BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spexotras 0,05 mg/ml pulver til oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én flaske indeholder trametinibdimethylsulfoxid svarende til 4,7 mg trametinib

Hver ml af den rekonstituerede opløsning indeholder 0,05 mg trametinib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml af den rekonstituerede opløsning indeholder 100 mg sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium, 0,8 mg methylparahydroxybenzoat og 1,98 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral opløsning.

Hvidt eller næsten hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lavgradsgliom

Spexotras i kombination med dabrafenib er indiceret til behandling af pædiatriske patienter i alderen 1 år og derover med lavgradsgliom (LGG) med en BRAF V600E-mutation, der kræver systemisk behandling.

Højgradsgliom

Spexotras i kombination med dabrafenib er indiceret til behandling af pædiatriske patienter i alderen 1 år og derover med højgradsgliom (HGG) med en BRAF V600E-mutation, der har fået mindst én tidligere stråle- og/eller kemoterapibehandling.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Spexotras skal indledes og kontrolleres af en kvalificeret læge med erfaring i brugen af lægemidler mod cancer.

Inden behandlingen med Spexotras opstartes, skal BRAF V600E-mutation bekræftes ved hjælp af et CE-mærket *in vitro* diagnostisk (IVD) medicinsk udstyr med det tilsvarende formål. Hvis et CE-mærket IVD ikke er tilgængeligt, skal mutation i BRAF V600E bekræftes ved hjælp af en alternativ valideret test.

Spexotras anvendes i kombination med dabrafenib dispergible tabletter. Se oplysninger vedrørende dosering i produktresuméet for dabrafenib dispergible tabletter.

Dosering

Den anbefalede dosis af Spexotras, der skal tages én gang dagligt, bestemmes ud fra legemsvægten (tabel 1).

Tabel 1 Doseringsregime efter legemsvægt

Legemsvægt*	Anbefalet dosis	
	Volumen oral opløsning (ml) én gang dagligt	svarende til mg trametinib
8 kg	6 ml	0,30 mg
9 til 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12 til 13 kg	9 ml	0,45 mg
14 til 17 kg	11 ml	0,55 mg
18 til 21 kg	14 ml	0,70 mg
22 til 25 kg	17 ml	0,85 mg
26 til 29 kg	18 ml	0,90 mg
30 til 33 kg	20 ml	1 mg
34 til 37 kg	23 ml	1,15 mg
38 til 41 kg	25 ml	1,25 mg
42 til 45 kg	28 ml	1,40 mg
46 til 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥ 51 kg	40 ml	2 mg

*Afrund om nødvendigt legemsvægten til nærmeste kg.
Den anbefalede dosis til patienter med en legemsvægt under 8 kg er ikke klarlagt.
Se instruktionerne for dosering af dabrafenib, når det anvendes i kombination med Spexotras, under "Dosering" og "Administration" i produktresuméet for dabrafenib dispergible tabletter.

Behandlingsvarighed
Behandlingen med Spexotras bør fortsættes indtil sygdomsprogression eller indtil udvikling af uacceptabel toksicitet. Der er begrænsede data fra patienter over 18 år med gliom, og derfor bør fortsat behandling i voksenalderen baseres på fordele og risici hos den enkelte patient i henhold til lægens vurdering.

Glemte eller forsinkede doser
Hvis en dosis af Spexotras bliver glemt, skal den kun tages, hvis der er mere end 12 timer til den næste planlagte dosis. I tilfælde af opkastning efter indtagelse af Spexotras skal der ikke administreres en ekstra dosis, og den næste dosis skal tages på det næste planlagte tidspunkt.

Dosisjustering
Håndteringen af bivirkninger kan kræve dosisreduktion, pausering eller seponering af behandlingen (se tabel 2 og 3).

Hvis der opstår behandlingsrelateret toksicitet, skal dosis af både trametinib og dabrafenib samtidigt reduceres, pauseres eller seponeres. Undtagelser, hvor det kun er nødvendigt at justere dosis for en af de to behandlinger, er angivet nedenfor for uveitis, RAS-mutationspositive ikke-kutane maligniteter (primært relateret til dabrafenib), reduktion af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF), retinal veneokklusion (RVO), løsning af retinalt pigmentepitel (RPED) og interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis (primært relateret til trametinib).

Dosisjusteringer eller afbrydelse anbefales ikke ved bivirkninger i form af kutane maligniteter (se produktresuméet for dabrafenib dispergible tabletter for yderligere oplysninger).

Tabel 2 Dosisjusteringsskema baseret på graden af bivirkningen (eksklusive pyreksi)

Grad (CTCAE)*	Anbefalede justeringer af trametinib-dosis
Grad 1 eller grad 2 (tolerabel)	Fortsæt behandlingen. Monitorer i forhold til hvad der er klinisk indiceret.
Grad 2 (intolerabel) eller grad 3	Afbryd behandlingen, indtil toksiciteten er grad 0 til 1. Reducer med ét dosisniveau, når behandlingen genoptages. Se vejledning vedrørende dosisniveauer i tabel 3.
Grad 4	Seponer permanent. Alternativt afbryd behandlingen, indtil toksiciteten er grad 0 til 1, og reducer med ét dosisniveau, når behandlingen genoptages. Se tabel 3 for vejledning i dosisniveauer.
* Intensiteten af kliniske bivirkninger gradinddelt i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)	

De anbefalede dosisreduktioner til cirka 75 % af den anbefalede dosis (første dosisreduktionsniveau) og til cirka 50 % af den anbefalede dosis (andet dosisreduktionsniveau) er vist i tabel 3.

Tabel 3 Anbefalede dosisreduktionsniveauer ved bivirkninger

Legemsvægt	Anbefalet dosis	Reduceret dosis	
	ml opløsning (mg trametinib) (én gang dagligt)	Dosis efter den første reduktion (én gang dagligt)	Dosis efter den anden reduktion (én gang dagligt)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9 til 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12 til 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14 til 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18 til 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22 til 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26 til 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30 til 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34 til 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38 til 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42 til 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46 til 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥ 51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Dosisjustering af Spexotras under 50 % af den anbefalede dosis frarådes.			

Når en persons bivirkninger er under effektiv kontrol, kan det overvejes at øge dosis igen ved at følge de samme doseringstrin som ved dosisreduktion. Trametinib-dosis må ikke overstige den anbefalede dosis, der er angivet i tabel 1.

Dosisjusteringer ved udvalgte bivirkninger

Pyreksi

Hvis patientens temperatur er ≥ 38 °C, skal behandlingen med trametinib og dabrafenib afbrydes. Ved tilbagevenden af pyreksi, kan behandlingen også afbrydes ved første symptom på pyreksi. Behandling med antipyretika, som fx ibuprofen eller paracetamol, bør initieres. Anvendelse af orale kortikosteroider bør overvejes i de tilfælde, hvor behandling med antipyretika er utilstrækkelig. Patienter bør undersøges for tegn og symptomer på infektion og, om nødvendigt, behandles i henhold til lokale retningslinjer (se pkt. 4.4). Behandlingen skal genoptages, hvis patienten er symptomfri i mindst 24 timer enten (1) på samme dosisniveau eller (2) reduceret med ét dosisniveau, hvis pyreksien er vendt tilbage og/eller var forbundet med alvorlige symptomer, herunder dehydrering, hypotension eller nyresvigt.

Undtagelser i forbindelse med dosisjustering (hvor kun dosis af en af de to behandlinger reduceres) for udvalgte bivirkninger

Reduktion af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF)/venstre ventrikel dysfunktion

Behandlingen med trametinib bør afbrydes hos patienter, der har et asymptomatisk absolut fald på > 10 % i LVEF sammenlignet med *baseline*, og uddrivningsfraktionen i henhold til retningslinjerne ligger under den nedre normalgrænse (se pkt. 4.4). Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib. Hvis LVEF normaliseres, kan behandlingen med trametinib genoptages, men dosis bør reduceres med ét dosisniveau med tæt monitorering (se pkt. 4.4).

Trametinib skal seponeres permanent hos patienter med venstre ventrikel dysfunktion grad 3 eller 4, eller klinisk signifikant reduktion af LVEF, der ikke normaliseres inden for 4 uger (se pkt. 4.4).

Retinal veneokklusion (RVO) og løsning af retinalt pigmentepitel (RPED)

Hvis patienter rapporterer nye synsforstyrrelser, som fx nedsat centralsyn, sløret syn eller synstab på noget tidspunkt under kombinationsbehandlingen med trametinib og dabrafenib anbefales der en omgående oftalmologisk undersøgelse. Hvis patienter diagnosticeres med RVO, skal behandling med trametinib seponeres permanent. Hvis RPED diagnosticeres, følges skemaet for justering af trametinib-dosis i tabel 4 nedenfor (se pkt. 4.4). Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib ved bekræftede tilfælde af RVO eller RPED.

Tabel 4 Anbefalede justeringer af trametinib-dosis ved RPED

RPED af grad 1	Fortsæt behandlingen. Foretag vurdering af retina månedligt indtil remission. Hvis RPED forværres, følg da nedenstående anvisninger, og pausér behandlingen med trametinib i op til 3 uger.
RPED af grad 2 eller 3	Pausér behandlingen med trametinib i op til 3 uger.
RPED af grad 2 eller 3, der bedres til grad 0 eller 1 inden for 3 uger	Genoptag behandlingen med trametinib med en lavere dosis (se tabel 3), eller seponer trametinib hos de patienter på det laveste dosisniveau.
RPED af grad 2 eller 3, der ikke bedres til mindst grad 1 inden for 3 uger	Seponer trametinib permanent.

Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis

Behandlingen med trametinib skal afbrydes hos patienter med formodet ILD eller pneumonitis, herunder patienter med nye eller tiltagende symptomer og fund fra lungerne, inkl. hoste, dyspnø, hypoksi, pleuraeffusion eller infiltrater, der afventer kliniske undersøgelser. Trametinib skal seponeres permanent hos patienter, der diagnosticeres med behandlingsrelateret ILD eller pneumonitis. Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib ved ILD eller pneumonitis.

Uveitis

Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved uveitis, så længe effektiv lokalbehandling kan kontrollere den okulære inflammation. Hvis uveitis ikke responderer på lokal okulær behandling, skal dabrafenib afbrydes indtil bedring af den okulære inflammation. Herefter genoptages dabrafenib, reduceret med ét dosisniveau. Justering af trametinib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.4).

RAS-mutationspositive ikke-kutane maligniteter

Fordele og risici skal evalueres, inden behandling med dabrafenib fortsættes hos patienter med en ikke-kutan malignitet, som har en RAS-mutation. Justering af trametinib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.4).

Særlige populationer
Nedsat leverfunktion
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Tilgængelige data fra et klinisk farmakologisk studie indikerer en begrænset påvirkning af moderat til svært nedsat leverfunktion på trametinib-eksponering (se pkt. 5.2). Trametinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion Der foreligger ingen kliniske data om trametinib fra patienter med svært nedsat nyrefunktion, og det kan derfor ikke afgøres, om dosisjustering eventuelt er nødvendig (se pkt. 5.2). Trametinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population
Sikkerheden og virkningen af kombinationsbehandling med trametinib og dabrafenib hos børn under 1 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Studier med unge dyr har vist indvirkninger af trametinib, som ikke er set hos voksne dyr (se pkt. 5.3). Der er for nuværende begrænsede langsigtede sikkerhedsdata fra pædiatriske patienter.

Administration

Spexotras er til oral anvendelse.

Spexotras pulver skal rekonstitueres til den orale opløsning af en farmaceut, inden den administreres. Det anbefales, at en sundhedsperson taler med patienten eller omsorgspersonen om, hvordan den ordinerede daglige dosis af den orale opløsning skal administreres, inden administration af den første dosis.

Spexotras eksponering påvirkes ikke af mad (se pkt. 5.2). Spexotras bør tages samtidig med dabrafenib dispergibel tablet, som har reduceret eksponering, når det tages med mad. Spexotras skal derfor tages uden mad, mindst én time før eller to timer efter et måltid (se pkt. 5.2). Der kan ammes og/eller gives modermælkserstatning efter behov, hvis patienten ikke kan tolerere faste.

Det anbefales, at Spexotras-dosen tages på omtrent samme tidspunkt hver dag ved brug af den genanvendelige orale sprøjte, der medfølger. Den daglige dosis af Spexotras skal tages én gang om dagen, på samme tid hver dag sammen med enten morgendosis eller aftendosis af dabrafenib.

