékař potřebuje vědět, jestli Vaše dítě:

- má **problémy se srdcem** jako srdeční selhání nebo problémy se srdeční činností.
- má nebo mělo **plicní nebo dýchací problémy**, včetně problémů s dýcháním často doprovázených suchým kašlem, dušností a únavou.
- má **problémy s očima**, včetně ucpání sítnicové žíly (okluze retinální žíly) nebo otoku v oku, který může být způsoben onemocněním sítnice, kdy dochází k hromadění tekutiny pod sítnicí (chorioretinopatie).
- má nebo mělo **problémy s játry**.
- má nebo mělo **problémy s ledvinami**.
- má nebo mělo jakékoli **problémy týkající se žaludku a střev**, jako je divertikulitida (zanícené výčlipky v tlustém střevě) nebo metastázy do trávicího traktu.

Předtím, než Vaše dítě začne užívat přípravek Spexotras, během jeho léčby a po ní, lékař provede kontroly, aby se předešlo komplikacím.

Vyšetření kůže

Léčba může způsobit nádorové onemocnění kůže. Obvykle tyto kožní změny zůstávají lokální a mohou být odstraněny chirurgicky a léčba může pokračovat bez přerušení. Před zahájením léčby a pravidelně i v jejím průběhu může lékař Vašemu dítěti zkontrolovat kůži.

Kontrolujte kůži svého dítěte jednou měsíčně během léčby a ještě po dobu 6 měsíců poté, co přestalo užívat tento přípravek. **Informujte lékaře** co nejdříve, pokud si všimnete jakékoli změny na kůži svého dítěte, jako je nová bradavice, bolest kůže nebo načervenalý hrbolek, který krvácí nebo se nehojí, nebo změna velikosti či barvy pigmentové skvrny.

Syndrom nádorového rozpadu

Pokud u Vašeho dítěte zaznamenáte následující příznaky, okamžitě **informujte lékaře**, protože se může jednat o život ohrožující stav: pocit na zvracení, dušnost, nepravidelný srdeční tep, svalové křeče, záchvaty, zakalení moči, snížení výdeje moči a únava. Ty mohou být způsobeny skupinou metabolických komplikací, které se mohou vyskytnout během léčby nádorového onemocnění a které jsou způsobeny produkty rozpadu odumírajících nádorových buněk (syndrom nádorového rozpadu nebo TLS) a mohou vést ke změnám funkce ledvin (viz také bod 4).

Děti do 1 roku

Přípravek Spexotras v kombinaci s dabrafenibem ve formě dispergovatelných tablet nebyl u dětí do 1 roku testován. Proto se přípravek Spexotras nedoporučuje této věkové skupině podávat.

Pacienti starší 18 let

Informace o léčbě pacientů starších 18 let s gliomem jsou omezené, proto má pokračování léčby do dospělosti posoudit lékař.

Další léčivé přípravky a přípravek Spexotras

Před zahájením léčby informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat, včetně léků užívaných na ředění krve nebo jakýchkoli jiných léků dostupných bez lékařského předpisu.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

- Pokud je Vaše dcera těhotná nebo se domníváte, že může být těhotná, poradte se před užitím přípravku s lékařem nebo zdravotní sestrou. Přípravek Spexotras může poškodit nenarozené dítě.
- Pokud v průběhu léčby tímto přípravkem Vaše dcera otěhotní, okamžitě informujte lékaře.

Kojení

Není známo, zda může přípravek Spexotras procházet do mateřského mléka. Pokud Vaše dcera kojí nebo kojení plánuje, musíte o tom informovat lékaře. Vy, Vaše dcera a lékař společně rozhodnete, zda bude užívat přípravek Spexotras, nebo kojít.

Plodnost

Přípravek Spexotras může narušit u mužů i u žen plodnost.

Užívání přípravku Spexotras s dabrafenibem ve formě dispergovatelných tablet: Dabrafenib může snížit počet spermií a ten se po ukončení léčby dabrafenibem nemusí vrátit na původní normální hodnoty.

