

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spexotras 0,05 mg/ml polvere per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone contiene trametinib dimetilsulfossido equivalente a 4,7 mg di trametinib.

Ogni ml di soluzione ricostituita contiene 0,05 mg di trametinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni ml di soluzione ricostituita contiene 100 mg di betadex solfobutil sodico, 0,8 mg di metilidrossi benzoato e 1,98 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

Polvere bianca o quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Glioma a basso grado

Spexotras in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici di età uguale o superiore ad 1 anno affetti da glioma a basso grado (LGG) con una mutazione BRAF V600E che necessitano di una terapia sistemica.

Glioma ad alto grado

Spexotras in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici di età uguale o superiore ad 1 anno affetti da glioma ad alto grado (HGG) con una mutazione BRAF V600E che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento radioterapico e/o chemioterapico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Spexotras deve essere iniziato e supervisionato da un medico qualificato esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Prima di iniziare la terapia con Spexotras, si deve accertare la presenza nel paziente della mutazione BRAF V600E valutandola con un dispositivo medico diagnostico in vitro con marchio CE (IVD) con la corrispondente destinazione d'uso. Se il dispositivo medico con marchio CE non è disponibile, la conferma della mutazione BRAF V600E deve essere valutata utilizzando un test validato alternativo.

Spexotras è usato in associazione con dabrafenib compresse dispersibili. Vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per la posologia di dabrafenib compresse dispersibili.

Posologia

La dose raccomandata di una dose giornaliera di Spexotras è determinata in base al peso corporeo (Tabella 1).

Tabella 1 Regime di dosaggio in base al peso corporeo

Peso corporeo*	Dose raccomandata	
	Volume di soluzione orale (ml) una volta al giorno	Corrispondente a mg di trametinib
8 kg	6 ml	0,30 mg
Da 9 a 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
Da 12 a 13 kg	9 ml	0,45 mg
Da 14 a 17 kg	11 ml	0,55 mg
Da 18 a 21 kg	14 ml	0,70 mg
Da 22 a 25 kg	17 ml	0,85 mg
Da 26 a 29 kg	18 ml	0,90 mg
Da 30 a 33 kg	20 ml	1 mg
Da 34 to 37 kg	23 ml	1,15 mg
Da 38 a 41 kg	25 ml	1,25 mg
Da 42 a 45 kg	28 ml	1,40 mg
Da 46 a 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥51 kg	40 ml	2 mg

*Arrotondare il peso corporeo al kg più vicino, se necessario.

La dose raccomandata per i pazienti con un peso corporeo inferiore a 8 kg non è stata stabilita.

Si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib compresse dispersibili, "Posologia" e "Modo di somministrazione", per le istruzioni sul dosaggio di dabrafenib quando usato in associazione con Spexotras.

Durata del trattamento

Il trattamento con Spexotras deve essere continuato fino alla progressione della malattia o fino allo sviluppo di una tossicità inaccettabile. Ci sono dati limitati in pazienti di età superiore ai 18 anni affetti da glioma, pertanto il proseguimento del trattamento fino all'età adulta deve basarsi sui benefici e sui rischi per il singolo paziente valutati dal medico.

Dosi dimenticate o in ritardo

Se si dimentica una dose di Spexotras, questa deve essere assunta solo se mancano più di 12 ore alla successiva dose prevista. Se si verifica vomito dopo l'assunzione di Spexotras, non deve essere somministrata una dose aggiuntiva e la dose successiva deve essere assunta al successivo orario previsto.

Modifiche della dose

La gestione delle reazioni avverse può richiedere una riduzione della dose, l'interruzione del trattamento o la sospensione del trattamento (vedere Tabelle 2 e 3).

Se si manifesta tossicità correlata alla terapia, entrambi i trattamenti con trametinib e dabrafenib devono essere contemporaneamente ridotti nella dose, interrotti o sospesi. Le eccezioni in cui sono necessarie modifiche per uno solo dei due trattamenti vengono di seguito dettagliate in caso di uveite, neoplasie non cutanee positive per mutazioni di RAS (principalmente correlate al dabrafenib), riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), occlusione venosa retinica (OVR), distacco dell'epitelio pigmentato retinico (RPED) e malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite (principalmente correlate a trametinib).

Non sono raccomandate modifiche o interruzioni della dose in caso di reazioni avverse come tumori maligni cutanei (vedere il RCP di dabrafenib compresse dispersibili per ulteriori dettagli).

Tabella 2 Schema di modifica della dose in base al grado di qualsiasi reazione avversa (esclusa la piresia)

Grado (CTCAE)*	Modifiche della dose raccomandata di trametinib
Grado 1 o Grado 2 (Tollerabile)	Continuare il trattamento e monitorare come clinicamente indicato.
Grado 2 (Intollerabile) o Grado 3	Interrompere la terapia fino a tossicità di Grado 0-1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia. Fare riferimento alla Tabella 3 per le indicazioni sul livello di dose.
Grado 4	Interrompere la terapia permanentemente, o interrompere la terapia fino al Grado 0-1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia. Fare riferimento alla Tabella 3 per le indicazioni sul livello di dose.
* Intensità delle reazioni avverse cliniche classificata in base ai Comuni Criteri di Terminologia per gli Eventi Avversi (CTCAE)	

La riduzione raccomandata della dose è di circa il 75% della dose raccomandata (primo livello di riduzione di dose) e di circa il 50% della dose raccomandata (secondo livello di riduzione) come mostrato in Tabella 3.

Tabella 3 Livelli di riduzione di dose raccomandati per le reazioni avverse

Peso corporeo	Dose raccomandata	Dose ridotta	
	ml di soluzione (mg di trametinib) una volta al giorno	Dose dopo la prima riduzione (una volta al giorno)	Dose dopo la seconda riduzione (una volta al giorno)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
Da 9 a 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
Da 12 a 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
Da 14 a 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
Da 18 a 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
Da 22 a 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
Da 26 a 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
Da 30 a 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
Da 34 a 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
Da 38 a 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
Da 42 a 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
Da 46 a 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Non è raccomandato un aggiustamento della dose di Spexotras al di sotto del 50% della dose raccomandata.			

Nei casi in cui le reazioni avverse individuali sono gestite in modo efficace, può essere nuovamente preso in considerazione l'aumento della dose seguendo gli stessi intervalli di dose usati nella riduzione. La dose di trametinib non deve superare quella raccomandata indicata in Tabella 1.

Modifiche della dose per specifiche reazioni avverse

Piressia

Se la temperatura di un paziente è $\geq 38^{\circ}\text{C}$, la terapia con trametinib e dabrafenib deve essere interrotta. In caso di recidiva, la terapia può essere interrotta anche al primo sintomo di piressia. Deve essere iniziato un trattamento con antipiretici come ibuprofene o acetaminofene/paracetamolo. Deve essere preso in considerazione l'uso di corticosteroidi orali nei casi in cui gli antipiretici sono insufficienti. I pazienti devono essere valutati per segni e sintomi di infezione e, se necessario, trattati come da pratica clinica locale (vedere paragrafo 4.4). La terapia deve essere ricominciata se il paziente non presenta sintomi da almeno 24 ore o (1) allo stesso livello di dose, o (2) con un livello di dose ridotto se la piressia è ricorrente e/o è stata accompagnata da altri sintomi gravi tra cui disidratazione, ipotensione o insufficienza renale.

Eccezioni alla modifica della dose (quando è stata ridotta la dose solo di una delle due terapie) per specifiche reazioni avverse

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (Left Ventricular Ejection Fraction - LVEF) /disfunzione ventricolare sinistra

Trametinib deve essere interrotto nei pazienti che hanno una diminuzione assoluta, $>10\%$ nella LVEF in confronto al basale e la frazione di eiezione è al di sotto del limite inferiore della norma (LLN) (vedere paragrafo 4.4). Non è richiesta alcuna modifica della dose di dabrafenib quando preso in associazione con trametinib. Se la LVEF recupera, il trattamento con trametinib può essere ripreso, ma la dose deve essere ridotta di un livello di dose con un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

Trametinib deve essere sospeso definitivamente in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra di Grado 3 o 4 o riduzione clinicamente significativa della LVEF che non si risolve entro 4 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Occlusione venosa retinica (Retinal Vein Occlusion - RVO) e Distacco dell'epitelio pigmentato retinico (Retinal Pigment Epithelial Detachment - RPED)

Qualora il paziente riporti nuovi disturbi visivi, quali visione centrale diminuita, visione offuscata, o perdita della vista in qualsiasi momento mentre è in terapia con trametinib e dabrafenib, si raccomanda un rapido controllo oftalmologico. Nei pazienti ai quali viene diagnosticata una RVO, il trattamento con trametinib deve essere sospeso definitivamente. Se viene diagnosticato un RPED, seguire lo schema di modifica della dose di trametinib nella seguente Tabella 4 (vedere paragrafo 4.4). Non è richiesta alcuna modifica della dose di dabrafenib quando è assunto in associazione con trametinib in caso di RVO o RPED confermati.

Tabella 4 Modifiche della dose raccomandate di trametinib per RPED

Grado 1 RPED	Continuare il trattamento con un esame della retina mensile fino alla risoluzione. Se il RPED peggiora, seguire le istruzioni qui di seguito e sospendere trametinib fino a 3 settimane.
Grado 2 o 3 RPED	Sospendere trametinib fino a 3 settimane.
Grado 2 o 3 RPED che migliora al Grado 0-1 entro 3 settimane	Riprendere trametinib ad una dose più bassa (vedere Tabella 3) o sospendere trametinib nei pazienti al livello di dose più basso.
RPED di Grado 2 o 3 che non migliora almeno al Grado 1 entro 3 settimane	Sospendere definitivamente trametinib.

Malattia interstiziale polmonare (Interstitial Lung Disease - ILD)/Polmonite

Trametinib deve essere negato ai pazienti con sospetta ILD o polmonite, compresi i pazienti che si presentano con sintomi e segni polmonari nuovi o che progrediscono, che comprendono tosse, dispnea, ipossia, versamento pleurico, o infiltrati, in attesa di esami clinici. Trametinib deve essere sospeso definitivamente nei pazienti con diagnosi di ILD o polmonite correlate al trattamento. Non è necessaria alcuna modifica della dose di dabrafenib quando dabrafenib è assunto in associazione con trametinib nei casi di ILD o polmonite.

Uveite

Non è necessaria alcuna modifica della dose in caso di uveite finché le terapie locali sono efficaci nel controllare l'infiammazione oculare. Se l'uveite non risponde alla terapia oculare locale, sospendere dabrafenib fino alla risoluzione dell'infiammazione oculare e quindi riprendere il trattamento con dabrafenib ridotto di un livello di dose. Non è richiesta alcuna modifica della dose di trametinib quando assunto in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie non cutanee positive a mutazione RAS

Considerare i benefici e i rischi prima di continuare il trattamento con dabrafenib in pazienti con neoplasia non cutanea che presenta mutazione RAS. Non è richiesta alcuna modifica della dose di trametinib quando assunto in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve. I dati disponibili da uno studio di farmacologia clinica indicano un impatto limitato della compromissione epatica da moderata a grave sull'esposizione a trametinib (vedere paragrafo 5.2). Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Non vi sono dati clinici con trametinib in pazienti con compromissione renale severa; quindi, la necessità potenziale di un aggiustamento della dose non può essere determinata (vedere paragrafo 5.2). Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale severa.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della terapia con trametinib in associazione con dabrafenib nei bambini al di sotto di 1 anno di età non sono state stabilite. Non ci sono dati clinici disponibili. Studi condotti in animali giovani hanno mostrato effetti di trametinib che non erano stati osservati negli animali adulti (vedere paragrafo 5.3). I dati sulla sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici sono attualmente limitati.

Modo di somministrazione

Spexotras è per uso orale.

Spexotras polvere deve essere ricostituito in soluzione orale da un farmacista prima di essere dispensato. Si raccomanda che un operatore sanitario illustri come somministrare la dose giornaliera della soluzione orale prescritta al paziente o al caregiver prima della somministrazione della prima dose.

