

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spexotras 0,05 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää trametinibidimetyylisulfoksidia määrän, joka vastaa 4,7 mg trametinibia.

Yksi millilitra käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 0,05 mg trametinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 100 mg sulfobutyylibeetadeksinatriumia, 0,8 mg metyyliiparahydroksibentsoaattia ja 1,98 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten.

Valkoinen tai lähes valkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Matala-asteinen gliooma

Spexotras yhdistelmänä dabrafenibin kanssa on tarkoitettu sellaisten vähintään 1 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoitoon, joilla on BRAF V600E -mutaatiopositiivinen matala-asteinen gliooma ja jotka tarvitsevat systeemistä hoitoa.

Korkea-asteinen gliooma

Spexotras yhdistelmänä dabrafenibin kanssa on tarkoitettu sellaisten vähintään 1 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoitoon, joilla on BRAF V600E -mutaatiopositiivinen korkea-asteinen gliooma ja jotka ovat aiemmin saaneet vähintään yhtä säde- ja/tai solunsalpaajahoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Syövän hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava Spexotras-hoito ja valvottava sen toteuttamista.

Ennen Spexotras-hoidon aloittamista BRAF V600E -mutaatio on vahvistettava kyseiseen käyttötarkoitukseen soveltuvalla CE-merkityllä *in vitro* -diagnostisella (IVD) lääkinnällisellä laitteella. Jos CE-merkittyä IVD-laitetta ei ole saatavilla, BRAF V600E -mutaatio on arvioitava vaihtoehtoisella validoidulla testillä.

Spexotras-valmistetta käytetään yhdessä dispergoituvien dabrafenibitablettien kanssa. Dispergoituvien dabrafenibitablettien annostus, ks. kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto.

Annostus

Suosittelun kerran vuorokaudessa otettava Spexotras-annos määräytyy potilaan painon perusteella (taulukko 1).

Taulukko 1 Painon mukainen annostus

Paino*	Suositeltu annos	
	Oraaliliuoksen määrä (ml) kerran vuorokaudessa	Vastaava trametinibin mg-määrä
8 kg	6 ml	0,30 mg
9–10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12–13 kg	9 ml	0,45 mg
14–17 kg	11 ml	0,55 mg
18–21 kg	14 ml	0,70 mg
22–25 kg	17 ml	0,85 mg
26–29 kg	18 ml	0,90 mg
30–33 kg	20 ml	1 mg
34–37 kg	23 ml	1,15 mg
38–41 kg	25 ml	1,25 mg
42–45 kg	28 ml	1,40 mg
46–50 kg	32 ml	1,60 mg
≥ 51 kg	40 ml	2 mg

*Paino pyöristetään tarvittaessa lähimpään kilogrammaan.

Alle 8 kg painavien potilaiden suositusannosta ei ole määritetty.

Spexotras-valmisteen kanssa yhdessä käytettävän dabrafenibihoidon annostusohjeet, ks. dispergoituvien dabrafenibitablettien valmisteyhteenvedon kohdat ”Annostus” ja ”Antotapa”.

Hoidon kesto

Spexotras-hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai potilaalla ilmenee liiallista toksisuutta. Yli 18-vuotiaita glioomapotilaita koskevia tietoja on vain vähän, minkä vuoksi hoidon jatkamisen aikuisiällä on perustuttava lääkärin arvioon potilaan yksilöllisistä hyödyistä ja riskeistä.

Väliin jääneet tai myöhästyneet annokset

Jos Spexotras-annos jää väliin, se otetaan vain, jos seuraavan annoksen suunniteltuun ajankohtaan on yli 12 tuntia aikaa. Jos potilas oksentaa Spexotras-valmisteen ottamisen jälkeen, lisäannosta ei pidä ottaa ja seuraava annos otetaan seuraavana suunniteltuna ajankohtana.

Annoksen sovittaminen

Haittavaikutukset saattavat vaatia annoksen pienentämistä, hoidon keskeyttämistä tai hoidon lopettamista (ks. taulukot 2 ja 3).

Jos hoitoon liittyviä haittoja esiintyy, sekä trametinibin että dabrafenibin annosta on pienennettävä samanaikaisesti tai hoidot on keskeytettävä tai lopetettava. Poikkeustapaukset, joissa vain toisen valmisteen annoksen muuttaminen on tarpeen, on esitetty jäljempänä seuraavien haittojen yhteydessä: uveiitti, muut RAS-mutaatiopositiiviset syövät kuin ihosyöpä (liittyy ensisijaisesti dabrafenibiin), vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen, verkkokalvon laskimotukos, verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma ja interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti (liittyy ensisijaisesti trametinibiin).

Annoksen sovittamista tai hoidon keskeyttämistä ei suositella, jos potilaalle ilmaantuu haittavaikutuksena ihomaligniteetti (lisätiedot, ks. dispergoituvien dabrafenibitablettien valmisteyhteenveto).

Taulukko 2 Annoksen sovittaminen haittavaikutuksen vaikeusasteen mukaan (kuumetta lukuun ottamatta)

Vaikeusaste (CTCAE)*	Suosittelun trametinibiannoksen sovittaminen
1. tai 2. aste (siedettävissä)	Hoitoa jatketaan ja potilaan tilaa seurataan kliinisen tilanteen mukaan.
2. aste (kestämätön) tai 3. aste	Hoito keskeytetään, kunnes vaikeusaste on laskenut tasolle 0–1. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Annostasosuositukset, ks. taulukko 3.
4. aste	Hoito lopetetaan pysyvästi tai keskeytetään, kunnes vaikeusaste on laskenut tasolle 0–1. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Annostasosuositukset, ks. taulukko 3.
*Kliinisten haittavaikutusten vaikeusaste on määritetty CTCAE-kriteerien (Common Terminology Criteria for Adverse Events) mukaan.	

Suosituksien annoksen pienentämisestä noin 75 %:iin suositusannoksesta (annostaso ensimmäisen pienennyksen jälkeen) ja noin 50 %:iin suositusannoksesta (annostaso toisen pienennyksen jälkeen) on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3 Annostasosuositukset annoksen pienentämiseen haittavaikutuksen yhteydessä

Paino	Suosittelun annos	Pienennetty annos	
	ml liuosta (mg trametinibia) (kerran vuorokaudessa)	Annos ensimmäisen pienennyksen jälkeen (kerran vuorokaudessa)	Annos toisen pienennyksen jälkeen (kerran vuorokaudessa)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9–10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12–13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14–17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18–21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22–25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26–29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30–33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34–37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38–41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42–45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46–50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥ 51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Spexotras-annoksen pienentämistä alle 50 %:iin suositusannoksesta ei suositella.			

Kun potilaan haittavaikutukset on saatu tehokkaasti hallintaan, voidaan harkita annoksen nostamista uudelleen samojen annostasojen kautta kuin annosta pienennettäessä. Trametinibiannos ei saa ylittää taulukossa 1 esitettyä suositeltua annosta.

Annosmuutokset valikoitujen haittavaikutusten kohdalla

Kuume

Trametinibi- ja dabrafenibihoito on keskeytettävä, jos potilaan ruumiinlämpö on $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Kuumeilun toistuessa hoito voidaan keskeyttää myös ensimmäisten kuumeen oireiden ilmaannuttua. Hoito kuumelääkkeillä, kuten ibuprofeenilla tai parasetamolilla on aloitettava. Oraalisten kortikosteroidien käyttöä on harkittava tapauksissa, joissa kuumelääkkeet ovat riittämättömiä. Potilaan infektiioireet ja -löydökset on arvioitava ja tarvittaessa hoidettava paikallisten hoitokäytäntöjen mukaan (ks. kohta 4.4). Hoito on aloitettava uudelleen, kun potilas on ollut oireeton vähintään 24 tunnin ajan joko (1) samalla annoksella tai (2) yhtä pienemmällä annoksella, jos kuume oli toistuvaa ja/tai siihen liittyi muita vaikeita oireita, kuten nestehukka, verenpaineen lasku tai munuaisten vajaatoiminta.

Annosmuutoksia koskevat poikkeukset (kun vain toisen valmisteannosta pienennetään) valikoitujen haittavaikutusten osalta

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pieneneminen / vasemman kammion toimintahäiriö

Trametinibihoito on keskeytettävä, jos potilaalla todetaan oireeton, $> 10\%$:n absoluuttinen vasemman kammion ejektiofraktion lasku lähtötasoon verrattuna ja ejektiofraktio alittaa hoitolaitoskohtaisen viitealueen alarajan (ks. kohta 4.4). Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoitossa trametinibin kanssa. Jos vasemman kammion ejektiofraktio korjaantuu, trametinibihoito voidaan aloittaa uudelleen, mutta annosta on pienennettävä yhden annostason verran ja potilaan vointia on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Trametinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos vasemman kammion toimintahäiriön vaikeusaste on 3 tai 4 tai jos vasemman kammion ejektiofraktio on pienentynyt kliinisesti merkittävästi eikä korjaannu 4 viikon kuluessa (ks. kohta 4.4).

Verkkokalvon laskimotukos ja verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma

Jos potilas ilmoittaa uusista näköhäiriöistä, kuten keskeisen näön heikkenemisestä, näön hämärtymisestä tai näön menetyksestä, milloin tahansa trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoiton aikana, on suositeltavaa tehdä oftalmologinen tutkimus viipymättä. Jos verkkokalvon laskimotukos diagnosoidaan, trametinibi on lopetettava pysyvästi. Jos potilaalla todetaan verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma, trametinibiannosta muutetaan alla taulukossa 4 esitetyn ohjelman mukaisesti (ks. kohta 4.4). Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoitossa trametinibin kanssa vahvistetun verkkokalvon laskimotukoksen tai verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauman takia.

Taulukko 4 Suositukset trametinibiannoksen muuttamisesta verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauman vuoksi

Verkkokalvon pigmenttiepiteelin 1. asteen irtauma	Jatka hoitoa ja tarkasta verkkokalvo kuukausittain, kunnes irtauma korjaantuu. Jos irtauma pahenee, noudata alla olevia ohjeita, ja keskeytä trametinibihoito enintään 3 viikon ajaksi.
Verkkokalvon pigmenttiepiteelin 2. tai 3. asteen irtauma	Keskeytä trametinibihoito enintään 3 viikon ajaksi.
Verkkokalvon pigmenttiepiteelin 2. tai 3. asteen irtauma, joka lievittyy 0. tai 1. asteen tasolle kolmessa viikossa	Aloita trametinibi uudelleen pienemmällä annoksella (ks. taulukko 3) tai lopeta trametinibi, jos potilaan trametinibiannos on jo pienimmällä annostasolla.
Verkkokalvon pigmenttiepiteelin 2. tai 3. asteen irtauma, joka ei lieyvä vähintään 1. asteen tasolle kolmessa viikossa	Lopeta trametinibihoito pysyvästi.

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Jos potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta tai pneumoniittia ja myös jos potilaalla on uusia tai eteneviä keuhko-oireita ja -löydöksiä, kuten yskää, hengenahdistusta, hypoksiaa, nestettä keuhkopussissa tai infiltraatteja, trametinibihoito on keskeytettävä, kunnes kliiniset tutkimukset on saatu päätökseen. Trametinibi on lopettava pysyvästi, jos potilaalla diagnosoidaan hoitoon liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti. Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa trametinibin kanssa interstitiaalisen keuhkosairauden tai pneumoniitin takia.

Uveiitti

Annosta ei tarvitse muuttaa uveitiin takia, jos silmätulehdus saadaan pidettyä hallinnassa tehokkailla paikallishoidoilla. Jos uveiitti ei reagoi silmän paikalliseen hoitoon, dabrafenibihoito on tauotettava, kunnes silmätulehdus on parantunut, ja aloitettava uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Trametinibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa dabrafenibin kanssa (ks. kohta 4.4).

Muut RAS-mutaatiopositiiviset syövät kuin ihosyöpä

Hyötyjä ja riskejä on punnittava ennen dabrafenibihoidon jatkamista, jos potilaalla on muu RAS-mutaatiopositiivinen syöpä kuin ihosyöpä. Trametinibin annosta ei ole tarpeen muuttaa yhdistelmähoidossa dabrafenibin kanssa (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse sovittaa lievässä maksan vajaatoiminnassa. Kliinisen farmakologian tutkimus on osoittanut, että keskivaikealla tai vaikealla maksan vajaatoiminnalla on rajallinen vaikutus trametinibialtistukseen (ks. kohta 5.2). Trametinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta keskivaikeassa tai vaikeassa maksan vajaatoiminnassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse sovittaa lievässä tai keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Trametinibin käytöstä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ei ole tietoa, joten annoksen sovittamisen tarvetta ei voida arvioida (ks. kohta 5.2). Trametinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Pediatriset potilaat

Trametinibi-dabrafenibiyhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Eläinkokeissa, joissa trametinibia on annettu nuorille eläimille, on tullut esiin vaikutuksia, joita ei havaittu täysikasvuisilla eläimillä (ks. kohta 5.3). Pediatrisia potilaita koskevia pitkän aikavälin tietoja on toistaiseksi vain vähän.

Antotapa

Spexotras on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Apteekkihenkilökunnan on saatettava Spexotras-jauhe käyttökuuntoon oraaliliuokseksi ennen valmisteen toimittamista. Lisäksi on suositeltavaa, että terveydenhuollon ammattilainen keskustelee ennen ensimmäisen annoksen antoa potilaan tai häntä avustavan henkilön kanssa siitä, miten lääkärin määräämä vuorokausiannos oraaliliuosta annetaan.

Ruoka ei vaikuta Spexotras-altistukseen (ks. kohta 5.2). Spexotras on otettava samanaikaisesti dispergoituvan dabrafenibitabletin kanssa, jonka altistus ruoan kanssa annettuna pienenee. Siksi Spexotras otetaan ilman ruokaa vähintään 1 tunti ennen ateriala tai 2 tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 5.2). Rintamaitoa ja/tai äidinmaidonkorviketta voidaan antaa tarpeen mukaan, jos potilas ei siedä paasto-olosuhteita.

