

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spexotras 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient du diméthylsulfoxyde de trametinib correspondant à 4,7 mg de trametinib.

Chaque mL de la solution reconstituée contient 0,05 mg de trametinib.

Excipients à effet notoire

Chaque mL de solution reconstituée contient 100 mg de sulfobutyle bétadex de sodium, 0,8 mg de méthyle de parahydroxybenzoate et 1,98 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable.

Poudre blanche ou blanchâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Gliome de bas grade

Spexotras est indiqué en association au dabrafenib pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui nécessitent un traitement par voie systémique.

Gliome de haut grade

Spexotras est indiqué en association au dabrafenib pour le traitement des patients pédiatrique âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade (GHG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Spexotras doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant de prendre Spexotras, les patients doivent avoir la confirmation de la présence de la mutation BRAF V600E par un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV) portant le marquage CE prévu pour cet usage. Si un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, la confirmation de la présence de la mutation BRAF V600E doit être déterminée par un autre test validé.

Spexotras est utilisé en association au dabrafenib en comprimés dispersibles. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour la posologie du dabrafenib en comprimés dispersibles.

Posologie

La dose recommandée en une prise par jour de Spexotras est déterminée selon le poids (tableau 1).

Tableau 1 Schéma posologique en fonction du poids

Poids*	Dose recommandée	
	Volume de solution buvable (mL) en une prise par jour	correspondant en mg de trametinib
8 kg	6 mL	0.30 mg
9 à 10 kg	7 mL	0.35 mg
11 kg	8 mL	0.40 mg
12 à 13 kg	9 mL	0.45 mg
14 à 17 kg	11 mL	0.55 mg
18 à 21 kg	14 mL	0.70 mg
22 à 25 kg	17 mL	0.85 mg
26 à 29 kg	18 mL	0.90 mg
30 à 33 kg	20 mL	1 mg
34 à 37 kg	23 mL	1.15 mg
38 à 41 kg	25 mL	1.25 mg
42 à 45 kg	28 mL	1.40 mg
46 à 50 kg	32 mL	1.60 mg
≥51 kg	40 mL	2 mg

*Arrondir le poids au kg le plus proche, si nécessaire.

La dose recommandée pour les patients pesant moins de 8 kg n'a pas été établie.

Veuillez vous référer aux rubriques « Posologie » et « Mode d'administration » du RCP du dabrafenib en comprimés dispersibles pour les instructions sur la prise du traitement par dabrafenib lorsqu'il est utilisé en association avec Spexotras.

Durée du traitement

Le traitement par Spexotras doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Il existe des données limitées chez les patients âgés de plus de 18 ans atteints de gliome, par conséquent la poursuite du traitement à l'âge adulte devra être décidée en fonction du rapport bénéfice/risque individuel évalué par le médecin.

Omission ou retard d'administration d'une dose

Si une dose de Spexotras est oubliée, elle ne doit être prise que s'il reste plus de 12 heures avant la prochaine prise prévue. Si le patient vomit après avoir pris une dose de Spexotras, une dose supplémentaire ne doit pas être prise et la dose suivante doit être prise à l'heure prévue.

Adaptations posologiques

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, une interruption temporaire du traitement ou un arrêt du traitement (voir tableaux 2 et 3).

Si des toxicités liées au traitement surviennent, alors les posologies de trametinib et de dabrafenib doivent simultanément être réduites, interrompues ou arrêtées. Les exceptions pour lesquelles des adaptations posologiques sont nécessaires pour un seul des deux traitements sont détaillées ci-dessous pour l'uvéite, les tumeurs malignes non cutanées ayant une mutation RAS (toxicités principalement liées au dabrafenib), la réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), l'occlusion de la veine rétinienne (OVR), le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEP), et la maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie (toxicités principalement liées au trametinib).

Il n'est pas recommandé d'effectuer des adaptations posologiques ou d'interrompre le traitement en cas de survenue d'effets indésirables de type tumeur maligne cutanée (voir le RCP de dabrafenib en comprimés dispersibles pour plus de détails).

Tableau 2 Schéma d'adaptation posologique selon le grade des effets indésirables (excepté pour la pyrexie)

Grade (CTCAE)*	Recommandations de modifications de la posologie du tramétinib
Grade 1 ou Grade 2 (Tolérable)	Maintien de la dose et surveillance clinique appropriée.
Grade 2 (Intolérable) ou Grade 3	Interruption du traitement jusqu'au retour à la normale ou à une toxicité de Grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier. Se référer au Tableau 3 pour les adaptations posologiques.
Grade 4	Arrêt définitif ou interruption du traitement jusqu'au retour à la normale ou à un Grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier. Se référer au Tableau 3 pour les adaptations posologiques.
*L'intensité des effets indésirables cliniques est cotée selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events ; CTCAE).	

Les recommandations de réductions de doses à environ 75 % de la dose recommandée (premier niveau de réduction de dose) et à environ 50 % de la dose recommandée (second niveau de réduction de dose) sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 Recommandations de diminution de la posologie en cas d'effets indésirables

Poids	Dose recommandée	Dose réduite	
	mL de solution (mg de tramétinib) (une prise par jour)	Dose après la première réduction (une fois par jour)	Dose après la seconde réduction (une fois par jour)
8 kg	6 mL (0.30 mg)	5 mL	3 mL
9 à 10 kg	7 mL (0.35 mg)	5 mL	4 mL
11 kg	8 mL (0.40 mg)	6 mL	4 mL
12 à 13 kg	9 mL (0.45 mg)	7 mL	5 mL
14 à 17 kg	11 mL (0.55 mg)	8 mL	6 mL
18 à 21 kg	14 mL (0.70 mg)	11 mL	7 mL
22 à 25 kg	17 mL (0.85 mg)	13 mL	9 mL
26 à 29 kg	18 mL (0.90 mg)	14 mL	9 mL
30 à 33 kg	20 mL (1 mg)	15 mL	10 mL
34 à 37 kg	23 mL (1.15 mg)	17 mL	12 mL
38 à 41 kg	25 mL (1.25 mg)	19 mL	13 mL
42 à 45 kg	28 mL (1.40 mg)	21 mL	14 mL
46 à 50 kg	32 mL (1.60 mg)	24 mL	16 mL
≥51 kg	40 mL (2 mg)	30 mL	20 mL
Un ajustement posologique de Spexotras inférieur à 50% de la dose recommandée n'est pas recommandé.			

Lorsque les effets indésirables d'un patient sont bien pris en charge, une ré-augmentation de dose peut être envisagée, en respectant les paliers utilisés au moment de la réduction de la dose. La posologie de tramétinib ne doit pas excéder les doses recommandées dans le tableau 1.

Modifications de la posologie en cas d'effets indésirables particuliers

Pyrexie

Si la température corporelle du patient est $\geq 38^{\circ}\text{C}$, le traitement avec tramétinib et dabrafénib doit être interrompu. En cas de récurrence, le traitement peut également être interrompu au premier symptôme de pyrexie. Un traitement par antipyrétiques tels que l'ibuprofène ou le paracétamol doit être instauré. L'utilisation de corticostéroïdes par voie orale doit être envisagée dans le cas où les antipyrétiques s'avèrent insuffisants. Des signes et symptômes d'infection doivent être recherchés et si nécessaire, les patients doivent être traités conformément aux pratiques locales (voir rubrique 4.4). Le traitement est à reprendre si le patient n'a pas eu de symptôme pendant au moins 24 heures, soit (1) à la même dose, soit (2) au palier de dose inférieur, si la fièvre est récurrente et/ou était accompagnée d'autres symptômes sévères dont une déshydratation, une hypotension ou une insuffisance rénale.

Exceptions concernant les modifications de posologie (lorsque la réduction de dose s'applique uniquement pour un des deux traitements) spécifiques à certains effets indésirables

Diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)/Dysfonction ventriculaire gauche

Le traitement par tramétinib doit être interrompu chez les patients présentant de façon asymptomatique une diminution absolue $> 10\%$ de la fraction d'éjection du ventricule gauche par rapport à la valeur initiale et avec une valeur de la fraction d'éjection inférieure à la limite inférieure de la normale institutionnelle (voir la rubrique 4.4). Lorsque le dabrafénib est pris en association avec le tramétinib, aucune adaptation posologique de dabrafénib n'est requise. Si la fraction d'éjection ventriculaire gauche se rétablit, le traitement par tramétinib peut être repris mais à une dose réduite d'un palier et sous surveillance clinique étroite (voir la rubrique 4.4).

Le traitement par le tramétinib doit être définitivement arrêté chez les patients qui présentent une dysfonction ventriculaire gauche de Grade 3 ou 4 ou une réduction cliniquement significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche qui ne s'est pas rétablie dans un délai de 4 semaines (voir la rubrique 4.4).

Occlusion de la veine rétinienne et décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine

Si les patients signalent l'apparition d'un trouble de la vision, comme une diminution de la vision centrale, une vision floue ou une perte de l'acuité visuelle durant le traitement par tramétinib en association au dabrafénib, une évaluation ophtalmologique doit être rapidement réalisée. Le traitement par tramétinib doit être arrêté définitivement si une occlusion de la veine rétinienne est diagnostiquée durant le traitement. Si un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (décollement de la rétine) est diagnostiqué durant le traitement, suivre les modifications de posologie du tramétinib indiquées dans le tableau 4 (voir la rubrique 4.4). Pour les cas confirmés d'occlusion de la veine rétinienne ou de décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, aucune adaptation posologique de dabrafénib n'est requise lorsqu'il est pris en association au tramétinib.

Tableau 4 Recommandations d'adaptation posologique du tramétinib en cas de décollement de la rétine

Décollement de la rétine Grade 1	Poursuivre le traitement avec une évaluation mensuelle de la rétine jusqu'à résolution du décollement. Si le décollement de la rétine s'aggrave, suivre les instructions ci-dessous et suspendre le traitement par tramétinib jusqu'à 3 semaines
Décollement de la rétine Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement par tramétinib jusqu'à 3 semaines
Décollement de la rétine Grade 2 ou 3 revenant à la normale ou à un Grade 1 en 3 semaines	Reprendre le traitement par tramétinib à une posologie plus faible (voir tableau 3) ou arrêter le traitement par tramétinib chez les patients recevant la posologie la plus faible.
Décollement de la rétine Grade 2 ou 3 sans retour à la normale ou à un Grade 1 en 3 semaines	Arrêt définitif du traitement par tramétinib

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/Pneumopathie

Le traitement par trametinib doit être suspendu chez les patients pour lesquels une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou une pneumopathie est suspectée, incluant les patients présentant de nouveaux symptômes et signes pulmonaires ou une progression de symptômes et signes préexistants incluant une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou des infiltrats pulmonaires, dans l'attente des résultats des investigations cliniques. Le traitement par trametinib doit être définitivement arrêté chez les patients avec un diagnostic avéré de PID ou de pneumopathie associée au traitement. Aucune adaptation de posologie de dabrafenib n'est requise lorsqu'il est pris en association au trametinib en cas de PID ou de pneumopathie.

Uvéite

Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas d'uvéite tant que des traitements locaux efficaces peuvent contrôler l'inflammation oculaire. Si l'uvéite ne répond pas aux traitements oculaires locaux, le dabrafenib doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'inflammation oculaire puis le dabrafenib doit être réintroduit à une dose réduite d'un palier. Aucune modification de la dose de trametinib n'est requise lorsqu'il est pris en association au dabrafenib (voir la rubrique 4.4).

Tumeurs malignes non cutanées RAS mutées

Les bénéfices et les risques doivent être évalués avant de continuer le traitement par dabrafenib chez les patients présentant une tumeur maligne non cutanée associée à une mutation RAS. Aucune modification de dose de trametinib n'est requise lorsqu'il est pris en association au dabrafenib (voir la rubrique 4.4).

Populations particulières

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Les données disponibles issues d'une étude clinique de pharmacologie indiquent un impact limité de l'insuffisance hépatique modérée à sévère sur l'exposition au trametinib (voir la rubrique 5.2). Le trametinib doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucune donnée clinique n'est disponible avec le trametinib chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et par conséquent l'éventuelle nécessité d'adapter la posologie ne peut être déterminée (voir la rubrique 5.2). Le trametinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'association trametinib et dabrafenib chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Des études réalisées chez de jeunes animaux ont mis en évidence des effets du trametinib qui n'ont pas été observés chez les animaux adultes (voir la rubrique 5.3). Les données de sécurité à long-terme chez les patients pédiatriques sont actuellement limitées.

Mode d'administration

Spexotras est à prendre par voie orale.

La poudre de Spexotras doit être reconstituée en solution buvable par le pharmacien avant d'être délivrée. Il est recommandé qu'un professionnel de santé explique au patient ou à l'aidant comment administrer la dose quotidienne prescrite de solution buvable avant la première administration.