Spexotras deve essere assunto senza cibo, almeno un'ora prima o due ore dopo un pasto (vedere paragrafo 5.2). L'allattamento al seno e/o l'assunzione di latte artificiale possono essere permessi su richiesta se un paziente non è in grado di tollerare condizioni di digiuno.

Si raccomanda di assumere la dose di Spexotras alla stessa ora ogni giorno, utilizzando la siringa orale riutilizzabile fornita. La dose giornaliera di Spexotras deve essere presa alla stessa ora ogni giorno o insieme alla dose del mattino o della sera di dabrafenib.

Se il paziente non è in grado di deglutire ed ha un sondino nasogastrico in situ, la soluzione orale di Spexotras può essere somministrata attraverso il sondino.

Le istruzioni per la preparazione sono fornite al paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Spexotras è solo per l'uso in associazione con dabrafenib compresse dispersibili in quanto ci sono dati limitati di efficacia per trametinib in monoterapia e per dabrafenib in monoterapia nel glioma positivo alla mutazione BRAF V600. Il RCP delle compresse dispersibili di dabrafenib deve essere consultato prima di iniziare il trattamento. Per ulteriori informazioni sulle avvertenze e le precauzioni associate al trattamento con dabrafenib, si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib compresse dispersibili.

Test per la presenza della mutazione BRAF V600E

L'efficacia e la sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib non sono state stabilite nei pazienti con glioma con test negativo per la presenza della mutazione BRAF V600E.

Nuove neoplasie

Nuove neoplasie, cutanee e non cutanee, possono verificarsi quando trametinib è utilizzato in associazione con dabrafenib.

Neoplasie cutanee

Tumori maligni cutanei come carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC), incluso il cheratoacantoma e nuovo melanoma primario sono stati osservati in pazienti adulti in trattamento con trametinib in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di effettuare un esame della cute prima dell'inizio della terapia con trametinib e mensilmente durante il trattamento e per più di sei mesi dopo il trattamento. Il monitoraggio deve continuare per 6 mesi dopo l'interruzione di trametinib o fino all'inizio di un'altra terapia anti-neoplastica.

Le lesioni cutanee sospette devono essere trattate con l'escissione dermatologica e non richiedono modifiche del trattamento. I pazienti devono essere istruiti ad informare immediatamente il medico se sviluppano nuove lesioni cutanee.

Tumori maligni non cutanei

Sulla base del suo meccanismo d'azione, dabrafenib può aumentare il rischio di tumori non cutanee quando sono presenti mutazioni di RAS. Si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib compresse dispersibili (paragrafo 4.4). Non è richiesta alcuna modifica della dose di trametinib se assunto in associazione con dabrafenib per tumori positivi a mutazione RAS.

Emorragia

Eventi emorragici sono stati riportati in pazienti adulti e pediatrici che assumevano trametinib in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). Eventi emorragici maggiori ed emorragie fatali si sono verificati in pazienti adulti che assumevano trametinib in associazione con dabrafenib. Il potenziale di questi eventi nei pazienti con conta piastrinica bassa ($<75\ 000/\text{mm}^3$) non è stato stabilito poiché tali pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici. Il rischio di emorragia può essere aumentato con l'uso concomitante di terapia antiaggregante o anticoagulante. In caso di emorragia, i pazienti devono essere trattati come da pratica clinica.

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF)/Disfunzione ventricolare sinistra

È stata riportata una riduzione della LVEF sia nei pazienti adulti che in quelli pediatrici trattati con trametinib in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici in pazienti pediatrici, il tempo mediano all'insorgenza della prima manifestazione di diminuzione di LVEF è stato intorno ad un mese. Negli studi clinici in pazienti adulti, il tempo mediano all'insorgenza della prima manifestazione di disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca e della riduzione della LVEF era compreso tra 2 e 5 mesi.

Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con funzione ventricolare sinistra compromessa. I pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca di Classe II, III o IV, secondo la New York Heart Association, sindrome coronarica acuta negli ultimi 6 mesi, aritmie incontrollate clinicamente significative, e ipertensione non controllata, sono stati esclusi dagli studi clinici. La sicurezza d'impiego in tale popolazione non è pertanto nota. La LVEF deve essere valutata in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con trametinib, un mese dopo l'inizio della terapia e successivamente ad intervalli di circa 3 mesi durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2 sulla modifica della dose).

Nei pazienti in trattamento con trametinib in associazione con dabrafenib, vi sono state segnalazioni occasionali di disfunzione ventricolare severa acuta causata da miocardite. È stato osservato un recupero completo con l'interruzione del trattamento. I medici devono fare attenzione alla possibilità che si verifichi miocardite nei pazienti che manifestano segni o sintomi cardiaci nuovi o in peggioramento.

Piressia

Negli studi clinici negli adulti e nei bambini trattati con trametinib è stata osservata febbre (vedere paragrafo 4.8). L'incidenza e la gravità della piressia sono aumentate con la terapia in associazione (vedere paragrafo 4.4 del RCP di dabrafenib compresse dispersibili). Nei pazienti a cui viene somministrato trametinib in associazione con dabrafenib, la piressia può essere accompagnata da brividi severi, disidratazione e ipotensione che in alcuni casi possono portare a insufficienza renale acuta. Nei pazienti pediatrici che avevano assunto trametinib in associazione con dabrafenib, il tempo mediano alla prima comparsa di piressia è stato di 1,3 mesi.

La terapia con trametinib e dabrafenib deve essere interrotta se la temperatura del paziente è $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (vedere paragrafo 5.1). In caso di recidiva, la terapia può essere interrotta anche al primo sintomo di piressia. Deve essere iniziato un trattamento con antipiretici come ibuprofene o acetaminofene/paracetamolo. Deve essere preso in considerazione l'uso di corticosteroidi orali nei casi in cui gli antipiretici sono insufficienti. I pazienti devono essere valutati per segni e sintomi di infezione. La terapia può essere ripresa una volta che la febbre si è risolta. Se la febbre è associata con altri segni o sintomi severi, la terapia deve essere ripresa come clinicamente appropriato con una dose ridotta una volta che la febbre si è risolta (vedere paragrafo 4.2).

Variazioni della pressione arteriosa

Negli studi clinici in pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib sono state riportate sia ipertensione che ipotensione (vedere paragrafo 4.8). La pressione arteriosa deve essere misurata al basale e monitorata durante il trattamento, se necessario con controllo dell'ipertensione arteriosa con terapia standard.

Malattia interstiziale polmonare (ILD)/Polmonite

In uno studio di Fase III in pazienti adulti, il 2,4% (5/211) dei pazienti trattati con trametinib in monoterapia ha sviluppato ILD o polmonite; tutti i cinque pazienti hanno richiesto ospedalizzazione. Il tempo mediano della prima comparsa di ILD o di polmonite è stato di 160 giorni (range: da 60 a 172 giorni). In due studi in pazienti adulti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib, l'1% dei pazienti ha sviluppato polmonite o ILD (vedere paragrafo 4.8).

Trametinib deve essere sospeso nei pazienti con sospetta ILD o polmonite, compresi i pazienti che si presentano con sintomi e segni polmonari nuovi o che progrediscono, che comprendono tosse, dispnea, ipossia, versamento pleurico, o infiltrati, in attesa di esami clinici. Trametinib deve essere sospeso definitivamente nei pazienti con diagnosi di ILD o polmonite correlate al trattamento (vedere paragrafo 4.2). La terapia con dabrafenib può essere continuata alla stessa dose.

Compromissione della vista

Con trametinib possono verificarsi disturbi associati ad alterazioni della vista, inclusi RPED e RVO, in alcuni casi con un tempo di insorgenza di diversi mesi. Sintomi quali visione offuscata, riduzione dell'acuità visiva ed altri fenomeni visivi sono stati riportati negli studi clinici negli adulti con trametinib. Negli studi clinici, sono state inoltre riportate uveiti ed iridociclititi in pazienti adulti e pediatrici trattati con trametinib in associazione con dabrafenib.

Trametinib non è raccomandato nei pazienti con anamnesi di RVO. La sicurezza di trametinib non è stata stabilita in pazienti con fattori di predisposizione per RVO inclusi glaucoma non controllato o ipertensione oculare, ipertensione non controllata, diabete mellito non controllato, o anamnesi di sindrome da ipercoagulabilità o ipercoagulabilità.

Se il paziente riporta nuovi disturbi della vista come diminuzione della visione centrale, visione offuscata o perdita della vista in qualsiasi momento durante la terapia con trametinib, si raccomanda un'immediata valutazione oculistica. Se viene diagnosticato un RPED, deve essere seguito lo schema di modifica della dose nella Tabella 4 (vedere paragrafo 4.2); se viene diagnosticata uveite, si prega fare riferimento al RCP di dabrafenib compresse dispersibili (paragrafo 4.4). Nei pazienti ai quali viene diagnosticata una RVO, il trattamento con trametinib deve essere definitivamente interrotto.

Non è necessaria alcuna modifica della dose di dabrafenib quando dabrafenib è assunto in associazione con trametinib a seguito di diagnosi di RVO o RPED. Non è necessaria alcuna modifica della dose di trametinib quando assunto in associazione con dabrafenib a seguito della diagnosi di uveite.

Eruzione cutanea

Negli studi clinici con trametinib in associazione con dabrafenib è stata osservata eruzione cutanea in circa il 47% dei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di questi casi era di grado 1 o 2 e non ha richiesto nessuna interruzione o riduzione della dose.

Reazioni avverse cutanee severe

Nel corso della terapia di associazione di trametinib/dabrafenib, in pazienti adulti sono stati segnalati casi di reazioni avverse cutanee severe (SCAR), inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la reazione da farmaco, con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono mettere a rischio la vita o essere anche fatali. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e devono essere strettamente monitorati per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di SCAR, la somministrazione di dabrafenib e trametinib deve essere interrotta.

Rabdomiolisi

Rabdomiolisi è stata riportata in pazienti adulti trattati con trametinib. In alcuni casi i pazienti sono stati in grado di continuare trametinib. Nei casi più gravi, si è resa necessaria l'ospedalizzazione, l'interruzione o la sospensione definitiva della terapia. Segni o sintomi di rabdomiolisi devono ricevere una valutazione clinica appropriata ed un trattamento come indicato.

Pancreatite

Negli studi clinici in pazienti adulti e pediatrici trattati con trametinib in associazione con dabrafenib è stata riportata pancreatite (vedere paragrafo 4.8). In caso di dolore addominale inspiegabile, questo deve essere immediatamente valutato, includendo la misurazione di amilasi e lipasi sieriche. I pazienti devono essere attentamente monitorati quando iniziano nuovamente il trattamento dopo un episodio di pancreatite.

Insufficienza renale

È stata identificata insufficienza renale in $\leq 1\%$ dei pazienti adulti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib. I casi osservati nei pazienti adulti sono stati generalmente associati con ipertensione e disidratazione ed hanno risposto bene all'interruzione della dose ed a misure di supporto generali. Nei pazienti adulti è stata riportata anche nefrite granulomatosa. I livelli sierici di creatinina nei pazienti devono essere monitorati regolarmente durante il trattamento. Se la creatinina aumenta, può essere necessario interrompere il trattamento come clinicamente indicato. Trametinib non è stato studiato nei pazienti con insufficienza renale (definita come creatinina $> 1,5 \times \text{ULN}$) pertanto si raccomanda cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Eventi epatici

Reazioni avverse epatiche sono state riportate negli studi clinici in pazienti adulti e pediatrici trattati con trametinib in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la funzionalità epatica dei pazienti ogni quattro settimane per 6 mesi dopo l'inizio del trattamento. Il controllo epatico può essere continuato in seguito se clinicamente richiesto.

Compromissione epatica

Poiché il metabolismo e la secrezione biliare sono le vie principali di eliminazione di trametinib, la somministrazione di trametinib deve essere considerata con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Trombosi venosa profonda/embolia polmonare

Possono verificarsi embolia polmonare o trombosi venosa profonda. Se i pazienti sviluppano sintomi correlabili ad embolia polmonare o trombosi venosa profonda come respiro affannoso, dolore toracico, o gonfiore di braccia o gambe, devono immediatamente cercare assistenza medica. Interrompere permanentemente il trattamento in caso di embolia polmonare che mette in pericolo di vita.

