

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Spexotras 0,05 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én flaske inneholder trametinibdimetylsulfoksid tilsvarende 4,7 mg trametinib.

Hver ml av den rekonstituerte oppløsningen inneholder 0,05 mg trametinib.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver ml av den rekonstituerte oppløsningen inneholder 100 mg sulfobutylbetadeksnatrium, 0,8 mg metylparahydroksybenzoat og 1,98 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, oppløsning.

Hvitt eller nesten hvitt pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Lavgradig gliom

Spexotras i kombinasjon med dabrafenib er indisert til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år og eldre med lavgradig gliom (LGG) med BRAF V600E-mutasjon som trenger systemisk behandling.

#### Høygradig gliom

Spexotras i kombinasjon med dabrafenib er indisert til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år og eldre med høygradig gliom (HGG) med BRAF V600E-mutasjon og som tidligere har fått stråle- og/eller kjemoterapi minst én gang.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Spexotras bør igangsettes og overvåkes av kvalifisert lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Før behandling med Spexotras igangsettes, må pasienten ha bekreftet tilstedeværende BRAF V600-mutasjon. Undersøkelsen skal foretas ved bruk av et CE-merket *in vitro*-diagnostisk (IVD) medisinsk utstyr med korresponderende tiltenkt formål. Dersom et CE-merket IVD-produkt ikke er tilgjengelig, skal bekreftelsen av tilstedeværende BRAF V600-mutasjon foretas med en alternativ validert test.

Spexotras brukes i kombinasjon med dabrafenib dispergerbare tablett. For dosering, se preparatomtalen (SPC) til dabrafenib dispergerbare tablett.

## Dosering

Den anbefalte dosen av Spexotras én gang daglig beregnes ut ifra kroppsvekt (tabell 1).

**Tabell 1 Doseringsregime basert på kroppsvekt**

Kroppsvekt*	Anbefalt dose	
	Volum av mikstur, oppløsning (ml) én gang daglig	tilsvarer trametinib i mg
8 kg	6 ml	0,30 mg
9 til 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12 til 13 kg	9 ml	0,45 mg
14 til 17 kg	11 ml	0,55 mg
18 til 21 kg	14 ml	0,70 mg
22 til 25 kg	17 ml	0,85 mg
26 til 29 kg	18 ml	0,90 mg
30 til 33 kg	20 ml	1 mg
34 til 37 kg	23 ml	1,15 mg
38 til 41 kg	25 ml	1,25 mg
42 til 45 kg	28 ml	1,40 mg
46 til 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥ 51 kg	40 ml	2 mg

\*Rund opp kroppsvekten til nærmeste kg hvis nødvendig.  
Den anbefalte dosen for pasienter med kroppsvekt under 8 kg er ikke blitt fastslått.  
Se preparatomtalen (SPC) til dabrafenib dispergerbare tablett, "Dosering" og "Administrasjonsmåte", for doseringsinstruksjoner for behandling med dabrafenib når denne brukes i kombinasjon med Spexotras.

### Behandlingsvarighet

Behandling med Spexotras bør fortsette inntil sykdomprogresjon eller inntil utvikling av uakseptabel toksisitet. Det er begrensede data hos pasienter over 18 år med gliom, og fortsatt behandling inn i voksen alder bør baseres på nytte og risiko for den individuelle pasienten som vurdert av lege.

### Glemte eller forsinkede doser

Dersom en dose med Spexotras glemmes, skal den kun tas hvis det er mer enn 12 timer til neste planlagte dose. Dersom oppkast oppstår etter inntak av Spexotras, skal ikke en ekstra dose administreres, og den neste dosen skal tas til neste planlagte tid.

### Dosejustering

Ved bivirkninger kan det være nødvendig med midlertidig dosereduksjon, behandlingsavbrudd eller seponering av behandling (se tabell 2 og 3).

Dersom behandlingsrelaterte toksisiteter forekommer, bør behandlingsdosene av både trametinib og dabrafenib reduseres, midlertidig avbrytes eller seponeres. Dette gjelder ikke dersom dosejusteringer er nødvendig for én av de to behandlingene som beskrevet under for uveitt, ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner (primært relatert til dabrafenib), redusert venstre ventrikkel ejectivesfraksjon (LVEF), retinal veneokklusjon (RVO), retinal pigmentepitelavløsning (RPED) og interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt (primært relatert til trametinib).

Dosejustering eller midlertidig avbrudd anbefales ikke ved bivirkninger som kutane maligniteter (for ytterligere informasjon, se preparatomtalen til dabrafenib dispergerbare tablett).

**Tabell 2 Dosejusteringsskjema basert på bivirkningsgrad (unntatt pyreksi)**

<b>Grad (CTCAE)*</b>	<b>Anbefalte dosejusteringer for trametinib</b>
Grad 1 eller grad 2 (tolererbar)	Fortsett behandlingen og overvåk som klinisk indisert.
Grad 2 (ikke-tolererbar) eller grad 3	Avbryt behandlingen inntil toksisitet er grad 0 til 1 og reduser med ett dosenivå ved gjenopptakelse av behandling. For veiledning i dosenivå, se tabell 3.
Grad 4	Seponer permanent, eller avbryt behandlingen inntil toksisitet er grad 0 til 1 og reduser med ett dosenivå ved gjenopptakelse av behandling. For veiledning i dosenivå, se tabell 3.
* Intensiteten av de kliniske bivirkningene er gradert i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)	

Anbefalte dosereduksjoner til ca. 75 % av den anbefalte dosen (første dosereduksjonsnivå) og til ca. 50 % av den anbefalte dosen (andre dosereduksjonsnivå) er angitt i tabell 3.