L'exposition au Spexotras n'est pas impactée par la nourriture (voir rubrique 5.2). Spexotras doit être pris en même temps que dabrafenib comprimé dispersible, qui a une exposition réduite avec la nourriture. Spexotras doit donc être administré sans nourriture, au moins une heure avant, ou deux heures après un repas (voir la rubrique 5.2). Du lait maternel et/ou infantile peut être donné à la demande si le patient ne peut pas rester à jeun.

Il est recommandé de prendre la dose de Spexotras approximativement à la même heure chaque jour, en utilisant une seringue pour administration par voie orale réutilisable. La dose quotidienne de Spexotras doit être prise tous les jours au même moment que la dose du matin ou du soir de dabrafenib.

Si le patient est incapable d'avaler et qu'il a une sonde nasogastrique in situ, la solution buvable de Spexotras peut être administrée via la sonde d'alimentation.

Les instructions pour la préparation sont fournies en rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

Spexotras est destiné à être utilisé en association au dabrafenib en comprimés dispersibles car les données d'efficacité du dabrafenib en monothérapie et du trametinib en monothérapie dans les gliomes présentant une mutation BRAF V600 sont limitées. Le RCP du dabrafenib en comprimés dispersibles doit être consulté avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur les mises en garde et les précautions d'emploi associées au traitement par dabrafenib, veuillez vous référer au RCP de dabrafenib en comprimés dispersibles.

Détection de BRAF V600E

L'efficacité et la sécurité du trametinib en association au dabrafenib n'ont pas été établies chez les patients atteints d'un gliome non porteur d'une mutation BRAF V600E.

Nouvelles tumeurs malignes

De nouvelles tumeurs malignes, cutanées ou non cutanées, peuvent survenir lorsque le trametinib est utilisé en association au dabrafenib.

Tumeurs cutanées

Des tumeurs cutanées malignes telles que des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) incluant des cas de kératoacanthome et de nouveaux mélanomes primitifs ont été observés chez les patients adultes traités par trametinib en association au dabrafenib (voir la rubrique 4.8). Il est recommandé d'examiner la peau du patient avant l'initiation du traitement par trametinib puis mensuellement pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement. Le contrôle de la peau doit continuer pendant 6 mois après la fin du traitement par trametinib ou jusqu'à l'initiation d'un autre traitement antinéoplasique.

Les lésions de la peau suspectes doivent être prises en charge par une exérèse chirurgicale et ne nécessitent pas de modification du traitement. Les patients doivent être informés d'avertir immédiatement leur médecin en cas d'apparition d'une nouvelle lésion de la peau.

Tumeurs malignes non cutanées

Sur la base de son mécanisme d'action, le dabrafenib pourrait majorer le risque de tumeurs malignes non cutanées en présence de mutations RAS. Veuillez vous référer au RCP du dabrafenib en comprimés dispersibles (rubrique 4.4). Lorsqu'il est pris en association au dabrafenib, aucune adaptation posologique du trametinib n'est nécessaire pour des cancers avec une mutation RAS.

Hémorragie

Des événements hémorragiques ont été rapportés chez des patients adultes et pédiatriques traités par tramétinib en association au dabrafénib (voir la rubrique 4.8). Des événements hémorragiques majeurs et des hémorragies d'issue fatale, sont survenus chez les patients adultes traités par tramétinib en association au dabrafénib. Le risque potentiel de ces événements chez les patients présentant un taux de plaquettes bas ($< 75\,000/\text{mm}^3$) n'a pas été établi étant donné que ces patients avaient été exclus des études cliniques. Le risque hémorragique peut être majoré par l'utilisation concomitante de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants. En cas d'hémorragie, les patients doivent être traités en fonction de la situation clinique.

Diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)/dysfonction ventriculaire gauche

Des cas de diminution de la FEVG ont été rapportés lors du traitement par tramétinib en association au dabrafénib à la fois chez des patients adultes et pédiatriques (voir la rubrique 4.8). Dans les études cliniques chez les patients pédiatriques, le délai médian de survenue d'une diminution de la FEVG était d'environ un mois. Dans les études cliniques chez les patients adultes, le délai médian de survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche, d'une insuffisance cardiaque, ou d'une diminution de la FEVG était entre 2 et 5 mois.

Le tramétinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche. Les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, de stade II, III ou IV selon la classification NYHA, ayant présenté un syndrome coronarien aigu dans les 6 derniers mois, une arythmie non contrôlée cliniquement significative et une hypertension artérielle non contrôlée ont été exclus des études cliniques ; la sécurité d'emploi dans cette population n'est donc pas connue. Chez tous les patients, la FEVG doit être évaluée avant l'instauration du traitement, un mois après l'instauration du traitement, puis environ tous les 3 mois durant tout le traitement (voir la rubrique 4.2 pour les informations concernant les adaptations posologiques).

Chez les patients traités par tramétinib en association au dabrafénib, des cas de dysfonctions aiguës, sévères du ventricule gauche dus à une myocardite ont été rapportés occasionnellement. Une récupération complète a été observée à l'arrêt du traitement. Les médecins doivent être vigilants quant à la possibilité de survenue d'une myocardite chez les patients qui développent pour la première fois ou présentent une aggravation des signes ou symptômes cardiaques.

Pyrexie

Des cas de fièvre ont été rapportés dans les études cliniques évaluant le tramétinib chez des patients adultes et pédiatriques (voir la rubrique 4.8). L'incidence et la sévérité de la pyrexie ont été majorées avec le traitement en association (voir la rubrique 4.4 du RCP de dabrafénib en comprimés dispersibles). Chez les patients recevant le tramétinib en association au dabrafénib, la pyrexie peut être associée à des frissons sévères, une déshydratation et une hypotension qui, dans certains cas, peut conduire à une insuffisance rénale aiguë. Chez les patients pédiatriques qui ont reçu le tramétinib en association au dabrafénib, le délai médian de survenue de la pyrexie était de 1,5 mois.

Le traitement avec tramétinib et dabrafénib doit être interrompu si la température corporelle du patient est $\geq 38^\circ\text{C}$ (voir la rubrique 5.1). En cas de récurrence, le traitement peut également être interrompu au premier symptôme de pyrexie. Un traitement par antipyrétiques tels que l'ibuprofène ou le paracétamol doit être instauré. L'utilisation de corticostéroïdes par voie orale doit être envisagée dans le cas où les antipyrétiques s'avèrent insuffisants. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'infection. Le traitement peut être repris dès lors que la fièvre a disparu. Si la fièvre est associée à d'autres signes et symptômes sévères, le traitement doit être redémarré à une dose réduite une fois l'épisode fébrile résolu et si l'état clinique du patient le permet (voir la rubrique 4.2).

Modifications de la pression artérielle

Des hypertensions et des hypotensions ont été rapportées dans les études cliniques avec le tramétinib en association au dabrafénib (voir la rubrique 4.8). La pression artérielle doit être mesurée à l'instauration du traitement et surveillée pendant le traitement et la prise en charge d'une hypertension par un traitement standard est à envisager si nécessaire.

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie

Dans une étude de phase III chez les patients adultes, 2,4 % (5/211) des patients traités par tramétinib en monothérapie, ont développé une pneumopathie interstitielle diffuse ou une pneumopathie ; les 5 patients ont nécessité d'être hospitalisés. Le délai médian de survenue d'une PID ou d'une pneumopathie a été de 160 jours (entre 60 et 172 jours). Dans les deux études chez des patients adultes traités par le tramétinib en association au dabrafénib, 1 % des patients ont développé une pneumopathie ou une PID (voir la rubrique 4.8).

Le traitement par tramétinib doit être suspendu chez les patients avec une suspicion de PID ou de pneumopathie, incluant des patients présentant de nouveaux signes et symptômes pulmonaires ou une progression de signes et symptômes préexistants, incluant une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou des infiltrats pulmonaires, dans l'attente des résultats des investigations cliniques. Le tramétinib doit être arrêté définitivement chez les patients ayant un diagnostic avéré de PID ou de pneumopathie associée au traitement (voir la rubrique 4.2). Le traitement par dabrafénib peut être poursuivi à la même dose.

Troubles visuels

Des troubles, associés à des perturbations visuelles, tels qu'un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine ou une occlusion de la veine rétinienne peuvent survenir lors du traitement par tramétinib, dans certains cas avec un délai d'apparition de plusieurs mois. Des symptômes tels qu'une vision floue, une baisse de l'acuité visuelle et d'autres troubles visuels ont été rapportés dans les études cliniques réalisées avec le tramétinib chez l'adulte. Au cours des études cliniques, des cas d'uvéite et d'iridocyclite ont aussi été rapportés chez des patients adultes et pédiatriques traités par tramétinib en association au dabrafénib.

Le tramétinib n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents d'occlusion de la veine rétinienne. La sécurité d'emploi du tramétinib n'a pas été établie chez des patients ayant des facteurs prédisposant à l'occlusion de la veine rétinienne, incluant un glaucome non contrôlé ou une hypertension oculaire, une hypertension artérielle non contrôlée, un diabète non contrôlé ou des antécédents de syndromes d'hyperviscosité ou hypercoagulabilité.

Un patient chez lequel survient un nouveau trouble de la vue, tel qu'une diminution de la vision centrale, une vision floue ou une perte de l'acuité visuelle durant le traitement par tramétinib, devra être soumis rapidement à une évaluation ophtalmologique. Si un décollement de la rétine est diagnostiqué, les recommandations d'adaptation de posologie du tableau 4 doivent être suivies (voir la rubrique 4.2) ; si une uvéite est diagnostiquée, veuillez vous référer au RCP de dabrafénib en comprimés dispersibles (rubrique 4.4). Chez les patients pour lesquels une occlusion de la veine rétinienne est diagnostiquée, le traitement par tramétinib doit être arrêté définitivement.

Aucune adaptation posologique de dabrafénib n'est requise lorsqu'il est pris en association au tramétinib suite à un diagnostic d'occlusion de la veine rétinienne ou de décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine. En cas de survenue d'une uvéite, aucune adaptation posologique de tramétinib n'est nécessaire lorsqu'il est administré en association au dabrafénib.

Eruption cutanée

Des éruptions cutanées ont été observées chez 49 % des patients pédiatriques au cours des études cliniques lorsque le tramétinib est utilisé en association au dabrafénib (voir la rubrique 4.8). Dans la majorité des cas, les éruptions étaient de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité de réduction de posologie ou d'interruption du traitement.

Effets indésirables cutanés graves

Des cas d'effets indésirables cutanés graves incluant le syndrome de Stevens-Johnson, et la réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS pour Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), pouvant menacer le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés lors de traitement par l'association tramétinib/dabrafénib chez des patients adultes. Avant d'initier le traitement, les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions cutanées et être étroitement surveillés. Si des signes et symptômes évocateurs d'une réaction cutanée grave apparaissent, le dabrafénib et le tramétinib doivent être arrêtés.

Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients adultes traités par tramétinib. Dans certains cas, les patients ont pu poursuivre leur traitement par tramétinib. Les cas les plus sévères ont nécessité une hospitalisation, une interruption ou l'arrêt définitif du traitement. Les signes ou symptômes d'une rhabdomyolyse doivent justifier une évaluation clinique appropriée et une prise en charge adaptée.

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients adultes et pédiatriques traités par tramétinib en association au dabrafénib lors des études cliniques (voir la rubrique 4.8). Une douleur abdominale inexpliquée doit être rapidement investiguée par le dosage de l'amylase et la lipase sériques. Les patients doivent être étroitement surveillés lors de la reprise du traitement après un épisode de pancréatite.

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale a été identifiée chez ≤ 1 % des patients adultes traités par le tramétinib en association au dabrafénib. Les cas observés chez les patients adultes étaient généralement associés à une pyrexie et une déshydratation et ont bien répondu à une interruption du traitement et à une prise en charge symptomatique. Des cas de néphrite granulomateuse ont également été rapportés chez les patients adultes. La créatininémie des patients doit être régulièrement surveillée durant le traitement. Si la créatinine augmente, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement selon le tableau clinique. Le tramétinib n'a pas été étudié chez des patients ayant une insuffisance rénale (définie par une créatinine $> 1,5$ fois la valeur supérieure de la normale) ; en conséquence, la prudence est recommandée dans ce contexte (voir la rubrique 5.2).

Evènements hépatiques

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés dans les études cliniques réalisés chez les patients adultes et pédiatriques avec tramétinib en association au dabrafénib (voir la rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique des patients toutes les quatre semaines pendant les 6 premiers mois de traitement. La surveillance hépatique peut être poursuivie par la suite, selon la situation clinique.