Patologie gastrointestinali

In pazienti pediatrici trattati con trametinib in associazione con dabrafenib sono state riportate colite ed enterocolite (vedere paragrafo 4.8). In pazienti adulti sono stati riportate colite e perforazione gastrointestinale anche con esiti fatali. Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio per perforazione gastrointestinale, inclusa storia di diverticolite, metastasi al tratto gastrointestinale e l'uso concomitante di medicinali con un rischio riconosciuto di perforazione gastrointestinale.

Sarcoidosi

In pazienti adulti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib, sono stati osservati casi di sarcoidosi che ha colpito soprattutto la pelle, i polmoni, gli occhi e i linfonodi. Nella maggior parte dei casi, il trattamento con trametinib e dabrafenib è stato mantenuto. In caso di diagnosi di sarcoidosi, deve essere considerato un trattamento specifico.

Donne in età fertile/Fertilità nei maschi

Prima di iniziare il trattamento nelle donne in età fertile, devono essere forniti consigli appropriati sui metodi contraccettivi efficaci. Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante la terapia e per 16 settimane dopo l'ultima dose di Spexotras. I pazienti maschi che assumono trametinib in associazione con dabrafenib devono essere informati del potenziale rischio di ridotta spermatogenesi, che può essere irreversibile (vedere paragrafo 4.6).

Linfoistiocitosi emofagocitica

Nell'esperienza post-marketing, è stata osservata linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) in pazienti adulti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib. Si deve usare cautela quando trametinib è somministrato in associazione con dabrafenib. In caso di conferma di HLH, deve essere interrotta la somministrazione di trametinib e dabrafenib e deve essere avviato il trattamento per la HLH.

Eccipienti

Betadex sulfobutil sodico

Spexotras soluzione orale contiene la ciclodestrina betadex sulfobutil sodico (100 mg/ml). Le ciclodestrine (CD) sono eccipienti che possono influenzare le proprietà del principio attivo e di altri medicinali. Negli studi preclinici condotti su animali a cui sono state somministrate CD per via endovenosa, sono stati osservati casi di tossicità renale e ototossicità. Gli aspetti di sicurezza delle CD sono stati considerati durante lo sviluppo e la valutazione di sicurezza del medicinale. I dati di sicurezza sugli effetti delle CD nei bambini di età inferiore ai 2 anni sono limitati.

Metilidrossi benzoato

Questo medicinale contiene metilidrossi benzoato, che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Sodio

Questo medicinale contiene 1,98 mg di sodio per ml di Spexotras soluzione orale, equivalente al 4% dell'assunzione dietetica massima raccomandata dal WHO di 2 g di sodio per un adulto alla dose massima giornaliera di trametinib di 2 mg (40 ml).

Potassio

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose massima giornaliera, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Effetti di altri medicinali su trametinib

Poiché trametinib viene metabolizzato principalmente attraverso la deacetilazione mediata dagli enzimi idrolitici (ad es. carbossilesterasi), è improbabile che la sua farmacocinetica sia influenzata da altri agenti attraverso interazioni metaboliche (vedere paragrafo 5.2). Interazioni farmacologiche attraverso questi enzimi idrolitici non possono essere escluse e possono influenzare l'esposizione a trametinib.

Trametinib è un substrato *in vitro* del trasportatore di efflusso P-gp. Poiché non si può escludere che una forte inibizione del P-gp epatico possa determinare un aumento dei livelli di trametinib, si consiglia cautela nella somministrazione di trametinib con medicinali che sono forti inibitori del P-gp (ad es. verapamil, ciclosporina, ritonavir, chinidina, itraconazolo).

Effetti di trametinib su altri medicinali

Sulla base dei dati *in vitro* ed *in vivo*, è improbabile che trametinib influenzi la farmacocinetica di altri medicinali attraverso l'interazione con gli enzimi CYP o trasportatori (vedere paragrafo 5.2).

Trametinib può determinare l'inibizione transitoria dei substrati di BCRP (ad esempio pitavastatina) nell'intestino, che può essere minimizzata con una dose sfalsata (2 ore di distanza) di questi agenti e trametinib.

Sulla base dei dati clinici, non è prevista alcuna perdita di efficacia dei contraccettivi ormonali quando somministrati insieme a trametinib in monoterapia (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, l'uso con dabrafenib può rendere meno efficaci i contraccettivi ormonali.

Effetto dell'eccipiente sulfobutyl betadex sodico su altri medicinali orali con bassa biodisponibilità e ristretto indice terapeutico

La soluzione orale di trametinib contiene 100 mg/ml di sulfobutil betadex sodico che può potenzialmente influenzare la solubilità e la biodisponibilità di altri medicinali orali. Si deve prestare attenzione quando la soluzione orale di trametinib viene somministrata con medicinali orali che hanno una bassa biodisponibilità e un indice terapeutico ristretto (ad es. imipramina, desipramina).

Fare riferimento anche alla guida per le interazioni tra medicinali per dabrafenib che si trova nei paragrafi 4.4 e 4.5 del RCP di dabrafenib compresse dispersibili.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia con trametinib e per 16 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

L'uso con dabrafenib può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali orali o sistemici e si deve utilizzare un metodo contraccettivo alternativo efficace, come un metodo barriera, durante la terapia trametinib/dabrafenib in associazione. Fare riferimento al RCP di dabrafenib compresse dispersibili per ulteriori informazioni.

Gravidanza

Non vi sono dati sull'utilizzo di trametinib in donne in gravidanza. Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Trametinib non deve essere somministrato a donne in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il possibile rischio per il feto. Se trametinib è usato durante la gravidanza, o se la paziente inizia una gravidanza mentre sta assumendo trametinib, la paziente deve essere informata del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se trametinib sia escreto nel latte materno. Non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno. Trametinib non deve essere somministrato a madri che allattano al seno. Si deve prendere la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere trametinib, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non ci sono dati nell'essere umano su trametinib. Negli animali non è stato condotto alcuno studio sulla fertilità, ma sono stati osservati effetti negli organi riproduttivi femminili (vedere paragrafo 5.3). Trametinib può compromettere la fertilità negli esseri umani.

Per gli uomini che assumono trametinib in associazione con dabrafenib

Sono stati osservati effetti sulla spermatogenesi negli animali ai quali è stato somministrato dabrafenib. I pazienti maschi che assumono trametinib in associazione con dabrafenib devono essere informati del potenziale rischio di alterazione della spermatogenesi, che può essere irreversibile. Per ulteriori informazioni si prega di consultare il RCP di dabrafenib compresse dispersibili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Trametinib altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse a trametinib devono essere tenuti presenti quando si considera l'abilità del paziente a svolgere attività che richiedono capacità motorie, cognitive o di giudizio. I pazienti devono essere informati della possibilità che affaticamento, capogiri o problemi agli occhi influenzino queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici su pazienti pediatrici trattati con trametinib in associazione con dabrafenib, le più comuni reazioni avverse (osservate con frequenza $\geq 20\%$) sono state: piressia (65%), eruzione cutanea (47%), cefalea (40%), vomito (38%), stanchezza (35%), cute secca (34%), diarrea (31%), emorragia (30%), nausea (26%), dermatite acneiforme (26%), neutropenia (25%), dolore addominale (23%) e tosse (22%). Le più frequenti reazioni avverse gravi (Grado 3/4) sono state: neutropenia (15%), piressia (9%), transaminasi aumentate (6%) e peso aumentato (5%). I dati a lungo termine sulla crescita e sulla maturazione scheletrica nei pazienti pediatrici sono attualmente limitati (vedere paragrafo 5.3).

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici è in gran parte coerente con il profilo di sicurezza precedentemente stabilito nei pazienti adulti. Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state finora riportate solamente in pazienti adulti trattati con trametinib compresse e dabrafenib capsule: carcinoma cutaneo a cellule squamose, cheratosi seborroica, linfedema, bocca secca, cheratosi attinica, fotosensibilità, insufficienza renale (comune), melanoma, acrochordon, sarcoidosi, corioretinopatia, polmonite, insufficienza renale acuta, nefrite, insufficienza cardiaca, disfunzione del ventricolo sinistro, malattia polmonare interstiziale, rhabdomiolisi (non comune), perforazione gastrointestinale, linfoistiocitosi emofagocitica (raro), miocardite, sindrome di Stevens-Johnson, reazione avversa al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (frequenza non nota).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib è stata valutata in un insieme di dati di sicurezza raccolti in 171 pazienti pediatrici nel corso di due studi in pazienti con tumori solidi avanzati positivi alla mutazione BRAF V600. All'arruolamento, quattro pazienti (2,3%) avevano <2 anni di età, 39 pazienti (22,8%) avevano da 2 a <6 anni di età, 54 pazienti (31,6%) avevano da 6 a <12 anni di età e 74 pazienti (43,3%) avevano da 12 a <18 anni di età. La durata media del trattamento è stata di 80 settimane.

Le reazioni avverse nella popolazione pediatrica integrata per la sicurezza (Tabella 5) sono riportate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA ed elencate per frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5 Reazioni avverse riportate nella popolazione pediatrica integrata per la sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib (n=171)

Infezioni e infestazioni	
Molto comune	Paronichia
Comune	Infezione delle vie urinarie, cellulite, nasofaringite * ¹
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune	Papilloma della cute
Patologie del Sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Neutropenia* ² , anemia, leucopenia*
Comune	Trombocitopenia*
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Disidratazione, appetito ridotto
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea, capogiro* ³
Patologie dell'occhio	
Comune	Visione offuscata, compromissione della visione, uveite * ⁴
Non comune	Distacco retinico, edema periorbitale
Patologie cardiache	
Comune	Frazione di eiezione ridotta, bradicardia *
Patologie vascolari	
Molto comune	Emorragia* ⁵
Comune	Ipertensione arteriosa, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Tosse*
Comune	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale*, stipsi, diarrea, nausea, vomito
Comune	Pancreatite, stomatite
Non comune	Colite*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Dermatite acneiforme* ⁶ , cute secca* ⁷ , prurito, eruzione cutanea* ⁸ , eritema
Comune	Dermatite esfoliativa generalizzata * ⁹ , alopecia, eritrodisestesia palmo-plantare, follicolite, lesione cutanea, pannicolite, ipercheratosi
Non comune	Screpolature della pelle, sudorazioni notturne, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Artralgia, dolore a un arto
Comune	Mialgia*, spasmi muscolari* ¹⁰
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia*, stanchezza* ¹¹ , peso aumentato
Comune	Infiammazione della mucosa, edema della faccia*, brividi, edema periferico, malattia simil-influenzale

Esami diagnostici	
Molto comune	Transaminasi aumentate* ¹²
Comune	Iponatremia, ipofosfatemia, iperglicemia, fosfatasi alcalina ematica aumentata, gamma glutamiltransferasi aumentata, creatinfosfochinasi ematica aumentata
*Denota un termine raggruppato di due o più termini MedDRA preferiti che sono stati considerati clinicamente simili.	
1	nasofaringite include faringite
2	neutropenia include conta dei neutrofili diminuita e neutropenia febbrile
3	capogiro include vertigine
4	uveite include iridociclite
5	emorragia include epistassi, ematuria, contusione, ematoma, rapporto internazionale normalizzato aumentato, emorragia anale, emorragia in sede di catetere, emorragia cerebrale, ecchimosi, ematoma extradurale, emorragia gastrointestinale, ematochezia, petecchie, emorragia post-procedurale, emorragia rettale, conta eritrocitaria diminuita, emorragia del tratto gastrointestinale superiore ed emorragia uterina
6	dermatite acneiforme include acne e acne pustolosa
7	cute secca include xerosi and xerodermia
8	eruzione cutanea include eruzione cutanea maculo-papulare, esantema pustoloso, esantema eritematoso, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea maculare
9	dermatite esfoliativa generalizzata include esfoliazione cutanea e dermatite esfoliativa
10	spasmi muscolari includono rigidità muscoloscheletrica
11	stanchezza include malessere e astenia
12	transaminasi aumentate include aspartato aminotranferasi (AST) aumentata e alanina aminotransferasi (ALT) aumentata

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Peso aumentato

Peso aumentato è stato riportato solamente nella popolazione pediatrica. È stato riportato come reazione avversa nel 16% dei pazienti pediatrici inclusi casi di Grado 3 nel 4,7% di pazienti, con una frequenza di interruzione del trattamento nello 0,6% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza della prima manifestazione di peso aumentato riportato nei pazienti pediatrici che avevano assunto trametinib in associazione con dabrafenib è stato di 3,1 mesi. Nel 29,8% dei pazienti è stato osservato un aumento di peso dal basale di ≥ 2 BMI (indice di massa corporea) per categoria percentile di età.