Před zahájením léčby dabrafenibem ve formě dispergovatelných tablet se poraďte s lékařem, jak zvýšit pravděpodobnost svého dítěte mít v budoucnosti děti.

Antikoncepce

- Pokud Vaše dcera může otěhotnět, musí používat spolehlivou metodu antikoncepce v průběhu léčby přípravkem Spexotras a ještě po dobu nejméně 16 týdnů po poslední dávce tohoto přípravku.
- Hormonální antikoncepce (jakou jsou tablety, injekce nebo náplasti) nemusí při současném užívání přípravku Spexotras v kombinaci s dabrafenibem ve formě dispergovatelných tablet účinkovat správně. Při užívání této kombinace léků je třeba použít alternativní účinnou metodu antikoncepce, aby se zabránilo riziku těhotenství. Poradte se s lékařem nebo zdravotní sestrou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Spexotras může mít nežádoucí účinky, které mohou ovlivnit schopnost Vašeho dítěte řídit, jezdit na kole/skútru, obsluhovat stroje nebo se účastnit jiných činností, které vyžadují bdělost. Pokud má Vaše dítě problémy se zrakem, nebo pokud se cítí unavené nebo slabé, nebo pokud má pocit nedostatku energie, mělo by se těmito činnostem vyhnout.

Popis těchto účinků naleznete v bodě 4. Přečtěte si všechny pokyny v této příbalové informaci.

Promluvte si s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud si čímkoli nejste jistý(á). Onemocnění, příznaky i léčba Vašeho dítěte mohou ovlivnit jeho schopnost účastnit se daných činností.

Přípravek Spexotras obsahuje cyclodextrin

Tento léčivý přípravek obsahuje 100 mg cyclodextrinu v jednom ml perorálního roztoku přípravku Spexotras.

Přípravek Spexotras obsahuje methylparaben

Může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Přípravek Spexotras obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,98 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jednom ml perorálního roztoku přípravku Spexotras. To odpovídá 4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou u dospělého při nejvyšší doporučené dávce trametinibu.

Přípravek Spexotras obsahuje draslík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v maximální denní dávce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

3. Jak se přípravek Spexotras podává

Vždy podávejte tento přípravek svému dítěti přesně podle pokynů lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Kolik přípravku podat

Lékař rozhodne o správné dávce přípravku Spexotras na základě tělesné hmotnosti Vašeho dítěte.

Lékař může rozhodnout, zda má Vaše dítě užívat nižší dávku, pokud se u něj objeví nežádoucí účinky.

Jak se přípravek podává

Přečtěte si, prosím, Návod k použití na konci této příbalové informace, kde najdete podrobnosti o podávání perorálního roztoku. Perorální roztok pro Vás připraví lékárník.

- Přípravek **Spexotras** podávejte **jednou denně**. Podání přípravku Spexotras každý den ve stejnou dobu Vám pomůže zapamatovat si, kdy máte přípravek podat. Přípravek Spexotras podávejte **bud'** s ranní dávkou, **nebo** s večerní dávkou dabrafenibu ve formě dispergovatelných tablet. Mezi dávkami dabrafenibu má být interval přibližně 12 hodin.
- Přípravek Spexotras podávejte nalačno, alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle, to znamená:
 - po užití přípravku Spexotras musí Vaše dítě počkat **alespoň 1 hodinu**, než se může najíst.
 - po jídle musí Vaše dítě počkat **alespoň 2 hodiny**, než může užít přípravek Spexotras.
 - v případě potřeby je možné podat mateřské mléko a/nebo kojeneckou výživu.

Jestliže jste podal(a) více přípravku Spexotras než jste měl(a)

Pokud jste podal(a) příliš mnoho přípravku Spexotras, **poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou**. Je-li to možné, ukažte jim balení přípravku Spexotras a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) podat přípravek Spexotras

Pokud od vynechané dávky uplynulo méně než 12 hodin, dávku podejte, jakmile si vzpomenete.