Insuffisance hépatique

Le métabolisme hépatique et la sécrétion biliaire constituant les principales voies d'élimination du tramétinib, le tramétinib doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Thrombose veineuse profonde/Embolie pulmonaire

Une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde peut survenir. Si les patients développent des symptômes d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde tels qu'un essoufflement, une douleur thoracique, ou un gonflement des bras ou des jambes, ils doivent consulter immédiatement un médecin. Le traitement doit être arrêté définitivement en cas d'embolie pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital.

Affections gastro-intestinales

Des cas de colites et d'entéocolites ont été rapportés chez les patients pédiatriques traités par tramétinib en association au dabrafénib (voir la rubrique 4.8). Des colites et perforations gastro-intestinales, parfois d'issue fatale, ont été rapportées chez des patients adultes. Le tramétinib doit être administré avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque de perforation gastro-intestinale, notamment des antécédents de diverticulite, des métastases du tube digestif et en cas de prise concomitante de médicaments présentant un risque connu de perforation gastro-intestinale.

Sarcoïdose

Des cas de sarcoïdose ont été signalés chez des patients adultes traités par tramétinib en association avec le dabrafénib, impliquant principalement la peau, les poumons, les yeux et les ganglions lymphatiques. Dans la majorité des cas, le traitement par tramétinib et dabrafénib a été maintenu. En cas de diagnostic de sarcoïdose, il convient d'envisager un traitement approprié.

Femmes en âge de procréer/ Fertilité chez les hommes

Avant d'initier le traitement chez des femmes en âge de procréer, une information appropriée sur les méthodes de contraception efficaces doit être fournie. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces tout au long de leur traitement et durant les 16 semaines suivant la dernière prise de Spexotras. Les patients de sexe masculin traités par tramétinib en association au dabrafénib doivent être informés du risque potentiel d'altération de la spermatogénèse, qui peut être irréversible (voir la rubrique 4.6).

Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Après la mise sur le marché, une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) a été observée chez des patients adultes traités par tramétinib en association au dabrafénib. Il convient de faire preuve de prudence lorsque le tramétinib est administré en association au dabrafénib. En cas de confirmation de LHH, l'administration de tramétinib et de dabrafénib doit être interrompue, et un traitement de la LHH doit être instauré.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

La survenue d'un SLT, qui peut être fatal dans certains cas, a été observée chez les patients traités par du tramétinib en association au dabrafénib (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque de SLT comprennent une charge tumorale élevée, une insuffisance rénale chronique préexistante, une oligurie, une déshydratation, une hypotension et des urines acides. Les patients présentant des facteurs de risque de SLT doivent être étroitement surveillés et une hydratation prophylactique doit être envisagée. Les SLT sont à traiter rapidement, comme indiqué cliniquement.

Excipients

Sulfobutyle bétadex de sodium

La solution buvable de Spexotras contient de la cyclodextrine sulfobutyle bétadex de sodium (100 mg/mL). Les cyclodextrines (CD) sont des excipients qui peuvent influencer les propriétés de la substance active et d'autres médicaments. Dans les études précliniques chez les animaux ayant reçu des CD par voie intraveineuse, une toxicité rénale et une ototoxicité ont été observées. Les aspects liés à l'innocuité des CD ont été pris en compte lors du développement et de l'évaluation de l'innocuité du médicament. Il n'existe que des données limitées de sécurité sur les effets des CD chez les enfants de moins de 2 ans.

Parahydroxybenzoate de méthyle

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Sodium

Ce médicament contient 1,98 mg de sodium par mL de solution buvable de Spexotras, cela équivaut à 4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS pour un adulte à la dose maximale quotidienne de 2 mg (40 mL) de tramétinib.

Potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose journalière maximale, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Effets d'autres médicaments sur le tramétinib

Le tramétinib étant principalement métabolisé par une désacétylation induite par des enzymes hydrolytiques (par exemple les carboxylestérases), ses caractéristiques pharmacocinétiques sont peu susceptibles d'être modifiées par d'autres agents via des interactions métaboliques (voir la rubrique 5.2). Des interactions entre médicaments médiées par ces enzymes hydrolytiques ne peuvent être exclues et pourraient avoir un impact sur l'exposition au tramétinib.

Le tramétinib est un substrat du transporteur d'efflux P-gp *in vitro*. Comme il ne peut être exclu qu'une forte inhibition de la P-gp hépatique puisse résulter en une augmentation de l'exposition au tramétinib, une attention particulière est recommandée lorsque tramétinib est administré en association à d'autres médicaments qui sont de puissants inhibiteurs de la P-gp (par exemple vérapamil, cyclosporine, ritonavir, quinidine, itraconazole).

Effets du tramétinib sur d'autres médicaments

Sur la base des données *in vitro* et *in vivo*, le tramétinib est peu susceptible de modifier significativement les caractéristiques pharmacocinétiques d'autres médicaments via les enzymes ou les transporteurs du CYP (voir la rubrique 5.2). Le tramétinib peut entraîner une inhibition transitoire des substrats du BCRP (par exemple : pitavastatine) au niveau intestinal, qui peut toutefois être minimisée par une répartition appropriée des prises (respect d'un intervalle de 2 heures) de ces médicaments et du tramétinib.

Sur la base de données cliniques, aucune perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux n'est attendue lorsqu'ils sont administrés concomitamment au tramétinib (voir la rubrique 5.2). Cependant, l'utilisation avec le dabrafénib peut rendre les contraceptifs hormonaux moins efficaces.

Effet de l'excipient sulfobutyle bétadex de sodium sur d'autres médicaments par voie orale, à faible biodisponibilité et avec une marge thérapeutique étroite

La solution buvable de trametinib contient 100 mg/ml de sulfobutyle bétadex de sodium pouvant avoir un effet sur la solubilité et la biodisponibilité d'autres médicaments pris par voie orale. Il faut être prudent lorsque la solution buvable de trametinib est administrée avec des médicaments par voie orale qui ont une faible biodisponibilité et une marge thérapeutique étroite (ex. imipramine, désipramine).

Veuillez vous reporter également aux recommandations sur les interactions médicamenteuses pour le dabrafenib figurant dans les rubriques 4.4 et 4.5 du RCP de dabrafenib en comprimés dispersibles.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par trametinib, et durant les 16 semaines suivant l'arrêt du traitement.

L'utilisation en association au dabrafenib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux ou administrés par voie systémique et une méthode alternative efficace de contraception, telle qu'une méthode contraceptive barrière, doit être utilisée pendant le traitement par l'association trametinib/dabrafenib. Veuillez-vous référer au RCP du dabrafenib en comprimés dispersibles pour plus d'informations.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du trametinib chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir la rubrique 5.3). Le trametinib ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne l'emporte sur le risque possible pour le fœtus. Si le trametinib est utilisé pendant la grossesse ou dans le cas où une grossesse surviendrait pendant le traitement par trametinib, la patiente devra être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Le passage du trametinib dans le lait maternel n'est pas connu. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Le trametinib ne doit pas être administré chez les mères allaitant. La décision d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement par le trametinib devra prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible chez l'être humain pour le trametinib. Chez l'animal, aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée mais des effets ont été observés au niveau des organes reproducteurs féminins (voir la rubrique 5.3). Le trametinib peut altérer la fertilité chez les humains.

Pour les hommes traités par trametinib en association au dabrafenib

Des effets sur la spermatogénèse ont été observés chez les animaux traités par le dabrafenib. Les patients de sexe masculin prenant trametinib en association au dabrafenib doivent être informés du risque potentiel d'une atteinte de la spermatogénèse, qui peut être irréversible. Pour plus d'informations, veuillez-vous référer au RCP du dabrafenib en comprimés dispersibles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le trametinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique du patient et le profil des effets indésirables du trametinib doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la capacité du patient à effectuer des tâches qui font appel au discernement ou à des aptitudes motrices ou cognitives. Les patients devront être informés du risque potentiel de fatigue, de sensations vertigineuses ou de problèmes oculaires qui peuvent affecter ces activités.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques pédiatriques avec trametinib en association au dabrafenib, les effets indésirables les plus fréquents (rapportés à une fréquence $\geq 20\%$) ont été : la pyrexie (70 %), l'éruption cutanée (49 %), la céphalée (47 %), les vomissements (40 %), la fatigue (36 %), la sécheresse de la peau (35 %), la diarrhée (34 %), les hémorragies (34 %), la nausée (29 %), la dermatite acnéiforme (29 %), les douleurs abdominales (28 %), la neutropénie (26 %), la toux (24 %) et l'augmentation des transaminases (22 %). Les effets indésirables graves (grade 3/4) les plus fréquemment rapportés étaient : la neutropénie (15 %), la pyrexie (11 %), l'augmentation des transaminases (6 %) et la prise de poids (5 %). Les données à long terme sur la croissance et la maturation du squelette chez les patients pédiatriques sont actuellement limitées (voir la rubrique 5.3).

Le profil de sécurité chez les patients pédiatriques était en grande partie cohérent avec le profil de sécurité précédemment établi chez les patients adultes. Les effets indésirables supplémentaires suivants n'ont été rapportés jusqu'à présent que chez des patients adultes traités par trametinib en comprimés et dabrafenib en gélules : carcinome épidermoïde cutané, kératose séborrhéique, neuropathie périphérique (dont neuropathie sensorielle et motrice), lymphoedème, sécheresse buccale, kératose actinique, insuffisance rénale (fréquent), mélanome, acrochordon, sarcoïdose, chorio-rétinopathie, pneumonie, insuffisance rénale aiguë, néphrite, insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche, pneumopathie interstitielle diffuse, rhabdomyolyse (peu fréquent), perforation gastro-intestinale, lymphohistiocytose hémophagocytaire (rare), syndrome de lyse tumorale, myocardite, syndrome de Stevens-Johnson, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, réactions cutanées associées au tatouage (fréquence indéterminée).

Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de sécurité de l'association trametinib au dabrafenib a été évaluée à partir d'une analyse poolée de 171 patients pédiatriques, comprenant deux études menées chez des patients atteints de tumeurs solides avancées présentant une mutation BRAF V600. Quatre patients (2,3 %) étaient âgés de 1 à < 2 ans, 39 patients (22,8 %) étaient âgés de 2 à < 6 ans, 54 patients (31,6 %) étaient âgés de 6 à < 12 ans et 74 patients (43,3 %) étaient âgés de 12 à < 18 ans au moment du recrutement. La durée moyenne du traitement était de 2,3 ans.

Les effets indésirables (tableau 5) sont listés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA classées par fréquence et utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à < 1/10), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à < 1/100), rare ($\geq 1/10\,000$ à < 1/1\,000), très rare (< 1/10\,000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité.

Tableau 5 Effets indésirables sous trametinib en association au dabrafenib

Infections et infestations	
Très fréquent	Paronychie, rhinopharyngite* ¹
Fréquent	Infection urinaire, cellulite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes)	
Très fréquent	Papillome cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie* ² , anémie, leucopénie*
Fréquent	Thrombocytopénie*
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Déshydratation, diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée, sensations vertigineuses* ³
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue, trouble de l'acuité visuelle, uvéite* ⁴
Peu fréquent	Décollement de la rétine, œdème périorbitaire
Affections cardiaques	
Fréquent	Fraction d'éjection diminuée, bradycardie*
Peu fréquent	Bloc auriculoventriculaire ⁵
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hémorragie* ⁶
Fréquent	Hypertension, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux*
Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale*, constipation, diarrhée, nausée, vomissement
Fréquent	Pancréatite, stomatite
Peu fréquent	Colite*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Dermatite acnéiforme* ⁷ , sécheresse cutanée* ⁸ , prurit, éruption cutanée* ⁹ , érythème
Fréquent	Dermatite exfoliative généralisée* ¹⁰ , alopecie, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, folliculite, lésion cutanée, panniculite, hyperkératose, photosensibilité* ¹¹
Peu fréquent	Dermatose aiguë fébrile neutrophilique, fissures cutanées, sueurs nocturnes, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, douleur des extrémités
Fréquent	Myalgie*, spasmes musculaires* ¹²
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie*, fatigue* ¹³ , prise de poids
Fréquent	Inflammation des muqueuses, œdème du visage*, frissons, œdème périphérique, syndrome pseudo-grippal