Hvis patienten ikke er i stand til at synke og har en nasogastrisk sonde in situ, kan Spexotras oral opløsning administreres via sonden.

Der er en vejledning i klargøring i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Spexotras er beregnet til brug i kombination med dabrafenib dispergible tabletter, da der er begrænsede data vedrørende effekten af trametinib som monoterapi samt dabrafenib som monoterapi i BRAF V600-mutationspositive gliomer. Produktresuméet for dabrafenib dispergible tabletter skal kontrolleres, inden behandlingen påbegyndes. Se produktresuméet for dabrafenib dispergible tabletter for yderligere oplysninger om advarsler og forsigtighedsregler i forbindelse med dabrafenib-behandlingen.

BRAF V600E-analyse

Trametinibs virkning og sikkerhed i kombination med dabrafenib er ikke undersøgt hos patienter med gliom, der er testet negativt for BRAF V600E-mutationen.

Nye maligniteter

Der kan opstå nye maligniteter, kutane og ikke-kutane, når trametinib anvendes i kombination med dabrafenib.

Kutane maligniteter
Der er set kutane maligniteter såsom kutant planocellulært karcinom (cuSCC), inklusive keratoakantom, og nyt primært melanom hos voksne patienter, som blev behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). Det anbefales, at der foretages en undersøgelse af huden, før der indledes behandling med trametinib, og hver måned under hele behandlingsforløbet samt op til 6 måneder efter behandling. Kontrol skal fortsættes i 6 måneder efter seponering af trametinib eller indtil påbegyndelse af anden antineoplastisk behandling.

Mistænkelige hudlæsioner bør håndteres med dermatologisk excision og kræver ingen behandlingsændringer. Patienterne skal instrueres i omgående at informere deres læge, hvis de udvikler nye hudlæsioner.

Ikke-kutane maligniteter
Baseret på virkningsmekanismen kan dabrafenib øge risikoen for ikke-kutane maligniteter, når der er RAS-mutationer til stede. Der henvises til produktresuméet for dabrafenib dispergible tabletter (pkt. 4.4). Det er ikke nødvendigt at justere dosis af trametinib ved RAS-mutationspositive maligniteter, når det tages i kombination med dabrafenib.

Blødning

Der er rapporteret om blødningshændelser hos voksne og pædiatriske patienter, der tog trametinib i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). Alvorlige blødningshændelser og blødninger med dødeligt udfald er forekommet hos voksne patienter, der tog trametinib i kombination med dabrafenib. Sandsynligheden for, at disse hændelser opstår hos patienter med et lavt antal blodplader ($< 75\,000/mm^3$), er ikke fastlagt, da disse patienter blev ekskluderet fra kliniske studier. Risikoen for blødning kan være øget ved samtidig brug af trombocytfunktionshæmmende eller antikoagulerende behandling. Hvis der opstår blødning, skal patienterne behandles som klinisk indiceret.

Reduktion af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF)/venstre ventrikel dysfunktion

Det er rapporteret, at trametinib i kombination med dabrafenib har medført reduceret LVEF hos både voksne og pædiatriske patienter (se pkt. 4.8). I kliniske studier med pædiatriske patienter var mediantiden til indtræden af første forekomst af LVEF-reduktion cirka en måned. I kliniske studier med voksne patienter var mediantiden til indtræden af den første forekomst af venstre ventrikel dysfunktion, hjertesvigt og LVEF-reduktion mellem 2 og 5 måneder.

Trametinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat funktion af venstre ventrikel. Patienter med venstre ventrikel dysfunktion, hjerteinsufficiens i *New York Heart Association* klasse II, III eller IV, akut koronart syndrom inden for de sidste 6 måneder, klinisk signifikante, ukontrollerede arytmier og ukontrolleret hypertension var ekskluderet fra de kliniske studier. Sikkerheden ved anvendelse hos denne population kendes derfor ikke. LVEF skal måles hos alle patienter før opstart af behandling med trametinib, én måned efter opstart af behandlingen og herefter med ca. 3 måneders mellemrum i behandlingsperioden (se pkt. 4.2 vedrørende dosisjustering).

Hos patienter, der fik trametinib i kombination med dabrafenib, har der været lejlighedsvise rapporter om akut, alvorlig venstre ventrikel dysfunktion på grund af myocarditis. Der blev set komplet remission ved ophør af behandlingen. Læger skal være opmærksomme på muligheden for myocarditis hos patienter, der udvikler nye eller forværrede kardielle tegn eller symptomer.

Pyreksi

Feber er rapporteret i kliniske studier med trametinib hos voksne og pædiatriske patienter (se pkt. 4.8). Forekomsten og sværhedsgraden af pyreksi øges ved kombinationsterapi (se produktresuméet for dabrafenib dispergible tabletter pkt. 4.4). Hos patienter, som får trametinib i kombination med dabrafenib, kan pyreksi være ledsaget af svære kulderystelser, dehydrering og hypotension, som i nogle tilfælde kan medføre akut nyresvigt. Hos pædiatriske patienter, der fik trametinib i kombination med dabrafenib, var mediantiden til indtræden af den første forekomst af pyreksi 1,5 måneder.

Behandlingen med trametinib og dabrafenib bør afbrydes, hvis patientens temperatur er ≥ 38 ºC (se pkt. 5.1). Ved tilbagevenden af pyreksi kan behandlingen også afbrydes ved første symptom på pyreksi. Behandling med antipyretika, som fx ibuprofen eller paracetamol, bør initieres. Anvendelse af orale kortikosteroider bør overvejes i de tilfælde, hvor behandling med antipyretika er utilstrækkelig. Patienterne bør vurderes for tegn og symptomer på infektion. Når feberen er ophørt, kan behandlingen genoptages. Hvis feberen er forbundet med andre svære tegn eller symptomer, bør behandlingen genoptages med en reduceret dosis og efter klinisk behov, når feberen er ophørt (se pkt. 4.2).

Blodtryksændringer

Både hypertension og hypotension er blevet rapporteret hos patienter i kliniske studier med trametinib i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). Blodtrykket bør måles ved *baseline* og overvåges under behandlingen, og hypertension bør kontrolleres med standardbehandling efter behov.

Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis

I et fase III-studie med voksne patienter udviklede 2,4 % (5/211) af de patienter, der fik trametinib-monoterapi, ILD eller pneumonitis. Alle fem patienters tilstand krævede hospitalsindlæggelse. Mediantiden til begyndelsen af den første forekomst af ILD eller pneumonitis var 160 dage (interval: 60 til 172 dage). I to studier med voksne patienter, der fik behandling med trametinib i kombination med dabrafenib, udviklede 1 % af patienterne pneumonitis eller ILD (se pkt. 4.8).

Behandlingen med trametinib skal afbrydes hos patienter med formodet ILD eller pneumonitis, herunder patienter med nye eller tiltagende symptomer og fund fra lungerne, herunder hoste, dyspnø, hypoxi, pleuraeffusion eller infiltrater, der afventer kliniske undersøgelser. Trametinib skal permanent seponeres hos patienter, der diagnosticeres med behandlingsrelateret ILD eller pneumonitis (se pkt. 4.2). Behandling med dabrafenib kan fortsættes ved samme dosis.

Nedsat syn

Tilstande forbundet med synsforstyrrelser, herunder RPED og RVO, kan forekomme ved behandling med trametinib, i nogle tilfælde med indtræden efter flere måneder. I de kliniske studier med trametinib hos voksne er der set symptomer som fx tågesyn, nedsat skarpsyn og andre synsfænomener. I kliniske studier er der også rapporteret uveitis og iridocyklitis hos voksne og pædiatriske patienter, der fik trametinib i kombination med dabrafenib.

Trametinib anbefales ikke hos patienter med tidligere RVO. Trametinibs sikkerhed hos personer med disponerende faktorer for RVO, herunder ukontrolleret glaukom eller okulær hypertension, ukontrolleret hypertension, ukontrolleret diabetes mellitus eller hyperviskositets- eller hyperkoagulabilitetssyndromer i anamnesen, er ikke klarlagt.

Hvis patienter rapporterer nye synsforstyrrelser som fx nedsat centralsyn, tågesyn eller synstab på noget tidspunkt under behandling med trametinib, anbefales der en omgående oftalmologisk undersøgelse. Hvis RPED diagnosticeres, skal vejledningerne for dosisændring i tabel 4 følges (se pkt. 4.2). Der henvises til produktresuméet for dabrafenib dispergible tabletter (pkt. 4.4), hvis uveitis diagnosticeres. Trametinib bør seponeres permanent hos patienter, der diagnosticeres med RVO.

Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib ved diagnosen RVO eller RPED. Justering af trametinib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med dabrafenib ved diagnosen uveitis.

Udslæt

Der er observeret udslæt hos 49 % af de pædiatriske patienter i kliniske studier, når trametinib anvendes i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). Størstedelen af disse tilfælde var af grad 1 eller 2 og krævede ikke afbrydelse eller dosisreduktion.

Alvorlige kutane bivirkninger

Under trametinib/dabrafenib-kombinationsbehandling hos voksne patienter er der blevet rapporteret tilfælde af alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), der kan være livstruende eller dødelige. Patienter skal rådgives om tegn og symptomer før behandling initieres og monitoreres tæt for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på SCAR, skal behandlingen seponeres.

Rabdomyolyse

Der er set rabdomyolyse hos voksne patienter, der tog trametinib. I nogle tilfælde var patienterne i stand til at fortsætte med trametinib. I mere alvorlige tilfælde var indlæggelse, midlertidig afbrydelse eller permanent seponering af behandlingen nødvendig. Tegn eller symptomer på rabdomyolyse skal medføre passende klinisk evaluering og behandling som indiceret.

Pancreatitis

Der er rapporteret pancreatitis hos voksne og pædiatriske patienter, der blev behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib i kliniske studier (se pkt. 4.8). Uforklarlige abdominalsmerter skal omgående undersøges og omfatte måling af serumniveauet af amylase og lipase. Patienterne skal monitoreres tæt, når behandlingen genoptages efter en episode med pancreatitis.

Nyresvigt

Nyresvigt er set hos ≤ 1 % af de voksne patienter, der er blevet behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib. De observerede tilfælde hos voksne patienter var som regel associeret med pyreksi og dehydrering, og disse responderede på behandlingsafbrydelse og generel understøttende behandling. Der er også set tilfælde af granulomatøs nefritis hos voksne patienter. Patienternes nyrefunktion skal monitoreres rutinemæssigt med måling af serum-kreatinin under behandlingen. Hvis kreatinin stiger, kan det være nødvendigt at afbryde behandlingen efter klinisk behov. Trametinib er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (defineret som kreatinin > 1,5 x ULN). Der skal derfor udvises forsigtighed hos sådanne patienter (se pkt. 5.2).

Leverpåvirkning

Der er rapporteret leverpåvirkninger hos voksne og pædiatriske patienter i kliniske studier med trametinib i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienterne får monitoreret leverfunktionen hver 4. uge i 6 måneder efter opstart af behandlingen. Monitorering af leverfunktionen kan herefter fortsættes som klinisk indiceret.

Nedsat leverfunktion

Da trametinib primært elimineres via metabolisering og biliær udskillelse, bør trametinib administreres med forsigtighed hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Dyb venetrombose/lungeemboli

Lungeemboli og dyb venetrombose kan opstå. Patienterne skal oplyses om straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer på lungeemboli eller dyb venetrombose såsom åndenød, brystsmerter eller hævede arme eller ben. Behandlingen skal seponeres permanent ved livstruende lungeemboli.

Gastrointestinale lidelser

Der er rapporteret om colitis og enterocolitis hos pædiatriske patienter, der blev behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). Colitis og gastrointestinal perforation, inklusive med fatalt udfald, har været rapporteret hos voksne patienter. Trametinib skal anvendes med forsigtighed hos patienter med risikofaktorer for gastrointestinal perforation, inklusive diverticulitis i anamnesen, metastaser til mave-tarm-kanalen og samtidig brug af lægemidler med en kendt risiko for gastrointestinal perforation.

Sarkoidose

Der er rapporteret om tilfælde af sarkoidose hos voksne patienter, der er blevet behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib, med påvirkning af primært hud, lunger, øjne og lymfeknuder. I de fleste tilfælde fortsatte man behandlingen med trametinib og dabrafenib. Hvis en patient diagnosticeres med sarkoidose, bør relevant behandling overvejes.