Emorragia

Eventi emorragici sono stati osservati nel 30% dei pazienti pediatrici, con eventi di Grado 3 nell'1,2% dei pazienti. Il più frequente evento emorragico (epistassi) è stato riportato nel 18% dei pazienti pediatrici. Il tempo mediano all'insorgenza della prima manifestazione di eventi emorragici nei pazienti pediatrici è stato di 2,4 mesi. Eventi emorragici, inclusi eventi emorragici maggiori ed emorragie fatali, si sono verificati in pazienti adulti che assumevano trametinib in associazione con dabrafenib.

Il rischio di emorragia può essere aumentato con l'uso concomitante di una terapia antiaggregante o anticoagulante. Se si verifica un'emorragia, i pazienti devono essere trattati come da indicazione clinica (vedere paragrafo 4.4).

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF)/ disfunzione ventricolare sinistra

Una diminuzione del LVEF è stata riportata nel 5,3% dei pazienti pediatrici, con eventi di Grado 3 verificatisi in <1% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza della prima manifestazione di diminuzione della LVEF è stato di circa un mese. Negli studi clinici in pazienti adulti, il tempo mediano della prima occorrenza di disfunzione del ventricolo sinistro, insufficienza cardiaca e della riduzione del LVEF era compreso tra 2 e 5 mesi.

I pazienti con LVEF inferiore al limite più basso dello standard normale non sono stati inclusi negli studi clinici con trametinib. Trametinib in associazione con dabrafenib deve essere usato con cautela nei pazienti con condizioni che possono compromettere la funzione del ventricolo sinistro (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Piressia

Negli studi clinici con trametinib in monoterapia ed in associazione con dabrafenib è stata riportata piressia; tuttavia, l'incidenza e la severità della piressia sono aumentate con la terapia di associazione (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata piressia nel 65% dei pazienti pediatrici, con eventi di Grado 3 nell'8,8% dei pazienti. Si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib compresse dispersibili.

Eventi epatici

Sono state riportate reazioni avverse epatiche in studi clinici su pazienti adulti e pediatrici trattati con trametinib in associazione con dabrafenib. Nella popolazione pediatrica valutata per la sicurezza, gli aumenti di ALT e AST sono stati molto comuni, rispettivamente riportati nel 12,3% e nel 15,2% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse epatiche di aumento di ALT e AST sono state gli eventi più comuni nei pazienti adulti, la maggior parte di questi eventi erano di Grado 1 o 2. Per trametinib in monoterapia, oltre il 90% di questi eventi epatici si sono verificati entro i primi 6 mesi di trattamento. Eventi epatici sono stati rilevati in studi clinici con il monitoraggio ogni quattro settimane. Si raccomanda che nei pazienti in trattamento con trametinib la funzionalità epatica venga monitorata ogni quattro settimane per 6 mesi. Il monitoraggio epatico può essere continuato successivamente come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Cambiamenti della pressione arteriosa

È stata riportata ipertensione arteriosa nel 2,3% dei pazienti pediatrici, con eventi di Grado 3 verificatisi nel 1,2% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza della prima manifestazione di ipertensione arteriosa nei pazienti pediatrici è stato di 5,4 mesi.

È stata riportata ipotensione nel 3,5% dei pazienti pediatrici, con eventi di Grado ≥ 3 verificatisi nel 2,3% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza della prima manifestazione di ipotensione nei pazienti pediatrici è stato di 1,5 mesi.

La pressione del sangue deve essere misurata al basale e monitorata durante il trattamento, con controllo dell'ipertensione mediante terapia standard come appropriato (vedere paragrafo 4.4).

Malattia polmonare interstiziale (ILD)/Polmonite

I pazienti trattati con trametinib possono sviluppare ILD o polmonite. Trametinib deve essere sospeso nei pazienti con sospetta ILD o polmonite, inclusi i pazienti che si presentano con sintomi e segni polmonari nuovi o che progrediscono, che comprendono tosse, dispnea, ipossia, versamento pleurico o infiltrati, in attesa di esami clinici. Per i pazienti ai quali è stata diagnosticata ILD o polmonite, correlate al trattamento, trametinib deve essere sospeso definitivamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione della vista

Nei pazienti pediatrici trattati con trametinib in associazione con dabrafenib, sono state riportate reazioni oftalmiche incluse uveite 1,8% e iridociclite 1,2%. Si è verificata uveite di Grado 3 in <1% dei pazienti pediatrici. Si è verificato un distacco dell'epitelio retinico pigmentato (RPED) in <1% dei pazienti pediatrici. Disturbi associati ad alterazioni della vista inclusi RPED e RVO, sono stati osservati anche con trametinib in pazienti adulti. Sintomi quali visione offuscata, riduzione dell'acuità visiva ed altri disturbi della vista sono stati riportati negli adulti negli studi clinici con trametinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Eruzione cutanea

Eruzione cutanea è stata osservata in circa il 47% dei pazienti pediatrici negli studi con trametinib e dabrafenib in associazione nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza. La maggior parte di questi casi è stato di Grado 1 o 2 e non ha richiesto alcuna interruzione o riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Rabdomiolisi

Rabdomiolisi è stata riportata nei pazienti adulti che assumono trametinib. Segni o sintomi di rabdomiolisi devono ricevere un'appropriata valutazione clinica e un trattamento come indicato (vedere paragrafo 4.4).

Pancreatite

È stata riportata pancreatite nell'1,2% dei pazienti pediatrici, con gravità di Grado 3 in <1% dei pazienti. Un dolore addominale inspiegabile deve essere immediatamente valutato, includendo la misurazione di amilasi e lipasi sieriche. I pazienti devono essere attentamente monitorati quando iniziano nuovamente il trattamento dopo un episodio di pancreatite (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

È stata riportata insufficienza renale con trametinib in associazione con dabrafenib. Insufficienza renale, dovuta ad azotemia pre-renale associata a ipertensione o a nefrite granulomatosa, si è verificata con frequenza non comune nei pazienti adulti; tuttavia trametinib non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale (definita con valori di creatinina >1,5 volte l'ULN), pertanto deve essere usata cautela in questa condizione (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono stati riportati sintomi di sovradosaggio acuto in pazienti pediatrici che hanno ricevuto trametinib in associazione con dabrafenib. Un sovradosaggio persistente di trametinib può causare un aumento dell'eruzione cutanea, una riduzione della LVEF o anomalie della retina. Non vi è uno specifico trattamento per il sovradosaggio. Se si verifica sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con una terapia di supporto con un appropriato monitoraggio secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitore delle protein-chinasi, inibitori della proteina chinasi mitogeno attivata (MEK), codice ATC: L01EE01

Meccanismo d'azione

Trametinib è un inibitore allosterico, reversibile, altamente selettivo dell'attivazione e dell'attività della chinasi 1 regolata dal segnale extracellulare attivata da mitogeno (MEK1) e di MEK2. Le proteine MEK sono componenti della via delle chinasi regolata dal segnale extracellulare (ERK). Nei tumori umani, questa via è spesso attivata da forme mutate di BRAF che attivano MEK. Trametinib inibisce l'attivazione di MEK tramite la proteina BRAF e inibisce l'attività kinasica di MEK.

Associazione con dabrafenib

Dabrafenib è un inibitore delle RAF chinasi. Mutazioni oncogeniche di BRAF portano all'attivazione costitutiva della via RAS/RAF/MEK/ERK.

Pertanto, trametinib e dabrafenib inibiscono due chinasi in questa via, MEK e RAF, e quindi l'associazione fornisce una doppia inibizione della stessa. L'associazione di trametinib e dabrafenib ha mostrato attività anti-tumorale nelle linee cellulari *in vitro* di tumori positivi alla mutazione BRAF V600 e ritarda la comparsa di resistenza *in vivo* in xenotrapianti di melanomi positivi alla mutazione BRAF V600.

Efficacia e sicurezza clinica

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza clinica della terapia di dabrafenib in associazione con trametinib in pazienti pediatrici di età da 1 a <18 anni con glioma positivo alla mutazione BRAF V600 sono state valutate in uno studio clinico di fase II, multicentrico, in aperto (EudraCT 2015-004015-20). I pazienti con glioma a basso grado (WHO 2016 Gradi 1 e 2) che hanno richiesto una prima terapia sistemica sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 per dabrafenib più trametinib o carboplatino più vincristina, e pazienti con glioma ad alto grado recidivato o refrattario (WHO 2016 Gradi 3 e 4) sono stati arruolati in una coorte dabrafenib più trametinib a braccio singolo.

Lo stato della mutazione BRAF è stato identificato in modo prospettico nel tessuto tumorale tramite un test locale o eseguito presso un laboratorio centralizzato usando il kit bioMérieux THxID-BRAF quando non era disponibile un test a livello locale. In aggiunta sono stati eseguiti retrospettivamente test sui campioni tumorali disponibili da parte del laboratorio centralizzato per confermare la mutazione BRAF V600E.

Le dosi di dabrafenib e trametinib nello studio clinico erano dipendenti da età e peso, con dosi orali di dabrafenib di 2,625 mg/kg due volte al giorno per i pazienti di <12 anni e 2,25 mg/kg due volte al giorno nei pazienti dai 12 anni in su; trametinib è stato somministrato per via orale al dosaggio di 0,032 mg/kg una volta al giorno nei pazienti <6 anni e 0,025 mg/kg una volta al giorno nei pazienti sopra i 6 anni. La dose massima somministrata di dabrafenib è stata 150 mg due volte al giorno e 2 mg una volta al giorno per trametinib. I dosaggi di carboplatino e vincristina sono stati calcolati in base all'età ed alla superficie corporea alle dosi rispettivamente di 175 mg/m² e 1,5 mg/m², con infusione endovenosa settimanale. Il carboplatino e la vincristina sono stati somministrati in una fase di induzione di 10 settimane seguita da otto cicli di mantenimento ogni 6 settimane.

L'endpoint primario di efficacia in entrambe le coorti era il tasso di risposta globale (ORR, somma dei completi confermati/CR e risposte parziali/PR) da parte di una revisione indipendente basata sui criteri RANO (2017) per la coorte LGG, e sui criteri RANO (2010) per la coorte HGG. L'analisi primaria è stata effettuata quando tutti i pazienti in entrambe le coorti avevano completato almeno 32 settimane di terapia.

Glioma pediatrico a basso grado positivo alla mutazione BRAF (WHO Gradi 1 e 2)

Nella coorte glioma a basso grado, 110 pazienti sono stati randomizzati a ricevere dabrafenib più trametinib (n=73) o carboplatino più vincristina (n=37). L'età mediana era 9,5 anni, con 34 pazienti (30,9%) di età dai 12 mesi ai <6 anni, 36 pazienti (32,7%) di età dai 6 ai <12 anni e 40 pazienti (36,4%) di età dai 12 ai <18 anni; il 60% erano femmine. La maggior parte dei pazienti (80%) aveva un glioma di Grado 1 alla diagnosi iniziale. Le patologie più comuni erano astrocitoma pilocitico (30,9%), ganglioglioma (27,3%) e LGG non diversamente specificato (NOS) (18,2%). Siti metastatici erano presenti in 9 pazienti (8,2%). Un precedente intervento chirurgico è stato riportato in 91 pazienti (82,7%), e tra questi pazienti la procedura all'ultimo intervento chirurgico è stata la resezione in 28 pazienti (25,5%). L'uso sistemico di corticosteroidi è stato riportato in 36 pazienti (32,7%).