Investigations	
Très fréquent	Augmentation des transaminases* ¹⁴
Fréquent	Hyponatrémie, hypophosphatémie, hyperglycémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation des gamma GT, augmentation de la créatine phosphokinase sérique (CPK)
<p>*Désigne un groupe de deux termes préférés MedDRA ou plus qui étaient considérés comme cliniquement similaires.</p> <p>¹ la rhinopharyngite comprend également la pharyngite</p> <p>² la neutropénie comprend également la diminution du nombre de neutrophiles et la neutropénie fébrile</p> <p>³ les sensations vertigineuses comprennent également le vertige</p> <p>⁴ l'uvéite comprend également l'iridocyclite</p> <p>⁵ le bloc auriculoventriculaire inclut le bloc auriculoventriculaire de premier degré</p> <p>⁶ l'hémorragie comprend également l'épistaxis, l'hématurie, la contusion, l'hématome, l'augmentation du rapport international normalisé (INR), l'hémorragie anale, l'hémorragie au niveau du cathéter, l'hémorragie cérébrale, l'ecchymose, l'hématome extradural, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hématochézie (rectorragie), les pétéchies, l'hémorragie post-procédure, l'hémorragie rectale, la diminution du nombre de globules rouges, l'hémorragie gastro-intestinale haute, l'hémorragie utérine, les saignements menstruels abondants et le purpura</p> <p>⁷ la dermatite acnéiforme comprend également l'acné et l'acné pustuleuse</p> <p>⁸ la sécheresse cutanée comprend également la xérose et la xérodermie</p> <p>⁹ l'éruption cutanée comprend également l'éruption maculo-papulaire, l'éruption pustuleuse, l'éruption érythémateuse, l'éruption papuleuse, l'éruption maculaire</p> <p>¹⁰ la dermatite exfoliative généralisée comprend également l'exfoliation de la peau et la dermatite exfoliative</p> <p>¹¹ la photosensibilité comprend la réaction de photosensibilité et les coups de soleil</p> <p>¹² les spasmes musculaires comprennent également la raideur musculo-squelettique</p> <p>¹³ la fatigue comprend également le malaise et l'asthénie</p> <p>¹⁴ l'augmentation des transaminases, y compris augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'hypertransaminasémie</p>	

Description de certains effets indésirables

Prise de poids

La prise de poids a été rapportée uniquement dans la population pédiatrique. Elle a été rapportée comme un effet indésirable chez 16 % des patients pédiatriques dont 5 % étaient de grade 3, avec un arrêt de traitement chez 0,6 % des patients. Le délai médian de survenue de la prise de poids chez les patients pédiatriques recevant le trametinib en association au dabrafenib était de 3,5 mois. Une augmentation du poids par rapport à la valeur initiale de ≥ 2 catégories de percentiles de l'IMC (indice de masse corporelle) pour l'âge a été observée chez 36 % des patients.

Hémorragie

Des événements hémorragiques ont été observés chez 34 % des patients pédiatriques, avec des événements de grade 3 survenant chez 1,2 % des patients. L'événement hémorragique le plus fréquent (épistaxis) a été rapporté chez 18 % des patients pédiatriques. Le délai médian de survenue de l'événement hémorragique chez les patients pédiatriques était de 2,6 mois. Des événements hémorragiques, pour certains majeurs et des hémorragies d'issue fatale, sont survenus chez les patients adultes traités par trametinib en association au dabrafenib.

Le risque hémorragique peut être majoré par l'utilisation concomitante de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants. En cas d'hémorragie, les patients doivent être traités en fonction de la situation clinique (voir la rubrique 4.4).

Réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) / dysfonction ventriculaire gauche

Des diminutions de la FEVG ont été rapportées chez 5,3 % des patients pédiatriques, dont moins de 1 % de grade 3. Le délai médian de survenue de réduction de la FEVG était d'environ 1 mois. Dans les études cliniques chez les patients adultes, le délai médian d'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche, d'une insuffisance cardiaque ou d'une diminution de la FEVG a été d'environ 2 à 5 mois.

Les patients présentant une FEVG inférieure à la valeur de la limite inférieure de la normale institutionnelle n'ont pas été inclus dans les études cliniques avec tramétinib. Le tramétinib en association au dabrafénib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des pathologies susceptibles d'affecter la fonction ventriculaire gauche (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Pyrexie

La survenue d'une pyrexie a été rapportée au cours des études cliniques avec le tramétinib en monothérapie et en association au dabrafénib. Cependant, l'incidence et la sévérité de la pyrexie étaient majorées avec l'association (voir la rubrique 4.4). Une pyrexie a été rapportée chez 70 % des patients pédiatriques, avec des événements de grade 3 survenant chez 11 % des patients. Veuillez vous référer au RCP du dabrafénib en comprimés dispersibles.

Événements hépatiques

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés chez les patients adultes et pédiatriques dans les études cliniques réalisées avec le tramétinib en association au dabrafénib. Dans la population de sécurité pédiatrique, une augmentation des ALAT et des ASAT étaient très fréquentes, rapportées chez 13 % et 16 % des patients, respectivement (voir la rubrique 4.4). Les effets indésirables hépatiques, augmentation des ALAT et augmentation des ASAT ont été les événements hépatiques les plus fréquents dans la population adulte et la majorité était de Grade 1 ou 2. Pour le tramétinib en monothérapie, plus de 90 % de ces événements hépatiques sont survenus dans les 6 premiers mois de traitements. Les événements hépatiques ont été détectés dans les études cliniques par une surveillance biologique toutes les 4 semaines. Il est recommandé pour les patients recevant tramétinib de réaliser une surveillance de la fonction hépatique toutes les 4 semaines pendant les 6 premiers mois. La surveillance hépatique peut être poursuivie au-delà en cas d'indication clinique (voir la rubrique 4.4).

Modifications de la pression artérielle

Une hypertension a été rapportée chez 2,3 % des patients pédiatriques, dont des grades 3 survenus chez 1,2 % des patients. Le délai médian d'apparition de l'hypertension chez les patients pédiatriques était de 5,4 mois.

Une hypotension a été rapportée chez 4,1 % des patients pédiatriques, avec des événements de grade 3 et plus survenant chez 2,3 % des patients. Le délai médian d'apparition d'une hypotension chez les patients pédiatriques était de 2,2 mois.

La pression artérielle doit être mesurée à l'instauration du traitement et surveillée pendant le traitement, et la prise en charge d'une hypertension par un traitement standard est à envisager, si nécessaire (voir la rubrique 4.4).

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/Pneumopathie

Les patients traités par tramétinib sont susceptibles de développer une PID ou une pneumopathie. Le traitement par tramétinib doit être suspendu chez les patients pour lesquels une PID ou une pneumopathie est suspectée, incluant les patients présentant de nouveaux signes ou symptômes pulmonaires ou une progression de signes ou symptômes préexistants tels qu'une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou des infiltrats pulmonaires, dans l'attente des résultats des investigations cliniques. Le traitement par tramétinib doit être définitivement arrêté chez les patients avec un diagnostic avéré de PID ou de pneumopathie associée au traitement (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Troubles visuels

Des réactions ophtalmologiques ont été rapportées chez des patients pédiatriques traités par tramétinib en association au dabrafénib, incluant des uvéites (3,5 %) et des iridocyclites (1,8 %). Des uvéites de grade 3 sont survenues chez < 1,8 % des patients pédiatriques. Un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine est survenu chez < 1 % des patients pédiatriques. Des troubles, associés à des perturbations visuelles, tels qu'un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine ou une occlusion de la veine rétinienne ont également été observés chez des patients adultes. Des symptômes tels qu'une vision floue, une baisse de l'acuité visuelle et d'autres troubles visuels ont été rapportés dans les études cliniques réalisées avec le tramétinib (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Eruption cutanée

Une éruption cutanée a été observée chez 49 % des patients pédiatriques dans les études avec l'association du tramétinib au dabrafénib dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité. Dans la majorité des cas, les éruptions étaient de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement ou de réduction de posologie (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients adultes traités par tramétinib. Les signes ou symptômes d'une rhabdomyolyse doivent justifier une évaluation clinique appropriée et une prise en charge adaptée (voir la rubrique 4.4).

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez 1,2 % des patients pédiatriques, dont moins de 1 % était de grade 3. Toute douleur abdominale inexplicable doit être investiguée, en incluant un dosage de l'amylase et de la lipase sériques. Les patients doivent être étroitement surveillés lors de la reprise du traitement après un épisode de pancréatite (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale a été rapportée avec le tramétinib en association au dabrafénib. Une insuffisance rénale due à une azotémie extra-rénale associée à la pyrexie ou à une néphrite granulomateuse s'est révélée peu fréquente chez les patients adultes ; toutefois, le dabrafénib n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale (définie par une créatinine > 1,5 fois la valeur supérieure de la normale). La prudence est recommandée dans cette situation (voir la rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage aigu n'a été rapporté chez des patients pédiatriques ayant reçu du tramétinib en association au dabrafénib dans les études cliniques. Un surdosage persistant de tramétinib pourrait entraîner une augmentation des éruptions cutanées, une diminution de la FEVG ou des anomalies rétinienne. Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et une surveillance adéquate si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, inhibiteurs de protéine kinase, inhibiteurs de MEK, Code ATC : L01EE01

Mécanisme d'action

Le tramétinib est un inhibiteur allostérique, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK 1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1) et MEK2 et de l'activité des kinases. Les protéines MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (extracellular signal related kinase). Dans les cancers chez l'Homme, cette voie est souvent activée par des formes mutées de BRAF qui activent MEK. Le tramétinib inhibe l'activation de MEK par BRAF et inhibe l'activité de la kinase MEK.

Association au dabrafenib

Le dabrafenib est un inhibiteur des RAF kinases. Les mutations oncogéniques BRAF conduisent à une activation constitutive de la voie de signalisation RAS/RAF/MEK/ERK.

Ainsi, trametinib et dabrafenib inhibent deux kinases de cette voie, MEK et RAF, conduisant ainsi à l'inhibition concomitante par l'association de la voie de signalisation. L'association du trametinib au dabrafenib a montré une activité anti-tumorale *in vitro* sur les lignées cellulaires de cancer BRAF V600 mutées et retarde l'apparition de résistance *in vivo* des xénogreffes BRAF V600 mutées.

Efficacité et sécurité cliniques

Population pédiatrique

L'efficacité clinique et la sécurité du traitement par dabrafenib en association au trametinib chez les patients pédiatriques âgés de 1 à < 18 ans atteints d'un gliome porteur de la mutation BRAF V600 ont été évaluées dans le cadre de l'étude clinique de phase II (EudraCT 2015-004015-20), en ouvert, multicentrique. Les patients atteints de gliome de bas grade (grades 1 et 2 de l'OMS 2016) qui nécessitaient un premier traitement par voie systémique ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir du dabrafenib avec du trametinib ou du carboplatine avec de la vincristine, et les patients atteints de gliome de haut grade en rechute ou réfractaire (grades 3 et 4 de l'OMS 2016) ont été inclus dans un bras unique avec dabrafenib plus trametinib.

Le statut de mutation BRAF a été identifié de manière prospective dans le tissu tumoral via un test local ou par un test en laboratoire centralisé utilisant le kit bioMérieux, THxID-BRAF lorsqu'un test local n'était pas possible. De plus, une analyse des échantillons de tumeurs disponibles a été effectuée de manière rétrospective en laboratoire centralisé pour confirmer la mutation BRAF V600E.

La posologie du dabrafenib et du trametinib dans l'étude clinique dépendait de l'âge et du poids, le dabrafenib étant administré par voie orale à 2,625 mg/kg deux fois par jour pour les enfants de moins de 12 ans et à 2,25 mg/kg deux fois par jour pour les enfants de 12 ans et plus ; le trametinib a été administré par voie orale à 0,032 mg/kg une fois par jour pour les enfants de moins de 6 ans et à 0,025 mg/kg une fois par jour pour les enfants de 6 ans et plus. Les doses de dabrafenib ont été limitées à 150 mg deux fois par jour et les doses de trametinib à 2 mg une fois par jour. La posologie du carboplatine et de la vincristine dépendait de l'âge et de la surface corporelle avec des doses de 175 mg/m² et 1,5 mg/m², respectivement, en perfusions hebdomadaires. Le carboplatine et la vincristine ont été administrés en cure d'induction de 10 semaines suivi de huit cures d'entretien de 6 semaines.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux cohortes était le taux de réponse global (TRG, somme des réponses complètes/RC et partielles/RP confirmées) par une évaluation indépendante basée sur les critères RANO (2017) pour la cohorte GBG, et RANO (2010) pour la cohorte GHG. L'analyse principale a été réalisée lorsque tous les patients des deux cohortes avaient terminé au moins 32 semaines de traitement. L'analyse finale a été réalisée 2 ans après la fin des inclusions dans les deux cohortes.

Gliome de bas grade (Grades 1 et 2 de l'OMS) pédiatrique porteur d'une mutation BRAF

Dans la cohorte des gliomes de bas grade de l'étude, 110 patients ont été randomisés pour recevoir dabrafenib plus trametinib (n=73) ou carboplatine plus vincristine (n=37). L'âge médian était de 9,5 ans, avec 34 patients (30,9 %) âgés de 12 mois à < 6 ans, 36 patients (32,7 %) âgés de 6 à < 12 ans et 40 patients (36,4 %) âgés de 12 à < 18 ans ; 60 % étaient de sexe féminin. La majorité des patients (80 %) avait un gliome de grade 1 au diagnostic initial. Les pathologies les plus fréquentes étaient l'astrocytome pilocystique (30,9 %), le gangliome (27,3 %) et le GBG sans autre indication (18,2 %). Des sites métastatiques étaient présents chez 9 patients (8,2 %). Une chirurgie antérieure avait été rapportée chez 91 patients (82,7 %), dont une résection comme dernière procédure chirurgicale chez 28 patients (25,5 %). L'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique a été rapportée chez 44 patients (41,5 %).