Kvinder i den fertile alder/fertilitet hos mænd

Inden påbegyndelse af behandling hos kvinder i den fertile alder skal der gives passende rådgivning om sikre kontraceptionsmetoder. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikre kontraceptionsmetoder under behandlingen og i 16 uger efter den sidste dosis af Spexotras. Mandlige patienter, der tager trametinib i kombination med dabrafenib, skal informeres om den potentielle risiko for nedsat spermatogenese, som kan være irreversibel (se pkt. 4.6).

Hæmofagocytisk lymfohistiocytose

Efter markedsføring er hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) blevet observeret hos voksne patienter behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib. Der bør udvises forsigtighed, når trametinib administreres i kombination med dabrafenib. Hvis hæmofagocytisk lymfohistiocytose bekræftes, bør administration af trametinib og dabrafenib seponeres og behandling for hæmofagocytisk lymfohistiocytose indledes.

Tumorlyse syndrom (TLS)

Forekomsten af TLS, som kan være dødelig, er blevet forbundet med anvendelse af trametinib i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). Risikofaktorer for TLS omfatter stor tumorbyrde, allerede eksisterende kronisk nyreinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotension og sur urin. Patienter med risikofaktorer for TLS bør overvåges nøje, og profylaktisk hydrering bør overvejes. TLS skal behandles omgående som klinisk indiceret.

Hjælpestoffer

Sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium
Spexotras oral opløsning indeholder cyclodextrinet sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium (100 mg/ml). Cyclodextriner (CD'er) er hjælpestoffer, som kan påvirke egenskaberne af aktive stoffer og andre lægemidler. I prækliniske studer med dyr, der fik CD'er intravenøst, var der observationer af nyretoksicitet og ototoksicitet. Sikkerhedsaspekter af CD'er er blevet overvejet under udviklings- og sikkerhedsvurderingen af lægemidlet. Der er begrænsede sikkerhedsdata om virkningen af CD'er hos børn < 2 år.

Methylparahydroxybenzoat
Dette lægemiddel indeholder methylparahydroxybenzoat, som kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Natrium
Dette lægemiddel indeholder 1,98 mg natrium pr. ml Spexotras oral opløsning, svarende til 4 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen ved den højeste maksimale daglige trametinib-dosis på 2 mg (40 ml).

Kalium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. maksimal daglig dosis, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Andre lægemidlers effekt på trametinib

Da trametinib primært metaboliseres via deacetylering medieret af hydrolytiske enzymer (fx carboxylesteraser), er det ikke sandsynligt, at trametinibs farmakokinetik påvirkes af andre stoffer gennem metaboliske interaktioner (se pkt. 5.2). Interaktioner mellem lægemidler via disse hydrolytiske enzymer kan ikke udelukkes og kan have indflydelse på eksponeringen af trametinib.

Trametinib er et *in vitro*-substrat for effluxtransportøren P-gp. Da det ikke kan udelukkes, at stærk hæmning af hepatisk P-gp kan resultere i øgede trametinibniveauer, anbefales det at udvise forsigtighed, når trametinib administreres sammen med lægemidler, der er potente P-gp-hæmmere (fx verapamil, ciclosporin, ritonavir, kinidin, itraconazol).

Trametinibs effekt på andre lægemidler

På basis af *in vitro*- og *in vivo*-data er det ikke sandsynligt, at trametinib påvirker andre lægemidlers farmakokinetik signifikant via interaktion med CYP-enzymer eller transportører (se pkt. 5.2). Trametinib kan resultere i forbigående hæmning af BCRP-substrater (fx pitavastatin) i tarmen, hvilket kan minimeres ved at forskyde doseringen af disse stoffer (med 2 timers interval) og doseringen af trametinib.

Baseret på kliniske data, forventes hormonelle præventionsmidler ikke at tabe effekt, når de administreres sammen med trametinib (se pkt. 5.2). Samtidig brug af dabrafenib kan imidlertid gøre hormonelle præventionsmidler mindre effektive.

Effekten af hjælpestoffet sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium på andre orale lægemidler med lav biotilgængelighed og snævert terapeutisk indeks

Trametinib oral opløsning indeholder 100 mg/ml sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium, som potentielt kan påvirke opløseligheden og biotilgængeligheden af andre orale lægemidler. Der bør udvises forsigtighed, når trametinib oral opløsning administreres sammen med orale lægemidler, der har lav biotilgængelighed og et snævert terapeutisk indeks (fx imipramin, desipramin).

Der henvises desuden til vejledningen vedrørende interaktioner for dabrafenib i pkt. 4.4 og 4.5 i produktresuméet for dabrafenib dispergible tabletter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikre kontraceptionsmetoder under behandlingen med trametinib og i 16 uger efter ophør af behandlingen.

Samtidig brug af dabrafenib kan nedsætte effekten af orale eller systemiske hormonelle kontraceptiva, og der skal anvendes en anden sikker kontraceptionsmetode, såsom en barrieremetode, under kombinationsbehandling med trametinib/dabrafenib. Der henvises til produktresuméet for dabrafenib dispergible tabletter for yderligere oplysninger.

Graviditet

Der er ingen data for anvendelse af trametinib til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Trametinib bør ikke administreres til gravide kvinder, medmindre den potentielle fordel for moderen vejer tungere end den mulige risiko for fosteret. Hvis trametinib anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandlingen med trametinib, bør patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om trametinib udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Trametinib bør ikke administreres til ammende mødre. Det skal besluttes, om amning eller behandling med trametinib skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data for trametinib hos mennesker. Der er ikke udført fertilitetsstudier hos dyr, men der er set påvirkninger af hundyrs reproduktionsorganer (se pkt. 5.3). Trametinib kan muligvis nedsætte fertiliteten hos mennesker.

Mænd, der tager trametinib i kombination med dabrafenib
Der er set påvirkning af spermatogenesen hos dyr, der fik dabrafenib. Mandlige patienter, der tager trametinib i kombination med dabrafenib, skal informeres om den potentielle risiko for forringet spermatogenese, som kan være irreversibel. Se produktresuméet for dabrafenib dispergible tabletter for yderligere oplysninger.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Trametinib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der skal tages hensyn til patientens kliniske status og trametinibs bivirkningsprofil i vurderingen af patientens evne til at udføre opgaver, som kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder. Patienterne bør gøres opmærksom på, at de mulige bivirkninger med træthed, svimmelhed og øjenproblemer kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier med pædiatriske patienter, der blev behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib, var de mest almindelige bivirkninger (indberettet med en hyppighed ≥ 20 %): pyreksi (70 %), udslæt (49 %), hovedpine (47 %), opkastning (40 %), træthed (36 %), tør hud (35 %), diarré (34 %), blødning (34 %), kvalme (29 %), akneiform dermatitis (29 %), mavesmerter (28 %), neutropeni (26 %), hoste (24 %) og øgede transaminaser (22 %). De hyppigst indberettede alvorlige (grad 3/4) bivirkninger var: neutropeni (15 %), pyreksi (11 %), øgede transaminaser (6 %) og vægtøgning (5 %). Langtidsdata vedrørende vækst og skeletmodning hos pædiatriske patienter er i øjeblikket begrænsede (se pkt. 5.3).

Sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter var stort set overensstemmende med den tidligere etablerede sikkerhedsprofil hos voksne patienter. Følgende yderligere bivirkninger er indtil nu kun blevet indberettet hos voksne patienter, der er blevet behandlet med trametinib tabletter og dabrafenib kapsler: kutant planocellulært karcinom, seborroisk keratose, perifer neuropati (herunder sensorisk og motorisk neuropati), lymfødem, mundtørhed, aktinisk keratose, nyresvigt (almindelig), melanom, akrochordon, sarkoidose, korioretinopati, pneumonitis, akut nyresvigt, nefritis, hjertesvigt, dysfunktion af venstre ventrikel, interstitiel lungesygdom, rabdomyolyse (ikke almindelig), gastrointestinal perforation, hæmofagocytisk lymfohistiocytose (sjælden), tumorlyse syndrom, myocarditis, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, tatoveringsassocierede hudreaktioner (hyppighed ikke kendt).

Bivirkningstabel

Sikkerheden af trametinib i kombination med dabrafenib er blevet vurderet i et samlet sikkerhedssæt med 171 pædiatriske patienter fra to studier med patienter med BRAF V600-mutationspositive fremskredne solide tumorer. Fire (2,3 %) patienter var 1 til < 2 år, 39 (22,8 %) patienter var 2 til < 6 år, 54 (31,6 %) patienter var 6 til < 12 år, og 74 (43,3 %) patienter var 12 til < 18 år ved indskrivningen. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 2,3 år.

Bivirkningerne (tabel 5) er anført nedenfor i henhold til MedDRAs systemorganklasser og efter hyppighed i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000), meget sjælden (<1/10 000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 5 Bivirkninger ved trametinib i kombination med dabrafenib

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Paronykie, nasofaryngitis*[1]
Almindelig	Urinvejsinfektion, cellulitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Meget almindelig	Hudpapillom
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Neutropeni*[2], anæmi, leukopeni*
Almindelig	Trombocytopeni*
Immunforsvaret	
Almindelig	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Dehydrering, nedsat appetit
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed*[3]
Øjne	
Almindelig	Sløret syn, synsnedsættelse, uveitis*[4]
Ikke almindelig	Nethindeløsning, periorbitalt ødem
Hjerte	
Almindelig	Nedsat uddrivningsfraktion, bradykardi*
Ikke almindelig	Atrioventrikulært blok[5]
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	Blødning*[6]
Almindelig	Hypertension, hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	Hoste*
Almindelig	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Mavesmerter*, obstipation, diarré, kvalme, opkastning
Almindelig	Pancreatitis, stomatitis
Ikke almindelig	Colitis*
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Akneiform dermatitis*[7], tør hud*[8], pruritus, udslæt*[9], erytem
Almindelig	Generaliseret eksfoliativ dermatitis*[10], alopeci, palmoplantar erytrodysæstesi-syndrom, folliculitis, hudlæsion, panniculitis, hyperkeratose, lysfølsomhed*[11]
Ikke almindelig	Akut febril neutrofil dermatose, hudfissurer, nattesved, hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Artralgi, smerter i ekstremiteter
Almindelig	Myalgi*, muskelspasmer*[12]
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Pyreksi*, træthed*[13], vægtøgning
Almindelig	Slimhindeinflammation, ansigtsødem*, kulderystelser, perifert ødem, influenzalignende sygdom

Undersøgelser	
Meget almindelig	Øgede transaminaser*[14]
Almindelig	Hyponatriæmi, hypofosfatæmi, hyperglykæmi, øget alkalisk fosfatase i blodet, øget gamma-glutamyltransferase, øget kreatinfosfokinase i blodet

*Samlet betegnelse for to eller flere foretrukne MedDRA-termer, der blev vurderet at være klinisk ensartede.

[1] nasofaryngitis omfatter faryngitis
[2] neutropeni omfatter nedsat neutrofiltal og febril neutropeni
[3] svimmelhed omfatter vertigo
[4] uveitis omfatter iridocyklitis
[5] atrioventrikulært blok omfatter atrioventrikulært blok af 1. grad
[6] blødning omfatter epistaxis, hæmaturi, kontusion, hæmatom, forhøjet international normaliseret ratio, blødning fra endetarmen, blødning på katetersted, cerebral blødning, ekkymose, ekstraduralt hæmatom, gastrointestinal blødning, hæmatokesi, petekkier, post procedural blødning, rektal blødning, nedsat antal røde blodlegemer, blødning i øvre mave-tarm-kanal, uterin blødning, kraftig menstruationsblødning og purpura
[7] akneiform dermatitis omfatter akne og pustuløs akne
[8] tør hud omfatter xerose og xeroderma
[9] udslæt omfatter makulopapuløst udslæt, pustuløst udslæt, erytematøst udslæt, papuløst udslæt, makuløst udslæt
[10] generaliseret eksfoliativ dermatitis omfatter hudeksfoliation og eksfoliativ dermatitis
[11] lysfølsomhed omfatter lysfølsomhedsreaktion og solskoldning
[12] muskelspasmer omfatter muskuloskeletal stivhed
[13] træthed omfatter utilpashed og asteni
[14] øgede transaminaser omfatter forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og hypertransaminasaemi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Vægtøgning
Vægtøgning er kun blevet indberettet i den pædiatriske population. Det blev indberettet som en bivirkning hos 16 % af de pædiatriske patienter, herunder tilfælde af grad 3 hos 5 % af patienterne, med en seponeringsrate på 0,6 % af patienterne. Mediantiden til indtræden af den første forekomst af den indberettede vægtøgning hos pædiatriske patienter, der fik trametinib i kombination med dabrafenib, var 3,5 måned. Vægtøgning i forhold til *baseline* på ≥ 2 BMI (*body mass index*)-for-alder-percentilkategorier blev set hos 36 % af patienterne.