On suositeltavaa ottaa Spexotras-annos joka päivä samaan aikaan käyttäen pakkauksessa olevaa uudelleenkäytettävää mittaruiskua. Spexotras-valmisteen kerran vuorokaudessa otettava annos on otettava samaan aikaan joka päivä joko dabrafenibin aamuannoksen tai iltannoksen yhteydessä.

Jos potilas ei kykene nielemään ja hänellä on nenä-mahaletku, Spexotras-oraaliliuos voidaan antaa letkun kautta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet oraaliuoksen valmistuksesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Spexotras on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä dispergoituvien dabrafenibitablettien kanssa, koska trametinibi- ja dabrafenibimonoterapian tehoa koskevat tiedot ovat rajalliset BRAF V600 - mutaatiopositiivisen gliooman hoidossa. Dispergoituvien dabrafenibitablettien valmisteyhteenvetoon on perehdyttävä ennen hoidon aloittamista. Lisätiedot dabrafenibihoitoon liittyvistä varoituksista ja varotoimista, ks. dispergoituvien dabrafenibitablettien valmisteyhteenveto.

BRAF V600E -testaus

Trametinibin tehoa ja turvallisuutta yhdessä dabrafenibin kanssa ei ole arvioitu niiden potilaiden hoidossa, joiden glioma on BRAF V600E -mutaation suhteen negatiivinen.

Uudet maligniteetit

Uusia maligniteetteja (ihomaligniteetteja ja muita maligniteetteja) saattaa esiintyä, kun trametinibia käytetään yhdessä dabrafenibin kanssa.

Ihomaligniteetit

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmällä hoidetuilla aikuispotilailla on todettu ihomaligniteetteja, kuten ihon okasolusyöpää (mukaan lukien keratoakantooma) ja uusia primaarimelanoomia (ks. kohta 4.8). Dermatologinen tutkimus tulisi tehdä ennen trametinibihoidon aloittamista ja kuukausittain hoidon aikana sekä kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen. Seuranta on jatkettava kuuden kuukauden ajan trametinibihoidon lopettamisen jälkeen tai kunnes aloitetaan jokin muu syöpälääkitys.

Epäilyttävät ihomuutokset on poistettava kirurgisesti. Hoitoa ei tarvitse muuttaa. Potilaita on kehoitettava ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos uusia ihomuutoksia ilmaantuu.

Muut syöpäsairaudet kuin ihosyöpä

Vaikutusmekanisminsa perusteella dabrafenibi saattaa suurentaa muiden syöpäsairauksien kuin ihosyöpien riskiä, kun potilaalla on RAS-mutaatio. Ks. dispergoituvien dabrafenibitablettien valmisteyhteenveto (kohta 4.4). Jos potilaalla on RAS-mutaatiopositiivinen maligniteetti, trametinibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa dabrafenibin kanssa.

Verenvuoto

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää käyttävillä aikuisilla ja pediatriisilla potilailla on raportoitu verenvuototapahtumia (ks. kohta 4.8). Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää käyttävillä aikuispotilailla on esiintynyt merkittäviä verenvuototapahtumia ja kuolemaan johtaneita verenvuotoja. Näiden tapahtumien mahdollisuutta ei ole varmistettu potilailla, joilla on alhainen trombosyyttiarvo ($< 75 \text{ E9/l}$), sillä tällaiset potilaat suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Samanaikainen antitromboottinen lääkitys tai antikoagulanttihoito saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Jos verenvuotoa esiintyy, potilasta on hoidettava kliinisen tilanteen mukaisesti.

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pieneneminen / vasemman kammion toimintahäiriö

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidon on todettu pienentävän vasemman kammion ejektiofraktiota sekä aikuisilla että pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.8). Pediatriisilla potilailla toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa mediaaniaika vasemman kammion ejektiofraktion ensimmäiseen pienenemiseen oli noin 1 kuukausi. Aikuispotilailla toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa mediaaniaika vasemman kammion toimintahäiriön ja sydämen vajaatoiminnan ensimmäiseen ilmaantumiseen ja vasemman kammion ejektiofraktion ensimmäiseen pienenemiseen oli 2–5 kuukautta.

Trametinibia on käytävä varoen, jos potilaan vasemman kammion toiminta on heikentynyt. Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli vasemman kammion toimintahäiriö, NYHA (New York Heart Association) -luokan II, III tai IV sydämen vajaatoiminta, äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä kuuden edellisen kuukauden aikana, kliinisesti merkittäviä hallitsemattomia rytmihäiriöitä ja hallitsematon hypertensio. Siksi lääkkeen käytön turvallisuutta tämän potilasryhmän hoidossa ei tunneta. Kaikkien potilaiden vasemman kammion ejektiofraktio on tarkistettava ennen trametinibihoidon aloittamista, kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen noin 3 kuukauden välein hoidon aikana (ks. annoksen muuttamista koskevat ohjeet kohdasta 4.2).

Potilailla, jotka käyttivät trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa, on raportoitu yksittäisiä myokardiitista johtuvia akuutteja vaikeita vasemman kammion toimintahäiriöitä. Potilaat toipuivat täysin, kun hoito lopetettiin. Lääkäreiden pitää ottaa huomioon myokardiitin mahdollisuus potilailla, joille ilmaantuu uusia tai pahenevia sydämeen liittyviä löydöksiä tai oireita.

Kuume

Kliinisissä trametinibitutkimuksissa aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla on ilmoitettu kuumetta (ks. kohta 4.8). Kuumeen ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat suurempia yhdistelmähoidossa (ks. dispergoituvien dabrafenibitablettien valmisteyhteenveto, kohta 4.4). Jos potilas käyttää trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa, kuumeeseen saattaa liittyä vaikeaa vilutusta, nestehukkaa ja hypotensiota. Tämä voi johtaa joissakin tapauksissa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan. Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää saaneilla pediatriisilla potilailla mediaaniaika kuumeen ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 1,5 kk.

Trametinibi- ja dabrafenibihoito on keskeytettävä, jos potilaan ruumiinlämpö on $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (ks. kohta 5.1). Toistuvassa kuumeilussa hoito voidaan keskeyttää myös ensimmäisten kuumeen oireiden ilmaannuttua. Hoito kuumelääkkeillä, kuten ibuprofeenilla tai parasetamolilla, on aloitettava. Oraalisten kortikosteroidien käyttöä on harkittava tapauksissa, joissa kuumelääkkeet ovat riittämättömiä. Potilaan infektio-oireet ja -löydökset on arvioitava. Hoito voidaan aloittaa uudelleen kuumeen laskettua. Jos kuumeeseen liittyy muita vaikeita oireita tai löydöksiä, hoitoa on jatkettava pienemmällä annoksella kuumeen laskettua ja kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista (ks. kohta 4.2).

Verenpaineen muutokset

Kliinisissä tutkimuksissa trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää käyttäneillä potilailla on raportoitu sekä hypertensiota että hypotensiota (ks. kohta 4.8). Verenpaine on mitattava lähtötilanteessa, ja sitä on seurattava hoidon aikana. Hypertensiota on tarvittaessa hoidettava tavanomaisella hoidolla.

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Aikuispotilailla toteutetussa vaiheen III tutkimuksessa 2,4 %:lle (5/211) pelkkää trametinibihoitoa saaneista potilaista kehittyi interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti, ja kaikki viisi potilasta tarvitsivat sairaalahoitoa. Mediaaniaika interstitiaalisen keuhkosairauden tai pneumoniitin ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 160 päivää (vaihteluväli: 60–172 päivää). Kun aikuispotilaita hoidettiin trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmällä kahdessa tutkimuksessa, 1 %:lle potilaista kehittyi pneumoniitti tai interstitiaalinen keuhkosairaus (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta tai pneumoniittia ja myös jos potilaalla on uusia tai eteneviä keuhko-oireita ja -löydöksiä, kuten yskää, hengenahdistusta, hypoksiaa, nestettä keuhkopussissa tai infiltraatteja, trametinibihoito on keskeytettävä, kunnes kliiniset tutkimukset on saatu päätökseen. Trametinibi on lopettava pysyvästi, jos potilaalla diagnosoidaan hoitoon liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti (ks. kohta 4.2). Dabrafenibihoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella.

Näön heikkeneminen

Näköhäiriöitä aiheuttavia sairauksia, kuten verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaumia ja verkkokalvon laskimotukoksia saattaa esiintyä trametinibin käytön yhteydessä. Joissakin tapauksissa niiden alkamiseen on kulunut useita kuukausia. Oireita, kuten näön hämärtymistä, näöntarkkuuden heikkenemistä ja muita näköoireita on raportoitu trametinibin aikuisilla toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa. Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu myös uveiittia ja iridosykliittia, kun aikuisille ja pediatriasilta potilaille on annettu trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää.

Trametinibia ei suositella potilaille, joilla on ollut verkkokalvon laskimotukos. Trametinibin turvallisuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on verkkokalvon laskimotukokselle altistavia tekijöitä, kuten huonossa hoitotasapainossa oleva glaukooma tai kohonnut silmänpaine, huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes mellitus tai aiemmin todettu hyperviskositeettioireyhtymä tai veren liiallinen hyytymistäipumus.

Jos potilas ilmoittaa uusista näköhäiriöistä, kuten keskeisen näön heikkenemisestä, näön hämärtymisestä tai näön menetyksestä, milloin tahansa trametinibihoidon aikana, oftalmologinen tutkimus on suositeltavaa tehdä viipymättä. Jos potilaalla todetaan verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma, annosta muutetaan taulukossa 4 esitetyn ohjelman mukaisesti (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla todetaan uveiitti, ks. dispergoituvien dabrafenibitablettien valmisteyhteenveto (kohta 4.4). Jos verkkokalvon laskimotukos diagnosoidaan, trametinibihoito on lopetettava pysyvästi.

Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa trametinibin kanssa verkkokalvon laskimotukos- tai verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaumadiagnoosin jälkeen. Trametinibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa dabrafenibin kanssa uveiittidiagnoosin jälkeen.

Ihottuma

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu ihottumaa 49 %:lla pediatriasta potilaista, kun trametinibia on käytetty yhdessä dabrafenibin kanssa (ks. kohta 4.8). Suurimmassa osassa näistä tapauksista ihottuman vaikeusaste oli 1 tai 2, eikä se vaatinut hoidon keskeyttämistä eikä annoksen pienentämistä.

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidon aikana aikuispotilailla on ilmoitettu vaikeita ihoon kohdistuneita haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja DRESS-reaktioita (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Ennen hoidon aloitusta potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja heitä on seurattava niiden varalta tarkoin. Jos vaikeisiin ihoon kohdistuviin haittavaikutuksiin viittaavia oireita ja löydöksiä esiintyy, trametinibin ja dabrafenibin käyttö on lopetettava.

Rabdomyolyyysi

Rabdomyolyyysia on raportoitu aikuispotilailla, jotka ovat käyttäneet trametinibia. Joissakin tapauksissa potilaat pystyivät jatkamaan trametinibihoitoa. Vaikeammat tapaukset vaativat sairaalahoitoa tai hoidon keskeyttämistä tai pysyvää lopettamista. Rabdomyolyyysin oireet ja löydökset vaativat asianmukaista kliinistä selvittelyä ja tarvittaessa hoitoa.

Haimatulehdus

Kliinisissä tutkimuksissa trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmällä hoidetuilla aikuisilla ja pediatriassa potilailla on raportoitu haimatulehdusta (ks. kohta 4.8). Selittämätön vatsakipu on tutkittava heti, ja seerumin amylaasi- ja lipaasiarvot on tarkistettava. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin, kun hoito aloitetaan uudelleen haimatulehdusepisodin jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa on todettu ≤ 1 %:lla aikuispotilaista, joita on hoidettu trametinibilla yhdessä dabrafenibin kanssa. Aikuispotilailla todettuihin tapauksiin liittyi yleensä kuumetta ja nestehukkaa ja potilaat reagoivat hyvin hoidon keskeyttämiseen ja tavanomaisiin tukitoimenpiteisiin. Myös granulomatoottista nefriittiä on raportoitu aikuispotilailla. Potilaan seerumin kreatiniinia on säännöllisesti seurattava hoidon aikana. Jos kreatiniiniarvo nousee, potilaan kliininen tila saattaa vaatia hoidon keskeyttämistä. Trametinibia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniini $> 1,5 \times \text{ULN}$), joten varovaisuutta on noudatettava näillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksaan liittyvät tapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja pediatriassa potilailla on raportoitu maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia, kun trametinibia on käytetty yhdessä dabrafenibin kanssa (ks. kohta 4.8). Potilaiden maksan toimintaa suositellaan seurattavan neljän viikon välein kuuden kuukauden ajan hoidon aloittamisen jälkeen. Maksa-arvojen seuranta voidaan jatkaa myös tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.

Maksan vajaatoiminta

Trametinibi eliminoiduu ensisijaisesti metaboloitumalla ja erittymällä sappeen, ja siksi trametinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Syvä laskimotukos/keuhkoembolia

Keuhkoembolioita tai syviä laskimotukoksia saattaa esiintyä. Jos potilaalla ilmenee keuhkoembolian tai syvän laskimotukoksen oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua tai käsivarren tai jalan turvotusta, hänen on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeä uhkaava keuhkoembolia.

Ruoansulatuselimistö

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmällä hoidetuilla pediatriasilla potilailla on raportoitu koliittia ja enterokoliittia (ks. kohta 4.8). Koliittia ja ruoansulatuskanavan perforaatioita (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu aikuispotilailla. Trametinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on ruoansulatuskanavan perforaation riskitekijöitä, kuten aikaisempi divertikuliitti, ruoansulatuskanavan metastaasit tai sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö, joihin tiedetään liittyvän ruoansulatuskanavan perforaation riski.