Lors de l'analyse principale, le TRG dans le bras dabrafenib plus trametinib a montré une amélioration statistiquement significative par rapport au bras carboplatine plus vincristine. Les tests hiérarchiques ultérieurs ont également démontré une amélioration statistiquement significative en termes de survie sans progression (SSP) (tableau 6).

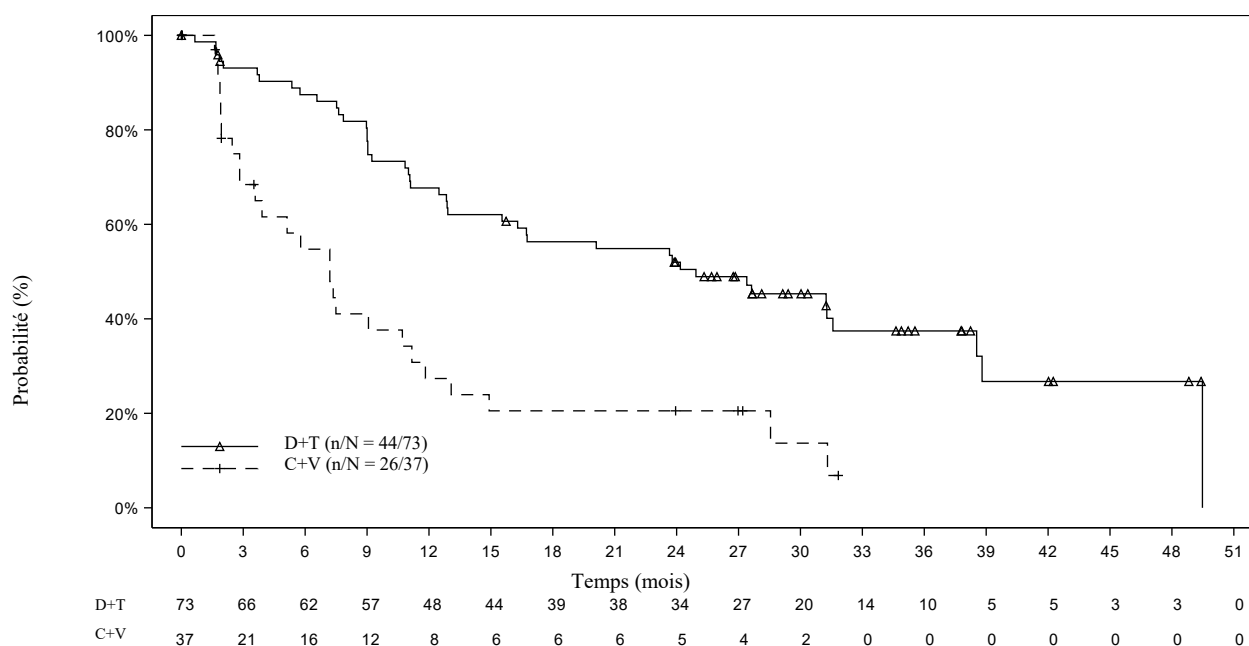
Lors de l'analyse principale, conduite après que tous les patients aient terminé 32 semaines de traitement ou aient arrêté le traitement prématurément, les données de survie globale (SG) étaient encore immatures (un décès a été rapporté dans le bras carboplatine plus vincristine (C+V)).

Tableau 6 Réponse et survie sans progression basée sur la revue indépendante dans l'étude pivot G2201 (cohorte GBG, analyse principale)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Carboplatine + Vincristine (C+V) N=37
Meilleure réponse globale		
Réponse complète (RC), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Réponse partielle (RP), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Maladie stable (MS), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progression de la maladie (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Indéterminé, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Taux de réponse globale		
TRG (RC+RP), (IC à 95%)	46,6 % (34,8 - 58,6%)	10,8 % (3,0 - 25,4%)
Odds ratio ² , valeur de p	7,19 (2,3 - 22,4), p<0,001	
Différence de risque	35,8 % (20,6 - 51,0)	
Survie sans progression (SSP)		
Médiane (mois), (IC à 95 %)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 - 11,8)
Hazard ratio (IC à 95%), valeur de p	0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001	
NE = non estimable		
¹ 4 patients randomisés dans le bras C+V sont sortis de l'essai avant de recevoir le traitement.		
² Odds ratio (D+T vs C+V) et un IC à 95 % venant d'une régression logistique avec le traitement comme seule covariable, c'est-à-dire que c'est la chance d'observer une réponse dans le bras D+T comparé à la chance d'observer une réponse dans le bras C+V. L'odds ratio > 1 est en faveur de D+T.		

Lors de l'analyse finale (durée médiane de suivi : 39,0 mois), le TRG basé sur la revue indépendante était de 54,8 % dans le bras D+T et de 16,2 % dans le bras C+V avec un odds ratio de 6,26. L'analyse a également confirmé une amélioration de la SSP par rapport à la chimiothérapie, basée sur la revue indépendante, avec une réduction du risque de progression/décès estimée à 64 % (hazard ratio à 0,36). La SSP était de 24,9 mois dans le bras D+T et de 7,2 mois dans le bras C+V. Au moment de l'analyse finale, aucun décès supplémentaire n'a été rapporté dans les deux bras.

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression basée sur la revue indépendante pour l'étude pivot G2201 (cohorte GBG, analyse finale)



Gliome de haut grade (Grades 3 et 4 de l'OMS) pédiatrique porteur d'une mutation BRAF

Dans la cohorte simple bras de l'étude pour les gliomes de haut grade, 41 patients atteints de gliome de haut grade en rechute ou réfractaire ont été inclus et traités par dabrafenib plus tramétinib. L'âge médian était de 13,0 ans, avec 5 patients (12,2 %) âgés de 12 mois à < 6 ans, 10 patients (24,4 %) âgés de 6 à < 12 ans et 26 patients (63,4 %) âgés de 12 à < 18 ans ; 56 % étaient de sexe féminin. Le grade histologique au diagnostic initial était un grade 4 pour 20 patients (48,8 %), un grade 3 pour 13 patients (31,7 %), un grade 2 pour 4 patients (9,8 %), un grade 1 pour 3 patients (7,3 %) et le grade était manquant pour 1 patient (2,4 %). Les pathologies les plus fréquentes étaient le glioblastome multiforme (31,7 %), le xanthoastrocytome anaplasique pléomorphe (14,6 %), le GHG sans autre indication (9,8 %) et le xanthoastrocytome pléomorphe (9,8 %). Une chirurgie antérieure avait été rapportée chez 40 patients (97,6 %), dont une résection comme dernière procédure chirurgicale chez 24 patients (58,5 %). Une chimiothérapie antinéoplasique antérieure a été rapportée chez 33 patients (80,5 %). Une radiothérapie antérieure a été rapportée chez 37 patients (90,2 %). L'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique pendant le traitement a été rapportée chez 24 patients (58,5 %).

Lors de l'analyse finale (durée médiane de suivi : 45,2 mois), le TRG basé sur la revue indépendante était de 56,1 % (23/41), (IC à 95 % : 39,7 - 71,5) : RC chez 14 patients (34,1 %) et RP chez 9 patients (22,0 %). La durée de réponse médiane (DDR) était de 27,4 mois (IC à 95 % : 9,2 - NE).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du tramétinib ont principalement été déterminées chez des patients adultes à partir de la formulation solide (comprimé). La pharmacocinétique du tramétinib après administration unique ou répétée ajustée en fonction du poids a également été évaluée chez 244 patients pédiatriques. Les caractéristiques pharmacocinétiques (taux d'absorption du médicament et clairance du médicament) du tramétinib chez les patients pédiatriques étaient comparables à celles des adultes. Il a été constaté que le poids influençait la clairance orale du tramétinib, contrairement à l'âge. Les expositions pharmacocinétiques au tramétinib à la posologie recommandée ajustée en fonction du poids chez les patients pédiatriques se situaient dans les limites de celles observées chez les adultes.

Absorption

La solution buvable de trametinib a été absorbée rapidement avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) de 1 heure après administration. La biodisponibilité orale absolue moyenne des comprimés de trametinib était de 72 %. Dans une étude de biodisponibilité relative comparant la formulation solution buvable et la formulation comprimé après une administration unique chez l'adulte à jeun, l' $ASC_{(0-inf)}$, l' $ASC_{(0-terminale)}$, et la C_{max} étaient augmentées de 12 %, 10 % et 71 % respectivement après l'administration de la solution buvable par rapport à la formulation comprimé.

L'exposition au trametinib a augmenté proportionnellement à la dose entre 0,125 mg et 4 mg à la suite d'une administration répétée quotidienne.

Dans l'étude pivot pédiatrique, la moyenne géométrique à l'état d'équilibre (CV %) de la C_{max} et l' ASC_{tau} étaient de 22,7 ng/mL (41,1 %) and 339 ng*hr/mL (22,2 %) dans la cohorte GBG et 21,3 ng/mL (36,3 %) and 307 ng*hr/mL (22,8 %) dans la cohorte GHG.

Lors d'administrations répétées quotidiennes, le trametinib s'accumule. Un rapport moyen d'accumulation de 6,0 a été observé pour la formulation comprimés à 2 mg une fois par jour. L'état d'équilibre a été atteint au jour 15.

Effets de la nourriture

L'administration d'une dose unique de 2 mg de trametinib solution orale avec un repas pauvre en graisse, pauvre en calories, a entraîné une diminution de la C_{max} de 12% par rapport à un état à jeun, qui n'est pas considéré cliniquement significative. L' $ASC_{terminale}$ est restée inchangée.

Distribution

Le trametinib se lie à 97,4 % aux protéines plasmatiques humaines. Le volume de distribution du trametinib à l'état d'équilibre après administration d'une microdose intraveineuse de 5 µg est d'environ 1200 L.

Biotransformation

Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le trametinib était principalement métabolisé par désacétylation seule ou en association avec une mono-oxygénation. Le métabolite désacétylé était ensuite métabolisé par glucuronidation. L'oxydation par CYP3A4 est considérée comme une voie mineure de métabolisation. La désacétylation est réalisée par les carboxylestérases 1b, 1c et 2, avec la participation potentielle d'autres enzymes hydrolytiques.

Suite à l'administration d'une dose unique et de doses répétées, le trametinib en tant que composé parent est le principal composé circulant dans le plasma.

Élimination

La demi-vie terminale du trametinib après administration d'une dose unique est de 127 heures (5,3 jours). La clairance apparente du trametinib chez les patients pédiatriques (poids médian : 32,85 kg) était 3,44 L/h (CV de 20 %).

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de trametinib radiomarqué en solution, la quantité totale de la dose retrouvée était faible (< 50 %) d'après les prélèvements effectués sur une période de 10 jours, du fait d'une longue demi-vie d'élimination. Les substances liées au trametinib étaient majoritairement excrétées dans les fèces (> 80 % de la radioactivité retrouvée) et dans une moindre mesure dans l'urine (\leq 19 %). Moins de 0,1 % de la dose excrétée a été retrouvée en tant que composé parent dans les urines.

Interactions médicamenteuses

Effets du tramétinib sur les enzymes métabolisant et transportant les médicaments

Les données *in vitro* et *in vivo* suggèrent qu'il est peu probable que le tramétinib affecte la pharmacocinétique d'autres médicaments. Sur la base d'études *in vitro*, le tramétinib n'est pas un inhibiteur de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 et CYP3A4. Sur la base d'études *in vitro*, le tramétinib est un inhibiteur de CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19, un inducteur de CYP3A4 et un inhibiteur des transporteurs OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp et BCRP. Cependant, sur la base de la faible dose et de la faible exposition systémique clinique par rapport à la puissance des valeurs inhibitrices et inductrices *in vitro*, tramétinib n'est pas considéré comme un inhibiteur ou inducteur *in vivo* de ces enzymes ou transporteurs, bien qu'une inhibition transitoire des substrats des BCRP puisse survenir au niveau intestinal (voir la rubrique 4.5).

Effets d'autres médicaments sur le tramétinib

Les données *in vivo* et *in vitro* suggèrent qu'il est peu probable que la pharmacocinétique du tramétinib soit affectée par d'autres médicaments. Le tramétinib n'est pas un substrat des enzymes CYP, ni des transporteurs BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, et MATE1. Tramétinib est un substrat de BSEP et du transporteur d'efflux P-gp *in vitro*. Bien qu'il soit peu probable que l'exposition au tramétinib soit affectée par l'inhibition de BSEP, une augmentation des taux de tramétinib secondaire à une puissante inhibition du P-gp hépatique ne peut être exclue (voir la rubrique 4.5).