Pokud od vynechané dávky uplynulo 12 hodin nebo více než 12 hodin, dávku vynechejte. Podejte až následující dávku v obvyklý čas a pokračujte v podávání přípravku Spexotras v pravidelnou dobu jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže Vaše dítě po užití přípravku Spexotras zvrací

Pokud Vaše dítě po užití přípravku Spexotras zvrací, nepodávejte další dávku až do následující plánované dávky.

Jestliže jste přestal(a) podávat přípravek Spexotras

Podávejte přípravek Spexotras tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Nepřestávejte s léčbou, dokud Vám lékař neřekne, že ji máte ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte tento přípravek podávat a vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc, pokud má Vaše dítě kterýkoli z následujících příznaků:

- vykašlávání krve, krev v moči, zvracení krve nebo hmoty, která vypadá jako „kávová sedlina“, červená nebo černá stolice, která má dehtovitý vzhled. Mohou to být známky krvácení.
- horečka (tělesná teplota 38 °C nebo vyšší).
- bolest na hrudi nebo dušnost, někdy s horečkou nebo kašlem. Mohou to být příznaky pneumonitidy nebo zánětu plic (intersticiální plicní onemocnění).
- rozmazané vidění, ztráta zraku nebo jiné změny vidění. Mohou to být známky odchlípení sítnice.
- zarudnutí očí, bolest očí, zvýšená citlivost na světlo. Mohou to být známky uveitidy (zánět pigmentované vnitřní části oka).
- nevysvětlitelná bolest svalů, svalové křeče nebo svalová slabost, tmavá moč. Mohou to být známky rhabdomyolýzy (rozpad kosterních svalů).
- silná bolest břicha. Může to být známkou pankreatitidy (zánět slinivky břišní).
- horečka, zduření mizních uzlin a současně modřiny nebo kožní vyrážka. Může se jednat o známky stavu, kdy imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících proti infekci, které mohou způsobit různé příznaky (hemofagocytární lymfohistiocytóza).
- pocit na zvracení, dušnost, nepravidlený srdeční tep, svalové křeče, záchvaty, zakalení moči, snížení výdeje moči a únava. Mohou to být známky stavu způsobeného rychlým rozpadem nádorových buněk, který může být u některých lidí smrtelný (syndrom nádorového rozpadu nebo TLS).
- načervenalé skvrny na trupu, které jsou kruhového nebo terčovitého tvaru, s centrálními puchýři nebo bez nich, olupování kůže, vředy v ústech, v krku, v nose, na genitálu a v očích. Mohou to být známky závažných kožních vyrážek, které mohou být život ohrožující a může jim předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom), rozšířená vyrážka, horečka a zvětšené mizní uzliny (DRESS - léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky).

Další možné nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Bolest hlavy
- Závrať
- Kašel
- Průjem, pocit na zvracení, zvracení, zácpa, bolest břicha
- Kožní problémy jako je vyrážka, vyrážka podobná akné, suchá nebo svědivá kůže, zarudnutí kůže
- Výrůstky podobné bradavicím (kožní papilom)
- Infekce nehtového lůžka
- Bolest rukou, nohou nebo kloubů
- Nedostatek energie nebo pocit slabosti nebo únavy
- Zvýšení tělesné hmotnosti
- Infekce horních cest dýchacích s příznaky, jako je bolest v krku a ucpaný nos (zánět nosohltanu)
- Zvýšení jaterních enzymů pozorované v krevních testech
- Snížená hladina bílých krvinek (neutropenie, leukopenie)
- Snížená hladina červených krvinek (anemie)