Sarkoidoosi

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmällä hoidetuilla aikuispotilailla on ilmoitettu sarkoidoositapauksia. Haittavaikutukset ovat kohdistuneet pääasiassa ihoon, keuhkoihin, silmiin ja imusolmukkeisiin. Suurimmassa osassa tapauksia trametinibi- ja dabrafenibihoitoa jatkettiin. Sarkoidoosidiagnoosin yhteydessä on harkittava asianmukaista hoitoa.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Miesten hedelmällisyys

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava asianmukaista neuvontaa tehokkaista ehkäisymenetelmistä ennen hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 16 viikon ajan viimeisen Spexotras-annoksen jälkeen. Trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa käyttäville miespotilaille on kerrottava mahdollisesta siittiötuotannon vähenemisestä, joka voi olla pysyvää (ks. kohta 4.6).

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen trametinibia ja dabrafenibia yhdistelmähoitona saavilla aikuispotilailla on havaittu hemofagosyyttista lymfohistiosytoosia (HLH). Käytettäessä trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa on noudatettava varovaisuutta. Jos potilaalla on vahvistettu HLH, on lopetettava trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidon antaminen ja aloitettava HLH:n hoito.

Tuumorilyysioireyhtymä

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidon käyttöön on liittynyt tuumorilyysioireyhtymää, joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Tuumorilyysioireyhtymän riskitekijöitä ovat suuri kasvaintaakka, olemassa oleva krooninen munuaisten vajaatoiminta, oliguria, nestehukka, hypotensio ja hapan virtsa. Potilaita, joilla on tuumorilyysioireyhtymän riskitekijöitä, on seurattava huolellisesti ja profylaktista nesteytystä on harkittava. Tuumorilyysioireyhtymä on hoidettava viipymättä kliinisen tarpeen mukaan.

Apuaineet

Sulfobutyylibeetadeksinatrium

Spexotras-oraaliliuos sisältää syklodekstriini sulfobutyylibeetadeksinatriumia (100 mg/ml). Syklodekstriinit ovat apuaineita, jotka voivat vaikuttaa vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden ominaisuuksiin. Prekliinisissä tutkimuksissa eläimillä, joille annettiin syklodekstriineja laskimoon, havaittiin munuaistoksisuutta ja ototoksisuutta. Syklodekstriinien turvallisuuskohdat on huomiotava lääkevalmisteen tuotekehityksen ja turvallisuusarvioinnin aikana. Turvallisuutta koskevaa tietoa syklodekstriinien vaikutuksista alle 2-vuotiaisiin lapsiin on vain vähän.

Metyyliparahydroksibentsoaatti

Tämä lääkevalmiste sisältää metyyliparahydroksibentsoaattia, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,98 mg natriumia per ml Spexotras-oraaliliuosta, joka vastaa 4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle käytettäessä trametinibin enimmäisvuorokausiannosta 2 mg (40 ml).

Kalium

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per enimmäisvuorokausiannos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Muiden lääkkeiden vaikutus trametinibiin

Trametinibin metaboloituminen tapahtuu pääasiassa hydrolyyttisten entsyymien (esim. karboksyyliesterasien) välittämän deasetylaation kautta, joten muut lääkeaineet eivät todennäköisesti vaikuta sen farmakokinetiikkaan metabolisten yhteisvaikutusten kautta (ks. kohta 5.2). Näiden hydrolyyttisten entsyymien välittämiä lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei voida sulkea pois, ja ne voivat vaikuttaa trametinibialtistukseen.

Trametinibi on P-gp-kuljetusproteiinin substraatti *in vitro*. Koska maksan P-gp:n voimakkaan eston aiheuttamaa trametinibitason nousua ei voida sulkea pois, on varovaisuutta noudatettava annettaessa trametinibia yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita P-gp-estäjiä (esim. verapamiili, siklosporiini, ritonaviiri, kinidiini, itakonatsoli).

Trametinibin vaikutus muihin lääkkeisiin

In vitro ja *in vivo* -tutkimusten perusteella trametinibi ei todennäköisesti vaikuta merkittävästi muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan CYP-entsyymien tai kuljettajaproteiinien välityksellä (ks. kohta 5.2). Trametinibi saattaa estää tilapäisesti BCRP:n substraatteja (esim. pitavastatiinia) suolistossa. Tätä vaikutusta voidaan vähentää porrastamalla näiden lääkeaineiden ja trametinibin antaminen (lääkkeiden välillä on oltava 2 tuntia).

Kliinisten tietojen perusteella hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehon ei odoteta heikkenevän, kun niitä annetaan samanaikaisesti trametinibimonoterapian kanssa (ks. kohta 5.2). Yhteiskäyttö dabrafenibin kanssa voi kuitenkin heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

Apuaine sulfobutyylibeetadeksinatriumin vaikutus muihin suun kautta otettaviin lääkevalmisteisiin, joiden biologinen hyötyosuus on pieni ja terapeuttinen leveys kapea

Trametinibioraaliliuos sisältää 100 mg/ml sulfobutyylibeetadeksinatriumia, joka saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden liukoisuuteen ja biologiseen hyötyosuuteen. Varovaisuutta on noudatettava, kun trametinibioraaliliuosta annetaan samanaikaisesti sellaisten suun kautta otettavien lääkevalmisteiden kanssa, joiden biologinen hyötyosuus on pieni ja terapeuttinen leveys kapea (esim. imipramiini, desipramiini).

Ks. lisäksi ohjeet dabrafenibin yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa dispergoituvien dabrafenibitablettien valmisteyhteenvedon kohdista 4.4 ja 4.5.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä trametinibihoidon aikana ja 16 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Yhteiskäyttö dabrafenibin kanssa saattaa heikentää suun kautta tai systeemisesti otettujen hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, joten tehokasta vaihtoehtoista ehkäisymenetelmää, kuten estemenetelmää, on käytettävä trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidon aikana. Lisätiedot, ks. dispergoituvien dabrafenibitablettien valmisteyhteenvedo.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja trametinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Trametinibia ei pidä antaa raskaana oleville naisille, paitsi jos hoidon odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen sikiölle aiheutuva riski. Jos trametinibia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi trametinibihoidon aikana, hänelle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta vaarasta.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö trametinibi ihmisen rintamaitoon. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Trametinibia ei pidä antaa imettävälle äideille. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko trametinibihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ihmistä koskevia tietoja ei ole trametinibin käytöstä. Eläimillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia, mutta naaraiden lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia on havaittu (ks. kohta 5.3). Trametinibi saattaa heikentää ihmisen hedelmällisyyttä.

Miehet, jotka käyttävät trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa

Dabrafenibia saaneilla eläimillä on havaittu spermatogeneesiin kohdistuvia vaikutuksia. Trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa käyttäville miespotilaille on kerrottava mahdollisesta siittiötuotannon vähenemisestä, joka voi olla pysyvää. Lisätiedot, ks. dispergoituvien dabrafenibitablettien valmisteyhteenveto.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Trametinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaan kliininen tila ja trametinibin haittavaikutusprofiili on otettava huomioon, kun arvioidaan potilaan kykyä selviytyä harkintakykyä ja motorisia tai kognitiivisia taitoja vaativista tehtävistä. Potilaille on kerrottava, että mahdollinen väsymys, huimaus ja silmäoireet voivat vaikuttaa näihin toimintoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuustiedoista

Kliinisissä tutkimuksissa trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmällä hoidettujen pediatristen potilaiden yleisimmät haittavaikutukset (raportoitu ≥ 20 %:lla) olivat kuume (70 %), ihottuma (49 %), päänsärky (47 %), oksentelu (40 %), väsymys (36 %), ihon kuivuus (35 %), ripuli (34 %), verenvuoto (34 %), pahoinvointi (29 %), aknetyyppinen dermatiitti (29 %), vatsakipu (28 %), neutropenia (26 %), yskä (24 %) ja transaminaasiarvojen suureneminen (22 %). Yleisimmin raportoidut vaikeat (3. tai 4. asteen) haittavaikutukset olivat neutropenia (15 %), kuume (11 %), transaminaasiarvojen suureneminen (6 %) ja painonnousu (5 %). Pitkäaikaistietoja pediatristen potilaiden kasvusta ja luuston kypsymisestä on tällä hetkellä vain vähän (ks. kohta 5.3).

Turvallisuusprofiili pediatriisilla potilailla oli laajalti yhdenmukainen aikuispotilailla aiemmin todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Seuraavia haittavaikutuksia on toistaiseksi raportoitu vain aikuispotilailla, joita on hoidettu trametinibitableteilla ja dabrafenibikapseleilla: ihon okasolusyöpä, seborrooinen keratoosi, perifeerinen neuropatia (mukaan lukien sensorinen ja motorinen neuropatia), lymfedeema, suun kuivuus, aktiivinen keratoosi, munuaisten vajaatoiminta (yleisiä); melanooma, ihopolyypit, sarkoidoosi, korioretinopatia, pneumoniitti, akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaistulehdus, sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö, interstitiaalinen keuhkosairaus, rabdomyolyysi (melko harvinaisia); ruoansulatuskanavan perforaatio, hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (harvinaisia); tuumorilyysioireyhtymä, myokardiitti, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, DRESS-reaktio (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita), tatuointeihin liittyvät ihoreaktiot (yleisyys tuntematon).

Haittavaikutustaulukko

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmän turvallisuutta on arvioitu 171 pediatriksen potilaan yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa, joka sisälsi potilaita kahdesta tutkimuksesta. Potilailla oli BRAF V600 -mutaatiopositiivisia pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia. Tutkimukseenottohetkellä potilaista neljä (2,3 %) oli 1 – < 2-vuotiaita, 39 (22,8 %) oli 2 – < 6-vuotiaita, 54 (31,6 %) oli 6 – < 12-vuotiaita ja 74 (43,3 %) oli 12 – < 18-vuotiaita. Hoidon keskekesto oli 2,3 vuotta.

Haittavaikutukset (taulukko 5) on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestelmäluokittain ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, < $1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$), hyvin harvinainen (< $1/10\,000$) ja yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5 Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoitoon liittyvät haittavaikutukset

Infektiot	
Hyvin yleinen	Kynnenvierustulehdus, nenänielutulehdus* ¹
Yleinen	Virtsatieinfektio, selluliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Hyvin yleinen	Ihon papillooma
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Neutropenia* ² , anemia, leukopenia*
Yleinen	Trombosytopenia*
Immuunijärjestelmä	
Yleinen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Nestehukka, ruokahalun heikkeneminen
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus* ³
Silmät	
Yleinen	Näön hämärtäminen, näköhäiriöt, uveiitti* ⁴
Melko harvinainen	Verkkokalvon irtauma, periorbitaalinen turvotus
Sydän	
Yleinen	Ejektiofraktion pieneneminen, bradykardia*
Melko harvinainen	Eteis-kammiokatkos ⁵
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Verenvuoto* ⁶
Yleinen	Hypertensio, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Yskä*
Yleinen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Vatsakipu*, ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen	Haimatulehdus, suutulehdus
Melko harvinainen	Koliitti*
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen	Aknetyyppinen dermatiitti* ⁷ , ihon kuivuus* ⁸ , kutina, ihottuma* ⁹ , punoitus
Yleinen	Yleistynyt eksfoliatiivinen dermatiitti* ¹⁰ , hiustenlähtö, käsi-jalkaoireyhtymä, follikuliitti, ihomuutokset, pannikuliitti, hyperkeratoosi, valoherkkyys* ¹¹
Melko harvinainen	Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi, ihon fissuurat, yöhikoilu, voimakas hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Nivelkipu, raajakipu
Yleinen	Lihaskipu*, lihasspasmit* ¹²
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kuume*, väsymys* ¹³ , painonnousu
Yleinen	Limakalvotulehdus, kasvojen turvotus*, vilunväristykset, perifeerinen edeema, influenssankaltainen sairaus

Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Transaminaasiarvojen suureneminen* ¹⁴
Yleinen	Hyponatremia, hypofosfatemia, hyperglykemia, veren AFOS-pitoisuuden suureneminen, GGT-arvon suureneminen, veren kreatiiniinapitoisuuden suureneminen

*Kuvaa yläkäsitettyä, joka kattaa vähintään kaksi kliinisesti samankaltaiseksi katsottua MedDRA-haittavaikutustermiä.

- ¹ nenänielutulehdus sisältää nielutulehduksen
- ² neutropenia sisältää neutrofiiliarvon pienenemisen ja kuumeisen neutropenian
- ³ huimaus sisältää kiertohuimauksen
- ⁴ uveiitti sisältää iridosykliitin
- ⁵ eteis-kammiokatkos sisältää ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkoksen
- ⁶ verenvuoto sisältää nenäverenvuodon, hematurian, kontuusion, hematooman, INR-arvon suurenemisen, peräaukon verenvuodon, kanyylikohdan verenvuodon, aivoverenvuodon, ekkymoosin, ekstraduraalihakematooman, ruoansulatuskanavan verenvuodon, hematoketsian, petekiat, toimenpiteen jälkeisen verenvuodon, peräsuolen verenvuodon, veren punasoluarvon pienenemisen, ruoansulatuskanavan yläosan verenvuodon, kohtuverenvuodon, runsaan kuukautisvuodon sekä purppuran
- ⁷ aknetyypinen dermatiitti sisältää aknen ja pustulaarisen aknen
- ⁸ ihon kuivuus sisältää kseroosin ja kseroderman
- ⁹ ihottuma sisältää makulopapulaarisen ihottuman, pustulaarisen ihottuman, punoittavan ihottuman, papulaarisen ihottuman ja makulaarisen ihottuman
- ¹⁰ yleistynyt eksfoliatiivinen dermatiitti sisältää ihon kesimisen ja eksfoliatiivisen dermatiitin
- ¹¹ valoherkkyys sisältää valoherkkyysreaktion ja auringonpoltaman
- ¹² lihasspasmit sisältää tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyyden
- ¹³ väsymys sisältää huonovointisuuden ja astenian
- ¹⁴ transaminaasiarvojen suureneminen sisältää ASAT-arvon suurenemisen, ALAT-arvon suurenemisen ja hypertransaminasemian

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Painonnousu

Painonnousua on raportoitu ainoastaan pediatriisilla potilailla. Painonnousua raportoitiin haittavaikutuksena 16 %:lla pediatriisista potilaista; 3. asteen tapauksia raportoitiin 5 %:lla potilaista, ja painonnousu johti hoidon lopettamiseen 0,6 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäiseen painonnousun raportointiin oli trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää saaneilla pediatriisilla potilailla 3,5 kk. Potilaista 36 %:lla havaittiin lähtötilanteeseen verrattuna painonnousu, joka vastasi ≥ 2 :n iänmukaisen BMI (body mass index, painoindeksi) -persentiililuokan nousua.