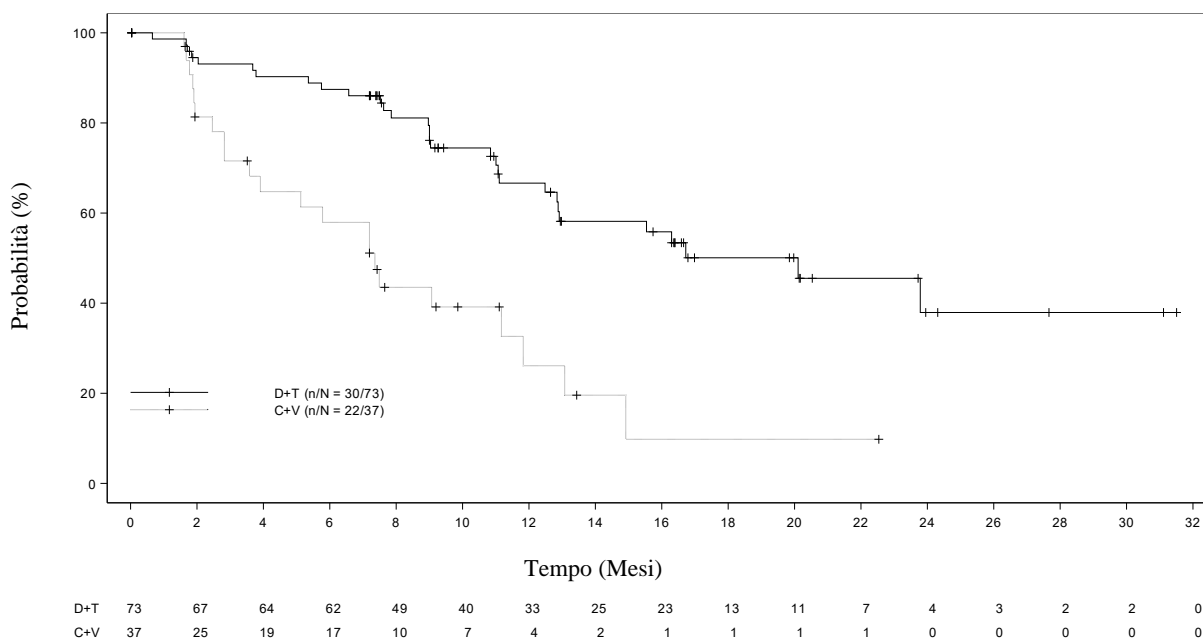
L'ORR nel braccio dabrafenib più trametinib ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al braccio con carboplatino più vincristina. Le ulteriori analisi hanno anche dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla chemioterapia, (Tabella 6).

Al momento dell'analisi primaria, condotta dopo che tutti i pazienti avevano completato almeno 32 settimane di trattamento o lo avevano interrotto precocemente, i dati sulla sopravvivenza globale (OS) erano ancora immaturi (era stata riportata una morte nel braccio carboplatino più vincristina (C+V)).

Tabella 6 Risposta e sopravvivenza libera da progressione nello studio registrativo G2201 (coorte LGG, analisi primaria)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Carboplatino + Vincristina (C+V) N=37
Migliore risposta globale		
Risposta completa (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Risposta parziale (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Malattia stabile (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progressione della malattia (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Non nota, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Tasso di risposta globale		
ORR (CR+PR), 95% CI	46,6% (34,8 – 58,6%)	10,8% (3,0 – 25,4%)
Odds ratio ²	7.19 (2.3 - 22.4), p<0,001	
Differenza di rischio	35,8% (20,6 – 51,0)	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)		
PFS (mesi), (95% CI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Hazard ratio (95% CI), p-value	0,31 (0,17 – 0,55), p<0,001	
NE=non valutabile		
¹ 4 pazienti randomizzati per C+V hanno interrotto prima di ricevere il trattamento.		
² Odds ratio (D+T vs C+V) e 95% CI provengono da una regressione logistica con il trattamento come unica covariata, ad esempio è la probabilità di osservare una risposta nel braccio D+T rispetto alla probabilità di osservare una risposta nel braccio C+V. L'odds ratio >1 favorisce D+T.		

Figura 1 Curve di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza libera da progressione nello studio registrativo G2201 (coorte LGG, analisi primaria)



Glioma pediatrico ad alto grado positivo alla mutazione BRAF (WHO Gradi 3 e 4)

Nella coorte glioma ad alto grado a braccio singolo, 41 pazienti con HGG recidivato o refrattario sono stati arruolati e trattati con dabrafenib più trametinib per una durata mediana di 72,7 settimane. L'età mediana era di 13,0 anni, con 5 pazienti (12,2%) di età dai 12 mesi ai <6 anni, 10 pazienti (24,4%) di età dai 6 ai <12 anni e 26 pazienti (63,4%) di età dai 12 ai <18 anni; il 56% erano femmine. Il grado istologico alla diagnosi iniziale era di Grado 4 in 20 pazienti (48,8%), di Grado 3 in 13 pazienti (31,7%), di Grado 2 in 4 pazienti (9,8%), di Grado 1 in 3 pazienti (7,3%) e non noto in 1 paziente (2,4%). Le patologie più comuni erano glioblastoma multiforme (31,7%), xantoastrocitoma anaplastico pleomorfo (14,6%), HGG NOS (9,8%) e xantoastrocitoma pleomorfo (9,8%). Un precedente intervento chirurgico era stato riportato in 40 pazienti (97,6%), e tra questi pazienti la procedura all'ultimo intervento chirurgico era stata la resezione in 24 pazienti (58,5%). Una precedente chemioterapia antineoplastica era stata riportata in 33 pazienti (80,5%). Una precedente radioterapia era stata riportata in 37 pazienti (90,2%). L'uso sistemico di corticosteroidi durante il trattamento in studio era stato riportato in 21 pazienti (51,2%).

L'ORR in questa coorte è stato del 56,1% (23/41), 95% CI (39,7%, 71,5%): CR in 12 pazienti (29,3%) e PR in 11 pazienti (26,8%). La durata mediana della risposta (DOR) è stata di 22,2 mesi (95% CI: 7,6 – NE), con 15 pazienti (65,2%) con censorizzazione al momento dell'analisi primaria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di trametinib sono state determinate principalmente in pazienti adulti che hanno assunto la formulazione solida (compresse). La farmacocinetica di trametinib dopo dose singola o dosi ripetute adattate al peso corporeo è stata valutata anche in 244 pazienti pediatriche. Le caratteristiche farmacocinetiche (tasso di assorbimento e clearance del medicinale) di trametinib nei pazienti pediatriche erano comparabili con quelle degli adulti. È stato riscontrato che il peso influenza la clearance orale di trametinib mentre l'età no. Nei pazienti pediatriche le esposizioni farmacocinetiche a trametinib alla dose raccomandata adattata al peso rientravano nell'intervallo di quelle osservate negli adulti.

Assorbimento

La soluzione orale di trametinib è stata rapidamente assorbita con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica al picco (T_{max}) di 1 ora dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità orale media assoluta di trametinib compresse era del 72%. In uno studio di biodisponibilità relativa che ha confrontato la formulazione come soluzione orale e la formulazione in compresse dopo la somministrazione di una singola dose a digiuno negli adulti, la somministrazione della formulazione come soluzione orale ha determinato un aumento nell' $AUC_{(0-inf)}$, nell' $AUC_{(0-last)}$ e nella C_{max} rispettivamente del 12%, 10% e 71% rispetto alla formulazione in compresse.

L'esposizione a trametinib è aumentata in modo proporzionale alla dose tra 0,125 mg e 4 mg dopo la somministrazione ripetuta una volta al giorno.

In uno studio pediatrico pilota, la media geometrica della C_{max} allo stato stazionario (%CV) e l' AUC_{tau} erano 22,7 ng/ml (41,1%) e 339 ng*hr/ml (22,2%) nella coorte LGG e 21,3 ng/ml (36,3%) e 307 ng*hr/ml (22,8%) nella coorte HGG.

Trametinib si accumula in seguito a somministrazione giornaliera ripetuta. Un tasso di accumulo medio di 6,0 è stato osservato per la formulazione in compresse ad una dose giornaliera di 2 mg. Lo stato stazionario è stato raggiunto al Giorno 15.

Effetto del cibo

L'impatto del cibo sulla farmacocinetica della soluzione orale ricostituita non è stato studiato. La somministrazione di una singola dose di trametinib (formulazione in compresse) con un pasto ad alto contenuto di grassi e ad alto contenuto calorico ha comportato una riduzione rispettivamente del 70% e del 10% della C_{max} e dell' AUC , rispetto alle condizioni a digiuno.

Distribuzione

Il legame di trametinib alle proteine plasmatiche nell'uomo è del 97,4%. Trametinib ha un volume di distribuzione di circa 1200 litri determinato a seguito di una somministrazione di una microdose di 5 µg per via endovenosa.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che trametinib viene metabolizzato principalmente attraverso la deacetilazione da sola o in associazione con la mono-ossigenazione. Il metabolita deacetilato è stato ulteriormente metabolizzato mediante glucuronidazione. L'ossidazione da CYP3A4 è considerata una via minore del metabolismo. La deacetilazione è mediata dalle carbossilesterasi 1b, 1c e 2, con possibili contributi da parte di ulteriori enzimi idrolitici.

Dopo dosi di trametinib singole e ripetute, trametinib è il principale componente che circola nel sangue come composto originale.

Eliminazione

L'emivita terminale media è di 127 ore (5,3 giorni) dopo somministrazione di una singola dose. L'apparente clearance di trametinib nei pazienti pediatrici (peso corporeo medio: 32,85 kg) era 3,44 L/h (CV del 20%).

Il recupero della dose totale era basso dopo un periodo di raccolta di 10 giorni (<50%) a seguito di somministrazione di una singola dose orale di trametinib radiomarcato come soluzione, a causa della lunga emivita di eliminazione. Il materiale correlato a Trametinib è stato escreto prevalentemente nelle feci (>80 % della radioattività recuperata) ed in quantità minore nelle urine (≤19 %). Meno dello 0,1% della dose escreta veniva recuperata come composto originale nell'urina.

Interazioni con medicinali

Effetti di trametinib sugli enzimi che metabolizzano i farmaci e i trasportatori

Dati *in vitro* e *in vivo* suggeriscono che sia improbabile che trametinib abbia effetto sulla farmacocinetica di altri medicinali. Sulla base di studi *in vitro*, trametinib non è un inibitore di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 e CYP3A4. Sulla base degli studi *in vitro*, trametinib è un inibitore di CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, un induttore di CYP3A4 e un inibitore dei trasportatori OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp e BCRP. Tuttavia, sulla base della bassa dose e della bassa esposizione sistemica clinica rispetto ai valori di potenza di inibizione o induzione *in vitro*, trametinib non è considerato essere un inibitore o induttore *in vivo* di questi enzimi o trasportatori, sebbene si possa verificare nell'intestino un'inibizione transitoria dei substrati di BCRP (vedere paragrafo 4.5).

Effetti di altri medicinali su trametinib

Dati *in vivo* e *in vitro* suggeriscono che sia improbabile che la farmacocinetica di trametinib venga influenzata da altri medicinali. Trametinib non è un substrato degli enzimi CYP o dei trasportatori BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, e MATE1. Trametinib è un substrato *in vitro* di BSEP e del trasportatore di efflusso P-gp. Nonostante sia improbabile che l'esposizione a trametinib sia influenzata dall'inibizione di BSEP, aumentati livelli di trametinib dopo forte inibizione del P-gp epatico non possono essere esclusi (vedere paragrafo 4.5).

Effetti di trametinib su altri medicinali

L'effetto di trametinib a dosi ripetute sulla farmacocinetica allo stato stazionario dei contraccettivi orali in associazione, noretindrone ed etinilestradiolo, è stato valutato in uno studio clinico che comprendeva 19 pazienti di sesso femminile con tumori solidi. L'esposizione al noretindrone è aumentata del 20% e l'esposizione all'etinilestradiolo è risultata simile quando somministrato insieme al trametinib. Sulla base di questi risultati, non è prevista alcuna perdita di efficacia dei contraccettivi ormonali quando somministrati insieme a trametinib.