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Časté močení s bolestí nebo pocitem pálení (infekce močových cest)
- Účinky na kůži včetně infekce kůže (flegmóna), zánět vlasových míšků v kůži, zanícená šupinatá kůže (generalizovaná exfoliativní dermatitida), ztlustění vnější vrstvy kůže (hyperkeratóza)
- Snížená chuť k jídlu
- Nízký krevní tlak (hypotenze)
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Dušnost
- Bolest v ústech nebo vředy v ústech, zánět sliznice
- Zánět tukové vrstvy pod kůží (panikulitida)
- Neobvyklá ztráta vlasů nebo řídnutí vlasů
- Červené, bolestivé ruce a nohy (syndrom ruka-noha)
- Svalové křeče
- Zimnice
- Alergická reakce (hypersenzitivita)
- Dehydratace (nedostatek tekutin)
- Problémy se zrakem včetně rozmazaného vidění
- Snížená srdeční frekvence (bradykardie)
- Únava, nepříjemný pocit v hrudi, točení hlavy, bušení srdce (snížená ejekční frakce)
- Otok tkáně (edém)
- Bolest svalů (myalgie)
- Únava, zimnice, bolest v krku, bolest kloubů nebo svalů (onemocnění podobné chřipce)
- Abnormální výsledky testů související s kreatinfosfokinázou, enzymem nacházejícím se hlavně v srdci, mozku a kosterním svalstvu
- Zvýšení hladiny cukru v krvi
- Nízké hladiny sodíku nebo fosfátu v krvi
- Snížená hladina krevních destiček (buňky, které napomáhají srážení krve)
- Zvýšená citlivost kůže na slunce

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Nepravidelný srdeční tep (atrioventrikulární blokáda)
- Zánět střev (kolitida)
- Popraskání kůže
- Noční pocení
- Nadměrné pocení
- Vyvýšené, bolestivé, červené až červenofialové kožní skvrny nebo boláky, které se objevují zejména na horních a dolních končetinách, obličejí a krku a jsou doprovázené horečkou (známky akutní febrilní neutrofilní dermatózy)

Kromě výše popsanych nežádoucích účinků byly následující nežádoucí účinky dosud hlášeny pouze u dospělých pacientů, ale mohou se objevit i u dětí:

- problémy s nervy, které mohou způsobovat bolest, ztrátu citlivosti nebo brnění rukou a nohou a/nebo svalovou slabost (periferní neuropatie)
- sucho v ústech
- selhání ledvin
- nezhoubný kožní nádor (akrochordon)
- zánětlivé onemocnění postihující především kůži, plíce, oči a mízní uzliny (sarkoidóza)
- zánět ledvin
- proderavění (perforace) stěny žaludku nebo střev
- zánět srdečního svalu, který se může projevit jako dušnost, horečka, bušení srdce a bolest na hrudi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Spexotras uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Před rekonstitucí: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po rekonstituci: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Veškerý nepoužitý roztok zlikvidujte do 35 dnů po rekonstituci.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Spexotras obsahuje

- Léčivou látkou je trametinib. Lahvička obsahuje trametinib dimethylsulfoxid v množství odpovídajícím 4,7 mg trametinibu. Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 0,05 mg trametinibu.
- Dalšími složkami jsou: sodná sůl sulfobutoxybetadexu (viz bod 2), sukralóza (E 955), monohydrát kyseliny citronové (E 330), hydrogenfosforečnan sodný (E 339) (viz bod 2), kalium-sorbát (E 202) (viz bod 2), methylparaben (E 218) (viz bod 2) a jahodové aroma.

Jak přípravek Spexotras vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Spexotras 0,05 mg/ml prášek pro perorální roztok je bílý nebo téměř bílý prášek.

Přípravek Spexotras se dodává v lahvičce z jantarově hnědého skla o objemu 180 ml se šroubovacím dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 12 g prášku. Krabička obsahuje jednu lahvičku, jeden vtláčovací adaptér do lahvičky a jednu 20ml opakovaně použitelnou perorální dávkovací stříkačku s odměrnou stupnicí po 0,5 ml.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro lékárníky:

Pokyny pro rekonsituci (pouze pro lékárníky):