Verenvuoto

Verenvuototapahtumia havaittiin 34 %:lla pediatriisista potilaista ja 3. asteen tapahtumia 1,2 %:lla potilaista. Yleisintä verenvuototapahtumaa (nenäverenvuoto) raportoitiin 18 %:lla pediatriisista potilaista. Mediaaniaika ensimmäisen verenvuototapahtuman ilmaantumiseen pediatriisilla potilailla oli 2,6 kk. Trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa saaneilla aikuispotilailla esiintyi verenvuototapahtumia, joihin kuului myös merkittäviä verenvuototapahtumia ja kuolemaan johtaneita verenvuotoja.

Samanaikainen antitromboottinen lääkitys tai antikoagulanttihoito saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Jos verenvuotoa esiintyy, potilasta hoidetaan kliinisen tilanteen mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pieneneminen / vasemman kammion toimintahäiriö

Vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä on raportoitu 5,3 %:lla pediatriasta potilaista ja 3. asteen tapahtumia < 1 %:lla potilaista. Mediaaniaika vasemman kammion ejektiofraktion pienenemisen ensimmäiseen ilmaantumiseen oli noin 1 kk. Aikuispotilailla toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa aika vasemman kammion toimintahäiriön ja sydämen vajaatoiminnan ensimmäiseen ilmaantumiseen ja ejektiofraktion ensimmäiseen pienenemiseen oli 2–5 kuukautta (mediaani).

Trametinibin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden LVEF oli tutkimuskeskuksen oman viitealueen alarajan alapuolella. Trametinibia on käytettävä dabrafenibin kanssa varoen potilailla, joilla on sairauksia, jotka voivat heikentää vasemman kammion toimintaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kuume

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu kuumetta, kun trametinibia on käytetty ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa. Kuumeen ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat kuitenkin suurempia yhdistelmähoidossa (ks. kohta 4.4). Kuumetta ilmoitettiin 70 %:lla pediatriasta potilaista ja 3. asteen tapahtumia 11 %:lla potilaista. Ks. dispergoituvien dabrafenibitablettien valmisteyhteenveto.

Maksaan liittyvät tapahtumat

Aikuispotilailla ja pediatriassa potilailla toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maksaan liittyviä haittavaikutuksia, kun trametinibia on käytetty yhdessä dabrafenibin kanssa. Pediatriassa turvallisuuspulaaatiossa ALAT-arvon suureneminen (raportoitiin 13 %:lla potilaista) ja ASAT-arvon suureneminen (raportoitiin 16 %:lla potilaista) olivat hyvin yleisiä tapahtumia (ks. kohta 4.4). Aikuispotilailla ALAT-arvon kohoaminen ja ASAT-arvon kohoaminen olivat yleisimmät maksaan liittyneet haittavaikutukset, ja suurimmassa osassa näistä tapahtumista vaikeusasteluokka oli 1 tai 2. Pelkkää trametinibia saaneilla potilailla yli 90 % näistä maksatapahtumista ilmaantui kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Maksatapahtumat todettiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvoja seurattiin neljän viikon välein. Trametinibia saavien potilaiden maksatoimintaa on suositeltavaa seurata neljän viikon välein kuuden kuukauden ajan. Maksa-arvojen seurantaa voidaan jatkaa myös tämän jälkeen, jos se on kliinisesti aiheellista (ks. kohta 4.4).

Verenpaineen muutokset

Hypertensiota raportoitiin 2,3 %:lla pediatriasta potilaista ja 3. asteen tapahtumia 1,2 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäisen hypertensiotapahtuman ilmaantumiseen pediatriassa potilailla oli 5,4 kk.

Hypotensiota raportoitiin 4,1 %:lla pediatriasta potilaista ja 3. asteen tapahtumia 2,3 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäisen hypotensiotapahtuman ilmaantumiseen pediatriassa potilailla oli 2,2 kk.

Verenpaine on mitattava hoitoa aloitettaessa, ja sitä on seurattava hoidon aikana, ja tarvittaessa hypertensio on pidettävä hallinnassa tavanomaisella hoidolla (ks. kohta 4.4).

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Trametinibia saaville potilaille saattaa kehittyä interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti. Jos potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta tai pneumoniittia ja myös jos potilaalla on uusia tai eteneviä keuhko-oireita ja -löydöksiä, kuten yskää, hengenahdistusta, hypoksiaa, nestettä keuhkopussissa tai infiltraatteja, trametinibihoito on keskeytettävä, kunnes kliiniset tutkimukset on saatu päätökseen. Trametinibi on lopettava pysyvästi, jos potilaalla diagnosoidaan hoitoon liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Näön heikkeneminen

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmällä hoidetuilla pediatriassa potilailla on raportoitu silmäreaktioita, kuten uveiittia (3,5 %) ja iridosykliittiä (1,8 %). 3. asteen uveiitti todettiin 1,8 %:lla pediatriasta potilaista. Verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma todettiin < 1 %:lla pediatriasta potilaista. Näköhäiriöitä aiheuttavia sairauksia, kuten verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaamia ja verkkokalvon laskimotukoksia, on havaittu myös aikuispotilailla trametinibihoidon yhteydessä. Trametinibin aikuisilla toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu oireita, kuten näön hämärtymistä, näöntarkkuuden heikkenemistä ja muita näköhäiriöitä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ihottuma

Ihottumaa on havaittu 49 %:lla pediatriasta potilaista trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää koskevilla tutkimuksissa yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa. Suurimmassa osassa näistä tapauksista vaikeusaste oli 1 tai 2, eikä se vaatinut hoidon keskeyttämistä eikä annoksen pienentämistä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Rabdomyolyyysi

Rabdomyolyyysiä on raportoitu trametinibia käyttävillä aikuispotilailla. Rabdomyolyyysin oireet ja löydökset vaativat asianmukaista kliinistä selvittelyä ja tarvittaessa hoitoa (ks. kohta 4.4).

Haimatulehdus

Haimatulehduksesta raportoitiin 1,2 %:lla pediatriasta potilaista; potilaista < 1 %:lla haimatulehdus oli vaikeudeltaan 3. astetta. Selittämätön vatsakipu on tutkittava heti, ja seerumin amylaasi- ja lipaasiarvot on tarkistettava. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin, kun hoito aloitetaan uudelleen haimatulehdusepisodin jälkeen (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidossa. Kuumeeseen liittyvän prerenaalisen atsotemian aiheuttamaa munuaisten vajaatoimintaa tai granulomatoottista nefriittiä esiintyi aikuispotilailla melko harvoin. Trametinibia ei kuitenkaan ole tutkittu potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniini > 1,5 x viitearvojen yläraja). Tällaisissa tapauksissa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu akuutteja yliannostusoireita pediatriassa potilailla, jotka saivat trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa. Trametinibin jatkuva yliannostus voi aiheuttaa ihottuman lisääntymistä, vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä tai verkkokalvon poikkeavuuksia. Yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksissa on annettava asianmukaista tukihoitoa ja potilaan tilaa on seurattava tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, mitogeenin aktivoiman proteiinikinaasin (MEK) estäjät, ATC-koodi: L01EE01

Vaikutusmekanismi

Trametinibi on reversiibeli, erittäin selektiivinen, mitogeenin aktivoiman solunulkoisen signaalin säätelykinaasi 1:n (MEK1:n) ja MEK2:n aktivaation ja kinaasiaktiivisuuden allosteerinen estäjä. MEK-proteiinit ovat ERK-kinaasin signaalintireitin osia. Ihmisen syövässä tämän reitin aktivoivat usein BRAF:n mutatoituneet muodot, mikä puolestaan aktivoi MEK:n. Trametinibi estää BRAF:n aiheuttaman MEK:n aktivoitumisen ja estää MEK:n kinaasiaktiivisuutta.

Käyttö yhdessä dabrafenibin kanssa

Dabrafenibi on RAF-kinaasien estäjä. BRAF:n onkogeeniset mutaatiot johtavat RAS/RAF/MEK/ERK-reitin konstitutiiviseen aktivaatioon.

Trametinibi ja dabrafenibi estävät siis kahta tämän reitin kinaasia (MEK ja RAF), ja tästä syystä yhdistelmä estää reittiä samanaikaisesti. Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmän on osoitettu rajoittavan kasvua BRAF V600 -mutaatiopositiivisissa syöpäsolulinjoissa *in vitro* ja viivästyttävän resistenssin kehittymistä *in vivo* BRAF V600 -mutaatiopositiivisissa ksenografeissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pediatriset potilaat

Dabrafenibi-trametinibiyhdistelmähoidon kliinistä tehoa ja turvallisuutta BRAF V600 -mutaatiopositiivista gliomaa sairastavilla 1 – < 18-vuotiailla pediatriisilla potilailla arvioitiin avoimessa, kliinisessä, vaiheen II monikeskustutkimuksessa (EudraCT 2015-004015-20). Potilaat, joilla oli matala-asteinen glioma (WHO:n vuoden 2016 luokituksen asteet 1 ja 2) ja jotka tarvitsivat systeemistä hoitoa, satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan dabrafenibi-trametinibihoitoa tai karboplatiini-vinkristiinihoitoa. Potilaat, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton korkea-asteinen glioma (WHO:n vuoden 2016 luokituksen asteet 3 ja 4) otettiin yksihaaraiseen dabrafenibi-trametinibikohorttiin.

BRAF-mutaatiostatus todettiin kasvainkudoksesta prospektiivisesti paikallisella testillä; tai jos paikallista testausta ei ollut saatavilla, käytettiin keskuslaboratorion bioMérieux THxID-BRAF-testiä. Lisäksi BRAF V600E -mutaatio vahvistettiin tutkimalla saatavilla olevat kasvainnäytteet retrospektiivisesti keskuslaboratoriossa.

Dabrafenibin ja trametinibin annostus kliinisessä tutkimuksessa riippui potilaan iästä ja painosta: suun kautta annetun dabrafenibin annostus oli < 12-vuotiaalle 2,625 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ja 12 vuotta täyttäneille 2,25 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, ja suun kautta annetun trametinibin annostus oli < 6-vuotiaalle 0,032 mg/kg kerran vuorokaudessa ja 6 vuotta täyttäneille 0,025 mg/kg kerran vuorokaudessa. Dabrafenibin enimmäisannokseksi asetettiin 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja trametinibin enimmäisannokseksi 2 mg kerran vuorokaudessa. Karboplatiinin ja vinkristiinin annostus perustui ikään ja kehon pinta-alaan: karboplatiinin annostus oli 175 mg/m² ja vinkristiinin annostus 1,5 mg/m²; molemmat valmisteet annettiin infuusioina kerran viikossa. Karboplatiinilla ja vinkristiinillä toteutettiin ensin yksi 10 viikon induktiohoitojakso ja sen jälkeen kahdeksan 6 viikon ylläpitohoitojaksoa.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli molemmissa kohorteissa kokonaisvasteprosentti (ORR; vahvistettujen täydellisten vasteiden [CR] ja osittaisten vasteiden [PR] summa). Vaste arvioitiin riippumattomasti, matala-asteisen glioman kohortissa vuoden 2017 RANO-kriteerien perusteella ja korkea-asteisen glioman kohortissa vuoden 2010 RANO-kriteerien perusteella. Ensisijainen analyysi toteutettiin, kun kummankin kohortin kaikki potilaat olivat saaneet hoitoa vähintään 32 viikon ajan. Lopullinen analyysi toteutettiin 2 vuotta tutkimukseenoton päättymisen jälkeen molemmissa kohorteissa.

Pediatristen potilaiden BRAF-mutaatiopositiivinen matala-asteinen glioma (WHO:n luokituksen asteet 1 ja 2)

Matala-asteisen glioman kohortissa 110 potilasta satunnaistettiin saamaan dabrafenibi-trametinibihoitoa (n = 73) tai karboplatiini-vinkristiinihoitoa (n = 37). Iän mediaani oli 9,5 vuotta; potilaista 34 (30,9 %) oli iältään 12 kk – < 6 vuotta, 36 (32,7 %) oli 6 – < 12 vuotta ja 40 (36,4 %) oli 12 – < 18 vuotta. 60 % potilaista oli naispuolisia. Suurimmalla osalla potilaista (80 %) oli ensidiagnoosin hetkellä 1. asteen glioma. Yleisimmät kasvaintyyppit olivat pilosyyttinen astroosytooma (30,9 %), ganglioglioma (27,3 %) ja tarkemmin määrittelemätön matala-asteinen glioma (18,2 %). Etäpesäkealueita oli 9 potilaalla (8,2 %). Aiempia leikkauksia raportoitiin 91 potilaalla (82,7 %); näistä potilaista 28:lla (25,5 %) viimeisin kirurginen toimenpide oli ollut resektio. Systeemisten kortikosteroidien käyttöä raportoitiin 44 potilaalla (41,5 %).

Ensisijaisen analyysin ajankohtana dabrafenibi-trametinibiryhmän kokonaisvasteprosentti parani tilastollisesti merkitsevästi verrattuna karboplatiini-vinkristiiniinryhmään. Lisäksi myöhempi hierarkkinen testaus osoitti tilastollisesti merkitsevän paranemisen etenemisvapaan elossaolon (PFS) suhteen solunsalpaajahoitoon verrattuna (taulukko 6).