**Tabell 3 Anbefalte dosereduksjonsnivåer ved bivirkninger**

<b>Kroppsvekt</b>	<b>Anbefalt dose</b>	<b>Redusert dose</b>	
	<b>ml oppløsning (mg trametinib) (én gang daglig)</b>	<b>Dose etter første reduksjon (én gang daglig)</b>	<b>Dose etter andre reduksjon (én gang daglig)</b>
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9 til 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12 til 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14 til 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18 til 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22 til 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26 til 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30 til 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34 til 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38 til 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42 til 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46 til 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥ 51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Dosejustering av Spexotras under 50 % av anbefalt dose anbefales ikke.			

Ved effektiv bivirkningshåndtering kan en trinnvis doseeskalering vurderes i henhold til de samme doseringstrinnene som ved dosereduksjon. Trametinib-dosen skal ikke overskride den anbefalte dosen angitt i tabell 1.

#### Dosejusteringer for utvalgte bivirkninger

##### *Pyreksi*

Dersom temperaturen til en pasient er  $\geq 38$  °C, bør behandlingen med trametinib og dabrafenib avbrytes. I tilfelle tilbakefall, kan behandlingen også avbrytes ved første symptom på feber. Behandling med antipyretika som ibuprofen eller paracetamol bør initieres. Bruk av orale kortikosteroider bør vurderes i tilfeller hvor antipyretika ikke er tilstrekkelig. Pasientene bør undersøkes for tegn og symptomer på infeksjon, og behandles i henhold til lokal praksis dersom nødvendig (se pkt. 4.4). Behandlingen bør gjenopptas hvis pasienten er symptomfri i minst 24 timer, enten (1) på samme dosenivå eller (2) redusert med ett dosenivå hvis feberen er tilbakevendende og/eller var ledsaget av andre alvorlige symptomer, inkludert dehydrering, hypotensjon eller nyresvikt.

Dosejusteringsunntak (hvor kun én av to behandlinger er doseredusert) for visse bivirkninger

Redusert venstre ventrikkel ejejsjonsfraksjon (LVEF)/venstre ventrikkeldysfunksjon

Behandling med trametinib bør avbrytes hos pasienter som har en absolutt reduksjon av LVEF på > 10 % sammenlignet med baseline, og ejejsjonsfraksjonen er lavere enn institusjonens nedre normalverdi (LLN) (se pkt. 4.4). Det er ikke nødvendig med dosejustering av dabrafenib når det tas i kombinasjon med trametinib. Dersom LVEF forbedres, kan behandlingen med trametinib gjenopptas, men dosen bør reduseres med ett dosenivå under nøye overvåking (se pkt. 4.4).

Ved venstre ventrikkeldysfunksjon grad 3 eller 4, eller ved klinisk signifikant reduksjon i LVEF som ikke forbedres innen 4 uker, bør trametinib seponeres permanent (se pkt. 4.4).

Retinal veneokklusjon (RVO) og retinal pigmentepitelavløsning (RPED)

Dersom pasienten rapporterer nye synsforstyrrelser, som nedsatt sentralsyn, tåkesyn eller synstap på et hvilket som helst tidspunkt under kombinasjonsbehandlingen med trametinib og dabrafenib, anbefales umiddelbar øyeundersøkelse. Hos pasienter som er diagnostisert med RVO, bør behandling med trametinib seponeres permanent. Dersom RPED er diagnostisert, følg dosejusteringsskjemaet i tabell 4 nedenfor for trametinib (se pkt. 4.4). Ved bekreftede tilfeller av RVO eller RPED er det ikke nødvendig med dosejustering av dabrafenib når det tas i kombinasjon med trametinib.

**Tabell 4 Anbefalte dosejusteringer for trametinib ved RPED**

RPED grad 1	Fortsett behandlingen med retinaundersøkelse månedlig inntil RPED er leget. Dersom RPED er blitt verre, følg instruksjonene nedenfor og ta pause i trametinib-behandlingen i inntil 3 uker.
RPED grad 2 eller 3	Ta pause i trametinib-behandlingen i inntil 3 uker.
RPED grad 2 eller 3 som bedres til grad 0 eller 1 i løpet av 3 uker	Gjenoppta behandlingen med trametinib i en lavere dose (se tabell 3), eller seponer trametinib hos pasienter som får laveste dosenivå.
RPED grad 2 eller 3 som ikke bedres til minst grad 1 i løpet av 3 uker	Seponer trametinib permanent.

Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt

Behandling med trametinib må avbrytes midlertidig hos pasienter med mistenkt ILD eller pneumonitt, deriblant pasienter som har nye eller progressive lungesyntomer og funn, inkludert pasienter under utredning for hoste, dyspné, hypoksi, pleuraeffusjon eller infiltrater. Trametinib skal seponeres permanent hos pasienter som er diagnostisert med behandlingsrelatert ILD eller pneumonitt. Ved tilfeller av ILD eller pneumonitt er det ikke nødvendig med dosejustering av dabrafenib når det tas i kombinasjon med trametinib.

Uveitt

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer ved uveitt dersom effektive lokale behandlinger kan kontrollere øyebetennelsen. Dersom uveitten ikke responderer på lokal behandling, skal behandlingen med dabrafenib avbrytes midlertidig til øyebetennelsen bedres og deretter skal behandlingen med dabrafenib fortsettes, redusert med ett dosenivå. Det er ikke nødvendig med dosejusteringer av trametinib når det tas i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.4).

Ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner

En nytte-risikovurdering må gjøres før behandling med dabrafenib fortsettes hos pasienter med ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner. Det er ikke nødvendig med dosejusteringer av trametinib når det tas i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.4).