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

Le analisi di farmacocinetica di popolazione e i dati di uno studio di farmacologia clinica in pazienti adulti con funzionalità epatica normale o con aumento lieve, moderato o grave della bilirubina e/o dell'AST (basato sulla classificazione del National Cancer Institute [NCI]) indicano che la funzionalità epatica non influisce in modo significativo sulla clearance del trametinib orale.

Compromissione renale

Considerata la bassa escrezione renale di trametinib, è improbabile che la compromissione renale abbia un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di trametinib. Le farmacocinetiche di trametinib sono state caratterizzate in 223 pazienti adulti arruolati negli studi clinici con trametinib che avevano una compromissione renale lieve e 35 pazienti adulti con compromissione renale moderata usando un'analisi farmacocinetica di popolazione. Una compromissione renale lieve e moderata non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di trametinib (<6% per entrambi i gruppi). Non è disponibile alcun dato nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

Etnia

Vi sono dati insufficienti per valutare il potenziale effetto dell'etnia sulla farmacocinetica di trametinib dal momento che l'esperienza clinica è limitata alla popolazione di etnia caucasica.

Genere

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti adulti e pediatrici, è emerso che il genere influenza la clearance orale di trametinib. Benchè si preveda che le pazienti di sesso femminile abbiano una maggior esposizione rispetto ai pazienti di sesso maschile, è improbabile che queste differenze abbiano una rilevanza clinica e nessun aggiustamento della dose è richiesto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con trametinib. Trametinib non è risultato genotossico negli studi di valutazione delle mutazioni inverse nei batteri, di aberrazioni cromosomiche nelle cellule dei mammiferi e micronuclei nel midollo osseo dei ratti.

Trametinib può compromettere la fertilità femminile nell'uomo poiché negli studi a dosi ripetute sono stati osservati aumenti di follicoli cistici e diminuzioni dei corpi lutei nelle femmine di ratto ad esposizioni al di sotto dell'esposizione clinica nell'uomo sulla base della AUC.

Inoltre, nei ratti giovani a cui è stato somministrato trametinib, sono stati osservati diminuzione di peso delle ovaie, lievi ritardi nelle caratteristiche di maturazione sessuale femminile (apertura vaginale e aumento dell'incidenza di gemme terminali prominenti nella ghiandola mammaria) e lieve ipertrofia dell'epitelio di superficie dell'utero. Tutti questi effetti sono stati reversibili a seguito di un periodo di interruzione del trattamento e attribuibili all'effetto del farmaco. Tuttavia, negli studi di tossicità nel ratto e nel cane fino a 13 settimane di durata, non si sono osservati effetti del trattamento nei tessuti riproduttivi maschili.

Negli studi di tossicità dello sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli, trametinib ha indotto tossicità materna e dello sviluppo. Nei ratti sono stati osservati diminuzioni del peso fetale e aumenti delle perdite dopo impianto ad esposizioni al di sotto o leggermente al di sopra dell'esposizione clinica negli umani sulla base dell'AUC. In uno studio di tossicità dello sviluppo embrio-fetale con conigli, si è osservata diminuzione del peso corporeo fetale, aumento degli aborti, aumento dell'incidenza di ossificazione incompleta, e malformazioni scheletriche ad esposizioni sub-cliniche basate sull'AUC.

Negli studi a dosi ripetute gli effetti osservati dopo esposizione di trametinib sono rilevati soprattutto nella cute, nel tratto gastrointestinale, nel sistema ematologico, nelle ossa e nel fegato. Molte delle osservazioni sono reversibili dopo il periodo di recupero senza farmaco. Nei ratti sono stati osservati necrosi epatocellulare e aumenti delle transaminasi dopo 8 settimane alla dose $\geq 0,062$ mg/kg/die (circa 0,8 volte l'esposizione clinica nell'uomo sulla base dell'AUC).

Nei topi, sono stati osservati riduzioni della frequenza cardiaca, del peso del cuore e della funzione ventricolare sinistra senza istopatologia cardiaca dopo 3 settimane alla dose $\geq 0,25$ mg/kg/die di trametinib (circa 3 volte l'esposizione clinica nell'uomo sulla base dell'AUC) fino a 3 settimane. Nei ratti adulti, la mineralizzazione di molti organi è stata associata ad un aumento di fosforo sierico ed è stata strettamente associata con necrosi nel cuore, nel fegato e nel rene e ad emorragia nel polmone ad esposizioni paragonabili all'esposizione clinica nell'uomo. Nei ratti si è osservata ipertrofia delle fisi e un aumento del turnover osseo. Nei ratti e nei cani trattati con trametinib a esposizioni pari o inferiori all'esposizione clinica negli umani, sono state osservate necrosi del midollo osseo, atrofia linfoide nel timo e nel tessuto linfoide associato all'intestino (*Gut Associated Lymphoid Tissue* GALT), necrosi linfoide nei linfonodi, nella milza e nel timo, che potenzialmente possono compromettere la funzione immunitaria. Nei ratti giovani, è stato osservato un aumento del peso del cuore senza rilievi istopatologici a dosi di 0,35 mg/kg/die (approssimativamente 2 volte l'esposizione clinica dell'uomo basata sull'AUC).

Trametinib è risultato fototossico in un saggio *in vitro* di assunzione del rosso neutro (NRU) con fibroblasti 3T3 di topo a concentrazioni significativamente maggiori dell'esposizione clinica (IC_{50} a 2,92 μ g/ml, ≥ 130 volte l'esposizione clinica basata sulla C_{max}), ad indicare che c'è un basso rischio di fototossicità per i pazienti che assumono trametinib.

Associazione con dabrafenib

In uno studio nei cani in cui trametinib e dabrafenib sono stati somministrati in associazione per 4 settimane, sono stati osservati segni di tossicità gastrointestinale e diminuzione della cellularità linfoide del timo a esposizioni inferiori rispetto a quelle di cani trattati con solo trametinib. Tossicità simili sono state osservate in analoghi studi in monoterapia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Betadex sulfobutil sodico
Sucralosio (E 955)
Acido citrico monoidrato (E 330)
Fosfato disodico (E 339)
Sorbato di potassio (E 202)
Metilidrossi benzoato (E 218)
Aromatizzante fragola

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Polvere per soluzione orale

3 anni.

Soluzione orale ricostituita

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non congelare.

Gettare ogni soluzione non utilizzata 35 giorni dopo la ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro ambrato da 180 ml con tappo a vite a prova di bambino, contenente 12 g di polvere.

Ogni confezione contiene un flacone, un adattatore per flacone a pressione e una siringa orale riutilizzabile da 20 ml graduata con incrementi di 0,5 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere di Spexotras deve essere ricostituita in una soluzione orale da un farmacista prima di essere dispensata.

Istruzioni per la ricostituzione (solo per il farmacista):

1. Lavare ed asciugare le mani.
2. Controllare la data di scadenza della polvere sul flacone.
3. Picchiare il flacone per sciogliere la polvere.
4. Rimuovere il tappo e aggiungere 90 ml di acqua distillata o purificata alla polvere nel flacone.
5. Rimettere il tappo e capovolgere ripetutamente il flacone per un massimo di 5 minuti, fino a completa dissoluzione. È possibile anche agitare delicatamente.
6. Separare l'adattatore del flacone dalla siringa orale. Rimuovere il tappo del flacone e inserire l'adattatore del flacone nel collo del flacone. Premere con forza finché l'adattatore del flacone è completamente inserito. L'adattatore del flacone deve essere completamente a filo con il collo del flacone.
7. Scrivere la data di preparazione sulla scatola. La soluzione scade 35 giorni dopo la preparazione.
8. Informare il destinatario della dose e della data in cui è stata preparata la soluzione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1781/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spexotras 0,05 mg/ml polvere per soluzione orale
trametinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flacone contiene 4,7 mg di trametinib (come trametinib dimetilsulfossido). Dopo la ricostituzione con 90 ml di acqua, la soluzione contiene 0,05 mg/ml di trametinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene ciclodestrine, sodio, E 218. [Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.](#)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione orale

1 flacone + 1 adattatore per flacone + 1 siringa orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Inserire completamente l'adattatore del flacone dopo la ricostituzione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Usare entro 35 giorni dalla ricostituzione.

Soluzione preparata il:

Gettare ogni soluzione inutilizzata 35 giorni dopo la ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Prima della ricostituzione: Conservare in frigorifero.
Dopo la ricostituzione: Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1781/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Spexotras 0,05 mg/ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spexotras 0,05 mg/ml polvere per soluzione orale
trametinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flacone contiene 4,7 mg di trametinib (come trametinib dimetilsulfossido). Dopo la ricostituzione con 90 ml di acqua, la soluzione contiene 0,05 mg/ml di trametinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene ciclodestrine, sodio, E 218. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione orale

4,7 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Gettare ogni soluzione inutilizzata 35 giorni dopo la ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Prima della ricostituzione: Conservare in frigorifero.
Dopo la ricostituzione: Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1781/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Spexotras 0,05 mg/ml polvere per soluzione orale trametinib

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino prenda questo medicinale perché contiene importanti informazioni.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Le informazioni in questo foglio sono per lei o per il bambino, ma nel foglio si riporterà semplicemente "il bambino".

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Spexotras e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di somministrare Spexotras
3. Come somministrare Spexotras
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Spexotras
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Spexotras e a cosa serve

Spexotras è un medicinale che contiene il principio attivo trametinib.

Questo farmaco viene usato in associazione con un altro medicinale (dabrafenib compresse dispersibili) nei bambini di età a partire da 1 anno per trattare un tipo di tumore cerebrale chiamato glioma.

Spexotras può essere usato in pazienti con:

- glioma a basso grado
- glioma ad alto grado, quando il paziente ha ricevuto almeno un trattamento con radioterapia e/o chemioterapia.

Spexotras in associazione con dabrafenib compresse dispersibili è usato per il trattamento di pazienti il cui tumore al cervello presenta una specifica mutazione (alterazione) nel gene chiamato BRAF. Questa mutazione fa sì che il corpo produca proteine difettose che a loro volta possono causare lo sviluppo del tumore. Il medico testerà questa mutazione prima di iniziare il trattamento.

In combinazione con dabrafenib, Spexotras agisce su queste proteine difettose e rallenta o arresta lo sviluppo del tumore. **Leggere anche il foglio illustrativo di dabrafenib compresse dispersibili.**

2. Cosa deve sapere prima di somministrare Spexotras

Non somministri Spexotras

- **se il bambino è allergico** a trametinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di somministrare Spexotras. È necessario che il medico sappia se il bambino:

- ha **problemi al cuore**, come insufficienza cardiaca o problemi nel modo in cui il suo cuore batte.
- ha o ha mai avuto qualsiasi **problema ai polmoni o a respirare**, inclusa difficoltà a respirare spesso accompagnata da tosse secca, respiro corto e stanchezza.
- ha **problemi agli occhi**, inclusi un blocco della vena che drena l'occhio (occlusione venosa retinica) o gonfiore degli occhi che può essere causato da una perdita di liquidi (corioretinopatia).
- ha o ha avuto qualsiasi **problema al fegato**.
- ha o ha avuto qualsiasi **problema ai reni**.
- ha o ha avuto **problemi gastrointestinali** come diverticolite (tasche infiammate nel colon) o metastasi nel tratto gastrointestinale.

Prima che il bambino inizi a prendere Spexotras, durante e dopo il trattamento, il medico effettuerà dei controlli per evitare complicazioni.

Controllo della pelle

Il trattamento può causare tumore alla pelle. Generalmente questi cambiamenti cutanei rimangono a livello locale e possono essere rimossi con un intervento chirurgico ed il trattamento può essere continuato senza interruzione. Il medico può controllare la pelle del bambino prima e regolarmente durante il trattamento.