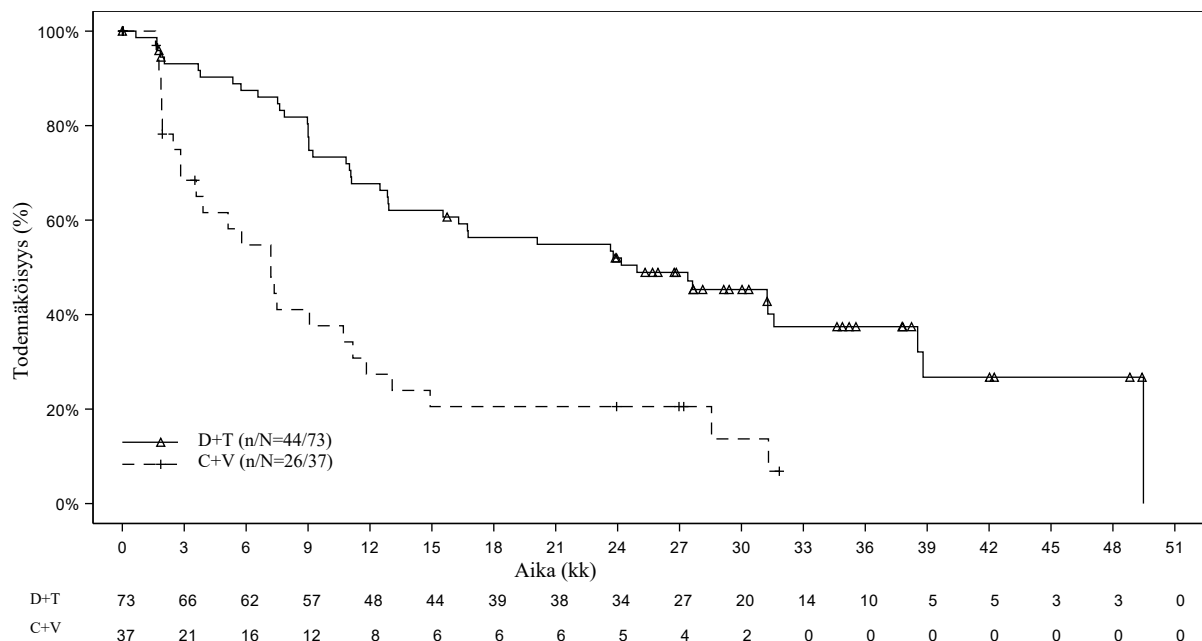
Ensisijaisen analyysin ajankohtana (kun kaikki potilaat olivat saaneet hoitoa vähintään 32 viikon ajan tai keskeyttäneet tutkimukseen osallistumisen) kokonaiselossaoloa (OS) koskevat tiedot olivat vielä epäkypsät (karboplatiini-vinkristiiniinryhmässä raportoitiin yksi kuolema).

Taulukko 6 Riippumattomaan arviointiin perustuva vaste ja etenemisvapaa elossaolo G2201-avaintutkimuksessa (matala-asteisen gliooman kohortti, ensisijainen analyysi)

	Dabrafenibi + trametinibi (D + T) N = 73	Karboplatiini + vinkristiini (C + V) N = 37
Paras kokonaisvaste		
Täydellinen vaste (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Osittainen vaste (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Vakaa tauti (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Etenevä tauti (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Ei tiedossa, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Kokonaisvasteprosentti (ORR)		
ORR (CR + PR), (95 %-n lv)	46,6 % (34,8-58,6 %)	10,8 % (3,0-25,4 %)
Vetosuhde (OR) ² , p-arvo	7,19 (2,3-22,4), p < 0,001	
Riskiero	35,8 % (20,6-51,0)	
Etenemisvapaa elossaolo (PFS)		
Mediaani (kk), (95 %-n lv)	20,1 (12,8 - ei arv.)	7,4 (3,6-11,8)
Riskitiheyssuhde (95 %-n lv), p-arvo	0,31 (0,17-0,55), p < 0,001	
ei arv. = ei arvioitavissa.		
¹ Neljä C + V -hoitoon satunnaistettua potilasta keskeytti tutkimukseen osallistumisen ennen hoidon aloittamista.		
² Vetosuhde (D + T vs. C + V) ja 95 %-n lv on laskettu logistisella regressiolla hoidon ollessa ainoa kovariaatti (ts. vasteen havaitsemisen todennäköisyys D + T -ryhmässä vs. vasteen havaitsemisen todennäköisyys C + V -ryhmässä). Vetosuhde > 1 on D + T -hoidolle suotuisa.		

Lopullisen analyysin ajankohtana (seurannan keston mediaani: 39,0 kk) riippumattomaan arviointiin perustuva kokonaisvasteprosentti oli 54,8 % D+T-ryhmässä ja 16,2 % C+V-ryhmässä vetosuhteen ollessa 6,26. Analyysi vahvisti myös, että etenemisvapaa elossaolo (PFS) parani solunsalpaajahoitoon verrattuna riippumattoman arvioinnin perusteella, ja taudin etenemisen / kuoleman riski pieneni arviolta 64 % (riskitiheyssuhde 0,36). Etenemisvapaan elossaolon (PFS) mediaani oli D+T-ryhmässä 24,9 kk ja C+V-ryhmässä 7,2 kk. Kummassakaan ryhmässä ei raportoitu uusia kuolemantapauksia lopullisen analyysin ajankohtana.

Kuva 1 Riippumattomaan arviointiin perustuvaa etenemisvapaata elossaoloa G2201-avaintutkimuksessa kuvaavat Kaplan–Meier-käyrät (matala-asteisen gliooman kohortti, lopullinen analyysi)



Pediatristen potilaiden BRAF-mutaatiopositiivinen korkea-asteinen gliooma (WHO:n luokituksen asteet 3 ja 4)

Yksiaaraiseen korkea-asteisen gliooman kohorttiin otettiin 41 potilasta, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton korkea-asteinen gliooma. Potilaat saivat dabrafenibi-trametinibihoitoa. Iän mediaani oli 13,0 vuotta; potilaista 5 (12,2 %) oli iältään 12 kk – < 6 vuotta, 10 (24,4 %) oli 6 – < 12 vuotta ja 26 (63,4 %) oli 12 – < 18 vuotta. 56 % potilaista oli naispuolisia. Ensidiagnoosin hetkellä gliooma oli 20 potilaalla (48,8 %) histologista astetta 4; 13 potilaalla (31,7 %) astetta 3; neljällä potilaalla (9,8 %) astetta 2; kolmella potilaalla (7,3 %) astetta 1; yhdeltä potilaalta (2,4 %) puuttui tieto histologisesta asteesta. Yleisimmät kasvaintyyppit olivat glioblastoma multiforme (31,7 %), anaplastinen pleomorfinen ksantoastroosytooma (14,6 %), tarkemmin määrittelemätön korkea-asteinen gliooma (9,8 %) ja pleomorfinen ksantoastroosytooma (9,8 %). Aiempia leikkauksia raportoitiin 40 potilaalla (97,6 %); näistä potilaista 24:llä (58,5 %) viimeisin kirurginen toimenpide oli ollut resektio. Aiempi syövän solunsalpaajahoito raportoitiin 33 potilaalla (80,5 %). Aiempi sädehoito raportoitiin 37 potilaalla (90,2 %). Systeemisten kortikosteroidien käyttöä tutkimushoidon aikana raportoitiin 24 potilaalla (58,5 %).

Lopullisen analyysin ajankohtana (seuranta-ajan mediaani: 45,2 kk) riippumattomaan arviointiin perustuva kokonaisvasteprosentti oli 56,1 % (23/41; 95 %:n lv 39,7–71,5): täydellinen vaste saavutettiin 14 potilaalla (34,1 %) ja osittainen vaste 9 potilaalla (22,0 %). Vasteen keston mediaani oli 27,4 kk (95 %:n lv 9,2 – ei arvioitavissa).

5.2 Farmakokinetiikka

Trametinibin farmakokineettisiä ominaisuuksia on määritetty pääasiassa aikuispotilailla, jotka käyttivät kiinteää valmistemuotoa (tabletteja). Trametinibin farmakokinetiikkaa painon mukaan määritetyn kerta-annoksen tai toistuvien annosten jälkeen arvioitiin myös 244 pediatrisella potilaalla. Trametinibin farmakokineettiset ominaisuudet (imeytymisnopeus ja puhdistuma) olivat pediatrisilla potilailla verrannollisia aikuisten farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Painon todettiin vaikuttavan suun kautta otetun trametinibin puhdistumaan, mutta iän ei. Pediatristen potilaiden farmakokineettiset trametinibialtistukset suositelluilla painon mukaisilla annoksilla asettuivat aikuisilla havaittujen altistusten vaihteluvälille.

Imeytyminen

Trametinibioraaliliuos imeytyi nopeasti: mediaaniaika plasman huippupitoisuuteen ($T_{\max}$) oli 1 tunti annoksesta. Trametinibitablettien keskimääräinen absoluuttinen oraallinen biologinen hyötyosuus oli 72 %. Kun oraaliliuoksen ja tablettimuotoisen valmisteen suhteellista biologista hyötyosuutta verrattiin tutkimuksessa aikuisille paastotilassa annetun kerta-annoksen jälkeen, $AUC_{(0-\infty)}$ oli oraaliliuoksen annon jälkeen 12 % suurempi, $AUC_{(0-\text{last})}$ 10 % suurempi ja $C_{\max}$ 71 % suurempi kuin tablettimuotoisen valmisteen annon jälkeen.

Trametinibialtistus suureni suhteessa annokseen 0,125 mg:n ja 4 mg:n välillä kerran vuorokaudessa annetun toistuvan annostelun jälkeen.

Pediatrisessa avaintutkimuksessa vakaan tilan $C_{\max}$ -arvon geometrinen keskiarvo (%CV) oli matala-asteisen gliooman kohortissa 22,7 ng/ml (41,1 %) ja korkea-asteisen gliooman kohortissa 21,3 ng/ml (36,3 %). Vakaan tilan AUC_{tau} -arvon geometrinen keskiarvo (%CV) oli matala-asteisen gliooman kohortissa 339 ng*h/ml (22,2 %) ja korkea-asteisen gliooman kohortissa 307 ng*h/ml (22,8 %).

Trametinibi kumuloituu toistuvan päivittäisen annon aikana. Kumuloitumissuhteen todettiin olevan 6,0 (keskiarvo) kerran vuorokaudessa otettavalla 2 mg:n tablettiannoksella. Vakaa tila saavutettiin 15. päivään mennessä.

Ruoan vaikutus

Trametinibioraaliliuoksen (2 mg kerta-annos) annostelu vähärasvaisen ja vähäkalorisen aterian kanssa pienensi trametinibin $C_{\max}$ -arvoa 12 % verrattuna annosteluun paasto-olosuhteissa, mitä ei pidetä kliinisesti merkittävänä. AUC_{last} -arvo pysyi muuttumattomana.

Jakautuminen

Trametinibi sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin 97,4-prosenttisesti. Trametinibin jakautumistilavuus on noin 1 200 litraa määritettynä 5 µg:n laskimoon annetun mikroannoksen jälkeen.

Biotransformaatio

In vitro- ja *in vivo* -tutkimukset osoittivat, että trametinibi metaboloituu pääasiassa deasetylaation kautta joko pelkästään tai yhdessä mono-oksygenaation kanssa. Deasetyloitunut metaboliitti metaboloitui edelleen glukuronidaation kautta. CYP3A4-oksideaatiota pidetään vähäisempänä metaboloitumisreittinä. Deasetylaatio tapahtuu karboksyyliesterasien 1b, 1c ja 2 välityksellä, ja siihen osallistuu mahdollisesti myös muita hydrolyytisiä entsyymejä.

Trametinibin kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen kanta-aine trametinibi on pääasiallinen plasmassa tavattava aineosa.

Eliminaatio

Terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo on 127 tuntia (5,3 vuorokautta) kerta-annoksen jälkeen. Trametinibin näennäinen puhdistuma oli pediatrisilla potilailla (mediaanipaino 32,85 kg) 3,44 l/h (CV 20 %).

Kun radioaktiivisesti merkittyä trametinibiliuosta annettiin kerta-annoksena, koko erittynyt lääkemäärä 10 vuorokauden keräämisajan jälkeen oli pieni (< 50 %), mikä johtuu lääkeaineen pitkästä eliminoitumisen puoliintumisajasta. Trametinibiin liittyvä aines erittyi lähinnä ulosteeseen (osuus kerätystä radioaktiivisuudesta oli > 80 %) ja vähäisemmässä määrin virtsaan (≤ 19 %). Alle 0,1 % erittyneestä annoksesta erittyi kanta-aineena virtsaan.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Trametinibin vaikutukset lääkeaineita metaboloiviin entsyymeihin ja kuljetusproteiineihin

In vitro ja *in vivo* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, ettei trametinibi todennäköisesti vaikuta muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan. *In vitro* -tutkimusten perusteella trametinibi ei ole CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2D6- eikä CYP3A4-entsyymien estäjä. *In vitro* -tutkimusten perusteella trametinibi estää CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymejä ja indusoi CYP3A4-entsyymiä sekä estää kuljetusproteiineja OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp ja BCRP. Annos ja systeeminen altistus ovat kuitenkin pieniä verrattuna esto- tai induktiovaikutuksen aiheuttaneisiin arvoihin *in vitro*, joten trametinibin ei katsota estävän tai indusoivan näitä entsyymejä tai kuljetusproteiineja *in vivo*, vaikka BCRP:n substraattien ohimenevä estyminen suolistossa on mahdollinen (ks. kohta 4.5).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset trametinibiin

In vitro ja *in vivo* -tutkimusten perusteella muut lääkevalmisteet eivät todennäköisesti vaikuta trametinibin farmakokinetiikkaan. Trametinibi ei ole CYP-entsyymien eikä BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OATP2B1-, OCT1-, MRP2- tai MATE1-kuljetusproteiinien substraatti. Trametinibi on BSEP:n ja P-gp-kuljetusproteiinin substraatti *in vitro*. Vaikka BSEP:n esto ei todennäköisesti vaikuta trametinibialtistukseen, maksan P-gp:n voimakkaan eston aiheuttamaa trametinibitason nousua ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.5).

Trametinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Toistuvien trametinibiannosten vaikutusta noretisteronia ja etinyyliestradiolia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien vakaan tilan farmakokinetiikkaan arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa 19 naispotilaalla, joilla oli kiinteitä kasvaimia. Noretisteronialtistus suureni 20 % ja etinyyliestradiolialtistus oli samaa luokkaa, kun näitä lääkeaineita annettiin yhtä aikaa trametinibin kanssa. Näiden tulosten pohjalta hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehon ei oleteta heikenevän, kun niitä käytetään samanaikaisesti trametinibin kanssa.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ja kliinisen farmakologian tutkimuksesta saadut tiedot aikuispotilailta, joilla on normaali maksan toiminta tai lievästi, keskivaikeasti tai vaikeasti koholla olevat bilirubiini- ja/tai ASAT-arvot (NCI [National Cancer Institute] -luokituksen mukaan), osoittavat, ettei maksan toiminta vaikuta merkittävästi suun kautta annetun trametinibin puhdistumaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta kliinisesti merkittävästi trametinibin farmakokinetiikkaan, koska trametinibi erittyy vain vähäisessä määrin munuaisten kautta. Trametinibin farmakokinetiikkaa tarkasteltiin populaatiofarmakokineettisen analyysin avulla klinisiin trametinibitutkimuksiin osallistuneilla 223 aikuispotilaalla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja 35 aikuispotilaalla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Lievällä ja keskivaikealla munuaisten vajaatoiminnalla ei ollut vaikutusta trametinibialtistukseen (< 6 % kummassakin ryhmässä). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tutkimustietoa (ks. kohta 4.2).

Etninen tausta

Tietoja ei ole riittävästi, jotta etnisen taustan mahdollista vaikutusta trametinibin farmakokinetiikkaan voitaisiin arvioida, sillä klinisiä kokemuksia on ainoastaan valkoihoisten potilaiden hoidosta.

Sukupuoli

Aikuisia ja pediatria potilaita koskeneiden populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella sukupuoli vaikutti suun kautta annetun trametinibin puhdistumaan. Vaikka naispotilaiden lääkeainealtistuksen ennustetaan olevan suurempi kuin miespotilaiden, erot eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Trametinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Trametinibi ei ollut genotoksinen bakteereilla tehdyissä takaisinmutaatiokokeissa, nisäkässoluissa tehdyissä kromosomipoikkeavuuskokeissa eikä rottien luuytimen mikrotumatestissä.

Trametinibi saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä, sillä toistuvilla annoksilla tehdyissä eläinkokeissa havaittiin kystisten follikkeleiden lisääntymistä ja keltarauhasen pienenemistä naarasrotilla, kun altistukset olivat pienempiä kuin ihmisen kliininen altistus AUC-arvon perusteella.

Lisäksi nuorilla, trametinibia saaneilla rotilla havaittiin munasarjojen painon laskua, vähäistä viivästyistä naaraiden sukukypsyyden tunnusmerkeissä (viivästynyt vaginan avautuminen ja lisääntynyt rintatiehyiden kasvusolukeskusten määrä) sekä vähäistä kohdun pintaepiteelin hypertrofiaa. Nämä vaikutukset korjaantuivat lääkkeettömän jakson jälkeen ja johtuivat farmakologiasta. Rotilla ja koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa, joiden kesto oli enintään 13 viikkoa, hoidon ei kuitenkaan havaittu vaikuttavan urosten lisääntymiskudoksiin.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkion ja sikiön kehitystä koskeneissa toksisuustutkimuksissa trametinibilla oli emoon ja alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia. Rotilla havaittiin sikiöiden painon laskua ja implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntymistä, kun altistukset olivat pienempiä tai vain vähän suurempia kuin ihmisen kliiniset altistukset AUC-arvon perusteella. Alkion ja sikiön kehitystä koskeneissa toksisuustutkimuksissa kaniineilla havaittiin sikiöiden painon laskua, keskenmenojen lisääntymistä, epätäydellisen luutumisen ilmaantuvuuden suurenemista ja luuston epämuodostumia AUC-arvon perusteella subkliinisillä altistustasoilla.

Toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa trametinibialtistuksen jälkeen vaikutuksia havaittiin pääasiassa ihossa, ruoansulatuselimistössä, hematologisessa järjestelmässä, luustossa ja maksassa. Suurin osa löydöksistä korjaantuu lääkkeettömän jakson jälkeen. Maksasolunekroosia ja kohonneita aminotransferaasiarvoja havaittiin rotilla, jotka olivat saaneet 8 viikon ajan $\geq 0,062$ mg/kg/vrk trametinibia (noin 0,8-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella).

Hiirillä esiintyi sydämen sykkeen hidastumista, sydämen painon laskua ja vasemman kammion toiminnan heikkenemistä mutta ei sydämen histopatologisia muutoksia 3 viikon kuluttua, kun trametinibia annettiin $\geq 0,25$ mg/kg/vrk (noin 3-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella) enintään 3 viikon ajan. Täysikasvuisilla rotilla seerumin fosforipitoisuuden suurenemiseen liittyi useiden elinten mineralisaatiota, ja se oli läheisessä yhteydessä sydämen, maksan ja munuaisten nekroosiin ja keuhkoverenvuotoon altistustasoilla, jotka vastasivat ihmisen kliinistä altistusta. Rotilla havaittiin kasvulevyn hypertrofiaa ja luun aineenvaihdunnan kiihtymistä. Rotilla ja koirilla, joille annettiin trametinibia ihmisen kliinistä altistusta vastaavina tai sen alittavina annoksina, havaittiin luuytimen nekroosia, imukudoksen atrofiaa kateenkorvassa ja suolistoon liittyvässä imukudoksessa sekä imukudoksen nekroosia imusolmukkeissa, pernassa ja kateenkorvassa. Nämä ilmiöt voivat heikentää immuunijärjestelmän toimintaa. Nuorilla rotilla havaittiin sydämen painon nousua, mutta ei histopatologisia muutoksia annoksella 0,35 mg/kg/vrk (noin kaksinkertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella).

Trametinibi oli fototoksinen *in vitro* hiiren 3T3-fibroblastien NRU-testissä (Neutral Red Uptake), kun pitoisuudet olivat huomattavasti korkeammat kuin kliinisessä altistuksessa (IC_{50} -pitoisuuden ollessa 2,92 mikrog/ml, ≥ 130 kertaa korkeampi kuin ihmisen kliininen altistus laskettuna C_{max} -arvosta). Trametinibia saavilla potilailla fototoksisuuden riski näyttäisi näin ollen olevan matala.

Käyttö yhdessä dabrafenibin kanssa

Kun koirille annettiin tutkimuksessa trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää 4 viikon ajan, niillä havaittiin maha-suolikanavan haittojen ja kateenkorvan imukudoksen solukkuuden vähenemisen merkkejä, kun altistukset olivat pienempiä kuin pelkkää trametinibia saaneilla koirilla. Muutoin havaittiin samankaltaisia haittoja kuin vertailukelpoisissa monoterapiatutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sulfobutyylibeetadeksinatrium
Sukraloosi (E955)
Sitruunahappomonohydraatti (E330)
Dinatriumfosfaatti (E339)
Kaliumsorbaatti (E202)
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Mansikka-aromi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Jauhe oraaliliuosta varten

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu oraaliliuos

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäättyä.

Hävitä käyttämättä jäänyt liuos 35 vuorokauden kuluttua käyttökuntoon saattamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kullanruskea 180 ml:n lasipullo, jossa on turvasuljin (kierrekorkki) ja joka sisältää 12 g jauhetta.

Yksi kotelo sisältää yhden pullon, yhden pulloon painettavan sovitiinosan ja yhden 20 ml:n uudelleenkäytettävän mittaruiskun, jossa on mitta-asteikko 0,5 ml:n välein.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Apteekkihenkilökunnan on liuotettava Spexotras-jauhe valmiiksi oraaliliuokseksi ennen valmisteen toimittamista potilaalle.

Ohjeet käyttökuntoon saattamiseen (vain apteekkihenkilökunnalle):

1. Pese ja kuivaa kädet.
2. Tarkasta jauheen viimeinen käyttöpäivämäärä pullosta.
3. Napauta pulloa, jotta jauhe muuttuu irtonaiseksi.
4. Irrota korkki ja lisää pullossa olevaan jauheeseen 90 ml tislattua tai puhdistettua vettä.
5. Laita korkki takaisin paikoilleen ja kääntelee pulloa ylösalaisin enintään 5 minuutin ajan, kunnes jauhe on liuennut täydellisesti. Pulloa voi myös ravistaa varovasti.
Huom. Valmisteele ominaisia valkoisia kelluvia hiukkasia voi näkyä lopullisessa käyttökuntoon saatetussa liuoksessa.
6. Irrota pullon sovitinosa mittaruiskusta. Irrota pullon korkki ja aseta pullon sovitinosa pullon suuhun ja paina voimakkaasti, kunnes pullon sovitinosa on työntynyt kokonaan pulloon. Pullon sovitinosan yläreunan pitää olla samalla tasolla pullon suun yläreunan kanssa.
7. Merkitse koteloon liuoksen valmistuspäivämäärä. Liuos on käytettävä 35 vuorokauden kuluessa valmistamisesta.
8. Kerro lääkkeen vastaanottajalle annos ja liuoksen valmistuspäivämäärä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1781/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5. tammikuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spexotras 0,05 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten
trametinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pullo sisältää 4,7 mg trametinibia (trametinibidimetyylisulfoksidina). Kun jauhe on liuotettu 90 ml:aan vettä, liuoksessa on 0,05 mg/ml trametinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää syklodekstriiniä, natriumia, E218:aa. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe oraaliliuosta varten

1 pullo + 1 pullon sovitinosa + 1 mittaruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Työnnä sovitinosa kokonaan pulloon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytettävä 35 vuorokauden kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

Liuksen valmistuspäivämäärä:

Hävitä käyttämättä jäänyt liuos 35 vuorokauden kuluttua käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
Ennen käyttökuntoon saattamista: Säilytä jääkaapissa.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1781/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Spexotras 0,05 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Spexotras 0,05 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten
trametinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pullo sisältää 4,7 mg trametinibia (trametinibidimetyylisulfoksidina). Kun jauhe on liuotettu 90 ml:aan vettä, liuoksessa on 0,05 mg/ml trametinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää syklodekstriiniä, natriumia, E218:aa. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe oraaliliuosta varten

4,7 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Hävitä käyttämättä jäänyt liuos 35 vuorokauden kuluttua käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
Ennen käyttökuntoon saattamista: Säilytä jääkaapissa.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1781/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Spexotras 0,05 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten trametinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi aloittaa tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos havaitset haittavaikutuksia lapsellasi, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämän pakkausselosteen tiedot on tarkoitettu sinulle tai lapsellesi, mutta käytämme tässä pakkausselosteessa vain muotoa ”lapsellesi”.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Spexotras on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin annat Spexotras-valmistetta
3. Miten Spexotras-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Spexotras-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Spexotras on ja mihin sitä käytetään

Spexotras on lääke, jonka vaikuttava aine on trametinibi.

Spexotras-valmistetta käytetään yhdessä toisen lääkkeen (dispergoituvat dabrafenibitabletit) kanssa vähintään 1-vuotiaille lapsille gliooma-nimisen aivokasvaimen hoitoon.

Spexotras-valmistetta voidaan käyttää potilailla, joilla on

- matala-asteinen gliooma
- korkea-asteinen gliooma, kun potilaalle on aiemmin annettu vähintään yhtä sädehoitoa ja/tai solunsalpaajahoidoa.

Spexotras-valmistetta käytetään dispergoituvien dabrafenibitablettien kanssa potilaille, joiden aivokasvaimessa on spesifinen mutaatio (muutos) ns. BRAF-geenissä. Tämä mutaatio saa kehon tuottamaan viallisia proteiineja, mikä puolestaan voi aiheuttaa kasvaimen kehittymisen. Lääkäri tutkii ennen hoidon aloittamista, onko lapsellasi tämä mutaatio.

Yhdessä dabrafenibin kanssa Spexotras vaikuttaa näihin viallisiin proteiineihin ja hidastaa näin kasvaimen etenemistä tai pysäyttää sen. **Lue myös dispergoituvien dabrafenibitablettien pakkausseloste.**

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin annat Spexotras-valmistetta

Älä anna Spexotras-valmistetta

- **jos lapsesi on allerginen** trametinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin annat Spexotras-valmistetta. Kerro lääkärille, jos lapsellasi:

- on **sydänvaivoja**, kuten sydämen vajaatoiminta tai sydämen sykkeen häiriö.
- on tai on ollut **keuhko- tai hengitysvaivoja**, mm. hengitysvaikeuksia, joihin usein liittyy kuiva yskä, hengenahdistus ja väsymys.
- on **silmävaivoja**, mm. verkkokalvon laskimotukos tai silmän turvotus, joka voi johtua nesteen kertymisestä.
- on tai on ollut **maksavaivoja**.
- on tai on ollut **munuaisvaivoja**.
- on tai on ollut **ruoansulatuselimistöön liittyviä vaivoja**, kuten divertikuliitti (tulehtuneita umpipusseja [divertikkeleitä] paksusuolen keskiosassa) tai etäpesäkkeitä maha-suolikanavan alueella.

Komplikaatioiden välttämiseksi lääkäri tekee lapsellesi tarkastuksia ennen Spexotras-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen.