Effets du tramétinib sur d'autres médicaments

L'effet d'une dose répétée de tramétinib sur l'état d'équilibre pharmacocinétique de contraceptifs oraux combinés, norethistérone et éthynylestradiol, a été évalué dans une étude clinique comprenant 19 patientes avec des tumeurs solides. L'exposition à la norethistérone a été augmentée de 20% et celle à l'éthynylestradiol est restée similaire lorsqu'ils étaient administrés concomitamment au tramétinib. Sur la base de ces résultats, aucune perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux n'est attendue lorsqu'ils sont administrés concomitamment au tramétinib.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Les analyses pharmacocinétiques de la population et les données issues d'une étude clinique de pharmacologie chez des patients adultes ayant une fonction hépatique normale ou une élévation légère, modérée ou sévère des taux de bilirubine et/ou d'ASAT (selon la classification du National Cancer Institute [NCI]) indiquent que la fonction hépatique n'a pas d'effet significatif sur la clairance orale du tramétinib.

Insuffisance rénale

Il est peu probable que l'insuffisance rénale ait un effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du tramétinib du fait de la faible élimination rénale du tramétinib. La pharmacocinétique du tramétinib a été caractérisée par une analyse pharmacocinétique de population, chez 223 patients adultes qui présentaient une insuffisance rénale légère et 35 patients adultes qui présentaient une insuffisance rénale modérée inclus dans les études cliniques avec le tramétinib. L'insuffisance rénale légère à modérée n'a pas d'effet sur l'exposition au tramétinib (< 6 %). Aucune donnée n'est disponible chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère (voir la rubrique 4.2).

Origine ethnique

Les données sont insuffisantes pour évaluer l'effet potentiel de la race sur les paramètres pharmacocinétiques du tramétinib dans la mesure où l'expérience clinique est limitée aux patients caucasiens.

Genre

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population de patients adultes et pédiatriques, il a été constaté que le sexe influençait la clairance orale du tramétinib. Bien qu'il soit prévu que les patientes soient plus exposées que les patients masculins, ces différences sont peu susceptibles d'être cliniquement pertinentes et aucun ajustement posologique n'est justifié.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le tramétinib. Le tramétinib n'était pas mutagène dans les tests évaluant les mutations sur des bactéries, les aberrations chromosomiques dans les cellules de mammifères en culture et dans un test conduit sur des micronoyaux dans la moelle osseuse chez des rats.

Le tramétinib peut affecter la fertilité chez les femmes. Dans les études à doses répétées, une augmentation des follicules et une diminution des corps jaunes ovariens a été observée chez les rats femelles à des expositions inférieures à l'exposition clinique humaine, d'après l'ASC.

De plus, il a été observé chez de jeunes rats sous tramétinib, une diminution du poids ovarien, un léger retard des caractéristiques de maturité sexuelle chez la femelle (ouverture vaginale et augmentation de l'incidence de bourgeons terminaux proéminents dans la glande mammaire) et une légère hypertrophie de la surface de l'épithélium de l'utérus. Tous ces effets étaient réversibles suite à une période d'arrêt du traitement et attribuables à la pharmacologie. Cependant, dans les études de toxicité chez le rat et le chien conduites sur 13 semaines au maximum, aucun effet du traitement n'a été observé sur les tissus reproductifs des mâles.

Dans les études de développement embryo-foetal chez les rats et les lapins, le tramétinib a entraîné une toxicité maternelle et sur le développement embryonnaire. Chez les rats, une diminution du poids du fœtus et une augmentation des pertes post-implantatoires ont été observées à des expositions inférieures ou légèrement supérieures aux expositions cliniques chez l'Homme, d'après l'ASC. Dans une étude de toxicité sur le développement embryo-foetal chez des lapines, une diminution du poids fœtal, une augmentation des avortements, une augmentation de l'incidence d'ossification incomplète et de malformations du squelette ont été observées à des expositions inférieures aux expositions cliniques, d'après l'ASC.

Dans les études à doses répétées, les effets après exposition au tramétinib sont principalement retrouvés au niveau de la peau, du tractus gastro-intestinal, du système hématologique, des os et du foie. La plupart des cas sont réversibles après disparition du médicament. Chez les rats, une nécrose hépatocellulaire et des élévations des transaminases ont été vues après 8 semaines à des expositions $\geq 0,062$ mg/kg/jour (environ 0,8 fois l'exposition clinique humaine, d'après l'ASC).

Chez la souris, un ralentissement cardiaque, une diminution du poids du cœur et de la fonction du ventricule gauche ont été observés sans histopathologie cardiaque après 3 semaines à des doses $\geq 0,25$ mg/kg/jour de tramétinib (environ 3 fois l'exposition clinique humaine, d'après l'ASC). Chez les rats adultes, une minéralisation de différents organes a été associée à une augmentation de la phosphorémie et a été étroitement liée à une nécrose du cœur, du foie et des reins, une hémorragie pulmonaire à des expositions comparables à l'exposition clinique humaine. Chez le rat, une hypertrophie osseuse et une augmentation du renouvellement osseux ont été observées. Chez le rat et le chien recevant du tramétinib à des doses égales ou inférieures aux doses cliniques chez l'Homme, une nécrose de la moelle osseuse, une atrophie lymphoïde du thymus et dans le tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT) et une nécrose lymphoïde des ganglions lymphatiques, la rate et le thymus ont été observées, pouvant affecter la fonction immunitaire. Chez les jeunes rats, une augmentation du poids du cœur sans histopathologie a été observée à une dose de 0,35 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition clinique chez l'Homme sur la base de l'ASC).

Trametinib s'est révélé phototoxique lors d'un test *in vitro* 3T3 NRU (Neutral Red Uptake) réalisé sur fibroblastes de souris à des concentrations significativement supérieures aux expositions cliniques (CI₅₀ de 2,92 µg/mL, ≥ 130 fois l'exposition clinique chez l'Homme estimée sur la base de la C_{max}), suggérant que le risque de phototoxicité chez les patients prenant trametinib est faible.

Association au dabrafenib

Au cours d'une étude chez le chien, dans laquelle trametinib et dabrafenib ont été administrés en association pendant 4 semaines, des signes de toxicités gastro-intestinales et une diminution de la cellularité lymphoïde du thymus ont été observés à une exposition plus faible que chez les chiens recevant trametinib seul. Les autres toxicités étaient similaires à celles observées dans les études comparables en monothérapie.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sulfobutyle bétadex de sodium
Sucralose (E 955)
Acide citrique monohydraté (E 330)
Phosphate disodique (E 339)
Sorbate de potassium (E 202)
Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)
Arôme fraise

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Poudre pour solution buvable

3 ans.

Solution buvable reconstituée

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.
Jeter la solution non utilisée après 35 jours suivant la reconstitution.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre ambré de 180 mL avec un bouchon à vis muni d'une sécurité enfant, contenant 12 g de poudre.

Chaque boîte contient un flacon, un adaptateur pour flacon et une seringue réutilisable pour voie orale de 20 mL avec des graduations tous les 0,5 mL.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Spexotras en poudre doit être reconstituée en solution buvable par un pharmacien avant d'être délivré.

Instructions pour la reconstitution (pour le pharmacien uniquement):

1. Lavez et séchez vos mains.
2. Vérifiez la date d'expiration sur le flacon.
3. Tapotez le flacon pour décoller la poudre.
4. Retirez le bouchon et ajoutez 90 mL d'eau distillée ou purifiée à la poudre dans le flacon.
5. Revissez le bouchon et retournez le flacon de façon répétée pendant 5 minutes maximum, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. Vous pouvez également secouer doucement le flacon.
Note : Des particules flottantes blanches inhérentes au produit peuvent être visibles dans la solution finale reconstituée.
6. Séparez l'adaptateur pour flacon de la seringue pour voie orale. Retirez le bouchon et insérez l'adaptateur dans le goulot du flacon. Poussez fort jusqu'à ce que l'adaptateur soit complètement rentré. L'adaptateur doit complètement affleurer le goulot du flacon.
7. Ecrivez la date de la préparation sur la boîte. La solution expire 35 jours après la préparation.
8. Informez le destinataire de la dose et de la date à laquelle la solution a été préparée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1781/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

05 janvier 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Spexotras 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable
trametinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 4,7 mg de trametinib (sous forme de diméthylsulfoxyde de trametinib). Après reconstitution avec 90 mL d'eau, la solution contient 0,05 mg/mL de trametinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la cyclodextrine, du sodium, du E 218. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution buvable

1 flacon + 1 adaptateur pour flacon+ 1 seringue pour voie orale

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Insérer complètement l'adaptateur pour flacon après reconstitution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

A utiliser dans les 35 jours après reconstitution.

Solution préparée le :

Jeter la solution non utilisée après 35 jours suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Avant reconstitution : A conserver au réfrigérateur.

Après reconstitution : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1781/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Spexotras 0,05 mg/mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ETIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Spexotras 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable
trametinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 4,7 mg de trametinib (sous forme de diméthylsulfoxyde de trametinib). Après reconstitution avec 90 mL d'eau, la solution contient 0,05 mg/mL de trametinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la cyclodextrine, du sodium, du E 218. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution buvable

4,7 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Jeter la solution non utilisée après 35 jours suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Avant reconstitution : A conserver au réfrigérateur.

Après reconstitution : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1781/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Spexotras 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable trametinib

Veuillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant ne prenne ce médicament car elle contient des informations importantes.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère.
- Ce médicament a été personnellement prescrit pour votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Les informations dans cette notice sont pour vous ou votre enfant, cependant la notice ne mentionnera que « votre enfant ».

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Spexotras et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de donner Spexotras
3. Comment donner Spexotras
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Spexotras
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Spexotras et dans quels cas est-il utilisé

Spexotras est un médicament contenant une substance active appelée trametinib.

Il est utilisé en association avec un autre médicament (dabrafenib en comprimés dispersibles) chez l'enfant âgé de 1 an et plus pour traiter un type de tumeur du cerveau appelé gliome.

Spexotras peut être utilisé chez les patients présentant :

- un gliome de bas grade
- un gliome de haut grade quand le patient a reçu au moins un traitement par radiation et/ou chimiothérapie

Spexotras en association au dabrafenib en comprimés dispersibles est utilisé pour traiter les patients dont la tumeur cérébrale présente une mutation (modification) spécifique au niveau du gène appelé BRAF. Cette mutation entraîne la production de protéines défectueuses qui, à leur tour, peuvent permettre à la tumeur de se développer. Le médecin recherchera la présence de cette mutation avant de commencer le traitement.

En association avec le dabrafenib, Spexotras cible ces protéines défectueuses et ralentit ou arrête le développement de la tumeur. **Lisez également la notice du dabrafenib en comprimés dispersibles.**

2. Quelles sont les informations à connaître avant de donner Spexotras

Ne donnez jamais Spexotras

- **si votre enfant est allergique** au tramétinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin avant de donner Spexotras. Le médecin a besoin de savoir si votre enfant :

- a des **problèmes au niveau du cœur** tels qu'une insuffisance cardiaque ou un problème du rythme cardiaque.
- a ou a déjà eu des **problèmes au niveau des poumons ou de la respiration** tels qu'une difficulté à respirer souvent accompagnée d'une toux sèche, d'un essoufflement et d'une fatigue.
- a des **problèmes aux yeux**, y compris une obstruction de la veine drainant l'œil (occlusion de la veine rétinienne) ou un gonflement dans l'œil pouvant être causé par une fuite de liquide (choriorétinopathie).
- a ou a déjà eu des **problèmes au niveau du foie**.
- a ou a déjà eu des **problèmes au niveau des reins**.
- a ou a déjà eu des **problèmes gastro-intestinaux** tels que des diverticulites (poches inflammées dans le côlon) ou des métastases dans l'appareil gastro-intestinal.

Avant que votre enfant ne commence à prendre Spexotras, pendant et après le traitement, le médecin fera des examens afin d'éviter des complications.

Examen de la peau

Le traitement peut causer un cancer de la peau. Généralement, ces changements au niveau de la peau restent localisés et peuvent être retirés par chirurgie et le traitement peut être continué sans interruption. Le médecin pourra examiner la peau de votre enfant avant, puis à intervalles réguliers durant son traitement.

Contrôlez la peau de votre enfant tous les mois durant le traitement et pendant 6 mois après l'arrêt de ce médicament. **Informez le médecin** dès que possible si vous constatez une modification de la peau de votre enfant telle qu'une nouvelle verrue, une plaie cutanée ou une excroissance rougeâtre qui saigne ou qui ne cicatrise pas, ou un changement de la taille ou de la couleur d'un grain de beauté.