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Tilgjengelige data fra en klinisk farmakologistudie tyder på at moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon har en begrenset påvirkning på eksponering for trametinib (se pkt. 5.2). Trametinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data på trametinib hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og mulig behov for dosejustering kan derfor ikke fastslås (se pkt. 5.2). Trametinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av kombinasjonsbehandling med trametinib og dabrafenib hos barn i alderen under 1 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Studier med juvenile dyr har vist effekter av trametinib som ikke ble sett hos voksne dyr (se pkt. 5.3). Langtidssikkerhetsdata for pediatriske pasienter er for tiden begrensede.

### Administrasjonsmåte

Spexotras er til oral bruk.

Spexotras pulver må rekonstitueres til en mikstur, oppløsning av apoteket før den utleveres. Før den første dosen gis, anbefales det at helsepersonell snakker med pasienten eller omsorgspersonen om hvordan den daglige dosen med mikstur skal administreres.

Spexotras bør tas uten mat og minst én time før eller to timer etter et måltid (se pkt. 5.2). Amming og/eller morsmelkserstatning kan gis ved behov dersom en pasient ikke tolererer fasting.

Det er anbefalt at dosen med Spexotras tas til samme tid hver dag ved bruk av den gjenbrukbare orale sprøyten som medfølger. Den daglige dosen av Spexotras skal tas til samme tid hver dag, enten med morgendosen eller kveldsdosen av dabrafenib.

Dersom en pasient ikke kan svelge eller har en nasogastrisk sonde innlagt, kan Spexotras mikstur, oppløsning administreres via sonden.

Instruksjoner for tilberedning er tilgjengelig i pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Tilgjengelige data om effekten av trametinib som monoterapi og dabrafenib som monoterapi hos pasienter med BRAF V600-mutasjonspositivt gliom er begrensede, og Spexotras er derfor beregnet for bruk i kombinasjon med dabrafenib dispergerbare tabletter. Preparatomtalen til dabrafenib dispergerbare tabletter må konsulteres før behandlingsstart. For ytterligere informasjon om advarsler og forsiktighetsregler assosiert med behandling med dabrafenib, se preparatomtalen til dabrafenib dispergerbare tabletter.

### BRAF V600E-testing

Effekt og sikkerhet av trametinib i kombinasjon med dabrafenib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med gliom som har testet negativt for BRAF V600E-mutasjon.

## Nye maligniteter

Nye maligniteter, kutane og ikke-kutane, kan forekomme når trametinib brukes i kombinasjon med dabrafenib.

### Kutane maligniteter

Kutane maligniteter slik som kutant plateepitelkarsinom (cuSCC), inkludert keratoakantom og nytt primært melanom, har blitt observert hos voksne pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.8). Det anbefales at alle pasienter gjennomgår en dermatologisk undersøkelse før igangsetting av behandling med trametinib, og at dette følges opp hver måned under behandlingen samt i opptil 6 måneder etter behandling. Overvåkingen bør vedvare i 6 måneder etter seponering av trametinib eller inntil igangsetting av annen antineoplastisk behandling.

Mistenkelige hudlesjoner bør håndteres med dermatologisk eksisjon og krever ikke justering i behandlingen. Pasientene bør anmodes om å informere lege umiddelbart ved utvikling av nye hudlesjoner.

### Ikke-kutane maligniteter

Dabrafenib kan utifra virkningsmekanismen øke risikoen for ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner. Se preparatomtalen til dabrafenib dispergerbare tabletter (pkt. 4.4). Det er ikke nødvendig med dosejustering av trametinib ved RAS-mutasjonspositive maligniteter når det tas i kombinasjon med dabrafenib.

## Blødning

Blødningstilfeller har blitt rapportert hos voksne og pediatriske pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.8). Tilfeller av større blødninger og blødninger med dødelig utfall har forekommet hos voksne pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib. Potensialet for disse hendelsene hos pasienter med lavt blodplattetall ( $< 75\ 000/\text{mm}^3$ ) har ikke blitt fastslått, da slike pasienter ble ekskludert fra kliniske studier. Risiko for blødning kan øke ved samtidig bruk av blodplatehemmende behandling eller antikoagulasjonsbehandling. Dersom blødning forekommer, skal pasienter behandles som klinisk indisert.

## Redusert venstre ventrikkel ejsjonsfraksjon (LVEF)/venstre ventrikkeldysfunksjon

Det er rapportert at trametinib i kombinasjon med dabrafenib reduserer LVEF hos både voksne og pediatriske pasienter (se pkt. 4.8). I kliniske studier med pediatriske pasienter var median tid til første tilfelle av LVEF-reduksjon på omtrent én måned. I kliniske studier med voksne pasienter var median tid til første tilfelle av innsettende venstre ventrikkeldysfunksjon, hjertesvikt og LVEF-reduksjon mellom 2 og 5 måneder.

Trametinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med svekket venstre ventrikkelfunksjon. Pasienter med venstre ventrikkeldysfunksjon, hjertesvikt av klasse II, III eller IV i henhold til New York Heart Association, akutt koronarsyndrom i løpet av de siste 6 måneder, klinisk signifikant ukontrollert arytmi og ukontrollert hypertensjon, ble ekskludert fra kliniske studier, og sikkerheten ved bruk i denne populasjonen er derfor ukjent. LVEF bør undersøkes hos alle pasienter før oppstart av behandling med trametinib, én måned etter oppstart av behandling og deretter hver 3. måned mens behandlingen pågår (se pkt. 4.2 vedrørende dosejustering).

Hos pasienter som mottar trametinib i kombinasjon med dabrafenib, har det vært enkelte rapporter om akutt, alvorlig venstre ventrikkeldysfunksjon som følge av myokarditt. Full rekonvalens ble observert ved avsluttet behandling. Leger bør være oppmerksomme på muligheten for myokarditt hos pasienter som utvikler nye eller forverrede tegn eller symptomer på hjerteproblemer.