Blødning
Blødningshændelser blev set hos 34 % af de pædiatriske patienter, med forekomst af hændelser af grad 3 hos 1,2 % af patienterne. Den hyppigste blødningshændelse (epistaxis) blev indberettet hos 18 % af de pædiatriske patienter. Mediantiden til indtræden af den første forekomst af blødningshændelser hos pædiatriske patienter var 2,6 måneder. Der er forekommet blødningshændelser, herunder alvorlige blødningshændelser og blødning med dødeligt udfald, hos voksne patienter, der har taget trametinib i kombination med dabrafenib.

Risikoen for blødning kan være øget ved samtidig brug af trombocytfunktionshæmmende eller antikoagulerende behandling. Hvis der opstår blødning, skal patienterne behandles som klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Reduktion af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF)/venstre ventrikel dysfunktion
Der er rapporteret om reduktion af LVEF hos 5,3 % af de pædiatriske patienter, med forekomst af hændelser af grad 3 hos < 1 % af patienterne. Mediantiden til indtræden af den første forekomst af LVEF-reduktion var cirka en måned. I kliniske studier med voksne patienter var mediantiden til begyndelsen af den første forekomst af venstre ventrikel dysfunktion, hjertesvigt eller reduktion af LVEF mellem 2 og 5 måneder.

Patienter med LVEF under den nedre grænse af normalområdet blev ikke inkluderet i kliniske studier med trametinib. Trametinib i kombination med dabrafenib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med tilstande, der kan nedsætte funktionen af venstre ventrikel (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pyreksi
Der er rapporteret pyreksi i kliniske studier med trametinib som monoterapi og i kombination med dabrafenib, og forekomsten og graden af pyreksi øges med kombinationsbehandlingen (se pkt. 4.4). Pyreksi blev rapporteret hos 70 % af de pædiatriske patienter, med forekomst af hændelser af grad 3 hos 11 % af patienterne. Se produktresuméet for dabrafenib dispergible tabletter.

Leverpåvirkning
Der er rapporteret leverpåvirkninger hos voksne og pædiatriske patienter i kliniske studier med trametinib i kombination med dabrafenib. I den pædiatriske sikkerhedspopulation var forhøjet ALAT og ASAT meget almindeligt og er rapporteret hos henholdsvis 13 % og 16 % af patienterne (se pkt. 4.4). Leverpåvirkningerne med forhøjet ALAT og ASAT var de hyppigst forekommende hos voksne patienter, og størstedelen af disse hændelser var enten af grad 1 eller 2. Ved trametinib-monoterapi opstod mere end 90 % af disse leverpåvirkninger inden for de første 6 behandlingsmåneder. Leverpåvirkning blev registreret i kliniske studier med monitorering hver 4. uge. Det anbefales, at leverfunktionen monitoreres hver 4. uge i 6 måneder hos patienter, der behandles med trametinib. Monitorering af leverfunktionen kan herefter fortsættes som klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Blodtryksændringer
Hypertension blev rapporteret hos 2,3 % af de pædiatriske patienter, med forekomst af hændelser af grad 3 hos 1,2 % af patienterne. Mediantiden til indtræden af den første forekomst af hypertension hos pædiatriske patienter var 5,4 måneder.

Hypotension blev rapporteret hos 4,1 % af de pædiatriske patienter, med forekomst af hændelser af grad ≥ 3 hos 2,3 % af patienterne. Mediantiden til indtræden af den første forekomst af hypotension hos pædiatriske patienter var 2,2 måneder.

Blodtrykket bør måles ved *baseline* og overvåges under behandlingen, og hypertension bør kontrolleres med standardbehandling efter behov (se pkt. 4.4).

Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis
Patienter, som behandles med trametinib, kan udvikle ILD eller pneumonitis. Behandlingen med trametinib skal afbrydes hos patienter med formodet ILD eller pneumonitis, herunder patienter med nye eller tiltagende symptomer og fund fra lungerne, herunder hoste, dyspnø, hypoksi, pleuraeffusion eller infiltrater, der afventer kliniske undersøgelser. Trametinib skal seponeres permanent hos patienter, der diagnosticeres med behandlingsrelateret ILD eller pneumonitis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat syn
Hos pædiatriske patienter, der fik behandling med trametinib i kombination med dabrafenib, er der rapporteret om oftalmologiske reaktioner, herunder uveitis 3,5 % og iridocyklitis 1,8 %. Uveitis af grad 3 forekom hos 1,8 % af de pædiatriske patienter. Løsning af retinalt pigmentepitel (RPED) forekom hos < 1 % af de pædiatriske patienter. Tilstande forbundet med synsforstyrrelser, herunder RPED og RVO, er også set under behandling med trametinib hos voksne patienter. I de kliniske studier med trametinib hos voksne er der set symptomer som fx tågesyn, nedsat skarpsyn og andre synsforstyrrelser (se pkt. 4.2 og 4.4).

Udslæt
Der er observeret udslæt hos 49 % af de pædiatriske patienter i den integrerede sikkerhedspopulation i kombinationsstudierne med trametinib og dabrafenib. Størstedelen af disse tilfælde var af grad 1 eller 2 og krævede ikke afbrydelse eller dosisreduktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Rabdomyolyse
Der er set rabdomyolyse hos voksne patienter, der tog trametinib. Ved tegn eller symptomer på rabdomyolyse bør der foretages en klinisk vurdering og passende behandling opstartes (se pkt. 4.4).

Pancreatitis
Pancreatitis blev rapporteret hos 1,2 % af de pædiatriske patienter, hvor grad 3 forekom hos < 1 % af patienterne. Uforklarlige abdominalsmerter skal omgående undersøges og omfatte måling af serumniveauet af amylase og lipase Patienterne skal monitoreres tæt, når behandlingen genoptages efter en episode med pancreatitis (se pkt. 4.4).

Nyresvigt
Der er rapporteret nyresvigt ved trametinib i kombination med dabrafenib. Nyresvigt som følge af pyreksi-associeret prærenal azotæmi eller granulomatøs nefritis var ikke almindeligt forekommende hos voksne patienter, men trametinib er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens (defineret som kreatinin > 1,5 x ULN). Der skal udvises forsigtighed under sådanne omstændigheder (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret akutte overdoseringssymptomer hos pædiatriske patienter, som fik trametinib i kombination med dabrafenib i kliniske studier. Vedvarende overdosering af trametinib kan resultere i øget udslæt, nedsat LVEF eller retinale abnormiteter. Der findes ingen specifik behandling mod overdosering. Hvis der sker en overdosering, skal patienten have den nødvendige understøttende behandling med relevant monitorering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmer, mitogenaktiveret proteinkinase (MEK)-hæmmer, ATC-kode: L01EE01

Virkningsmekanisme

Trametinib er en reversibel, høj-selektiv, allosterisk hæmmer af aktivering og kinaseaktivitet af mitogenaktiveret ekstracellulært signal-reguleret kinase 1 (MEK1) og MEK2. MEK-proteiner er komponenter i den ekstracellulære signal-regulerede kinase (ERK)-vej. Ved humane cancerformer er denne vej ofte aktiveret af muterede former af BRAF, hvilket aktiverer MEK. Trametinib hæmmer BRAF's aktivering af MEK og hæmmer MEK's kinaseaktivitet.

Kombination med dabrafenib
Dabrafenib er en hæmmer af RAF-kinaser. Onkogene mutationer i BRAF fører til konstitutiv aktivering af RAS/RAF/MEK/ERK-signalvejen.

Trametinib og dabrafenib hæmmer således to kinaser i denne signalvej, MEK og RAF, og derfor medfører kombinationen samtidig hæmning af signalvejen. Kombinationen af trametinib og dabrafenib har vist anti-tumoraktivitet i BRAF V600-mutationspositive cancer-cellelinjer *in vitro* og forsinket resistensudvikling i BRAF V600-mutationspositive xenografter *in vivo*.

Klinisk virkning og sikkerhed

Pædiatrisk population
Den kliniske virkning og sikkerhed af kombinationsbehandling med dabrafenib plus trametinib hos pædiatriske patienter i alderen 1 til < 18 år med BRAF V600-mutationspositive gliomer blev vurderet i et ublindet klinisk fase II-multicenterstudie (EudraCT 2015-004015-20). Patienter med lavgradsgliom (grad 1 og 2 iht. WHO 2016), som havde behov for første systemiske behandling, blev randomiseret i forholdet 2:1 til dabrafenib plus trametinib eller carboplatin plus vincristin, og patienter med recidiverende eller refraktært højgradsgliom (grad 3 og 4 iht. WHO 2016) blev indskrevet i en enkeltarmskohorte med dabrafenib plus trametinib.

BRAF-mutationsstatus blev identificeret prospektivt i tumorvæv ved hjælp af en lokal test eller af et centralt laboratorium ved hjælp af bioMérieux THxID-BRAF analysesæt, hvis der ikke var en lokal test tilgængelig. Derudover udførte centrallaboratoriet retrospektiv testning af tilgængelige tumorprøver for at bekræfte BRAF V600E-mutationen.

Doseringen af dabrafenib og trametinib i det kliniske studie var alders- og vægtafhængig, idet dabrafenib blev givet oralt i en dosis på 2,625 mg/kg to gange dagligt i aldersgruppen < 12 år og i en dosis på 2,25 mg/kg to gange dagligt i aldersgruppen over 12 år; trametinib blev givet oralt i en dosis på 0,032 mg/kg én gang dagligt i aldersgruppen < 6 år og i en dosis på 0,025 mg/kg én gang dagligt i aldersgruppen 6 år og derover. Der blev sat et øvre loft for dabrafenib-doser på 150 mg to gange dagligt og for trametinib-doser på 2 mg én gang dagligt. Doseringen af carboplatin og vincristin var baseret på alder og legemsoverfladeareal i form af ugentlige infusioner på henholdsvis 175 mg/m^2 og 1,5 mg/m^2. Carboplatin og vincristin blev administreret i et 10-ugers induktionsforløb efterfulgt af otte 6-ugers cyklusser med vedligeholdelsesbehandling.

Det primære effektendepunkt i begge kohorter var samlet responsrate (ORR, summen af bekræftede komplette responser (CR) og partielle responser (PR)) ved en uafhængig gennemgang baseret på kriterierne fra RANO (2017) i LGG-kohorten og på kriterierne fra RANO (2010) i HGG-kohorten. Den primære analyse blev udført, da alle patienter i begge kohorter havde gennemført minimum 32 ugers behandling. Den endelige analyse blev udført 2 år efter at indskrivningen i begge kohorter var afsluttet.

Pædiatrisk BRAF-mutationspositivt lavgradsgliom (WHO-grad 1 og 2)
I kohorten med lavgradsgliom blev 110 patienter randomiseret til dabrafenib plus trametinib (n=73) eller carboplatin plus vincristin (n=37). Medianalderen var 9,5 år, med 34 patienter (30,9 %) i alderen 12 måneder til < 6 år, 36 patienter (32,7 %) i alderen 6 til < 12 år og 40 patienter (36,4 %) i alderen 12 til < 18 år; 60 % var piger. Størstedelen af patienterne (80 %) havde gliom af grad 1 ved den initiale diagnose. De mest almindelige patologier var pilocytisk astrocytom (30,9 %), gangliogliom (27,3 %) og LGG uden anden specificering (NOS) (18,2 %). Der var metastasesteder hos 9 patienter (8,2 %). Tidligere kirurgi blev rapporteret hos 91 patienter (82,7 %). Blandt disse patienter var proceduren ved seneste kirurgi resektion hos 28 patienter (25,5 %). Brug af systemiske kortikosteroider blev rapporteret hos 44 patienter (41,5 %).