Syndrome de lyse tumorale

Si votre enfant présente les symptômes suivants, **prévenez votre médecin** immédiatement car ils peuvent mettre sa vie en danger : nausées, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, crampes musculaires, crises d'épilepsie, urines troubles, diminution du volume des urines et fatigue. Ces symptômes peuvent être dus à un groupe de complications métaboliques pouvant survenir au cours du traitement du cancer, causées par les produits de dégradation des cellules cancéreuses détruites (syndrome de lyse tumorale ou SLT) et pouvant entraîner des modifications de la fonction rénale (voir également la rubrique 4).

Enfants âgés de moins de 1 an

Spexotras en association au dabrafénib en comprimés dispersibles n'a pas été testé chez les enfants de moins de 1 an. Par conséquent, Spexotras n'est pas recommandé pour cette tranche d'âge.

Patients âgés de plus de 18 ans

Les données sur le traitement des patients âgés de plus de 18 ans atteints d'un gliome sont limitées, par conséquent le maintien du traitement à l'âge adulte doit être évalué par votre médecin.

Autres médicaments et Spexotras

Avant de commencer votre traitement, informez le médecin, le pharmacien ou l'infirmière si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament, y compris les médicaments utilisés pour fluidifier le sang ou tout autre médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

- Si votre enfant est enceinte, ou si vous pensez que votre enfant puisse être enceinte, demandez conseil au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère avant de prendre ce médicament. Spexotras peut être nocif pour le fœtus.
- Si votre enfant tombe enceinte pendant le traitement par ce médicament, prévenez immédiatement le médecin.

Allaitement

Le passage de Spexotras dans le lait maternel n'est pas connu. Si votre enfant allaite ou envisage d'allaiter, vous devez en informer le médecin. Vous, votre enfant et votre médecin déciderez conjointement s'il est préférable pour vous de prendre Spexotras ou d'allaiter.

Fertilité

Spexotras peut altérer la fertilité chez les hommes et les femmes.

Prendre Spexotras avec du dabrafenib en comprimés dispersibles : Le dabrafenib peut réduire le nombre de spermatozoïdes et il est possible qu'il ne revienne pas à la normale après l'arrêt du traitement avec le dabrafenib.

Avant de commencer un traitement par dabrafenib en comprimés dispersibles, discutez avec le médecin des options possibles pour accroître les chances de votre enfant d'avoir des enfants dans le futur.

Contraception

- Si votre enfant peut tomber enceinte, elle doit utiliser une méthode fiable de contraception pendant la prise du traitement par Spexotras pendant au moins 16 semaines après avoir arrêté le traitement.
- Les contraceptifs contenant des hormones (tels que les pilules, les injections ou les patches) peuvent ne pas être aussi efficaces pendant le traitement par Spexotras en association avec le dabrafenib en comprimés dispersibles. Une autre méthode efficace de contraception doit être utilisée pour éviter un risque de grossesse lors de la prise de cette association de médicaments. Demandez conseil au médecin ou à l'infirmier/ère.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Spexotras peut provoquer des effets indésirables susceptibles de compromettre l'aptitude de votre enfant à conduire, faire du vélo/de la trottinette, utiliser des machines ou à prendre part à d'autres activités nécessitant de la vigilance. Si votre enfant a des problèmes de vision, s'il se sent fatigué ou faible, ou s'il manque d'énergie, il devra éviter de telles activités.

Ces effets indésirables sont décrits à la rubrique 4. Veuillez lire toute l'information contenue dans cette notice.

Si vous avez le moindre doute, adressez-vous au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère. La maladie de votre enfant en elle-même, ses symptômes ainsi que son traitement peuvent aussi altérer son aptitude à prendre part à de telles activités.

Spexotras contient une cyclodextrine

Ce médicament contient 100 mg d'une cyclodextrine par mL de solution buvable de Spexotras.

Spexotras contient du parahydroxybenzoate de méthyle

Peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Spexotras contient du sodium

Ce médicament contient 1,98 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par mL de solution buvable de Spexotras. Cela équivaut à 4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte à la dose de trametinib la plus élevée.

Spexotras contient du potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose quotidienne maximale, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

3. Comment donner Spexotras

Veillez à toujours donner ce médicament à votre enfant en suivant exactement les indications du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère. Vérifiez auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère en cas de doute.

Quelle quantité de Spexotras donner

Le médecin décidera de la dose appropriée de Spexotras en fonction du poids de votre enfant.

Le médecin peut décider de poursuivre le traitement de votre enfant à une dose plus faible en cas de survenue d'effets indésirables.

Comment donner Spexotras

Veuillez lire les Instructions d'Utilisation à la fin de cette notice pour les détails sur la façon de donner la solution buvable. La solution buvable sera préparée par votre pharmacien.

- Donnez **Spexotras une fois par jour**. Donner Spexotras à la même heure chaque jour vous aidera à vous rappeler quand donner le médicament. Spexotras doit être pris **soit** avec la prise du matin **soit** avec la prise du soir de dabrafenib en comprimés dispersibles. L'intervalle entre les prises de dabrafenib doit être d'environ 12 heures.
- Donnez Spexotras l'estomac vide, c'est-à-dire au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas, ce qui signifie :
 - après avoir pris Spexotras, votre enfant doit attendre **au moins 1 heure** avant de manger.
 - après avoir mangé, votre enfant doit attendre **au moins 2 heures** avant de prendre Spexotras.
 - si cela est nécessaire, du lait maternel et/ou infantile peut être donné à la demande.

Si vous avez donné plus de Spexotras que vous n'auriez dû

Si vous avez donné trop de Spexotras, **demandez conseil au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère**. Si possible, montrez-leur la boîte de Spexotras ainsi que cette notice.

Si vous oubliez de donner Spexotras

Si vous avez oublié de donner une dose et s'il reste plus de 12 heures avant la prochaine dose, donnez la dose dès que vous vous en apercevez.

S'il reste 12 heures ou moins avant la prochaine dose, ignorez la dose oubliée et donnez la dose suivante à l'heure habituelle. Poursuivez ensuite le traitement à heures régulières, comme d'habitude. Ne donnez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de donner.

Si votre enfant vomit après avoir pris Spexotras

Si votre enfant vomit après avoir pris Spexotras, ne donnez pas une autre dose avant à la prochaine prise prévue.

Si vous arrêtez de donner Spexotras

Donnez Spexotras tant que le médecin le recommande. N'arrêtez pas le traitement, à moins que le médecin ne vous le conseille.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de donner ce médicament et consultez d'urgence un médecin si votre enfant présente l'un des symptômes suivants :

- toux avec expectorations de sang, présence de sang dans les urines, vomissements contenant du sang ou ayant l'apparence de "café moulu", selles de couleur rouge ou noire ayant l'apparence du goudron. Ceux-ci peuvent être les signes de saignements.
- fièvre (température supérieure ou égale à 38 °C).
- douleurs thoraciques ou essoufflement, parfois associés à de la fièvre ou de la toux. Ceux-ci peuvent être les signes d'une pneumonie ou d'une inflammation des poumons (pneumopathie interstitielle diffuse).
- vision trouble, perte de vision ou autres changements de la vision. Ceux-ci peuvent être les signes d'un décollement de la rétine.
- yeux rouges, douleurs oculaires, sensibilité accrue à la lumière. Ceux-ci peuvent être les signes d'une uvéite.
- douleurs musculaires inexplicables, crampes musculaires ou faiblesse musculaire, urine foncée. Ceux-ci peuvent être les signes d'une rhabdomyolyse.
- fortes douleurs abdominales. Cela peut être le signe d'une pancréatite.
- fièvre, ganglions lymphatiques gonflés, ecchymoses ou éruptions cutanées en même temps. Ceux-ci peuvent être les signes d'une maladie où le système immunitaire fabrique trop de cellules anti-infectieuses qui peuvent causer divers symptômes (lymphohistiocytose hémophagocytaire).
- nausées, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, crampes musculaires, crises d'épilepsie, urines troubles, diminution du volume urinaire et fatigue. Ceux-ci peuvent être les signes d'une affection résultant d'une dégradation rapide des cellules cancéreuses qui, chez certaines personnes, peut être fatale (syndrome de lyse tumorale ou SLT).
- plaques rougeâtres sur le tronc qui sont circulaires ou en forme de cibles, avec ou sans vésicules centrales, desquamation de la peau, ulcérations de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ceux-ci peuvent être les signes d'éruptions cutanées graves qui peuvent menacer le pronostic vital et peuvent être précédés de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux (syndrome de Stevens-Johnson), d'éruptions cutanées étendues, de fièvre et d'augmentation de la taille des ganglions (DRESS).

Autres effets indésirables éventuels

Très fréquents (qui peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- Maux de tête
- Sensation de vertige
- Toux
- Diarrhée, envie de vomir (nausées), vomissements, constipation, mal au ventre
- Problèmes de peau tels qu'une éruption cutanée, une éruption ressemblant à de l'acné, une peau sèche ou des démangeaisons, une rougeur de la peau
- Excroissances de type verrues (papillome de la peau)
- Infection du lit de l'ongle
- Douleur au niveau des bras ou des jambes ou des articulations

- Manque d'énergie, ou sensation de faiblesse ou de fatigue
- Prise de poids
- Infections des voies respiratoires supérieures accompagnées de symptômes tels que mal de gorge et nez bouché (rhinopharyngite)
- Augmentation des enzymes hépatiques dans les analyses de sang
- Diminution du taux de globules blancs (neutropénie, leucopénie)
- Diminution du taux de globules rouges (anémie)

Fréquents (*qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10*)

- Miction fréquente avec douleur ou sensation de brûlure (infection des voies urinaires)
- Lésions touchant la peau incluant infection de la peau (cellulite), inflammation des follicules pileux de la peau, peau squameuse enflammée (dermatite exfoliative généralisée), épaissement de la couche externe de la peau (hyperkératose)
- Diminution de l'appétit
- Tension artérielle basse (hypotension)
- Tension artérielle élevée (hypertension)
- Essoufflement
- Bouche douloureuse ou plaies buccales (aphtes), inflammation des muqueuses
- Inflammation de la couche de graisse sous la peau (panniculite)
- Perte inhabituelle de cheveux ou cheveux devenant anormalement fins
- Mains et pieds rouges et douloureux (syndrome main-pied)
- Spasmes musculaires
- Frissons
- Réaction allergique (hypersensibilité)
- Déshydratation
- Troubles de la vision incluant vision floue
- Diminution du rythme cardiaque (bradycardie)
- Fatigue, inconfort thoracique, étourdissements, palpitations (diminution de la fraction d'éjection)
- Gonflement des tissus (oedème)
- Douleurs musculaires (myalgies)
- Fatigue, frissons, maux de gorge, douleurs articulaires ou musculaires (syndrome pseudo-grippal)
- Taux anormal de créatine phosphokinase, une enzyme trouvée principalement dans le cœur, le cerveau, et les muscles du squelette
- Augmentation du taux de sucre dans le sang
- Faible taux de sodium ou de phosphate dans le sang
- Diminution du taux de plaquettes sanguines (cellules aidant le sang à coaguler)
- Sensibilité accrue de la peau au soleil

Peu fréquents (*qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100*)

- Battements cardiaques irréguliers (bloc auriculoventriculaire)
- Inflammation des intestins (colite)
- Craquellement de la peau
- Sueurs nocturnes
- Transpiration excessive
- Plaques ou plaies cutanées rouges à rougeâtres-violet foncé, douloureuses et en relief, qui apparaissent principalement sur les bras, les jambes, le visage et le cou, accompagnées de fièvre (signes de dermatose aiguë fébrile neutrophilique)

Outre les effets indésirables décrits ci-dessus, les effets indésirables suivants n'ont jusqu'à présent été reportés que chez des patients adultes, mais pourraient apparaître chez les enfants :

- problème au niveau des nerfs pouvant entraîner une douleur, une perte de sensation ou des picotements dans les mains et les pieds et/ou une faiblesse musculaire (neuropathie périphérique)
- bouche sèche
- insuffisance rénale
- tumeur bénigne de la peau (acrochordons)
- maladie inflammatoire affectant principalement la peau, les poumons, les yeux et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose)
- inflammation des reins
- un trou (perforation) dans l'estomac ou les intestins
- inflammation du muscle du cœur qui peut entraîner essoufflement, fièvre, palpitations et douleur thoracique
- réactions cutanées localisées au niveau des tatouages

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Spexotras

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Avant reconstitution : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après reconstitution : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler. Jeter la solution non utilisée après 35 jours suivant la reconstitution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez au pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Spexotras

- La substance active est le trametinib. Un flacon contient du diméthylsulfoxyde de trametinib équivalant à 4,7 mg de trametinib. Chaque mL de la solution reconstituée contient 0,05 mg de trametinib.
- Les autres composants sont : sulfobutyle bétadex de sodium (voir la rubrique 2), sucralose (E 955), acide citrique monohydraté (E 330), phosphate disodique (E 339) (voir la rubrique 2), sorbate de potassium (E 202) (voir la rubrique 2), parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) (voir la rubrique 2), et arôme fraise.