## Pyreksi

Feber har blitt rapportert hos voksne og pediatriske pasienter i kliniske studier med trametinib (se pkt. 4.8). Forekomsten og alvorlighetsgraden av pyreksi øker med kombinasjonsbehandling (se preparatomtalen til dabrafenib dispergerbare tablettar pkt. 4.4). Pasienter som mottar trametinib i kombinasjon med dabrafenib kan oppleve pyreksi sammen med alvorlig stivhet, dehydrering og hypotensjon, som i noen tilfeller kan føre til akutt nyresvikt. Median tid til første feberhendelse var 1,3 måneder hos pediatriske pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib.

Behandling med trametinib og dabrafenib bør avbrytes dersom temperaturen til pasienten er  $\geq 38$  °C (se pkt. 5.1). I tilfelle tilbakefall kan behandlingen også avbrytes ved første symptom på feber. Behandling med antipyretika som ibuprofen eller paracetamol bør initieres. Bruk av orale kortikosteroider bør vurderes i tilfeller hvor antipyretika ikke er tilstrekkelig. Pasientene bør undersøkes for tegn og symptomer på infeksjon. Behandlingen kan gjenopptas straks feberen opphører. Hvis feberen er forbundet med andre alvorlige tegn eller symptomer, bør behandlingen gjenopptas med en redusert dose straks feberen er opphørt, og som klinisk hensiktsmessig (se pkt. 4.2).

## Blodtrykksendringer

Både hypertensjon og hypotensjon har blitt rapportert hos pasienter i kliniske studier med trametinib i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.8). Blodtrykk bør måles ved baseline og overvåkes under behandlingen, og ved behov bør hypertensjon kontrolleres ved standardbehandling.

## Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt

I en fase III-studie med voksne pasienter utviklet 2,4 % (5/211) av pasientene behandlet med trametinib som monoterapi, ILD eller pneumonitt. Alle fem pasienter måtte innlegges på sykehus. Mediantid til første inntreden av ILD eller pneumonitt var 160 dager (område: 60 til 172 dager). I to studier med voksne pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib, utviklet 1 % av pasientene pneumonitt eller ILD (se pkt. 4.8).

Behandling med trametinib må avbrytes midlertidig hos pasienter med mistenkt ILD eller pneumonitt, inkludert pasienter med nye eller progressive lungesyntomer og funn som hoste, dyspné, hypoksi, pleuraeffusjon eller infiltrater, i påvente av kliniske undersøkelser. Trametinib skal seponeres permanent hos pasienter som er diagnostisert med behandlingsrelatert ILD eller pneumonitt (se pkt. 4.2). Behandling med dabrafenib kan fortsettes med samme dose.

## Svekket syn

Lidelser som er forbundet med synsforstyrrelser, deriblant RPED og RVO, kan forekomme med trametinib. I enkelte tilfeller var tid til første forekomst på flere måneder. Symptomer som tåkesyn, nedsatt synsskarphet og andre synsforstyrrelser er rapportert hos voksne pasienter i de kliniske studiene med trametinib. I kliniske studier har uveitt og iridosyklitt også blitt rapportert hos voksne og pediatriske pasienter som behandles med trametinib i kombinasjon med dabrafenib.

Trametinib anbefales ikke hos pasienter som tidligere har hatt RVO. Sikkerheten av trametinib hos pasienter med predisponerende faktorer for RVO, inkludert ukontrollert glaukom eller okulær hypertensjon, ukontrollert hypertensjon, ukontrollert diabetes mellitus eller en sykdomshistorie med hyperviskositets- eller hyperkoaguleringsyndrom, har ikke blitt fastslått.

Dersom pasienter rapporterer nye synsforstyrrelser, som nedsatt sentralsyn, tåkesyn eller synstap på et hvilket som helst tidspunkt under behandling med trametinib, anbefales umiddelbar øyeundersøkelse. Dersom RPED diagnostiseres, skal dosejusteringsskjemaet i tabell 4 følges (se pkt. 4.2); dersom uveitt diagnostiseres, se preparatomtalen til dabrafenib dispergerbare tablettar pkt. 4.4. Hos pasienter som er diagnostisert med RVO, skal behandlingen med trametinib seponeres permanent.



Det er ikke nødvendig med dosejustering av dabrafenib når det tas i kombinasjon med trametinib etter diagnostisering av RVO eller RPED. Det er ikke nødvendig med dosejustering av trametinib når det tas i kombinasjon med dabrafenib etter en diagnostisering av uveitt.

### Utslett

Utslett har blitt observert hos ca. 47 % av pediatriske pasienter i kliniske studier hvor trametinib er brukt i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.8). De fleste av disse tilfellene var grad 1 eller 2, og krevde ikke avbrudd i behandlingen eller dosereduksjon.

### Alvorlige kutane bivirkninger

Tilfeller av alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert under kombinasjonsbehandling med trametinib og dabrafenib hos voksne pasienter. Før oppstart av behandlingen bør pasientene informeres om tegn og symptomer, og overvåkes nøye med tanke på slike reaksjoner. Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår, bør dabrafenib og trametinib seponeres.

### Rabdomyolyse

Rabdomyolyse har blitt rapportert hos voksne pasienter som bruker trametinib. I noen tilfeller kunne pasientene fortsette behandlingen med trametinib. I mer alvorlige tilfeller var sykehusinnleggelse, avbrudd eller permanent seponering av behandlingen påkrevd. Tegn eller symptomer på rabdomyolyse skal føre til tilstrekkelig klinisk evaluering og behandling som indisert.