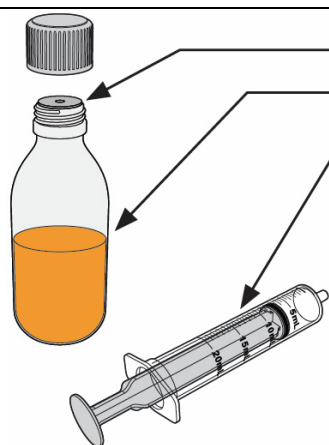
1. Umyjte si a osušte ruce.
2. Zkontrolujte dobu použitelnosti prášku na lahvičce.
3. Poklepejte na lahvičku, aby se prášek uvolnil.
4. Odstraňte uzávěr a přidejte 90 ml destilované nebo čištěné vody k prášku v lahvičce.
5. Nasad'te uzávěr a lahvičku opakovaně obračejte po dobu až 5 minut, dokud se prášek úplně nerozpustí. Můžete také jemně protřepat.
6. Oddělte adaptér lahvičky od perorální stříkačky. Odstraňte uzávěr lahvičky a zasun'te adaptér lahvičky do hrdla lahvičky. Silně zatlačte, dokud není adaptér lahvičky zcela zasunut. Adaptér lahvičky má být zcela zarovnaný s hrdlem lahvičky.
7. Napiš'te datum přípravy na krabičku. Doba použitelnosti roztoku je 35 dní po přípravě.
8. Informujte příjemce léku o dávce a datu, kdy byl roztok připraven.

NÁVOD K POUŽITÍ

Požádejte svého lékaře nebo lékárníka, aby Vám ukázal, jak správně používat přípravek Spexotras. Vždy používejte přípravek Spexotras přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka.

Máte-li jakékoli dotazy ohledně používání přípravku Spexotras, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

ČÁST A PODÁNÍ POMOCÍ PERORÁLNÍ STŘÍKAČKY

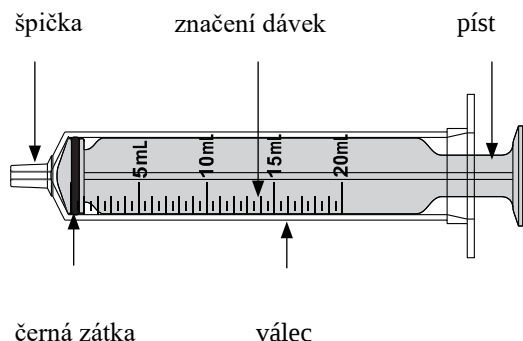


K podání přípravku Spexotras budete potřebovat:
 Adaptér lahvičky (již zasunutý do hrdla lahvičky)
 Roztok v lahvičce
 Perorální stříkačku

V případě rozlití nebo kontaktu roztoku přípravku Spexotras s kůží nebo očima postupujte podle informací v části „ČIŠTĚNÍ ROZLITÉHO PŘÍPRAVKU“.

Před podáním přípravku Spexotras si umyjte a osušte ruce.

Části opakovaně použitelné perorální stříkačky:

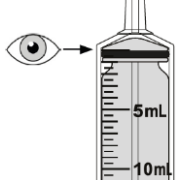
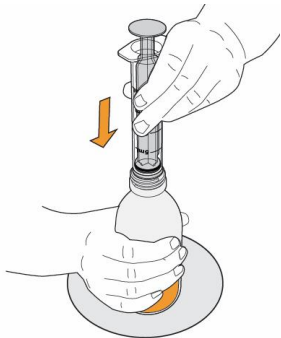


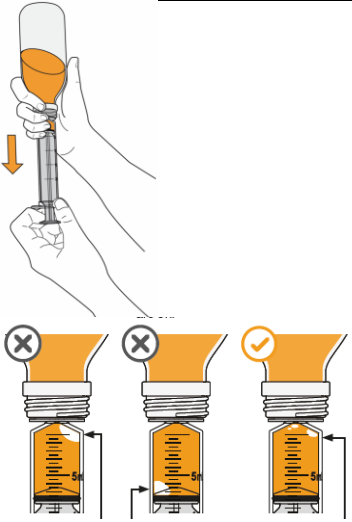
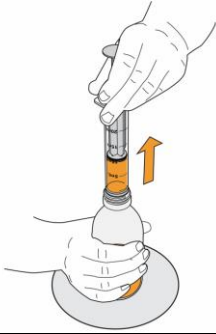
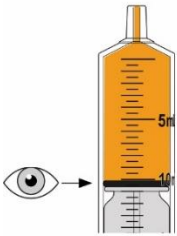
1

Zkontrolujte datum přípravy roztoku na krabici.