Comment se présente Spexotras et contenu de l’emballage extérieur

Spexotras 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable est une poudre blanche à blanchâtre.

Spexotras est contenu dans un flacon en verre ambré de 180 mL avec un bouchon à vis muni d’une sécurité enfant, contenant 12 g de poudre. Chaque boîte contient un flacon, un adaptateur pour flacon et une seringue réutilisable de 20 mL pour voie orale avec des graduations tous les 0,5 mL.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont uniquement destinées aux pharmaciens :

Instructions pour la reconstitution (pour le pharmacien uniquement):

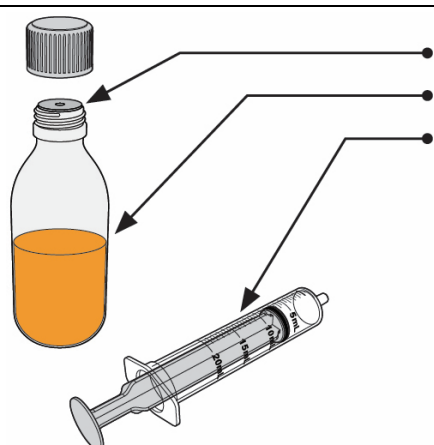
1. Lavez et séchez vos mains.
2. Vérifiez la date d'expiration sur le flacon.
3. Tapotez le flacon pour décoller la poudre.
4. Retirez le bouchon et ajoutez 90 mL d'eau distillée ou purifiée à la poudre dans le flacon.
5. Revissez le bouchon et retournez le flacon de façon répétée pendant 5 minutes maximum, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. Vous pouvez également secouer doucement le flacon.
Note : Des particules flottantes blanches inhérentes au produit peuvent être visibles dans la solution finale reconstituée.
6. Séparez l'adaptateur pour flacon de la seringue pour voie orale. Retirez le bouchon et insérez l'adaptateur dans le goulot du flacon. Poussez fort jusqu'à ce que l'adaptateur soit complètement rentré. L'adaptateur doit complètement affleurer le goulot du flacon.
7. Ecrivez la date de la préparation sur la boîte. La solution expire 35 jours après la préparation.
8. Informez le destinataire de la dose et de la date à laquelle la solution a été préparée.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Demandez à votre professionnel de santé ou à votre pharmacien de vous montrer comment utiliser correctement Spexotras. Utilisez toujours Spexotras exactement comme votre professionnel de santé ou votre pharmacien vous l'a indiqué.

Si vous avez des questions sur la façon d'utiliser Spexotras, contactez votre professionnel de santé ou votre pharmacien.

RUBRIQUE A ADMINISTRATION PAR LA SERINGUE POUR VOIE ORALE

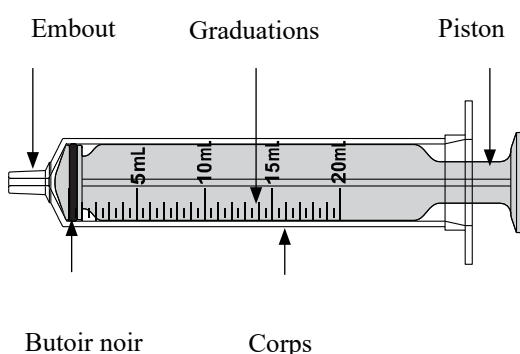


Pour administrer Spexotras, vous aurez besoin de :
 L'adaptateur pour flacon (déjà inséré dans le flacon)
 La solution dans le flacon
 La seringue pour voie orale

En cas de renversement ou de contact de la solution de Spexotras avec la peau ou les yeux, suivez les informations dans la rubrique « NETTOYAGE EN CAS DE RENVERSEMENT ».

Lavez et séchez vos mains avant d'administrer Spexotras.

Parties de la seringue pour voie orale réutilisable :



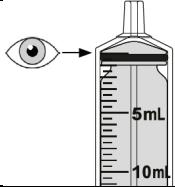
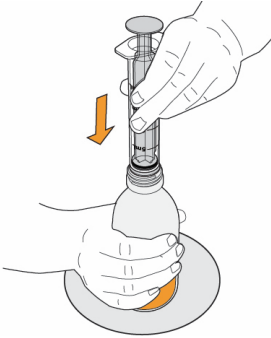


1

Vérifier la date de préparation de la solution sur la boîte en carton.

Ne pas administrer Spexotras si plus de 35 jours se sont écoulés depuis la préparation de la solution.

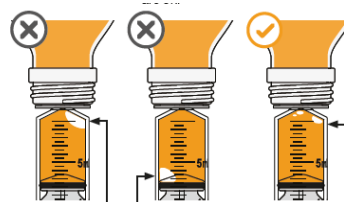
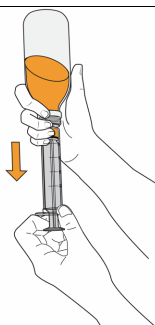
Note: La date d'expiration imprimée sur le côté droit de l'étiquette du flacon **NE** s'applique **PAS** à la solution. La date d'expiration imprimée s'applique uniquement à la poudre avant sa reconstitution en solution par votre pharmacien.

<p>2</p> <p>Faire tourner doucement le flacon pendant 30 secondes pour mélanger la solution.</p> <p>Si de la mousse apparaît, laissez reposer le flacon jusqu'à ce que celle-ci disparaisse.</p>	
<p>3</p> <p>Retirez le bouchon muni d'une sécurité enfant en appuyant sur le bouchon et en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.</p>	
<p>4</p> <p>Vérifiez que l'adaptateur pour flacon est déjà inséré dans le goulot du flacon.</p> <p>Si ce n'est pas le cas, contactez votre pharmacien.</p>	
<p>5</p> <p>Poussez le piston de la seringue jusqu'en bas aussi loin que possible pour éliminer complètement l'air.</p>	
<p>6</p> <p>Mettez le flacon sur une surface plane et tenez le droit.</p> <p>Insérez l'embout de la seringue dans l'adaptateur du flacon.</p> <p>Assurez-vous que la seringue est solidement fixée.</p> <p>IMPORTANT : A cause de la pression de l'air, le piston peut bouger tout seul lorsque vous mesurez votre dose lors de l'étape 7. Tenez le piston pour éviter qu'il ne bouge.</p>	

7

Retournez le flacon avec précaution et tirez le piston pour mesurer votre dose. Le **haut** de la partie noire du piston doit être aligné avec la graduation correspondant à votre dose prescrite.

Si de grosses bulles d'air apparaissent dans la seringue, comme montré sur les images, remettez le médicament dans le flacon et prélevez votre dose à nouveau. De petites bulles d'air sont acceptables.

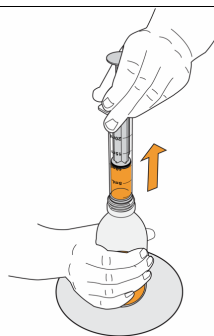


Grosses bulles d'air

Petites bulles d'air

8

Continuez à maintenir le piston en place, retournez le flacon et posez-le sur une surface plane. Retirez la seringue pour voie orale du flacon en tirant doucement vers le haut.

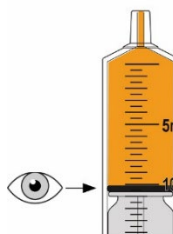


9

Revérifiez que le **haut** du butoir noir du piston correspond à la graduation de votre dose prescrite. Si ce n'est pas le cas, répétez les étapes 6 à 8.

Si l'administration se fait par la seringue pour voie orale, continuez à l'étape 10.

Si l'administration se fait par sonde d'alimentation, allez à la « RUBRIQUE B ».



10

Placez l'embout de la seringue à l'intérieur de la bouche en touchant l'intérieur d'une des deux joues.

Poussez doucement le piston jusqu'au bout pour délivrer la dose complète.

ATTENTION : L'administration de Spexotras directement dans la gorge ou une poussée du piston trop rapide pourrait provoquer un étouffement.



11	
<p>Vérifiez qu'il ne reste pas de solution de Spexotras dans la seringue pour voie orale.</p> <p>S'il reste de la solution dans la seringue, administrez-la.</p> <p>Note: Si votre dose est plus importante que la capacité de la seringue pour voie orale, répétez l'administration jusqu'à ce que le volume total ait été dispensé.</p>	
12	
<p>Remettez le bouchon sur le flacon et tournez-le dans le sens des aiguilles d'une montre pour fermer le flacon.</p> <p>Assurez-vous que le bouchon est bien fixé au flacon.</p> <p>Ne retirez pas l'adaptateur du flacon.</p>	
13	
<p>Nettoyez la seringue pour voie orale en suivant les instructions de la « RUBRIQUE C », puis conservez la solution et la seringue pour voie orale en suivant les instructions de la rubrique « CONSERVATION ».</p>	

RUBRIQUE B ADMINISTRATION PAR UNE SONDE D'ALIMENTATION ENTERALE	
<p>Veillez vous référer à cette rubrique uniquement si vous administrez Spexotras via une sonde d'alimentation. Pour administrer par une sonde d'alimentation entérale, lisez les informations suivantes puis allez à l'Etape 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La solution est compatible avec une administration par une sonde d'alimentation entérale. • Utilisez une sonde naso-gastrique (NG) ou gastrique (G) d'une taille minimale de 4 French • Utilisez toujours la seringue pour voie orale de 20 mL fournie dans la boîte pour administrer Spexotras. • Vous pourrez avoir besoin d'un adaptateur ENFIT (non fourni dans la boîte) pour connecter la seringue pour voie orale de 20 mL à la sonde d'alimentation. 	
1	<p>Rincez la sonde d'alimentation selon les instructions du fabricant immédiatement avant d'administrer Spexotras.</p>
2	<p>Suivez les étapes 1 à 9 de la « RUBRIQUE A », puis allez à l'Etape 3 de cette rubrique.</p>

3	Connectez la seringue pour voie orale de 20 mL contenant la dose de Spexotras à la sonde d'alimentation. Vous pourrez avoir besoin d'un adaptateur ENFIT pour connecter la seringue à la sonde d'alimentation.
4	Appliquer une pression constante pour délivrer la solution dans la sonde d'alimentation.
5	Vérifiez qu'il ne reste pas de solution de Spexotras dans la seringue. S'il reste de la solution dans la seringue, administrez-la.
6	Rincez la sonde d'alimentation à nouveau selon les instructions du fabricant.
7	Allez à la « RUBRIQUE C » pour le nettoyage.

RUBRIQUE C NETTOYAGE

Pour éviter que Spexotras n'entre en contact avec vos autres articles de cuisine, veillez à toujours nettoyer séparément la seringue pour voie orale des autres articles de cuisine.

Pour nettoyer la seringue pour voie orale :

1. Remplissez un verre avec de l'eau tiède savonneuse.
2. Placez la seringue pour voie orale dans le verre d'eau tiède savonneuse.
3. Prélevez de l'eau dans la seringue et videz-la 4 à 5 fois.
4. Séparez le piston du corps de la seringue.
5. Rincez le verre, le piston et le corps de la seringue sous l'eau tiède du robinet.
6. Laissez le piston et le corps de la seringue sur une surface sèche pour un séchage à l'air avant la prochaine utilisation.

NETTOYAGE EN CAS DE RENVERSEMENT

Si Spexotras entre en contact avec votre peau, lavez bien la zone avec de l'eau et du savon. Si Spexotras entre en contact avec vos yeux, rincez-vous les yeux avec de l'eau.

Suivez les instructions suivantes si vous renversez de la solution de Spexotras :

1. Mettez des gants en plastiques.
2. Epongez complètement la solution à l'aide d'un matériel absorbant, tel que des serviettes en papier.
3. Placez le matériel absorbant dans un sac plastique hermétique.
4. Essuyez toutes les surfaces exposées à la solution avec une lingette imbibée d'alcool.
5. Placez les gants et les lingettes dans le même sac plastique et scellez-le.
6. Demandez à votre pharmacien comment jeter le sac plastique.
7. Lavez-vous bien les mains avec du savon et de l'eau.

CONSERVATION
<p>Garder votre solution de Spexotras ainsi que la seringue pour voie orale hors de la vue et de la portée des enfants.</p> <p>Conserver le flacon de solution en position droite avec le bouchon bien fermé dans la boîte fournie.</p> <p>Conservez à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.</p> <p>Conservez votre seringue pour voie orale dans la boîte fournie avec la solution de Spexotras.</p>