Controlli la pelle del bambino mensilmente durante il trattamento e per 6 mesi dopo aver interrotto l'assunzione di questo medicinale. **Informi il medico** prima possibile se nota qualsiasi modifica della pelle del bambino come una nuova verruca, una ferita o una protuberanza rossastra che sanguina e non guarisce o un cambiamento nelle dimensioni o nel colore di un neo.

Bambini di età inferiore a 1 anno

Spexotras in associazione con dabrafenib compresse dispersibili non è stato studiato nei bambini al di sotto di 1 anno di età. Pertanto, Spexotras non è raccomandato in questo gruppo di età.

Pazienti di età superiore ai 18 anni

Le informazioni sul trattamento di pazienti di età superiore ai 18 anni affetti da glioma sono limitate, pertanto il proseguimento del trattamento fino all'età adulta deve essere valutato dal medico.

Altri medicinali e Spexotras

Prima di iniziare il trattamento, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumerne qualsiasi altro medicinale, compresi medicinali usati per fluidificare il sangue o qualsiasi altro medicinale ottenuto senza prescrizione medica.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

- Se la bambina è incinta o se sospetta che possa esserlo, chiedi consiglio al medico, o all'infermiere prima di somministrarle questo medicinale. Spexotras può provocare danno al feto.
- Se la bambina inizia una gravidanza mentre sta assumendo questo medicinale, informi immediatamente il medico.

Allattamento con latte materno

Non è noto se Spexotras possa passare nel latte materno. Se la bambina sta allattando con latte materno, o sta pianificando di farlo, deve informare il medico. Lei, la bambina e il medico deciderete se prendere Spexotras oppure allattare.

Fertilità

Spexotras può compromettere la fertilità nei maschi e nelle femmine.

Assunzione di Spexotras con dabrafenib compresse dispersibili: Dabrafenib può ridurre il numero degli spermatozoi e questo può non ritornare ai livelli normali dopo l'interruzione del trattamento con dabrafenib.

Prima di iniziare il trattamento con dabrafenib compresse dispersibili, parli con il medico delle opzioni per migliorare le possibilità del bambino di avere figli in futuro.

Contracezione

- Se la bambina può rimanere incinta, deve usare un metodo contraccettivo affidabile (contraccezione) mentre sta assumendo Spexotras e per almeno 16 settimane dopo aver smesso di prenderlo.
- I metodi per il controllo delle nascite contenenti ormoni (come pillole, iniezioni o cerotti) possono non funzionare bene durante l'assunzione di Spexotras in associazione con dabrafenib compresse dispersibili. Deve essere utilizzato un metodo alternativo efficace di controllo delle nascite per evitare il rischio di gravidanza durante l'assunzione di questa associazione di medicinali. Chiedi consiglio al medico o all'infermiere.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Spexotras può avere effetti indesiderati che possono influire sulla capacità del bambino di guidare, andare in bicicletta/scooter, di utilizzare macchinari o prendere parte ad altre attività che richiedono attenzione. Se il bambino ha problemi alla vista o si sente stanco o debole o i suoi livelli di energia sono bassi, deve evitare tali attività.

Le descrizioni di questi effetti si possono trovare nel paragrafo 4. Leggere tutte le informazioni contenute in questo foglio illustrativo come riferimento.

Discuta con il medico, il farmacista o l'infermiere se non è sicuro di qualcosa. La malattia del bambino, i sintomi e le condizioni del trattamento possono avere effetti anche sulla sua capacità di prendere parte in tali attività.

Spexotras contiene ciclodestrine

Questo medicinale contiene 100 mg di una ciclodestrina per ogni ml di soluzione orale.

Spexotras contiene metilidrossi benzoato

Può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Spexotras contiene sodio

Questo medicinale contiene 1,98 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni ml di Spexotras soluzione orale. Questo equivale a 4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto alla più alta dose raccomandata di trametinib.

Spexotras contiene potassio

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per massima dose giornaliera, cioè essenzialmente ‘senza potassio’.

3. Come somministrare Spexotras

Somministri questo medicinale al bambino seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell’infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l’infermiere.

Quanto somministrarne

Il medico deciderà la corretta dose di Spexotras in base al peso corporeo del bambino.

Il medico può decidere che il bambino deve prendere una dose più bassa se presenta effetti indesiderati.

Come somministrarlo

Leggere le istruzioni per l’uso alla fine di questo foglio per i dettagli su come somministrare la soluzione orale. La soluzione orale sarà preparata per lei dal farmacista.

- Somministrare **Spexotras una volta al giorno**. Somministrare Spexotras alla stessa ora ogni giorno la aiuterà a ricordare quando somministrare il medicinale. Somministrare Spexotras **o** con la dose del mattino **o** con la dose serale di dabrafenib compresse dispersibili. Le dosi di dabrafenib devono essere assunte a circa 12 ore di distanza.
- Somministrare Spexotras a stomaco vuoto, almeno un’ora prima o due ore dopo un pasto, questo significa che:
 - dopo aver preso Spexotras, il bambino deve aspettare **almeno 1 ora** prima di mangiare.
 - dopo aver mangiato, il bambino deve aspettare **almeno 2 ore** prima di prendere Spexotras.
 - se necessario, l’allattamento al seno e/o il latte artificiale possono essere somministrati su richiesta.

Se somministra più Spexotras di quanto deve

Se somministra una dose eccessiva di Spexotras, **contatti il medico, il farmacista o l’infermiere per un consiglio**. Se possibile, mostri loro la confezione di Spexotras e questo foglio.

Se dimentica di somministrare Spexotras

Se dimentica una dose e sono passate meno di 12 ore, la somministri non appena se lo ricorda.

Se la dose dimenticata è di 12 ore o più di 12 ore in ritardo, salti quella dose e somministri la dose successiva alla solita ora. Quindi continui a somministrare Spexotras a orari regolari come al solito.

Non somministri una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se il bambino ha vomito dopo l’assunzione di Spexotras

Se il bambino vomita dopo l’assunzione di Spexotras non somministri un’altra dose fino alla successiva dose programmata.

Se interrompe il trattamento con Spexotras

Somministri Spexotras per tutto il tempo raccomandato dal medico. Non lo interrompa a meno che il medico l’avverta di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa la somministrazione del farmaco e contatti urgentemente il medico se il bambino manifesta qualcuno tra i seguenti sintomi:

- tosse con sangue, presenza di sangue nelle urine, vomito contenente sangue o simile a dei fondi di caffè, feci rosse o nere che sembrano catrame. Questi possono essere un segno di sanguinamento.
- febbre (temperatura a 38°C o superiore).
- dolore toracico o respiro corto, a volte con febbre o tosse. Questi possono essere segni di polmonite o infiammazione polmonare (malattia polmonare interstiziale).
- visione offuscata, perdita della vista o altri cambiamenti visivi. Questi possono essere segni di distacco della retina.
- arrossamento oculare, dolore oculare, aumento della sensibilità alla luce. Questi possono essere segni di uveite.
- dolore muscolare inspiegabile, crampi muscolari o debolezza muscolare, urine scure. Questi possono essere segni di rhabdomiolisi.
- forte dolore addominale. Questo può essere un segno di pancreatite.
- febbre, linfonodi ingrossati, lividi o eruzione cutanea allo stesso tempo. Questi possono essere segni di una condizione in cui il sistema immunitario produce troppe cellule che combattono le infezioni che possono causare vari sintomi (chiamata linfocitosi emofagocitica).
- chiazze rossastre sul tronco circolari o a forma di bersaglio, con o senza vescicole centrali, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Questi possono essere segni di gravi eruzioni cutanee, che possono essere pericolose per la vita e possono essere preceduti da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson), eruzione cutanea diffusa, febbre e ingrossamento dei linfonodi (DRESS).

Altri possibili effetti indesiderati

Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- Mal di testa
- Capogiri
- Tosse
- Diarrea, sensazione di malessere (nausea), malessere (vomito), stitichezza, mal di stomaco
- Problemi alla pelle come eruzione cutanea, eruzione cutanea simile all'acne, pelle secca o pruriginosa, arrossamento della pelle
- Infezione delle unghie
- Dolore alle braccia o alle gambe o alle articolazioni
- Mancanza di energie o sensazione di debolezza o stanchezza
- Aumento di peso
- Aumento degli enzimi del fegato nelle analisi del sangue
- Diminuzione del livello dei globuli bianchi (neutropenia, leucopenia)
- Diminuzione del livello dei globuli rossi (anemia)

Comuni (*possono riguardare fino a 1 persona su 10*)

- Infezioni del tratto respiratorio superiore con sintomi come mal di gola e naso chiuso (nasofaringite)
- Urinare frequentemente con dolore o sensazione di bruciore (infezione del tratto urinario)
- Effetti cutanei inclusa infezione della pelle (cellulite), infiammazione dei follicoli piliferi della pelle, pelle squamosa infiammata (dermatite esfoliativa generalizzata), escrescenze simili a verruche (papilloma cutaneo), ispessimento dello strato esterno della pelle (ipercheratosi)
- Diminuzione dell'appetito
- Pressione del sangue bassa (ipotensione)
- Pressione del sangue alta (ipertensione)
- Respiro corto
- Dolore alla bocca o ulcere della bocca, infiammazione della mucosa
- Infiammazione dello strato adiposo sottocutaneo (pannicolite)
- Insolita perdita di capelli o diradamento
- Mani e piedi rossi e doloranti (sindrome mani-piedi)
- Spasmi muscolari
- Brividi
- Reazione allergica (ipersensibilità)
- Disidratazione
- Problemi alla vista inclusa visione offuscata
- Diminuita frequenza cardiaca (bradicardia)
- Stanchezza, fastidio al torace, stordimento, palpitazioni (frazione di eiezione ridotta)
- Tumefazione dei tessuti (edema)
- Dolore muscolare (mialgia)
- Stanchezza, brividi, mal di gola, dolori articolari o muscolari (malattia simil-influenzale)
- Risultati anormali dei test relativi alla creatina fosfochinasi, un enzima presente principalmente nel cuore, nel cervello e nel muscolo scheletrico
- Aumento del livello di zucchero nel sangue
- Bassi livelli di sodio o di fosfato nel sangue
- Diminuzione del livello di piastrine nel sangue (cellule che aiutano la coagulazione del sangue)

Non comuni (*possono riguardare fino a 1 persona su 100*)

- Infiammazione dell'intestino (colite)
- Screpolature della pelle
- Sudorazioni notturne
- Sudorazione eccessiva

In aggiunta agli effetti indesiderati sopra descritti, i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati solo in pazienti adulti ma possono manifestarsi anche nei bambini:

- bocca secca
- aumento della sensibilità della pelle al sole
- insufficienza renale
- tumore cutaneo benigno (acrochordon)
- malattia infiammatoria che colpisce principalmente la pelle, i polmoni, gli occhi e i linfonodi (sarcoidosi)
- infiammazione dei reni
- un foro (perforazione) nello stomaco o nell'intestino
- infiammazione del muscolo cardiaco che può provocare affanno, febbre, palpitazioni e dolore toracico

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Spexotras

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla scatola dopo Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Prima della ricostituzione: Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Dopo la ricostituzione: Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare. Gettare la soluzione inutilizzata 35 giorni dopo la ricostituzione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Spexotras

- Il principio attivo è trametinib. Un flacone contiene trametinib dimetilsolfossido equivalente a 4,7 mg di trametinib. Ciascun ml di soluzione ricostituita contiene 0,05 mg di trametinib.
- Gli altri componenti sono: betadex sulfobutil sodico (vedere paragrafo 2), sucralosio (E 955), acido citrico monoidrato (E 330), fosfato disodico (E 339) (vedere paragrafo 2), sorbato di potassio (E 202) (vedere paragrafo 2), metilidrossi benzoato (E 218) (vedere paragrafo 2) e aromatizzante fragola.

Descrizione dell'aspetto di Spexotras e contenuto della confezione

Spexotras 0,05 mg/ml polvere per soluzione orale è una polvere bianca o quasi bianca.