På tidspunktet for den primære analyse udviste ORR i dabrafenib plus trametinib-armen statistisk signifikant forbedring i forhold til carboplatin plus vincristin. Ved den efterfølgende hierarkiske testning blev der også påvist en statistisk signifikant forbedring i progressionsfri overlevelse (PFS) i forhold til kemoterapi (tabel 6).

På tidspunktet for den primære analyse, som blev udført, da alle patienter havde fuldført minimum 32 ugers behandling eller havde fået behandlingen seponeret tidligere, var dataene for samlet overlevelse (OS) stadig umodne (ét dødsfald rapporteret i carboplatin plus vincristin (C+V)-armen).

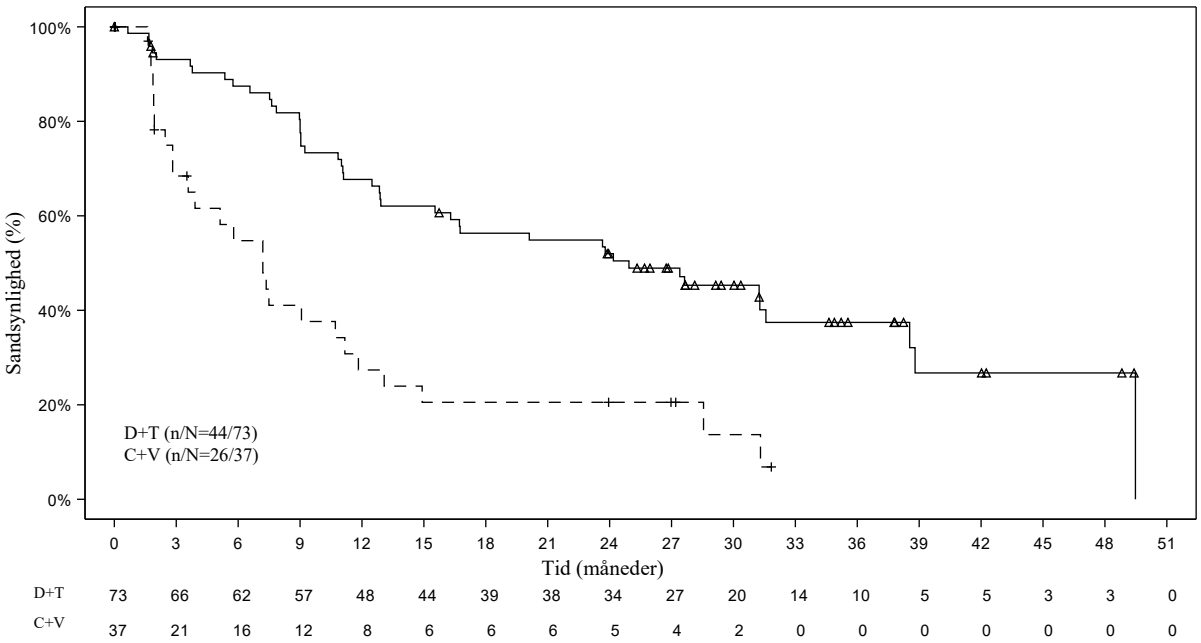
Tabel 6 Respons og progressionsfri overlevelse baseret på en uafhængig vurdering i det pivotale studie G2201 (LGG-kohorte, primær analyse)

	Dabrafenib + trametinib (D+T) N=73	**Carboplatin + vincristin (C+V) N=37**
Bedste samlede respons		
Komplet respons (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Delvist respons (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabil sygdom (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progressiv sygdom (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Ikke kendt, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2)[1]
Samlet responsrate		
ORR (CR+PR), (95 % CI)	46,6 % (34,8 - 58,6 %)	10,8 % (3,0 - 25,4 %)
Oddsratio[2], p-værdi	7,19 (2,3 - 22,4), p < 0,001	
Risikoforskel	35,8 % (20,6 - 51,0)	
Progressionsfri overlevelse (PFS)		
Median (måneder), (95 % CI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 - 11,8)
Hazard ratio (95 % CI), p-værdi	0,31 (0,17 - 0,55), p < 0,001	

NE=ikke estimerbar
[1] 4 patienter, der var randomiseret til C+V, udgik af studiet, før de fik behandling.
[2] Oddsratio (D+T vs. C+V) og 95 % CI er fra en logistisk regression med behandling som eneste kovariat, dvs. det er oddsene for observation af respons i D+T-armen sammenlignet med oddsene for observation af respons i C+V-armen. Oddsratio > 1 er til fordel for D+T.

På tidspunktet for den endelige analyse (den mediane opfølgningsvarighed: 39,0 måneder) var ORR 54,8 % i D+T-armen og 16,2 % i C+V-armen, baseret på en uafhængig vurdering med en odds ratio på 6,26. Analysen bekræftede også forbedret PFS i forhold til kemoterapi baseret på en uafhængig vurdering med en estimeret risikoreduktion på 64 % i progression/død (hazard ratio 0,36). Den mediane PFS var 24,9 måneder i D+T-armen og 7,2 måneder i C+V-armen. Der blev ikke rapporteret yderligere dødsfald i nogen af armene på tidspunktet for den endelige analyse.

Figur 1 Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse baseret på en uafhængig vurdering i det pivotale studie G2201 (LGG-kohorte, endelig analyse)



Pædiatrisk BRAF-mutationspositivt højgradsgliom (WHO-grad 3 og 4)
41 patienter med recidiveret eller refraktært HGG blev inkluderet i enkeltarmskohorten med højgradsgliom og behandlet med dabrafenib plus trametinib. Medianalderen var 13,0 år, med 5 patienter (12,2 %) i alderen 12 måneder til < 6 år, 10 patienter (24,4 %) i alderen 6 til < 12 år og 26 patienter (63,4 %) i alderen 12 til < 18 år; 56 % var piger. Den histologiske grad ved den initiale diagnose var grad 4 hos 20 patienter (48,8 %), grad 3 hos 13 patienter (31,7 %), grad 2 hos 4 patienter (9,8 %), grad 1 hos 3 patienter (7,3 %) og manglende hos 1 patient (2,4 %). De mest almindelige patologier var glioblastoma multiforme (31,7 %), anaplastisk pleomorft xanthoastrocytom (14,6 %), HGG NOS (9,8 %) og pleomorft xanthoastrocytom (9,8 %). Tidligere kirurgi blev rapporteret hos 40 patienter (97,6 %). Blandt disse patienter var proceduren ved seneste kirurgi resektion hos 24 patienter (58,5 %). Tidligere antineoplastisk kemoterapi blev rapporteret hos 33 patienter (80,5 %). Tidligere strålebehandling blev rapporteret hos 37 patienter (90,2 %). Brug af systemiske kortikosteroider under forsøgsbehandlingen blev rapporteret hos 24 patienter (58,5 %).

På tidspunktet for den endelige analyse (den mediane opfølgningsvarighed: 45,2 måneder) var ORR 56,1 % (23/41), (95 % CI: 39,7, 71,5): CR hos 14 patienter (34,1 %) og PR hos 9 patienter (22,0 %) baseret på en uafhængig vurdering. Den mediane responsvarighed (DoR) var 27,4 måneder (95 % CI: 9,2, NE).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Trametinibs farmakokinetiske egenskaber er primært blevet bestemt hos voksne patienter ved brug af faststofsformuleringen (tablet). Trametinibs farmakokinetik efter enkelt eller gentagen vægtjusteret dosering er desuden blevet vurderet hos 244 pædiatriske patienter. Trametinibs farmakokinetiske karakteristika (absorptionshastighed og clearance) var sammenlignelige mellem pædiatriske og voksne patienter. Vægt havde indvirkning på den orale clearance af trametinib, men det havde alder ikke. Trametinibs farmakokinetiske eksponering ved den anbefalede vægt-justerede dosis hos pædiatriske patienter var inden for det interval, der er observeret hos voksne.

Absorption

Den orale opløsning med trametinib blev hurtigt absorberet med en mediantid til opnåelse af maksimal plasmakoncentration (T_{max}) på 1 time efter administration. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed af trametinib tabletter var 72 %. I et studie af den relative biotilgængelighed, hvor den orale opløsning og tabletformuleringen blev sammenlignet efter administration af en enkelt dosis i fastende tilstand hos voksne, medførte administration af den orale opløsning et $AUC_{(0\text{-inf})}$, $AUC_{(0\text{-last})}$ og C_{max} der var henholdsvis 12 %, 10 % og 71 % højere end ved administration af tabletformuleringen.

Trametinib-eksponeringen øgedes proportionalt med dosis mellem 0,125 mg og 4 mg efter gentagen dosering én gang dagligt.

I det pædiatriske pivotalstudie var det geometriske gennemsnit (%CV) ved steady state for C_{max} og AUC_{tau} 22,7 ng/ml (41,1 %) og 339 ng*t/ml (22,2 %) i LGG-kohorten og 21,3 ng/ml (36,3 %) og 307 ng*t/ml (22,8 %) i HGG-kohorten.

Ved gentagen daglig dosering akkumuleres trametinib. Der blev set et gennemsnitligt akkumuleringsforhold på 6,0 for tabletformuleringen med dosen på 2 mg én gang dagligt. Steady state blev opnået på dag 15.

Indvirkning af mad
Administrationen af én enkelt 2 mg dosis trametinib oral opløsning med et måltid med lavt fedtindhold og lavt kalorieindhold resulterede i et fald i C_{max} på 12 %, sammenlignet med fastende tilstand, som ikke anses for at være klinisk signifikant. AUC_{last} forblev uændret.

Fordeling

Bindingen af trametinib til humane plasmaproteiner er 97,4 %. Trametinib har et fordelingsvolumen på ca. 1.200 l bestemt efter intravenøs administration af en mikrodosis på 5 µg.

Biotransformation

In vitro- og *in vivo*-studier viste, at trametinib primært metaboliseres via deacetylering alene eller i kombination med monooxygenering. Den deacetylerede metabolit blev endvidere metaboliseret ved glukuronidering. Oxidation via CYP3A4 betragtes som en mindre metaboliseringsvej. Deacetyleringen medieres af carboxylesteraserne 1b, 1c og 2 med mulig medvirken fra andre hydrolytiske enzymer.

Efter enkeltdoser og gentagne doser af trametinib er moderstoffet den primære cirkulerende forbindelse i plasma.

Elimination

Den gennemsnitlige terminale halveringstid er 127 timer (5,3 dage) efter administration af en enkelt dosis. Den tilsyneladende clearance af trametinib hos pædiatriske patienter (gennemsnitlig legemsvægt: 32,85 kg) var 3,44 L/t (CV på 20 %).

Den samlede genfinding af dosis, efter en enkelt radioaktivt mærket oral dosis trametinib givet som en opløsning, var lav efter en indsamlingsperiode på 10 dage (< 50 %). Dette skyldes den lange eliminationshalveringstid. Trametinib-relaterede komponenter blev hovedsageligt udskilt via fæces (> 80 % af genfunden radioaktivitet) og i mindre grad via urinen (≤ 19 %). Mindre end 0,1 % af den udskilte dosis blev genfundet uomdannet i urinen.

Interaktioner mellem lægemidler

Trametinibs effekt på lægemiddelmetaboliserende enzymer og transportører
In vitro- og *in vivo*-data tyder på, at det er usandsynligt, at trametinib påvirker andre lægemidlers farmakokinetik. På basis af *in vitro*-studier er trametinib ikke en hæmmer af CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 og CYP3A4. Baseret på *in vitro* studier, er trametinib en hæmmer af CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, en induktor af CYP3A4 og en hæmmer af transportørerne OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp og BCRP. På basis af den lave dosis og lave kliniske systemiske eksponering i forhold til styrken af hæmnings- eller induktionsværdierne *in vitro* anses trametinib ikke for at være en hæmmer eller induktor af disse enzymer eller transportører *in vivo*, selvom der kan forekomme en forbigående hæmning af BCRP-substrater i tarmen (se pkt. 4.5).

Andre lægemidlers effekt på trametinib
In vivo- og *in vitro*-data tyder på, at det ikke er sandsynligt, at trametinibs farmakokinetik påvirkes af andre lægemidler. Trametinib er ikke et substrat for CYP-enzymer eller for transportørerne BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 og MATE1. Trametinib er et *in vitro*-substrat for BSEP og effluxtransportøren P-gp. Selvom trametinib-eksponering sandsynligvis ikke påvirkes af hæmning af BSEP, kan forhøjede trametinib-niveauer ikke udelukkes ved stærk hæmning af hepatisk P-gp (se pkt. 4.5).