### Pankreatitt

Pankreatitt har blitt rapportert hos voksne og pediatriske pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib i kliniske studier (pkt. 4.8). Uforklarlige smerter i abdomen bør undersøkes umiddelbart, inkludert måling av serumamylase og -lipase. Pasientene bør følges nøye ved gjenopptakelse av behandling etter et tilfelle av pankreatitt.

### Nyresvikt

Nyresvikt har blitt observert hos  $\leq 1$  % av voksne pasientene behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib. Observerte tilfeller hos voksne pasienter var som regel assosiert med feber og dehydrering, og responderte godt på midlertidig avbrudd og generelle behandlingstiltak. Granulomatøs nefritt har også blitt rapportert hos voksne pasienter. Under behandlingen bør pasientenes serumkreatinin måles rutinemessig. Ved økt kreatinin kan det være nødvendig å avbryte behandlingen, som klinisk indisert. Trametinib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (definert som kreatinin  $> 1,5$  x ULN), og bør derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 5.2).

### Leverbivirkninger

Leverbivirkninger er rapportert hos voksne og pediatriske pasienter i kliniske studier med trametinib i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.8). Det anbefales at leverfunksjonen hos pasienter blir undersøkt hver fjerde uke i 6 måneder etter at behandling er igangsatt. Overvåkning av leverfunksjonen kan deretter fortsette som klinisk indisert.

### Nedsatt leverfunksjon

Siden metabolisering og utskillelse via gallen er de primære eliminasjonsveier for trametinib, bør administrering av trametinib skje med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Dyp venetrombose/lungeemboli

Lungeemboli eller dyp venetrombose kan forekomme. Dersom pasienter opplever symptomer på lungeemboli eller dyp venetrombose slik som kortpustethet, smerter i brystet eller hevelse i armer eller bein, bør de umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Ved livstruende lungeemboli bør behandlingen seponeres permanent.

### Gastrointestinale sykdommer

Kolitt og enterokolitt har blitt rapportert hos pediatrike pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.8). Kolitt og gastrointestinal perforasjon, inkludert dødelig utfall, har blitt rapportert hos voksne pasienter. Behandling med trametinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for gastrointestinal perforasjon, inkludert sykdomshistorie med divertikulitt, metastaser i gastrointestinaltrakten og samtidig bruk med legemidler med en kjent risiko for gastrointestinal perforasjon.

### Sarkoidose

Det har blitt rapportert om tilfeller av sarkoidose hos voksne pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib, hovedsakelig med påvirkning på hud, lunger, øyne og lymfekjertler. I de fleste tilfellene ble behandling med trametinib og dabrafenib opprettholdt. Relevant behandling bør vurderes ved en sarkoidosediagnose.

### Fertile kvinner/fertilitet hos menn

Fertile kvinner bør få hensiktsmessige råd om sikre prevensjonsmetoder før behandlingsoppstart. Kvinner som er fertile, må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 16 uker etter den siste dosen med Spexotras. Mannlige pasienter som behandles med trametinib i kombinasjon med dabrafenib, bør informeres om mulig risiko for svekket spermatogenese, som kan være irreversibelt (se pkt. 4.6).

### Hemofagocytisk lymfohistiocytose

Erfaring etter markedsføring viser at hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) er observert hos voksne pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib. Det bør utvises forsiktighet når trametinib administreres i kombinasjon med dabrafenib. Hvis HLH blir bekreftet, skal administrering av trametinib og dabrafenib seponeres og behandling av HLH igangsettes.

### Hjelpestoffer

#### *Sulfobutylbetadeksnatrium*

Spexotras mikstur inneholder syklodekstrinet sulfobutylbetadeksnatrium (100 mg/ml). Syklodekstriner er hjelpestoffer som kan påvirke egenskaper til virkestoffet og andre legemidler. I prekliniske dyrestudier hvor syklodekstriner ble administrert intravenøst, ble det observert nyre- og ototoksisitet. Sikkerhetsaspekter rundt syklodekstriner har blitt vurdert under utviklingen og i sikkerhetsvurderingen av legemidlet. Tilgjengelige sikkerhetsdata om syklodekstriners effekter på barn < 2 år er begrensede.

#### *Metylparahydroksybenzoat*

Dette legemidlet inneholder metylparahydroksybenzoat, som kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

#### *Natrium*

Dette legemidlet inneholder 1,98 mg natrium i hver ml av Spexotras mikstur. Dette tilsvarer 4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person ved den maksimale daglige dosen av trametinib på 2 mg (40 ml).

### Kalium

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per maksimale døgndose, dvs. så godt som “kaliumfritt”.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### Effekten av andre legemidler på trametinib

Siden trametinib hovedsakelig metaboliseres via deacetylering mediert av hydrolytiske enzymer (f.eks. karboksylesteraaser), er det usannsynlig at farmakokinetikken blir påvirket av andre legemidler via metabolske interaksjoner (se pkt. 5.2). Interaksjoner mellom legemidler via disse hydrolytiske enzymerne kan ikke utelukkes og kan påvirke eksponeringen for trametinib.

Trametinib er et *in vitro*-substrat for efflukstransportøren P-gp. Da det ikke kan utelukkes at sterk hemming av P-gp i leveren kan føre til økt konsentrasjon av trametinib, anbefales det å vise forsiktighet ved samtidig bruk av trametinib med legemidler som er sterke P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itrakonazol).

### Effekten av trametinib på andre legemidler

På bakgrunn av *in vitro*- og *in vivo*-data er det usannsynlig at trametinib vil ha signifikant innvirkning på farmakokinetikken til andre legemidler via interaksjon med CYP-enzymmer eller -transportproteiner (se pkt. 5.2). Trametinib kan føre til forbigående hemming av BCRP-substrater (f.eks. pitavastatin) i tarmen, noe som kan minimeres ved å forskyve administreringene (2 timers mellomrom) av disse midlene og trametinib.