Spexotras è fornito in un flacone di vetro ambrato da 180 ml con un tappo a vite a prova di bambino, contenente 12 g di polvere. Ogni confezione contiene un flacone, un adattatore per flacone a pressione e una siringa orale dosatrice da 20 ml riutilizzabile con incrementi graduati di 0,5 ml.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai farmacisti:

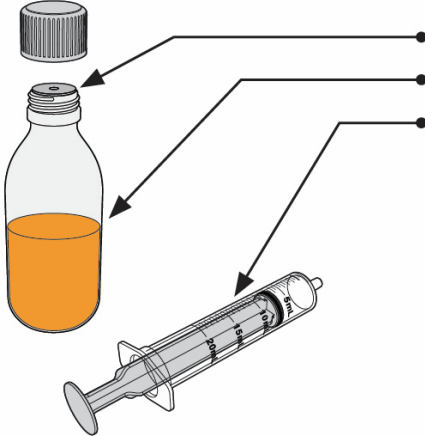
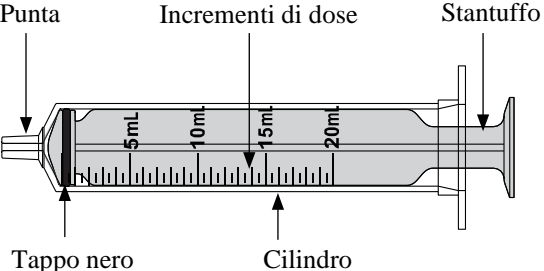
Istruzioni per la ricostituzione (solo per il farmacista):



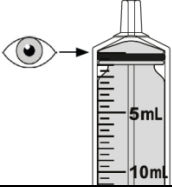
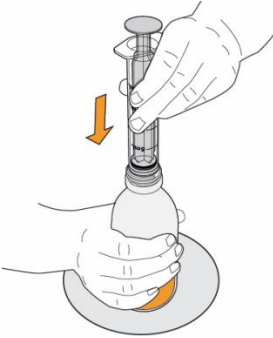
1. Lavare e asciugare le mani.
2. Controllare la data di scadenza della polvere sul flacone.
3. Picchiettare il flacone per sciogliere la polvere.
4. Rimuovere il tappo e aggiungere 90 ml di acqua distillata o purificata alla polvere nel flacone.
5. Rimettere il tappo e capovolgere ripetutamente il flacone per un massimo di 5 minuti, fino a completa dissoluzione. È possibile anche agitare delicatamente.
6. Separare l'adattatore del flacone dalla siringa orale. Rimuovere il tappo del flacone e inserire l'adattatore del flacone nel collo del flacone. Premere con forza finché l'adattatore del flacone è completamente inserito. L'adattatore del flacone deve essere completamente a filo con il collo del flacone.
7. Scrivere la data di preparazione sulla scatola. La soluzione scade 35 giorni dopo la preparazione.
8. Informare il destinatario della dose e della data in cui è stata preparata la soluzione.

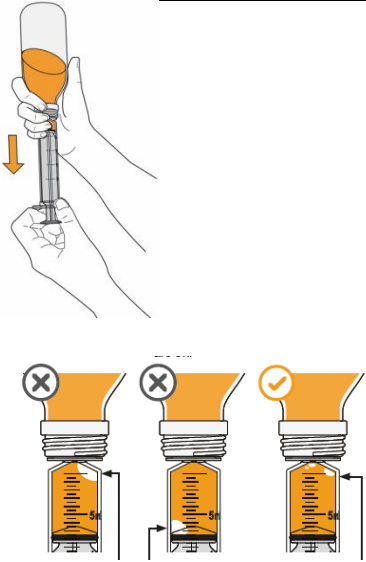
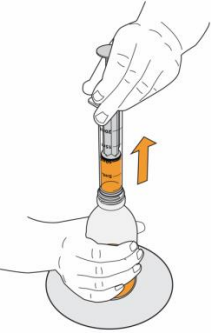
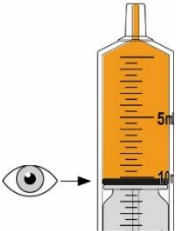

ISTRUZIONI PER L'USO

Chieda all'operatore sanitario o al farmacista di mostrarle come usare Spexotras correttamente. Usi Spexotras sempre esattamente come le ha detto l'operatore sanitario o il farmacista.

Se ha domande su come usare Spexotras, contatti l'operatore sanitario o il farmacista.

SEZIONE A SOMMINISTRAZIONE CON SIRINGA ORALE	
	<p>Per somministrare Spexotras, avrà bisogno di:</p> <ul style="list-style-type: none">Adattatore per il flacone (già inserito nel collo del flacone)Soluzione in flaconeSiringa orale <p>In caso di fuoriuscita o contatto di Spexotras soluzione con pelle o occhi, seguire le informazioni al paragrafo “PULIZIA DELLE FUORIUSCITE”.</p> <p>Lavare e asciugare le mani prima di somministrare Spexotras.</p>
<p>Parti della siringa orale riutilizzabile:</p> 	
<p>1</p> <p>Controllare la data di preparazione della soluzione sulla scatola.</p> <p>Non somministrare Spexotras se sono passati più di 35 giorni dopo la preparazione della soluzione.</p> <p>Nota: La data di scadenza stampata sul lato destro dell'etichetta del flacone NON si applica alla soluzione. La data di scadenza stampata si applica solo alla polvere prima che venga ricostituita in una soluzione dal farmacista.</p>	

<p>2</p> <p>Agitare delicatamente il flacone per 30 secondi per miscelare la soluzione.</p> <p>Se compare della schiuma, lasciare riposare il flacone finché la schiuma non scompare.</p>	
<p>3</p> <p>Rimuovere il tappo a prova di bambino spingendolo verso il basso e ruotandolo in senso antiorario.</p>	
<p>4</p> <p>Controllare se c'è un adattatore per flacone già presente nel collo del flacone.</p> <p>Se non inserito, contattare il farmacista.</p>	
<p>5</p> <p>Spingere lo stantuffo nella siringa orale fino in fondo per rimuovere tutta l'aria all'interno.</p>	
<p>6</p> <p>Mettere il flacone su una superficie piana e tenerla in posizione verticale.</p> <p>Inserire la punta della siringa orale all'interno dell'apertura dell'adattatore del flacone.</p> <p>Assicurarsi che la siringa orale sia fissata saldamente.</p> <p>IMPORTANTE: A causa della pressione dell'aria, lo stantuffo potrebbe muoversi da solo quando si misura la dose durante il passaggio 7. Tenere lo stantuffo per evitare che si muova.</p>	

<p>7</p> <p>Capovolgere con cautela il flacone e tirare lo stantuffo per misurare la dose. Con la punta rivolta verso l'alto, la parte superiore del tappo nero deve allinearsi con la dose prescritta.</p> <p>Passaggio 7</p> <p>Se nella siringa compaiono grosse bolle d'aria, come mostrato nelle figure, reinserire il medicinale nella bottiglia e prelevare nuovamente la dose. Continuare a farlo fino a quando non sono presenti grandi bolle d'aria. Sono accettabili piccole bolle d'aria.</p>	 <p>Grandi bolle d'aria Piccole bolle d'aria</p>
<p>8</p> <p>Continuare a tenere lo stantuffo in posizione, girare la bottiglia e posizzarla su una posizione piana. Rimuovere la siringa orale dal flacone tirando delicatamente verso l'alto.</p>	
<p>9</p> <p>Ricontrollare che la e del tappo nero sia alla dose prescritta. In caso contrario, ripetere i passaggi 6-8.</p> <p>Se si sta somministrando per via siringa orale, andare al passaggio 10.</p> <p>Se si sta somministrando con un sondino, andare alla sezione B.</p>	
<p>10</p> <p>Posizionare l'estremità della siringa orale all'interno della bocca con la punta che tocca l'interno di entrambe le guance.</p> <p>Spingere lentamente lo stantuffo fino in fondo per somministrare l'intera dose.</p> <p>ATTENZIONE: Somministrare Spexotras nella gola o spingere lo stantuffo troppo velocemente può causare soffocamento.</p>	

<p>11</p> <p>Controllare che non ci sia più Spexotras nella siringa orale.</p> <p>Se è rimasta della soluzione nella siringa orale, somministrarla.</p> <p>Nota: se la dose è maggiore della capacità della siringa orale, ripetere la somministrazione fino a quando non viene erogato il volume totale.</p>	
<p>12</p> <p>Riposizionare il tappo sul flacone e ruotarlo in senso orario per chiuderlo.</p> <p>Assicurarsi che il tappo sia fissato saldamente al flacone.</p> <p>Non rimuovere l'adattatore del flacone.</p>	
<p>13</p> <p>Pulire la siringa orale secondo le istruzioni riportate nella "SEZIONE C", quindi conservare la soluzione e la siringa orale secondo le istruzioni riportate nel paragrafo "CONSERVAZIONE".</p>	

<p>SEZIONE B SOMMINISTRAZIONE CON UN SONDINO PER ALIMENTAZIONE</p>	
<p>Si prega di seguire questa sezione solo se si sta somministrando Spexotras con un sondino per alimentazione.</p> <p>Per la somministrazione con un sondino per alimentazione, leggere le seguenti informazioni quindi andare al Passaggio 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La soluzione è adatta per la somministrazione attraverso un sondino per alimentazione. • Usare un sondino di alimentazione Nasogastrico (NG) o Gastrico (G) con una dimensione minima di 4 French gauge. • Usare sempre la siringa orale da 20 ml fornita in questa confezione per somministrare Spexotras. • Potrebbe essere necessario un adattatore ENFIT (non incluso in questa confezione) per connettere la siringa orale da 20 ml al sondino per alimentazione. 	
<p>1</p> <p>Lavare il sondino per alimentazione secondo le istruzioni del produttore immediatamente prima della somministrazione di Spexotras.</p>	
<p>2</p> <p>Seguire i passaggi da 1a 9 nella SEZIONE A, quindi andare al Passaggio 3 in questa sezione.</p>	

3

Connettere la siringa orale da 20 ml contenente Spexotras al sondino per alimentazione. Potrebbe essere necessario un adattatore ENFIT per collegare la siringa orale al sondino per alimentazione.

4

Applicare una pressione costante per erogare la soluzione nel sondino per alimentazione.

5

Controllare che non sia più presente Spexotras nella siringa orale. Se è rimasta della soluzione nella siringa orale, somministrarla.

6

Lavare di nuovo il sondino per alimentazione secondo le istruzioni del produttore.

7

Andare alla “SEZIONE C” per la pulizia.

SEZIONE C PULIZIA

Per evitare che Spexotras venga a contatto con altri oggetti della cucina, pulire sempre la siringa orale separatamente dagli altri oggetti della cucina.

Per pulire la siringa orale:

1. Riempire un bicchiere con acqua calda e sapone.
2. Mettere la siringa orale nel bicchiere con l'acqua calda saponata.
3. Aspirare acqua dentro la siringa orale e svuotarla di nuovo 4 o 5 volte.
4. Separare lo stantuffo dal serbatoio.
5. Sciacquare il bicchiere, lo stantuffo ed il serbatoio sotto l'acqua calda del rubinetto.
6. Lasciare asciugare all'aria lo stantuffo ed il serbatoio su una superficie asciutta prima dell'utilizzo successivo.

PULIZIA DELLE FUORIUSCITE

Se Spexotras cade sulla pelle, lavare bene la zona con acqua e sapone. Se Spexotras entra negli occhi, sciacquare gli occhi con acqua.

Seguire questi passaggi se si rovescia la soluzione di Spexotras:

1. Indossare dei guanti di plastica.
2. Assorbire completamente la soluzione usando un materiale assorbente, come salviette di carta.
3. Mettere il materiale assorbente dentro un sacchetto di plastica sigillabile.
4. Pulire tutte le superfici esposte alla soluzione con una salvietta imbevuta di alcol.
5. Mettere i guanti e le salviette nello stesso sacchetto di plastica e sigillare.
6. Chiedere al farmacista come smaltire il sacchetto di plastica.
7. Lavare bene le mani con acqua e sapone.

CONSERVAZIONE

Tenere la soluzione di Spexotras e la siringa orale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare la soluzione in posizione verticale, nella scatola fornita con il tappo ben chiuso.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. **Non** congelare.

Conservare la siringa orale nella confezione fornita insieme alla soluzione Spexotras.