Ihon tutkiminen

Hoito voi aiheuttaa ihosyöpää. Yleensä nämä ihomuutokset jäävät paikallisiksi ja ne voidaan poistaa leikkauksella ja hoitoa voidaan jatkaa keskeytyksettä. Lääkäri saattaa tarkastaa lapsesi ihon ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana.

Tarkista lapsesi iho kuukausittain hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan tämän lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. **Ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin**, jos huomaat muutoksia lapsesi ihossa kuten uuden syylän, ihon haavauman tai punoittavan kohouman, joka vuotaa tai ei parane, tai muutoksen luomen koossa tai värissä.

Tuumorilyysioireyhtymä

Jos lapsellasi on seuraavia oireita, **kerro niistä heti lääkärille**, sillä kyseessä voi olla hengenvaarallinen tila: pahoinvointi, hengenahdistus, epäsäännöllinen sydämen syke, lihaskrampit, kouristuskohaukset, virtsan sameneminen, virtsanerityksen väheneminen ja väsymys. Nämä voivat johtua joukosta metabolisia komplikaatioita, joita voi esiintyä syövän hoidon aikana ja jotka johtuvat kuolevien syöpäsolujen hajoamistuotteista (tuumorilyysioireyhtymä tai TLS) ja voivat johtaa muutoksiin munuaisten toiminnassa (ks. myös kohta 4).

Alle 1-vuotiaat lapset

Spexotras-valmisteen ja dispergoituvien dabrafenibitablettien yhdistelmää ei ole tutkittu alle 1-vuotiailla lapsilla. Siksi Spexotras-valmisteen käyttöä tässä ikäryhmässä ei suositella.

Yli 18-vuotiaat potilaat

Tietoa yli 18-vuotiaiden glioomapotilaiden hoidosta on vain vähän. Tämän vuoksi lääkärin on arvioitava, jatketaanko hoitoa aikuisiällä.

Muut lääkevalmisteet ja Spexotras

Ennen kuin aloitat hoidon, kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos lapsesi parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös veren ohentamiseen käytettävät lääkkeet tai muut ilman reseptiä käytettävät lääkkeet.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

- Jos lapsesi on raskaana tai epäilet lapsesi olevan raskaana, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Spexotras voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.
- Kerro heti lääkärille, jos lapsesi tulee raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Spexotras ihmisen rintamaitoon. Sinun on kerrottava lääkärille, jos lapsesi imettää tai suunnittelee imettämistä. Sinä, lapsesi ja lääkäri päätätte, käyttääkö lapsesi Spexotras-valmistetta vai imettääkö.

Hedelmällisyys

Spexotras saattaa heikentää hedelmällisyyttä sekä miehillä että naisilla.

Spexotras-valmisteen käyttö yhdessä dispergoituvien dabrafenibitablettien kanssa: Dabrafenibi saattaa pienentää siittiöiden määrää ja siittiömäärä ei välttämättä palaudu normaalitasolle dabrafenibihoidon päättymisen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kun aloitat hoidon dispergoituvilla dabrafenibitableteilla siitä, kuinka voit parantaa lapsesi mahdollisuuksia saada lapsia myöhemmin.

Ehkäisy

- Jos lapsesi voi tulla raskaaksi, hänen on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää Spexotras-valmisteen käytön aikana ja vähintään 16 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.
- Hormoneja sisältävät ehkäisyvalmisteet (kuten ehkäisytabletit, ehkäisyinjektiot tai ehkäisylaastarit) eivät ehkä tehoa yhtä hyvin Spexotras-valmisteen ja dispergoituvien dabrafenibitablettien yhdistelmän käytön aikana. Raskauden riskin välttämiseksi on yhdistelmähoidon aikana käytettävä jotakin muuta tehokasta ehkäisymenetelmää. Kysy neuvoa lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Spexotras voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa lapsesi ajokykyyn, kykyyn pyöräillä tai ajaa skootteria, kykyyn käyttää koneita tai kykyyn osallistua muihin tarkkuutta vaativiin tehtäviin. Jos lapsellasi on näköongelmia, jos hän tuntee itsensä väsyneeksi tai hänellä on heikottava tai voimaton olo, hänen on vältettävä tällaista toimintaa.

Näitä vaikutuksia kuvataan tarkemmin kohdassa 4. Lue koko pakkausseloste opastukseksi.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, jos olet epävarma jostakin. Myös lapsesi sairaus, oireet ja hoitotilanne voivat vaikuttaa hänen kykyyn osallistua tällaiseen toimintaan.

Spexotras sisältää syklodekstriiniä

Tämä lääkevalmiste sisältää 100 mg syklodekstriiniä per ml Spexotras-oraaliliuosta.

Spexotras sisältää metyyliparahydroksibentsoattia

Saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Spexotras sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,98 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per ml Spexotras-oraaliliuosta. Suurimman suositellun trametinibiannoksen kohdalla tämä vastaa 4 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Spexotras sisältää kaliumia

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per vuorokauden enimmäisannos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

3. Miten Spexotras-valmistetta annetaan

Anna tätä lääkettä lapsellesi juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä annetaan

Lääkäri määrittää oikean Spexotras-annoksen lapsesi painon perusteella.

Lääkäri saattaa päättää pienentää annosta, jos lapsellasi esiintyy haittavaikutuksia.

Miten lääke annetaan

Lue tämän pakkausselosteen lopusta käyttöohjeet. Niissä kerrotaan, miten oraaliliuos annetaan. Apteekkihenkilökunta valmistaa oraaliliuoksen sinulle.

- Anna **Spexotras kerran vuorokaudessa**. Spexotras kannattaa antaa samaan aikaan joka päivä, jotta sen antaminen on helpompi muistaa. Anna Spexotras **joko** dispergoituvien dabrafenibitablettien aamuannoksen **tai** ilta-annoksen yhteydessä. Dabrafenibiannosten väliin on jätettävä noin 12 tuntia.
- Anna Spexotras tyhjään mahaan eli vähintään tunti ennen ateriala tai vähintään kaksi tuntia aterian jälkeen. Tämä tarkoittaa seuraavaa:
 - Kun lapsesi on ottanut Spexotras-annoksen, hänen on odotettava **vähintään 1 tunti** ennen kuin hän voi syödä.
 - Kun lapsesi on syönyt, hänen on odotettava **vähintään 2 tuntia** ennen kuin hän voi ottaa Spexotras-annoksen.
 - Rintamaitoa ja/tai äidinmaidonkorviketta voidaan antaa tarpeen mukaan.

Jos annat enemmän Spexotras-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos annat liikaa Spexotras-valmistetta, **kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta**. Näytä heille Spexotras-pakkaus ja tämä pakkausseloste, jos mahdollista.

Jos unohdat antaa Spexotras-valmistetta

Jos unohtunut annos on alle 12 tuntia myöhässä, anna se heti kun muistat sen.

Jos unohtunut annos on 12 tuntia tai yli 12 tuntia myöhässä, jätä annos väliin. Anna seuraava annos normaaliin aikaan ja jatka sitten Spexotras-valmisteen antamista säännöllisesti normaalin aikataulun mukaan.

Älä anna kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lapsesi oksentaa Spexotras-valmisteen ottamisen jälkeen

Jos lapsesi oksentaa Spexotras-valmisteen ottamisen jälkeen, älä anna uutta annosta, vaan anna seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat Spexotras-valmisteen antamisen

Anna Spexotras-valmistetta niin kauan kuin lääkäri suosittelee. Älä lopeta sen käyttöä, paitsi jos lääkäri kehottaa sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta tämän lääkkeen antaminen ja hakeudu kiireellisesti lääkärin hoitoon, jos lapsellasi on jokin seuraavista oireista:

- verta ysköksissä, verivirtsaisuutta, verta oksennuksessa tai oksennukset muistuttavat kahvinporoja, punaisia tai mustia tervamaisia ulosteita. Nämä voivat olla merkkejä verenvuodosta.
- kuume (38 °C tai korkeampi).
- rintakipu tai hengenahdistus, joihin liittyy joskus kuumetta tai yskää. Nämä voivat olla merkkejä pneumoniitista tai keuhkotulehduksesta (interstitiaalinen keuhkosairaus).
- näön hämärtyminen, näön menetys tai muut näön muutokset. Nämä voivat olla merkkejä verkkokalvon irtaumasta.
- silmän punoitus, silmäkipu, lisääntynyt valonarkuus. Nämä voivat olla merkkejä uveitista.
- selittämätön lihaskipu, lihaskrampit tai lihasheikkous, virtsan tumma väri. Nämä voivat olla merkkejä rhabdomyolysista.
- voimakas vatsakipu. Tämä voi olla merkki haimatulehduksesta.
- samanaikainen kuume, turvonneet imusolmukkeet, mustelmat tai ihottuma. Nämä voivat olla merkkejä tilasta, jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa infektiota torjuvia soluja, jotka voivat aiheuttaa erilaisia oireita (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi).
- pahoinvointi, hengenahdistus, epäsäännöllinen sydämen syke, lihaskrampit, kouristuskohaukset, virtsan sameneminen, virtsanerityksen väheneminen ja väsymys. Nämä voivat olla merkkejä tilasta, joka johtuu syöpäsolujen nopeasta hajoamisesta ja joka voi joillakin ihmisillä johtaa kuolemaan (tuumorilyysioireyhtymä tai TLS).
- vartalolle kehittyvät punoittavat, pyöreät tai maalitaulua muistuttavat läiskät, joiden keskellä on tai ei ole rakkuloita; ihon kesiminen; haavaumat suun, nielun, nenän, sukuelinten ja silmien alueella. Nämä voivat olla merkkejä vakavista ihottumista, jotka voivat olla hengenvaarallisia ja niitä voi edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet (Stevens–Johnsonin oireyhtymä) tai laajalle levinnyt ihottuma, kuume ja imusolmukkeiden suurentuminen (DRESS-oireyhtymä).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- päänsärky
- huimaus
- yskä
- ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakipu
- iho-ongelmat, kuten ihottuma, aknen kaltainen ihottuma, ihon kuivuus tai kutina, ihon punoitus
- syylän kaltaiset kasvaimet (papilloomat)
- kynsimarron tulehdus
- kipu käsissä, jaloissa tai nivelissä
- voimattomuus, heikotus tai väsymys
- painonnousu
- ylähengitystieinfektiot, joiden oireita ovat esimerkiksi kurkkukipu ja nenän tukkoisuus (nenänielutulehdus)
- verikokeissa havaittu maksaentsyymiarvojen suureneminen
- veren valkosolujen väheneminen (neutropenia, leukopenia)
- veren punasolujen väheneminen (anemia).

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- tiheä virtsaamistarve ja kipu tai kirvely virtsatessa (virtsatietulehdus)
- ihovaivat, kuten syvä ihotulehdus (selluliitti), karvatuppitulehdus, tulehtunut hilseilevä iho (yleistynyt eksfoliatiiivinen dermatiitti), ihon uloimman kerroksen paksuuntuminen (hyperkeratoosi)
- ruokahalun heikentyminen
- matala verenpaine (hypotensio)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- hengenahdistus
- suun aristus tai haavaumat, limakalvotulehdus
- ihonalaisen rasvakerroksen tulehdus (pannikuliitti)
- poikkeava hiustenlähtö tai hiusten oheneminen
- käsien ja jalkaterien punoitus ja kipu (käsi-jalkaoireyhtymä)
- lihasspasmit (lihassupistukset)
- vilunväristykset
- allerginen reaktio (yliherkkyys)
- nestehukka
- näköongelmat, kuten näön hämärtyminen
- hidastunut sydämen syke (bradykardia)
- väsymys, epämiellyttävä tunne rinnassa, pyöräytys, sydämentykytys (ejektiofraktion pieneneminen)
- kudosten turvotus (edeema)
- lihaskipu
- väsymys, vilunväristykset, kurkkukipu, nivel- tai lihassärky (influenssankaltainen sairaus)
- poikkeavat verikoetulokset koskien kreatiinifosfokinaasia (entsyymi, jota esiintyy pääasiassa sydämessä, aivoissa ja luustolihaksissa)
- verensokeriarvojen kohoaminen
- veren natriumpitoisuuden tai fosfaattipitoisuuden pieneneminen
- verihiutaleiden määrän väheneminen (soluja, jotka auttavat verta hyytymään)
- ihon lisääntynyt auringonvaloherkkyys.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- epäsäännöllinen sydämen syke (eteis-kammiokatkos)
- paksusuolitulehdus (koliitti)
- ihon halkeilu
- yöhikoilu
- liikahikoilu
- pääasiassa käsivarsissa, jaloissa, kasvoissa ja kaulassa esiintyvät koholla olevat, kivuliaat, punaiset tai tummanpunertavanvioletit läiskät tai haavaumat iholla ja kuume (merkkejä akuutista kuumeisesta neutrofiilisestä dermatoosista).

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on toistaiseksi ilmoitettu ainoastaan aikuisilla, mutta niitä saattaa esiintyä myös lapsilla:

- hermojen ongelma, joka voi aiheuttaa kipua, tuntoaistin heikkenemistä tai pistelyä käsissä ja jaloissa ja/tai lihasheikkoutta (perifeerinen neuropatia)
- suun kuivuus
- munuaisten vajaatoiminta
- ihon hyvänlaatuinen kasvain (ihopolyyppi)
- pääasiassa ihoon, keuhkoihin, silmiin ja imusolmukkeisiin vaikuttava tulehdussairaus (sarkoidoosi)
- munuaistulehdus
- mahan tai suolen puhkeama (perforaatio)
- sydänlihastulehdus, joka voi aiheuttaa hengenahdistusta, kuumetta, sydämentykytystä ja rintakipua
- tatuointeihin liittyvät paikalliset ihoreaktiot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset tai lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Spexotras-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Ennen käyttökuntoon saattamista (ennen kuin jauheesta valmistetaan liuos): Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen (sen jälkeen, kun jauheesta on valmistettu liuos): Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä. Hävitä käyttämättä jäänyt liuos 35 vuorokauden kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Spexotras sisältää

- Vaikuttava aine on trametinibi. Yksi pullo sisältää trametinibidimetyylisulfoksidia määrän, joka vastaa 4,7 mg trametinibia. Yksi millilitra käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 0,05 mg trametinibia.
- Muut aineet ovat: sulfobutyylibeetadeksinatrium (ks. kohta 2), sukraloosi (E955), sitruunahappomonohydraatti (E330), dinatriumfosfaatti (E339) (ks. kohta 2), kaliumsorbaatti (E202) (ks. kohta 2), metyyli parahydroksibentsoaatti (E218) (ks. kohta 2) ja mansikka-aromi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Spexotras 0,05 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten on valkoinen tai lähes valkoinen jauhe.