Trametinibs effekt på andre lægemidler
Effekten af gentagen dosis med trametinib på steady-state-farmakokinetikken af orale kontraceptiva (kombinationsprodukter), norethindron og ethinylestradiol, blev vurderet i et klinisk studie, der bestod af 19 kvindelige patienter med solide tumorer. Norethindron-eksponeringen blev forhøjet med 20 %, og ethinylestradiol-eksponeringen var tilsvarende, når det blev administreret sammen med trametinib. Baseret på disse resultater, forventes hormonelle præventionsmidler ikke at tabe effekt, når de administreres sammen med trametinib.

Særlige patientpopulationer

Nedsat leverfunktion
Farmakokinetiske populationsanalyser og data fra et klinisk farmakologisk studie hos voksne patienter med normal leverfunktion eller let, moderat eller svært forhøjet bilirubin- og/eller ASAT-niveau (baseret på klassifikationen fra *National Cancer Institute* [NCI]) indikerer, at leverfunktionen ikke påvirker clearance af oral trametinib signifikant.

Nedsat nyrefunktion
Nedsat nyrefunktion har sandsynligvis ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af trametinib på grund af den lave renale udskillelse af trametinib. Farmakokinetikken af trametinib blev karakteriseret hos 223 voksne patienter med let nedsat nyrefunktion og 35 voksne patienter med moderat nedsat nyrefunktion, der var inkluderet i kliniske studier med trametinib, ved at udføre en farmakokinetisk populationsanalyse. Let og moderat nedsat nyrefunktion havde ingen effekt på eksponeringen for trametinib (< 6 % for begge grupper). Der er ingen tilgængelige data om patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Race
Der er ikke tilstrækkelige data til at vurdere den potentielle effekt af race på trametinibs farmakokinetik, da den kliniske erfaring er begrænset til kaukasiere.

Køn
Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser hos voksne og pædiatriske patienter fandt man, at køn havde indflydelse på den orale clearance af trametinib. Selvom kvindelige patienter forventes at blive eksponeret i højere grad end mandlige patienter, er det ikke sandsynligt, at disse forskelle er klinisk relevante, og der er derfor ikke grund til dosisjustering.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført studier, hvor karcinogeniciteten af trametinib er blevet undersøgt. Trametinib var ikke genotoksisk i studier, som undersøgte tilbagemutationer i bakterier, kromosomafvigelser i pattedyrsceller og mikronuklei i rotters knoglemarv.

Trametinib kan nedsætte fertiliteten hos mennesker. I studier med gentagne doser blev der set et øget antal follikelcyster og et reduceret antal corpora lutea hos hunrotter ved eksponeringer, der lå under den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC.

Der blev desuden observeret nedsat ovarievægt, en mindre forsinkelse af kendetegnene for hunners seksuelle modning (vaginal åbning og øget forekomst af fremtrædende terminale endeknopper i mælkekirtlen) og let hypertrofi af overfladeepitelet på uterus hos unge rotter, der fik trametinib Alle disse virkninger var reversible efter en behandlingsfri periode og kan tilskrives den farmakologiske virkning. I toksicitetsstudier af op til 13 ugers varighed hos rotter og hunde blev der dog ikke observeret nogen effekter af behandlingen på hannernes reproduktionsvæv.

I studier vedrørende embryoføtal udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner inducerede trametinib maternel toksicitet og udviklingstoksicitet. Hos rotter sås lavere fødselsvægt og større tab efter implantation ved eksponeringer lavere eller lidt højere end de kliniske eksponeringer hos mennesker baseret på AUC. I et studie med kaniner vedrørende embryoføtal udviklingstoksicitet sås lavere fødselsvægt, et øget antal aborter, øget incidens af ufuldstændig ossifikation samt misdannelser af skelettet ved subkliniske eksponeringer baseret på AUC.

I studier med gentagne doser ses effekterne efter eksponering for trametinib primært i huden, mave-tarm-kanalen, det hæmatologiske system, knoglerne og leveren. De fleste fund er reversible efter restitution uden lægemidlet. Hos rotter blev der set hepatocellulær nekrose og forhøjede transaminaseniveauer efter 8 uger på ≥ 0,062 mg/kg/dag (ca. 0,8 gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC).

Hos mus blev der observeret nedsat hjertefrekvens, hjertevægt og funktion af venstre ventrikel uden kardiel histopatologi efter 3 uger ved en dosis trametinib på ≥ 0,25 mg/kg/dag (ca. 3 gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC) i op til 3 uger. Hos voksne rotter var mineralisering af flere organer forbundet med et øget serumniveau af fosfor og var tæt forbundet med hjerte-, lever- og nyrenekrose samt blødning i lungerne ved eksponeringer, der svarede til den kliniske eksponering hos mennesker. Hos rotter blev der observeret hypertrofi af epifyseskiverne og øget knogleomsætning. Hos rotter og hunde, som fik trametinib ved eller under de kliniske eksponeringer hos mennesker, blev der observeret knoglemarvsnekrose, lymfoid atrofi af thymus og GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) og lymfoid nekrose i lymfeknuder, milt og thymus, hvilket måske kan nedsætte immunforsvaret. Hos unge rotter blev der observeret øget hjertevægt uden histopatologi ved en dosis på 0,35 mg/kg/dag (ca. 2 gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC).

Trametinib var fototoksisk i en *in vitro*-musefibroblast-3T3-*Neutral Red Uptake* (NRU)-test ved signifikant højere koncentrationer end kliniske eksponeringer (IC_{50} ved 2,92 µg/ml, ≥ 130 gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på C_{max}), hvilket indikerer, at der er lav risiko for fototoksicitet hos patienter, der får trametinib.

Kombination med dabrafenib

I et studie med hunde, hvor trametinib og dabrafenib blev givet i kombination i 4 uger, blev der observeret tegn på gastrointestinal toksicitet og nedsat lymfoid cellularitet i thymus ved eksponeringer, som var lavere end hos hunde, der kun fik trametinib. I andre henseender blev der observeret tilsvarende toksicitet som i sammenlignelige monoterapistudier.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium
Sucralose (E955)
Citronsyremonohydrat (E330)
Dinatriumphosphat (E339)
Kaliumsorbat (E202)
Methylparahydroxybenzoat (E218)
Jordbæraroma

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Pulver til oral opløsning

3 år.

Rekonstitueret oral opløsning

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Må ikke nedfryses.
Ikke anvendt opløsning skal bortskaffes 35 dage efter rekonstitution.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
For opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ravfarvet glasflaske på 180 ml med et børnesikret skruelåg. Én flaske indeholder 12 g pulver.

Hver æske indeholder én flaske, én flaskeadapter, der skal trykkes ned i flasken og én genanvendelig oral 20 ml-doseringssprøjte med målestreger for hver 0,5 ml.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Spexotras pulver skal rekonstitueres til den orale opløsning af apotekspersonalet før udlevering.

Vejledning i rekonstitution (kun til apotekspersonalet)

1. Vask og tør hænderne.
2. Kontrollér pulverets udløbsdato på flasken.
3. Slå på flasken for at løsne pulveret.
4. Tag låget af og tilsæt 90 ml destilleret eller renset vand til pulveret i flasken.
5. Sæt låget på, og vend flasken op og ned gentagne gange i op til 5 minutter, indtil pulveret er helt opløst. Du kan også omryste flasken forsigtigt.
   Bemærk: Hvide, flydende partikler, der naturligt findes i produktet, kan være synlige i den endelige rekonstituerede opløsning.
6. Tag flaskeadapteren af den orale sprøjte. Tag låget af flasken og indsæt flaskeadapteren i flaskehalsen. Tryk hårdt indtil flaskeadapteren er helt indført. Flaskeadapteren skal flugte fuldstændigt med flaskehalsen.
7. Notér klargøringsdatoen på æsken. Opløsningen udløber 35 dage efter klargøring.
8. Informer modtageren om dosis og datoen for klargøring af opløsningen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1781/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

5. januar 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR´er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spexotras 0,05 mg/ml pulver til oral opløsning
trametinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én flaske indeholder 4,7 mg trametinib (som trametinibdimethylsulfoxid). Efter rekonstitution med 90 ml vand indeholder opløsningen 0,05 mg/ml trametinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder cyclodextrin, natrium, E218. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral opløsning

1 flaske + 1 flaskeadapter + 1 oral sprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Indsæt flaskeadapteren helt efter rekonstitution.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Anvendes inden for 35 dage efter rekonstitution.
Opløsning klargjort den:
Ikke anvendt opløsning skal bortskaffes 35 dage efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Før rekonstitution: Opbevares i køleskab.
Efter rekonstitution: Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1781/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Spexotras 0,05 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spexotras 0,05 mg/ml pulver til oral opløsning
trametinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én flaske indeholder 4,7 mg trametinib (som trametinibdimethylsulfoxid). Efter rekonstitution med 90 ml vand indeholder opløsningen 0,05 mg/ml trametinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder cyclodextrin, natrium, E218. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral opløsning

4,7 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Ikke anvendt opløsning skal bortskaffes 35 dage efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Før rekonstitution: Opbevares i køleskab.
Efter rekonstitution: Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1781/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Spexotras 0,05 mg/ml pulver til oral opløsning
trametinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Oplysningerne i denne indlægsseddel er til dig og dit barn – men der vil blot stå ”dit barn” i indlægssedlen.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at give Spexotras
3. Sådan skal du give Spexotras
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Spexotras er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof trametinib.

Det anvendes i kombination med et andet lægemiddel (dabrafenib dispergible tabletter), til børn i alderen 1 år og derover til behandling af en form for hjernetumor, der kaldes for et gliom.

Spexotras kan bruges til patienter med:
- lavgradsgliom
- højgradsgliom, når patienten har fået mindst én stråle- og/eller kemoterapibehandling.

Spexotras i kombination med dabrafenib dispergible tabletter bruges til at behandle patienter, hvis hjernesvulst har en specifik mutation (ændring) i et såkaldt BRAF gen. Denne mutation får kroppen til at lave defekte proteiner, som kan få tumoren til at udvikle sig. Lægen vil teste for denne mutation, før behandlingen påbegyndes.

I kombination med dabrafenib er Spexotras rettet mod disse defekte proteiner og hæmmer eller stopper udviklingen af tumoren. **Læs også indlægssedlen for dabrafenib dispergible tabletter.**

2. Det skal du vide, før du begynder at give Spexotras

Giv ikke Spexotras

- **hvis dit barn er allergisk** over for trametinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Spexotras (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du giver Spexotras. Lægen skal vide, hvis dit barn:

- har **hjerteproblemer**, såsom hjertesvigt eller problemer med den måde, hjertet slår på.
- har eller har haft **lunge- eller vejrtrækningsproblemer**, herunder åndedrætsbesvær, som ofte er ledsaget af tør hoste, åndenød og træthed.
- har **øjenproblemer**, herunder blokering af den vene, der leder væske fra øjet (retinal veneokklusion) eller hævelse i øjet, som kan være forårsaget af væskeophobning (korioretinopati).
- har eller har haft **leverproblemer**.
- har eller har haft **nyreproblemer**.
- har eller har haft **problemer med mave eller tarm**, som fx diverticulitis (betændte udposninger i tyktarmen) eller metastaser i mave-tarm-kanalen.

Før dit barn begynder at tage Spexotras, under og efter behandlingen, vil lægen undersøge barnet for at undgå komplikationer.

Hudundersøgelser

Behandlingen kan forårsage hudkræft. Normalt forbliver disse hudforandringer lokale og kan fjernes kirurgisk, og behandlingen kan fortsættes uden afbrydelse. Lægen vil muligvis undersøge dit barns hud, inden behandling, og derefter regelmæssigt under behandling.

Undersøg dit barns hud månedligt under behandlingen og i 6 måneder efter, at barnet er stoppet med at tage dette lægemiddel. **Fortæl det så hurtigt som muligt til lægen**, hvis du bemærker nogle forandringer i dit barns hud, såsom en ny vorte, hudsår eller rødlig bule, som bløder og ikke vil hele, eller en ændring i størrelse eller farve på et modermærke.