Nepodávejte přípravek Spexotras, pokud od přípravy roztoku uplynulo více než 35 dní.

Poznámka: Vytištěná doba použitelnosti na pravé straně štítku lahvičky se NEVZTAHUJE na roztok. Tato vytištěná doba použitelnosti se vztahuje pouze na prášek předtím, než jej lékárník rozpustí při přípravě roztoku.

2 Jemným kroužením lahvičkou po dobu 30 sekund promíchejte roztok. Pokud se objeví pěna, nechte lahvičku stát, dokud pěna nezmizí.	
3 Odstraňte dětský bezpečnostní uzávěr zatlačením na uzávěr směrem dolů a otočením proti směru hodinových ručiček.	
4 Zkontrolujte, zda je v hrdle lahvičky již vložen adaptér lahvičky. Pokud vložen není, kontaktujte svého lékárníka.	
5 Zatlačte píst dolů do perorální stříkačky až na doraz, abyste odstranil(a) veškerý vzduch uvnitř.	
6 Postavte lahvičku na rovný povrch a držte ji svisle. Vložte špičku perorální stříkačky do otvoru adaptéru lahvičky. Ujistěte se, že je perorální stříkačka pevně připojena. DŮLEŽITÉ: V důsledku tlaku vzduchu se může píst při měření dávky během kroku 7 sám pohybovat. Držte píst, abyste zabránil(a) jeho pohybu.	

7 Opatrně otočte lahvičku dnem vzhůru a zatáhněte za píst, abyste odměřil(a) dávku. Se špičkou stříkačky směřující nahoru musí být horní část černé zátky v úrovni Vaší předepsané dávky. Pokud se ve stříkačce objeví velké vzduchové bubliny, jak je znázorněno na obrázcích, zatlačte lék zpět do lahvičky a natáhněte dávku znovu. Takto pokračujte, dokud nezmizí všechny velké vzduchové bubliny. Malé vzduchové bubliny jsou přijatelné.	 velké vzduchové bubliny malá vzduchová bublina
8 Píst stále držte na místě, otočte lahvičku zpět a postavte ji na rovný povrch. Vyjměte perorální stříkačku z lahvičky jemným tahem přímo nahoru.	
9 Dvakrát zkontrolujte, zda je horní část černé zátky v úrovni Vaší předepsané dávky. Pokud ne, opakujte kroky 6 až 8. Pokud bude přípravek podán pomocí perorální stříkačky, pokračujte krokem 10. Pokud bude přípravek podán pomocí výživové sondy, přejděte k bodu „ČÁST B“.	
10 Vložte konec perorální stříkačky do úst tak, aby se špička dotýkala vnitřní strany jedné nebo druhé tváře. Pomalou zatlačte píst až na doraz, abyste podal(a) celou dávku. UPOZORNĚNÍ: Podání přípravku Spexotras přímo do krku nebo příliš rychlé stlačení pístu může způsobit dušení.	

11	
Zkontrolujte, zda v perorální stříkačce nezůstal nějaký zbytek přípravku Spexotras. Pokud v perorální stříkačce nějaký roztok zbyl, podejte jej pacientovi. Poznámka: Pokud je Vaše dávka větší než kapacita perorální stříkačky, podání opakujte, dokud nedodáte celkový potřebný objem.	
12	
Nasad'te uzávěr zpět na lahvičku a zavřete ji otočením uzávěru ve směru hodinových ručiček. Ujistěte se, že uzávěr je bezpečně připevněn k lahvičce. Neodstraňujte adaptér lahvičky.	
13	
Vyčistěte perorální stříkačku v souladu s pokyny v bodě „ČÁST C“ a poté uchovávejte roztok a perorální stříkačku v souladu s pokyny v bodě „UCHOVÁVÁNÍ“.	