Spexotras toimitetaan kullanuskeassa 180 ml:n lasipullossa, jossa on turvasuljin (kierrekorkki) ja joka sisältää 12 g jauhetta. Yksi kotelo sisältää yhden pullon, yhden pulloon painettavan sovittimen ja yhden uudelleenkäytettävän 20 ml:n mittaruiskun, jossa on mitta-asteikko 0,5 ml:n välein.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain apteekkihenkilökunnalle:

Ohjeet käyttökuntoon saattamiseen (vain apteekkihenkilökunnalle):

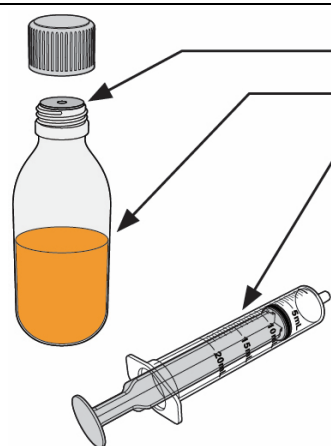
1. Pese ja kuivaa kädet.
2. Tarkasta jauheen viimeinen käyttöpäivämäärä pullosta.
3. Napauta pulloa, jotta jauhe muuttuu irtonaiseksi.
4. Irrota korkki ja lisää pullossa olevaan jauheeseen 90 ml tislattua tai puhdistettua vettä.
5. Laita korkki takaisin paikoilleen ja kääntelee pulloa ylösalaisin enintään 5 minuutin ajan, kunnes jauhe on liuennut täydellisesti. Pulloa voi myös ravistaa varovasti.
Huom. Valmistelle ominaisia valkoisia kelluvia hiukkasia voi näkyä lopullisessa käyttökuntoon saatetussa liuoksessa.
6. Irrota pullon sovitinosa mittaruiskusta. Irrota pullon korkki ja aseta pullon sovitinosa pullon suuhun ja paina voimakkaasti, kunnes pullon sovitinosa on työntynyt kokonaan pulloon. Pullon sovitinosa yläreunan pitää olla samalla tasolla pullon suun yläreunan kanssa.
7. Merkitse koteloon liuoksen valmistuspäivämäärä. Liuos on käytettävä 35 vuorokauden kuluessa valmistamisesta.
8. Kerro lääkkeen vastaanottajalle annos ja liuoksen valmistuspäivämäärä.

KÄYTTÖOHJEET

Pyydä terveydenhuollon ammattilaista tai apteekkihenkilökuntaa näyttämään, miten Spexotras-valmistetta käytetään oikein. Käytä Spexotras-valmistetta juuri siten kuin terveydenhuollon ammattilainen tai apteekkihenkilökunta neuvoo.

Jos sinulla on kysyttävää Spexotras-valmisteen käytöstä, käänny terveydenhuollon ammattilaisen tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

KOHTA A ANTO MITTARUISKULLA

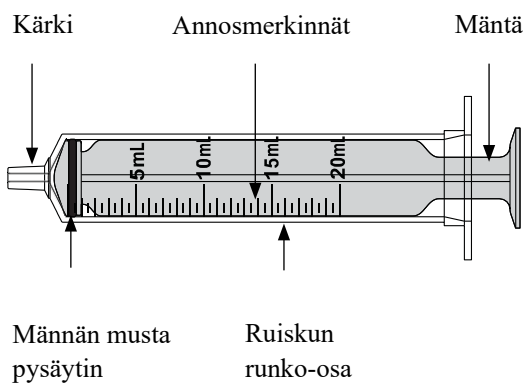


Spexotras-valmisteen antoon tarvitaan:
Pullon sovitinosa (joka on jo pullon suuaukossa)
Pullossa oleva liuos
Mittaruisku

Jos Spexotras-liuosta läikkyy pinnoille tai joutuu silmiin tai iholle, noudata ohjeita, jotka on esitetty kohdassa "ROISKEIDEN PUHDISTAMINEN".

Pese ja kuivaa kädet ennen Spexotras-valmisteen antamista.

Uudelleenkäytettävän mittaruiskun osat:

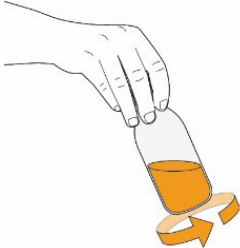
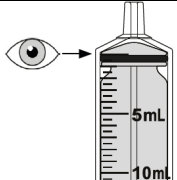
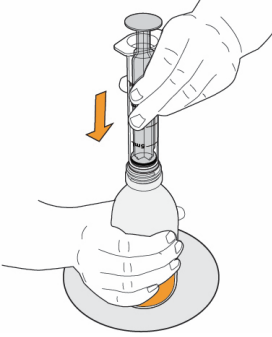


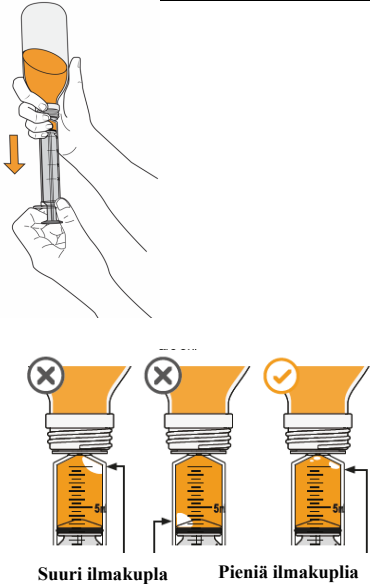
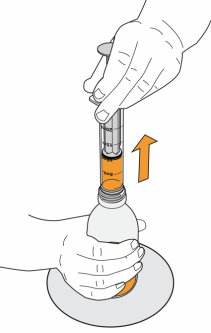
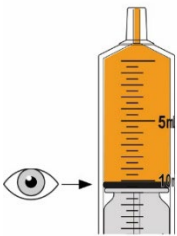
1

Tarkasta liuoksen valmistuspäivämäärä kotelosta.

Älä käytä Spexotras-liuosta, jos liuoksen valmistuksesta on kulunut yli 35 vuorokautta.

Huom. Pullon etiketin oikealle puolelle painettu viimeinen käyttöpäivämäärä **EI** koske liuosta. Painettu viimeinen käyttöpäivämäärä koskee ainoastaan jauhetta, josta apteekkihenkilökunta ei ole vielä valmistanut liuosta.

2 Sekoita liuosta pyörittelemällä pulloa varovasti 30 sekunnin ajan. Jos pulloon muodostuu vaahtoa, jätä pullo odottamaan, kunnes vaahto katoaa.	
3 Poista turvasuljinkorkki painamalla sitä alaspäin ja kääntämällä sitä vastapäivään.	
4 Tarkasta, että pullon suuaukossa on sovitinosa. Jos sovitinosa ei ole, ota yhteys apteekkihenkilökuntaan.	
5 Paina mittaruiskun mäntä pohjaan niin, ettei ruiskuun jää ilmaa.	
6 Aseta pullo tasaiselle alustalle ja pitele sitä pystyasennossa. Aseta mittaruiskun kärki pullon sovitinosaan aukkoon. Varmista, että mittaruisku on tiukasti kiinni. TÄRKEÄÄ: Ilmanpaineen vuoksi mäntä saattaa liikkua itsestään vaiheessa 7, kun annosta vedetään tai se on vedetty mittaruiskuun. Pidä männästä kiinni, jottei se pääse liikkumaan.	

7 Käännä pullo varovasti ylösalaisin. Vedä lääkärin määräämä annos mittaruiskuun vetämällä mäntää alaspäin. Männän mustan pysäyttimen yläreunan on oltava oikean annosmerkinnän kohdalla, kun ruiskun kärki osoittaa ylöspäin. Jos ruiskuun muodostuu suuria ilmakuplia (ks. kuva), työnnä lääke takaisin pulloon ja vedä annos uudestaan ruiskuun. Toista, kunnes ruiskussa ei ole suuria ilmakuplia. Pienet ilmakuplat eivät haittaa.	 Suuri ilmakupla Pieni ilmakupla
8 Pitele edelleen mäntää paikoillaan, käännä pullo takaisin oikeinpäin ja aseta se tasaiselle alustalle. Irrota mittaruisku pullosta vetämällä sitä varovasti suoraan ylöspäin.	
9 Tarkasta, että männän mustan pysäyttimen yläreuna on oikean annosmerkinnän kohdalla. Jos näin ei ole, toista vaiheet 6–8. Jos lääke annetaan mittaruiskulla, jatka vaiheeseen 10. Jos lääke annetaan syöttöletkun kautta, siirry kohtaan B.	
10 Pane mittaruisku suuhun siten, että ruiskun kärki koskettaa jommankumman posken sisäpintaa. Paina mäntä hitaasti pohjaan asti niin, että koko annos tulee annetuksi. VAROITUS: Jos Spexotras-annos ruiskutetaan nieluun tai jos mäntää painetaan liian nopeasti, seurauksena voi olla tukehtuminen.	

11	
Tarkasta, ettei mittaruiskussa ole enää Spexotras-liuosta. Jos mittaruiskussa on edelleen liuosta, ruiskuta tämä liuos suuhun. Huom. Jos lääkärin määräämä annos on mittaruiskua suurempi, toista antovaiheet, kunnes koko annos on annettu.	
12	
Pane korkki pullon suulle ja sulje pullo kääntämällä korkkia myötöpäivään. Varmista, että korkki on tiukasti kiinni. Älä poista pullon sovitinosaa.	
13	
Puhdista mittaruisku kohdan C ohjeiden mukaisesti ja säilytä liuos ja mittaruisku kohdassa ”SÄILYTYYS” annettujen ohjeiden mukaisesti.	

KOHTA B ANTO SYÖTTÖLETKUN KAUTTA	
Noudata tämän kohdan ohjeita vain, jos annat Spexotras liuoksen syöttöletkun kautta. Jos annat Spexotras-liuoksen syöttöletkun kautta, lue seuraavat tiedot ja siirry sitten vaiheeseen 1. • Liuos soveltuu annettavaksi syöttöletkun kautta. • Käytä nenä-maha- tai mahaletkua, jonka vähimmäiskoko on 4 FG (French gauge). • Käytä aina Spexotras-liuoksen antoon pakkauksessa mukana olevaa 20 ml:n mittaruiskua. • Saatat tarvita ENFIT-sovittimen (ei mukana pakkauksessa) 20 ml:n mittaruiskun liittämiseksi syöttöletkuun.	
1	Huuhtelee syöttöletku valmistajan ohjeiden mukaisesti juuri ennen Spexotras-liuoksen antoa.
2	Toimi kohdan A vaiheiden 1–9 mukaisesti. Siirry sitten tämän kohdan vaiheeseen 3.
3	Liitä Spexotras-liuosta sisältävä 20 ml:n mittaruisku syöttöletkuun. Saatat tarvita ENFIT-sovittimen mittaruiskun liittämiseksi syöttöletkuun.

4	Ruiskuta liuos syöttöletkuun painamalla mäntää tasaisesti.
5	Tarkasta, ettei mittaruiskussa ole enää Spexotras-liuosta. Jos mittaruiskussa on edelleen liuosta, ruiskuta tämä liuos syöttöletkuun.
6	Huuhtelee syöttöletku uudestaan valmistajan ohjeiden mukaisesti.
7	Siirry kohtaan C (Puhdistus).

KOHTA C PUHDISTUS

Puhdista mittaruisku aina erillään muista keittiötarvikkeista, jotta Spexotras ei joutuisi kosketuksiin muiden keittiötarvikkeiden kanssa.

Mittaruiskun puhdistus:

1. Täytä juomalasi lämpimällä saippuavedellä.
2. Pane mittaruisku juomalasiin lämpimään saippuaveteen.
3. Vedä mittaruiskuun saippuavettä ja ruiskuta se pois. Toista 4–5 kertaa.
4. Vedä mäntä pois ruiskusta.
5. Huuhtelee juomalasi, mäntä ja ruiskun runko-osa lämpimällä hanavedellä.
6. Anna männän ja ruiskun runko-osan kuivua kuivalla pinnalla seuraavaa antokertaa varten.

ROISKEIDEN PUHDISTAMINEN

Jos Spexotras-valmistetta joutuu iholle, pese ihoalue huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos Spexotras-valmistetta joutuu silmiin, huuhtelee silmät vedellä.

Toimi seuraavasti, jos läikytät Spexotras-oraaliliuosta:

1. Pue muovikäsineet.
2. Imeytä kaikki läikkynyt liuos imukykyiseen materiaaliin, esimerkiksi paperipyyhkeeseen.
3. Pane imukykyinen materiaali suljettavaan muovipussiin.
4. Pyyhi desinfiointipyyhkeellä kaikki pinnat, joille liuosta on läikkynyt.
5. Pane käsineet ja desinfiointipyyhkeet samaan muovipussiin ja sulje pussi.
6. Kysy muovipussin hävittämisestä apteekista.
7. Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.

SÄILYTYS

Säilytä Spexotras-liuos ja mittaruisku poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Säilytä pullo pystyasennossa kotelossaan korkki tiukasti kiinni.

Säilytä liuos alle 25 °C. Pullo **ei saa** jäätyä.

Säilytä mittaruisku valmisteen kotelossa Spexotras-liuoksen kanssa.