Tumorlyse syndrom

Hvis dit barn oplever følgende symptomer, skal du straks **fortælle det til lægen**, da dette kan være tegn på en livstruende tilstand: kvalme, åndenød, uregelmæssig hjerterytme, muskelkramper, krampeanfald, uklar urin, nedsat urinproduktion og træthed. Disse symptomer kan være forårsaget af en gruppe metaboliske komplikationer, der kan opstå under behandling af kræft, som er forårsaget af nedbrydningsprodukter fra døende kræftceller (tumorlyse syndrom eller TLS) og kan føre til ændringer i nyrefunktionen (se også punkt 4).

Børn under 1 år

Spexotras i kombination med dabrafenib dispergible tabletter er ikke blevet undersøgt hos børn under 1 år. Derfor frarådes Spexotras til denne aldersgruppe.

Patienter over 18 år

Der er begrænsede oplysninger om behandling af patienter over 18 år med gliomer, og lægen bør derfor vurdere, om behandlingen skal fortsætte ind i voksenalderen.

Brug af andre lægemidler sammen med Spexotras

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før dit barn starter behandlingen, hvis dit barn tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, herunder lægemidler, som bruges til at fortynde blodet og andre lægemidler, som ikke er købt på recept.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet
- Hvis dit barn er gravid, eller hvis du har mistanke om, at dit barn kan være gravid, skal du spørge lægen eller sygeplejersken til råds, før barnet tager dette lægemiddel. Spexotras kan skade et ufødt barn.
- Fortæl det straks til lægen, hvis dit barn bliver gravid, mens barnet tager dette lægemiddel.

Amning
Det vides ikke, om Spexotras går over i modermælken. Hvis dit barn ammer eller planlægger at amme, skal du fortælle det til lægen. Du, dit barn og lægen vil sammen afgøre, om barnet skal tage Spexotras eller amme.

Frugtbarhed
Spexotras kan nedsætte frugtbarheden hos både mænd og kvinder.

Indtagelse af Spexotras sammen med dabrafenib dispergible tabletter: Dabrafenib kan give lavere sædtal, og det vil muligvis ikke vende tilbage til det normale niveau, efter at behandling med dabrafenib er stoppet.

Inden behandling med dabrafenib dispergible tabletter påbegyndes, så tal med lægen om mulighederne for at forbedre dit barns chancer for at få børn i fremtiden.

Prævention
- Hvis dit barn kan blive gravid, skal barnet bruge en sikker præventionsmetode, mens barnet tager Spexotras og i mindst 16 uger efter, at barnet er stoppet med at tage det.
- Svangerskabsforebyggende lægemidler, der indeholder hormoner (fx piller, injektioner eller plastre), vil muligvis ikke være sikre, mens barnet tager Spexotras i kombination med dabrafenib dispergible tabletter. Det er nødvendigt, at barnet bruger en anden sikker svangerskabsforebyggende metode for at undgå at blive gravid, mens barnet tager denne kombination af lægemidler. Spørg lægen eller sygeplejersken til råds.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Spexotras kan give bivirkninger, der kan påvirke dit barns evne til at føre motorkøretøj, cykle, betjene maskiner eller deltage i andre aktiviteter, som kræver agtpågivenhed. Barnet skal undgå disse aktiviteter, hvis barnet har problemer med synet, føler sig træt eller svag, eller hvis barnets energiniveau er lavt.

Beskrivelser af disse bivirkninger kan findes i punkt 4. Læs alle oplysningerne i denne indlægsseddel for vejledning.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du er i tvivl om noget. Dit barns sygdom, symptomer og behandlingssituation kan også påvirke dit barns evne til at deltage i disse aktiviteter.

Spexotras indeholder cyclodextrin
Dette lægemiddel indeholder 100 mg cyclodextrin pr. ml Spexotras oral opløsning.

Spexotras indeholder methylparahydroxybenzoat
Kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Spexotras indeholder natrium
Dette lægemiddel indeholder 1,98 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. ml Spexotras oral opløsning. Dette svarer til 4 % af den anbefalede maksimal daglig indtagelse af natrium for en voksen ved den højeste anbefalede trametinib-dosis.

Spexotras indeholder kalium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. maksimal daglig dosis, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

3. Sådan skal du give Spexotras

Giv altid lægemidlet til dit barn nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Så meget skal du give
Lægen vil fastlægge den korrekte dosis af Spexotras baseret på dit barns kropsvægt.

Lægen kan beslutte, at der skal gives en lavere dosis til dit barn, hvis barnet får bivirkninger.

Sådan skal du give det
Læs brugsanvisningen sidst i denne indlægsseddel, hvor du finder oplysninger om, hvordan den orale opløsning skal gives. Den orale opløsning vil blive klargjort til dig af apotekspersonalet.

- Giv **Spexotras én gang om dagen**. Hvis du giver Spexotras på samme tidspunkt hver dag, er det nemmere at huske, hvornår du skal give lægemidlet. Giv Spexotras sammen med **enten** morgendosen **eller** aftendosen af dabrafenib dispergible tabletter. Der skal være ca. 12 timer mellem dabrafenib-doserne.
- Giv Spexotras på tom mave, mindst én time før eller to timer efter et måltid. Det betyder, at:
  - har dit barn fået Spexotras, skal barnet vente **mindst 1 time**, før barnet spiser.
  - har dit barn spist, skal barnet vente **mindst 2 timer**, før barnet får Spexotras.
  - om nødvendigt, kan der ammes eller gives modermælkserstatning efter behov.

Hvis du har givet for meget Spexotras
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har givet for meget Spexotras. Vis dem Spexotras-pakningen og denne indlægsseddel, hvis det er muligt.

Hvis du har glemt at give Spexotras
Hvis den glemte dosis skulle være givet for mindre end 12 timer siden, skal du give den, så snart du kommer i tanke om det.
Hvis den glemte dosis skulle være givet for 12 timer eller mere end 12 timer siden, skal du springe den dosis over. Giv den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt og fortsæt herefter med at give Spexotras på de sædvanlige tidspunkter, som du plejer.
Du må ikke give en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis dit barn kaster op efter at have taget Spexotras
Hvis dit barn kaster op, efter at have taget Spexotras, skal du ikke give en ny dosis, før det er tid til den næste dosis.

Hvis du holder op med at give Spexotras
Giv Spexotras så længe, som lægen foreskriver. Hold ikke op med at give Spexotras, medmindre lægen råder dig til at stoppe.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at give dette lægemiddel og søg omgående lægehjælp, hvis dit barn har nogle af følgende symptomer:

- ophostning af blod, blod i urinen, opkastning med blod, eller som ligner "kaffegrums", rød afføring eller sort afføring, som kan ligne tjære. Dette kan være tegn på blødning.
- feber (temperatur på 38 ºC eller derover).
- brystsmerter eller åndenød, nogle gange med feber og hoste. Dette kan være tegn på lungebetændelse eller interstitiel lungesygdom.
- sløret syn, synstab eller andre synsændringer. Dette kan være tegn på nethindeløsning.
- røde øjne, øjensmerter, øget lysfølsomhed. Dette kan være tegn på øjenbetændelse (uveitis).
- uforklarlige muskelsmerter, muskelspasmer eller muskelsvaghed, mørk urin. Dette kan være tegn på rabdomyolyse.
- stærke abdominalsmerter. Dette kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen.
- feber, hævede lymfeknuder, blå mærker eller hududslæt på samme tid. Dette kan være tegn på en tilstand, hvor immunsystemet danner for mange infektionsbekæmpende celler, som kan forårsage forskellige symptomer (hæmofagocytisk lymfohistiocytose).
- kvalme, åndenød, uregelmæssig hjerterytme, muskelkramper, krampeanfald, uklar urin, nedsat urinproduktion og træthed. Dette kan være tegn på en tilstand, der skyldes en hurtig nedbrydning af kræftceller, som hos nogle mennesker kan være dødelig (tumorlyse syndrom eller TLS).
- rødlige pletter på kroppen, der er cirkulære eller skydeskiveformede, med eller uden centrale blærer, afskallet hud, sår i munden, halsen, næsen, kønsorganerne og øjnene. Dette kan være tegn på alvorligt hududslæt, som kan være livstruende og som kan følge efter udbrud af feber og influenza-lignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom), udbredt udslæt, feber og forstørrede lymfeknuder (DRESS).

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger *(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)*

- Hovedpine
- Svimmelhed
- Hoste
- Diarré, kvalme, opkastning, forstoppelse, mavepine
- Hudproblemer, såsom udslæt, akne-lignende udslæt, tør eller kløende hud, hudrødme
- Vortelignende gevækster (hudpapillomer)
- Infektioner i neglelejet
- Smerter i arme, ben eller led
- Manglende energi eller følelse af svaghed eller træthed
- Vægtøgning
- Infektioner i de øvre luftveje med symptomer såsom ondt i halsen og tilstoppet næse (nasofaryngitis)
- Forhøjede leverenzymer set i blodprøver
- Nedsat antal hvide blodlegemer (neutropeni, leukopeni)
- Nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)

Almindelige bivirkninger *(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)*

- Hyppig vandladning med smerter eller svie (urinvejsinfektion)
- Hudlidelser, herunder infektion i huden (cellulitis), betændelse i hårsækkene i huden, betændt og skællende hud (generaliseret eksfoliativ dermatitis), fortykkelse af det yderste hudlag (hyperkeratose)
- Nedsat appetit
- Lavt blodtryk (hypotension)

- Højt blodtryk (hypertension)
- Åndenød
- Ømhed i munden eller mundsår, slimhindebetændelse
- Betændelse i fedtlaget under huden (panniculitis)
- Usædvanligt hårtab eller udtynding af håret
- Røde, smertefulde hænder og fødder (hånd- og fodsyndrom)
- Muskelkramper
- Kuldegysninger
- Allergisk reaktion (overfølsomhed)
- Dehydrering
- Synsproblemer, herunder sløret syn
- Nedsat puls (bradykardi)
- Træthed, ubehag i brystet, svimmelhed, hjertebanken (reduceret uddrivningsfraktion)
- Vævshævelse (ødem)
- Muskelsmerter (myalgi)
- Træthed, kulderystelser, ondt i halsen, smerter i led og muskler (influenza-lignende symptomer)
- Unormale prøveresultater i relation til kreatinfosfokinase, som er et enzym, der primært findes i hjertet, hjernen og skeletmuskulaturen
- Forhøjet blodsukker
- Lavt niveau af natrium eller fosfat i blodet
- Nedsat niveau af blodplader (celler, der hjælper blodet med at størkne)
- Øget hudfølsomhed over for sol

Ikke almindelige bivirkninger (*kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)*
- Uregelmæssig hjerterytme (atrioventrikulært blok)
- Tarmbetændelse (colitis)
- Revner i huden
- Nattesved
- Øget svedtendens
- Hævede, smertefulde, røde til mørke rødlilla hudpletter eller sår, som hovedsageligt ses på arme, ben, ansigt og hals, med feber (tegn på akut febril neutrofil dermatose)

Udover de ovenfor nævnte bivirkninger er følgende bivirkninger blevet indberettet, men til dato kun hos voksne patienter. De kan dog også forekomme hos børn:
- Nerveproblemer, som kan medføre smerter, tab af følesans eller prikken i hænder og fødder og/eller muskelsvaghed (perifer neuropati)
- mundtørhed
- nyresvigt
- godartede hudtumorer (akrokordon)
- betændelsestilstand, der primært påvirker huden, lungerne, øjnene og lymfeknuderne (sarkoidose)
- nyrebetændelse
- hul (perforation) i maven eller tarmen
- betændelse i hjertemusklen, som kan medføre stakåndethed, feber, hjertebanken og brystsmerter
- hudreaktioner lokaliseret i tatoveringer

Indberetning af bivirkninger
Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Før klargøring: Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Efter klargøring: Opbevares ved temperaturer under 25 ºC. Må ikke nedfryses. Bortskaf ubrugt opløsning 35 dage efter rekonstitution.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Spexotras indeholder:
- Aktivt stof: trametinib. Én flaske indeholder trametinibdimethylsulfoxid svarende til 4,7 mg trametinib. Hver ml af den rekonstituerede opløsning indeholder 0,05 mg trametinib.
- Øvrige indholdsstoffer: sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium (se punkt 2), sucralose (E955), citronsyremonohydrat (E330), dinatriumphosphat (E339) (se punkt 2), kaliumsorbat (E202) (se punkt 2), methylparahydroxybenzoat (E218) (se punkt 2) og jordbæraroma.