Basert på kliniske data forventes ingen reduksjon i effekten av hormonelle prevensjonsmidler som administreres i kombinasjon med trametinib som monoterapi (se pkt. 5.2). Administrering med dabrafenib kan imidlertid gjøre hormonelle prevensjonsmidler mindre effektive.

### Effekten av hjelpestoffet sulfobutylbetadexnatrium på andre orale legemidler med lav biotilgjengelighet og smal terapeutisk indeks

Trametinib mikstur inneholder sulfobutylbetadexnatrium 100 mg/ml, som kan ha potensial til å påvirke løseligheten og biotilgjengeligheten av andre orale legemidler. Forsiktighet bør utvises når trametinib mikstur administreres i kombinasjon med andre orale legemidler som har lav biotilgjengelighet og smal terapeutisk indeks (f.eks. imipramin, desipramin).

For veiledning om legemiddelinteraksjoner for dabrafenib, se preparatomtalen til dabrafenib dispergerbare tabletter pkt. 4.4 og 4.5.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner/prevensjon til kvinner

Fertile kvinner må bruke sikre prevensjonsmetoder under behandlingen med trametinib og i 16 uker etter avsluttet behandling.

Administrering med dabrafenib kan redusere effekten av orale eller systemiske hormonelle prevensjonsmidler og en sikker alternativ prevensjonsmetode, f.eks. barrieremetode, bør benyttes under kombinasjonsbehandling med trametinib og dabrafenib. For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til dabrafenib dispergerbare tabletter.

## Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av trametinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Trametinib bør ikke brukes av gravide kvinner, med mindre mulige fordeler for moren oppveier mulig risiko for fosteret. Hvis trametinib brukes under graviditet, eller hvis en pasient blir gravid under behandling med trametinib, skal pasienten informeres om mulig risiko for fosteret.

## Amming

Det er ukjent om trametinib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Risiko for det ammede barnet kan ikke utelukkes. Trametinib bør ikke administreres til mødre som ammer. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, skal det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med trametinib skal avsluttes/avstås fra.

## Fertilitet

Det foreligger ingen data for trametinib hos mennesker. Det er ikke utført fertilitetsstudier på dyr, men effekter på reproduksjonsorganer hos hunndyr har blitt observert (se pkt. 5.3). Trametinib kan svekke fertiliteten hos mennesker.

### Menn som tar trametinib i kombinasjon med dabrafenib

Effekt på spermatogenese har blitt observert hos dyr som har fått dabrafenib. Mannlige pasienter som tar trametinib i kombinasjon med dabrafenib, bør informeres om mulig risiko for svekket spermatogenese, som kan være irreversibel. Se preparatomtalen til dabrafenib dispergerbare tabletter for ytterligere informasjon

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Trametinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det bør tas hensyn til pasientens kliniske status samt bivirkningsprofilen til trametinib ved vurdering av pasientens evne til å utføre oppgaver som krever dømmekraft, motoriske eller kognitive evner. Pasientene bør gjøres oppmerksomme på muligheten for fatigue, svimmelhet og øyeproblemer som kan påvirke disse aktivitetene.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier med pediatriske pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib var de vanligste bivirkningene (rapportert med frekvens  $\geq 20\%$ ): pyreksi (65 %), utslett (47 %), hodepine (40 %), oppkast (38 %), fatigue (35 %), tørr hud (34 %), diaré (31 %), blødning (30 %), kvalme (26 %), akneiform dermatitt (26 %), nøytropeni (25 %), magesmerter (23 %) og hoste (22 %). Alvorlige bivirkninger (grad 3/4) som oftest ble rapportert var: nøytropeni (15 %), pyreksi (9 %), forhøyede transaminaser (6 %) og vektoppgang (5 %). Langtidsdata på vekst og skjelettmodning hos pediatriske pasienter er for tiden begrensede (se pkt. 5.3).

Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter var overveiende lik den etablerte sikkerhetsprofilen for voksne pasienter. Følgende tilleggsbivirkninger har så langt kun blitt rapportert hos voksne pasienter behandlet med trametinib tabletter og dabrafenib kapsler: kutant plateepitelkarsinom, seboreisk keratose, lymfødem, tørr munn, aktinisk keratose, fotosensitivitet, nyresvikt (vanlige), melanom, akrokordon, sarkoidose, korioretinopati, pneumonitt, akutt nyresvikt, nefritt, hjertesvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon, interstitiell lungesykdom, rabdomyolyse (mindre vanlige), gastrointestinal perforasjon, hemofagocytisk lymfocytose (sjeldne), myokarditt, Stevens-Johnsons syndrom, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (ikke kjent frekvens).

## Bivirkningstabell

Sikkerheten av trametinib i kombinasjon med dabrafenib har blitt undersøkt i et samlet sikkerhetsdatasett fra 171 pediatriske pasienter på tvers av to studier med pasienter med langtkomne solide tumorer med BRAF V600-mutasjon. Fire (2,3 %) pasienter var 1 til < 2 år, 39 (22,8 %) pasienter var 2 til < 6 år, 54 (31,6 %) pasienter var 6 til < 12 år og 74 (43,3 %) pasienter var 12 til < 18 år ved inkludering i studien. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 80 uker.

Bivirkningene fra den integrerte pediatriske sikkerhetspopulasjonen (tabell 5) er angitt nedenfor i henhold til MedDRAs organklassesystem, rangert etter frekvens ved bruk av følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighet.