ČÁST B PODÁNÍ POMOCÍ VÝŽIVOVÉ SONDY

Přečtěte si tuto část, **pouze** pokud podáváte přípravek Spexotras pomocí výživové sondy. Budete-li podávat přípravek pomocí výživové sondy, přečtěte si následující informace a následně přejděte ke kroku 1.

- Roztok je vhodný pro podání pomocí výživové sondy.
- Použijte nasogastrickou (NG) nebo gastrickou (G) výživovou sondu o **minimální** velikosti 4 stupnice French.
- K podání přípravku Spexotras vždy používejte 20ml perorální stříkačku, která je součástí tohoto balení.
- Možná budete potřebovat adaptér ENFIT (není součástí tohoto balení) k připojení 20ml perorální stříkačky k výživové sondě.

1

Bezprostředně před podáním přípravku Spexotras propláchněte výživovou sondu podle pokynů výrobce.

2

Postupujte podle kroků 1 až 9 v bodě „ČÁST A“ a poté přejděte ke kroku 3 v této části.

3

Připojte 20ml perorální stříkačku obsahující přípravek Spexotras k výživové sondě. Možná budete pro připojení perorální stříkačky k výživové sondě potřebovat adaptér ENFIT.

4	Pro dávkování roztoku do výživové sondy použijte stálý tlak.
5	Zkontrolujte, zda v perorální stříkačce nezůstal nějaký zbytek přípravku Spexotras. Pokud v perorální stříkačce nějaký roztok zbyl, podejte jej pacientovi.
6	Výživovou sondu znovu propláchněte podle pokynů výrobce.
7	Pokyny k čištění viz „ČÁST C“.

ČÁST C ČIŠTĚNÍ	
Perorální stříkačku čistěte vždy odděleně od ostatních kuchyňských potřeb, abyste zabránil(a) kontaktu přípravku Spexotras s těmito kuchyňskými potřebami.	
K čištění perorální stříkačky:	
1. Naplňte sklenici teplou mýdlovou vodou. 2. Vložte perorální stříkačku do sklenice s teplou mýdlovou vodou. 3. Natáhněte 4 až 5krát vodu do perorální stříkačky a znovu ji vyprázdněte. 4. Oddělte píst od válce. 5. Opláchněte sklenici, píst a válec pod teplou vodou z vodovodu. 6. Před dalším použitím nechte píst a válec na suchém povrchu volně uschnout.	

ČIŠTĚNÍ ROZLITÉHO PŘÍPRAVKU	
Pokud se Vám přípravek Spexotras dostane do kontaktu s kůží, místo dobře omyjte mýdlem a vodou. Pokud se Vám přípravek Spexotras dostane do očí, vypláchněte si oči vodou.	
Pokud rozlijete roztok přípravku Spexotras, postupujte podle těchto kroků:	
1. Nasaďte si plastové rukavice. 2. Roztok zcela nasajte pomocí absorpčního materiálu, jako jsou papírové utěrky. 3. Absorpční materiál umístěte do uzavíratelného plastového sáčku. 4. Všechny povrchy potřísněné roztokem otřete alkoholovým ubrouskem. 5. Rukavice a ubrousky umístěte do stejného plastového sáčku a uzavřete. 6. Zeptejte se lékárníka, jak plastový sáček vyhodit. 7. Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou.	

UCHOVÁVÁNÍ

Roztok přípravku Spexotras a perorální stříkačku uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Roztok uchovávejte ve svislé poloze v přiložené krabičce s pevně uzavřeným uzávěrem.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Chraňte** před mrazem.

Perorální stříkačku uchovávejte v přiložené krabičce spolu s roztokem přípravku Spexotras.