Udseende og pakningsstørrelser
Spexotras 0,05 mg/ml pulver til oral opløsning er et hvidt eller næsten hvidt pulver.

Spexotras leveres i en ravfarvet glasflaske på 180 ml med børnesikret skruelåg. Én flaske indeholder 12 g pulver. Hver æske indeholder én flaske, én flaskeadapter, der skal trykkes ned i flasken og én genanvendelig oral 20 ml-doseringssprøjte med målestreger for hver 0,5 ml.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

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

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu

Nedenstående oplysninger er kun til apotekspersonalet:

Vejledning i rekonstitution (kun til apotekspersonalet)

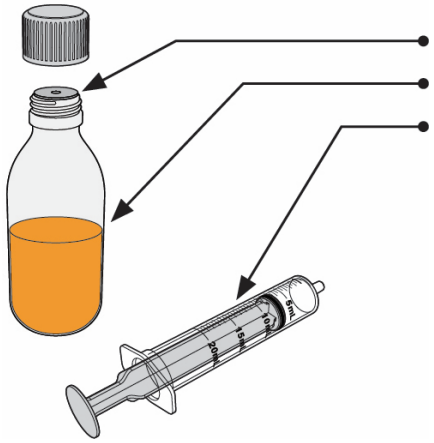
1. Vask og tør hænderne.
2. Kontrollér pulverets udløbsdato på flasken.
3. Slå på flasken for at løsne pulveret.
4. Tag låget af, og tilsæt 90 ml destilleret eller renset vand til pulveret i flasken.
5. Sæt låget på, og vend flasken op og ned gentagne gange i op til 5 minutter, indtil pulveret er helt opløst. Du kan også omryste flasken forsigtigt.
   Bemærk: Hvide, flydende partikler, der naturligt findes i produktet, kan være synlige i den endelige rekonstituerede opløsning.
6. Tag flaskeadapteren af den orale sprøjte. Tag låget af flasken og indsæt flaskeadapteren i flaskehalsen. Tryk hårdt, indtil flaskeadapteren er helt indført. Flaskeadapteren skal flugte fuldstændigt med flaskehalsen.
7. Notér klargøringsdatoen på æsken. Opløsningen udløber 35 dage efter klargøring.
8. Informer modtageren om dosis og datoen for klargøring af opløsningen.

BRUGSANVISNING

Spørg en sundhedsperson eller apotekspersonalet om at vise dig, hvordan du bruger Spexotras korrekt. Brug altid Spexotras nøjagtigt efter sundhedspersonens eller apotekspersonalets anvisning.

Kontakt en sundhedsperson eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål vedrørende brugen af Spexotras.

AFSNIT A ADMINISTRATION MED ORAL SPRØJTE

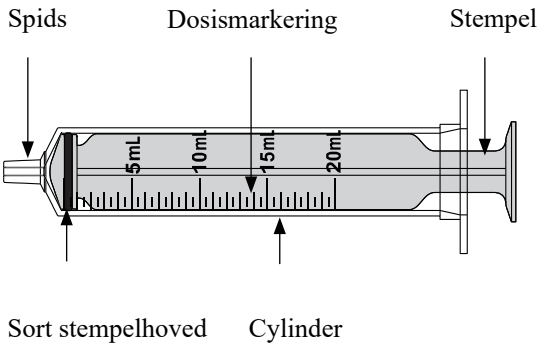


Du skal bruge følgende for at give Spexotras:
Flaskeadapter (er allerede sat ned i flaskehalsen)
Opløsning i flasken
Oral sprøjte

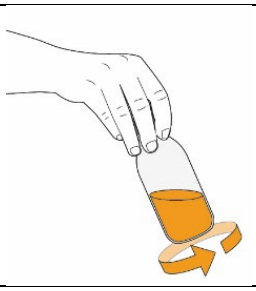
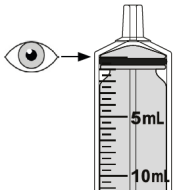
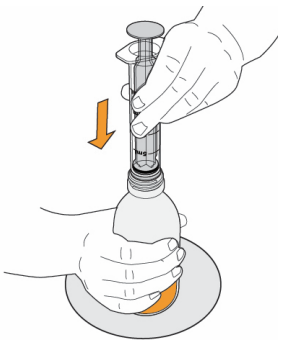
Hvis du spilder noget af Spexotras-opløsningen, eller den kommer i kontakt med huden eller øjnene, skal du følge oplysningerne i afsnittet ”RENGØRING AF MEDICINSPILD”.

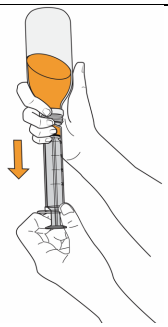
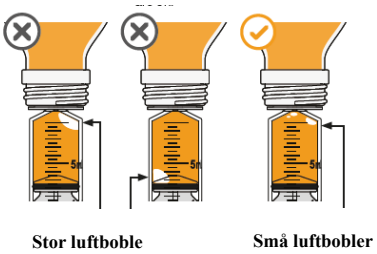
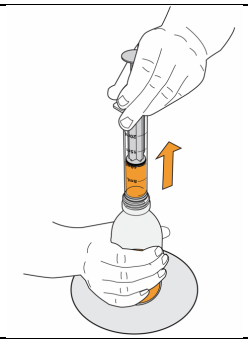
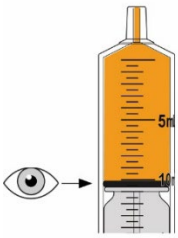
Vask og tør hænderne, før du giver Spexotras.

Dele af genanvendelig oral sprøjte:



1 Kontrollér datoen for klargøring af opløsningen på æsken. Spexotras **må ikke** anvendes, hvis det er mere end 35 dage siden, at opløsningen blev klargjort. **Bemærk:** Den trykte udløbsdato på højre side af flaskeetiketten gælder **IKKE** for opløsningen. Den trykte udløbsdato gælder kun for pulveret, før det bliver blandet med vand og lavet til en opløsning af apotekspersonalet.	

2 Snur forsigtigt flasken rundt i 30 sekunder for at blande opløsningen. I tilfælde af skumdannelse skal du lade flasken stå, indtil skummet forsvinder.	
3 Tag det børnesikrede låg af ved at trykke ned på låget og dreje det mod uret.	
4 Kontrollér, om der allerede er sat en flaskeadapter ned i flaskehalsen. Hvis der ikke er det, så kontakt apotekspersonalet.	
5 Tryk stemplet i den orale sprøjte helt ned til det ikke kan komme længere for at fjerne al luft i sprøjten.	
6 Sæt flasken på en plan overflade og hold den lodret. Før spidsen af den orale sprøjte ind i åbningen på flaskeadapteren. Sørg for, at den orale sprøjte sidder godt fast. **VIGTIGT:** Stemplet kan på grund af lufttrykket bevæge sig af sig selv, når du afmåler din dosis på trin 7. Hold på stemplet for at forhindre det i at bevæge sig.	

7 Vend forsigtigt flasken på hovedet, og afmål din dosis ved at trække i stemplet. Med spidsen vendende opad skal **toppen** af det sorte stempelhoved være på linje med din ordinerede dosis. Hvis der er store luftbobler i sprøjten, som vist på billederne, skal du trykke lægemidlet tilbage i flasken og trække din dosis op igen. Bliv ved med at gøre dette, indtil der ikke er nogen store luftbobler. Der må gerne være små luftbobler.	  Stor luftboble Små luftbobler
8 Hold fortsat stemplet på plads, vend flasken rundt, og sæt den på en plan overflade. Fjern den orale sprøjte fra flasken ved forsigtigt at trække den lige op.	
9 Dobbelttjek, at **toppen** af det sorte stempelhoved er på din ordinerede dosis. Hvis det ikke er det, skal du gentage trin 6 til 8. Hvis du giver lægemidlet med oral sprøjte, skal du fortsætte til trin 10. Hvis du giver lægemidlet via en ernæringssonde, skal du gå til ”AFSNIT B”.	
10 Anbring enden af den orale sprøjte i munden, så spidsen er i berøring med indersiden af en af kinderne. Tryk langsomt stemplet helt i bund for at give den fulde dosis. **ADVARSEL:** Hvis du giver Spexotras direkte i halsen eller trykker for hurtigt på stemplet, kan det medføre kvælning.	

11 Kontrollér, at der ikke er mere Spexotras tilbage i den orale sprøjte. Hvis der er mere opløsning tilbage i den orale sprøjte, skal det gives. **Bemærk:** Hvis din dosis er større end den mængde, der kan være i den orale sprøjte, skal du gentage processen, indtil hele mængden er givet.	
12 Sæt låget på flasken, og drej det med uret for at lukke det. Sørg for, at låget er sat godt fast på flasken. Fjern **ikke** flaskeadapteren.	
13 Rengør den orale sprøjte i henhold til instruktionerne i ”AFSNIT C” og opbevar derefter opløsningen og den orale sprøjte i henhold til instruktionerne i afsnittet ”OPBEVARING”.	

AFSNIT B ADMINISTRATION VIA ERNÆRINGSSONDE
Følg kun dette afsnit, hvis du skal give Spexotras via en ernæringssonde. Indgivelse via en ernæringssonde: Læs nedenstående oplysninger, og gå derefter til trin 1. • Opløsningen er velegnet til administration via en ernæringssonde. • Anvend en nasogastrisk (NG) eller gastrisk (G) ernæringssonde med en størrelse på **minimum** 4 French gauge. • Anvend altid den 20 ml-sprøjte, der medfølger i denne pakning, til administration af Spexotras. • Du kan have brug for en ENFIT-adapter (medfølger ikke i pakningen) for at slutte den orale 20 ml-sprøjte til ernæringssonden.
1 Gennemskyl ernæringssonden i henhold til producentens anvisninger umiddelbart inden administration af Spexotras.
2 Følg trin 1 til 9 i “AFSNIT A”, og gå derefter til trin 3 i dette afsnit.

3 Slut den orale 20 ml-sprøjte med Spexotras til ernæringssonden. Du kan have brug for en ENFIT-adapter for at slutte den orale sprøjte til ernæringssonden.
4 Overfør opløsningen til ernæringssonden med et jævnt tryk.
5 Kontrollér, at der ikke er mere Spexotras tilbage i den orale sprøjte. Hvis der er mere opløsning tilbage i sprøjten, skal det administreres.
6 Gennemskyl ernæringssonden igen i henhold til producentens anvisninger.
7 Gå til ”AFSNIT C” vedrørende rengøring.

AFSNIT C RENGØRING
For at forhindre, at Spexotras kommer i kontakt med andre køkkenting, skal den orale sprøjte altid rengøres adskilt fra andre køkkenting. Rengøring af den orale sprøjte: 1. Fyld et glas med varmt sæbevand. 2. Anbring den orale sprøjte i glasset med varmt sæbevand. 3. Træk vand op i den orale sprøjte, og tøm den igen. Gør dette 4 til 5 gange. 4. Tag stemplet ud af cylinderen. 5. Skyl glasset, stemplet og cylinderen under varmt vand fra hanen. 6. Læg stemplet og cylinderen på en tør overflade, hvor de kan lufttørre før næste brug.

RENGØRING AF MEDICINSPILD
Hvis Spexotras kommer i kontakt med huden, skal området vaskes grundigt med sæbe og vand. Hvis Spexotras kommer i kontakt med øjnene, skal øjnene skylles med vand. Følg disse trin, hvis du spilder Spexotras oral opløsning: 1. Tag plastikhandsker på. 2. Sug opløsningen helt op med et absorberende materiale, såsom køkkenrulle. 3. Læg det absorberende materiale i en plastikpose, der kan lukkes til. 4. Tør alle overflader, der har været i kontakt med opløsningen, af med en spritserviet. 5. Læg handskerne og servietterne i den samme plastikpose og luk den til. 6. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe plastikposen. 7. Vask hænderne grundigt med sæbe og vand.

OPBEVARING
Opbevar din Spexotras opløsning samt oral sprøjte utilgængeligt for børn. Flasken skal opbevares opretstående i den medfølgende æske, med låget tæt tillukket. Opløsningen skal opbevares ved temperatur under 25 °C. Flasken **må ikke** nedfryses. Opbevar din orale sprøjte i den medfølgende æske sammen med din Spexotras opløsning.