**Tabell 5 Bivirkninger rapportert fra den integrerte pediatriske sikkerhetspopulasjonen for trametinib i kombinasjon med dabrafenib (n = 171)**

<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært vanlige	Paronyki
Vanlige	Urinveisinfeksjon, cellulitt, nasofaryngitt* <sup>1</sup>
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Vanlige	Hudpapillom
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært vanlige	Nøytropeni* <sup>2</sup> , anemi, leukopeni*
Vanlige	Trombocytopeni*
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Vanlige	Overfølsomhet
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Vanlige	Dehydrering, nedsatt appetitt
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet* <sup>3</sup>
<b>Øyesykdommer</b>	
Vanlige	Tåkesyn, synssvekkelse, uveitt* <sup>4</sup>
Mindre vanlige	Retinaløsning, periorbitalt ødem
<b>Hjertesykdommer</b>	
Vanlige	Redusert ejeksjonsfraksjon, bradykardi*
<b>Karsykdommer</b>	
Svært vanlige	Blødning* <sup>5</sup>
Vanlige	Hypertensjon, hypotensjon
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Svært vanlige	Hoste*
Vanlige	Dyspné
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige	Magesmerter*, forstoppelse, diaré, kvalme, oppkast
Vanlige	Pankreatitt, stomatitt
Mindre vanlige	Kolitt*
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige	Akneiform dermatitt* <sup>6</sup> , tørr hud* <sup>7</sup> , kløe, utslett* <sup>8</sup> , erytem
Vanlige	Generalisert eksfoliativ dermatitt * <sup>9</sup> , alopeci, palmar-plantart erytrodysesestesisyndrom, follikulitt, hudlesjon, pannikulitt, hyperkeratose
Mindre vanlige	Hudfissurer, nattesvette, hyperhidrose
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Svært vanlige	Artralgi, smerter i ekstremitet
Vanlige	Myalgi*, muskelspasmer* <sup>10</sup>

<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige	Pyreksi*, fatigue* <sup>11</sup> , vektøkning
Vanlige	Mukositt, ansiktsødem*, frysninger, perifert ødem, influensaliknende sykdom
<b>Undersøkelser</b>	
Svært vanlige	Forhøyede transaminaser* <sup>12</sup>
Vanlige	Hyponatremi, hypofosfatemi, hyperglykemi, forhøyet alkalisk fosfatase, forhøyet gammaglutamyltransferase, forhøyet kreatinfosfokinase i blod
*Angir gruppert begrep for to eller flere av MedDRAs foretrukne begreper som ble ansett som klinisk liknende.	
1	nasofaryngitt inkluderer faryngitt
2	nøytropeni inkluderer redusert nøytrofiltall og febril nøytropeni
3	svimmelhet inkluderer vertigo
4	uveitt inkluderer iridosyklitt
5	blødning inkluderer epistakse, hematuri, kontusjon, hematom, økt internasjonal normalisert ratio, analblødning, blødning i område ved innlagt kateter, hjerneblødning, ekkymose, ekstraduralt hematom, gastrointestinal blødning, hematochezi, petekkier, postoperativ blødning, rektalblødning, redusert antall røde blodceller, blødning i øvre gastrointestinaltraktus og livmorblødning
6	akneiform dermatitt inkluderer akne og pustuløs akne
7	tørr hud inkluderer xerose og xeroderma
8	kløe inkluderer makulopapuløst utslett, pustuløst utslett, erytematøst utslett, papuløst utslett, makuløst utslett
9	generalisert eksfolierende dermatitt inkluderer hudeksfoliering og eksfoliativ dermatitt
10	muskelkramper inkluderer stivhet i muskel-skjelettsystemet
11	fatigue inkluderer malaise og asteni
12	økte transaminaser inkluderer økt aspartataminotransferase (ASAT) og økt alaninaminotransferase (ALAT)

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Vektøkning

Vektøkning har kun blitt rapportert hos den pediatrike populasjonen. Det ble rapportert som en bivirkning hos 16 % av de pediatrike pasientene, inkludert tilfeller av grad 3 hos 4,7 % av pasientene, med en seponeringsrate på 0,6 % av pasientene. Median tid til første forekomst av rapportert vektøkning hos pediatrike pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib, var 3,1 måneder. Hos 29,8 % av pasientene ble det observert en vektøkning fra baseline på  $\geq 2$  BMI (kroppsmasseindeks)-prosentiler for alderskategorier.

### Blødning

Blødninger ble observert hos 30 % av de pediatrike pasientene. Tilfeller av grad 3 forekom hos 1,2 % av pasientene. Den vanligste blødningen (epistakse) ble rapportert hos 18 % av de pediatrike pasientene. Median tid til første forekomst av blødning hos pediatrike pasienter var 2,4 måneder. Blødninger, inkludert større blødninger og dødelige blødninger, har forekommet hos voksne pasienter som tar trametinib i kombinasjon med dabrafenib.

Blødningsrisikoen kan økes ved samtidig bruk av platehemmere eller antikoagulerende legemidler. Pasienter bør behandles som klinisk indisert dersom blødning oppstår (se pkt. 4.4).

### Redusert venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon (LVEF)/venstre ventrikkeldysfunksjon

Redusert LVEF har blitt rapportert hos 5,3 % av de pediatrike pasientene. Tilfeller av grad 3 forekom hos  $< 1$  % av pasientene. Median tid til første forekomst av redusert LVEF var rundt én måned. I kliniske studier med voksne pasienter var mediantiden til første forekomst av venstre ventrikkeldysfunksjon, hjertesvikt og LVEF-reduksjon mellom 2 til 5 måneder.

Pasienter med lavere LVEF enn institusjonenes nedre normalgrense, ble ikke inkludert i kliniske studier med trametinib. Trametinib i kombinasjon med dabrafenib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som kan svekke venstre ventrikkelfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Pyreksi

Pyreksi har blitt rapportert i kliniske studier med trametinib som monoterapi og i kombinasjon med dabrafenib, forekomsten og alvorlighetsgraden av pyreksi økte imidlertid med kombinasjonsbehandling (se pkt. 4.4). Pyreksi ble rapportert hos 65 % av pediatriske pasienter. Tilfeller av grad 3 forekom hos 8,8 % av pasientene. Se preparatomtalen til dabrafenib dipergerbare tableter.

### Leverbivirkninger

Leverbivirkninger har blitt rapportert hos voksne og pediatriske pasienter i kliniske studier med trametinib i kombinasjon med dabrafenib. I den pediatriske sikkerhetspopulasjonen var forhøyet ALAT og ASAT veldig vanlige, rapportert hos henholdsvis 12,3 % og 15,2 % av pasientene (se pkt. 4.4). Forhøyet ALAT og ASAT var de mest vanlige leverbivirkningene hos voksne pasienter, og hovedandelen av tilfellene var enten grad 1 eller 2. For trametinib som monoterapi forekom mer enn 90 % av disse leverbivirkningene innen de første 6 månedene av behandlingen. Leverbivirkninger ble påvist i kliniske studier med overvåking hver fjerde uke. Det er anbefalt at pasienter som mottar behandling med trametinib, får målt leverfunksjonen hver fjerde uke i 6 måneder. Overvåking av leveren kan deretter fortsette som klinisk indisert (se pkt. 4.4).

### Blodtrykksendringer

Hypertensjon har blitt rapportert hos 2,3 % av de pediatriske pasientene. Tilfeller av grad 3 forekom hos 1,2 % av pasientene. Median tid til første tilfelle av hypertensjon hos pediatriske pasienter var 5,4 måneder.

Hypotensjon har blitt rapportert hos 3,5 % av de pediatriske pasientene. Tilfeller av grad  $\geq 3$  forekom hos 2,3 % av pasientene. Median tid til første tilfelle av hypotensjon hos pediatriske pasienter var 1,5 måneder.

Blodtrykket skal måles ved baseline og monitoreres i løpet av behandlingen, med kontroll av blodtrykk som en del av hensiktsmessig standardbehandling (se pkt. 4.4).

### Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt

Pasienter under behandling med trametinib kan utvikle ILD eller pneumonitt. Behandling med trametinib bør avbrytes midlertidig hos pasienter med mistenkt ILD eller pneumonitt, inkludert pasienter med nye eller progressive pulmonære symptomer og funn, inkludert hoste, dyspné, hypoksi, pleural effusjon, eller infiltrat, i påvente av kliniske undersøkelser. Trametinib skal seponeres permanent hos pasienter med diagnostisert behandlingsrelatert ILD eller pneumonitt (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Svekket syn

Hos pediatriske pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib har oftalmologiske reaksjoner, inkludert uveitt 1,8 % og iridosyklitt 1,2 %, blitt rapportert. < 1 % av de pediatriske pasientene opplevde uveitt av grad 3. < 1 % av de pediatriske pasientene opplevde retinal pigmentepiteløsning (RPED). Lidelser som er forbundet med synsforstyrrelser, deriblant RPED og RVO, har blitt observert ved bruk av trametinib hos voksne pasienter. Symptomer som tåkesyn, redusert synsskarphet og andre synsforstyrrelser har blitt rapportert i de kliniske studiene med trametinib hos voksne (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Utslett

Utslett har blitt observert hos ca. 47 % av pediatriske pasienter i kombinasjonsstudiene med trametinib og dabrafenib i den integrerte sikkerhetspopulasjonen. De fleste av disse tilfellene var av grad 1 eller 2, og det var ikke nødvendig med behandlingsavbrudd eller dosereduksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Rabdomyolyse

Rabdomyolyse har blitt rapportert hos voksne pasienter som bruker trametinib. Tegn eller symptomer på rabdomyolyse skal føre til tilstrekkelig klinisk evaluering og behandling, som indisert (se pkt. 4.4).

### Pankreatitt

Pankreatitt har blitt rapportert hos 1,2 % av de pediatrike pasientene. Tilfeller av grad 3 forekom hos < 1 % av pasientene. Uforklarlige smerter i abdomen bør undersøkes umiddelbart, inkludert måling av serum-amylase og -lipase. Pasientene bør følges nøye ved gjenopptakelse av behandling etter et tilfelle av pankreatitt (se pkt. 4.4).

### Nyresvikt

Nyresvikt har blitt rapportert med trametinib i kombinasjon med dabrafenib. Nyresvikt som skyldes feberassosiert prerenal azotemi eller granulomatøs nefritt, var mindre vanlig hos voksne pasienter. Trametinib har imidlertid ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (definert som kreatinin > 1,5 x ULN) og forsiktighet bør utvises i disse tilfellene (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Ingen akutte symptomer på overdosering har blitt rapportert hos pediatrike pasienter som fikk trametinib i kombinasjon med dabrafenib i kliniske studier. Vedvarende overdosering av trametinib kan føre til økt utslett, redusert LVEF eller netthinnemisdannelser. Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering. Ved overdosering bør pasienten behandles symptomatisk, samt overvåkes hvis nødvendig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, mitogenaktiverede proteinkinasehemmere (MEK), ATC-kode: L01E E01

#### Virkningsmekanisme

Trametinib er en reversibel, høyelektiv, allosterisk hemmer av aktiveringen og virkningen av mitogenaktivert ekstracellulær signalregulert kinase 1 (MEK1) og MEK2. MEK-proteiner er komponenter i signalveien til ekstracellulær signalrelatert kinase (ERK). Ved kreft hos mennesker blir denne signalveien ofte aktivert av muterte former av BRAF, som aktiverer MEK. Trametinib hemmer BRAFs aktivering av MEK og hemmer MEK-kinaseaktiviteten.

#### Kombinasjon med dabrafenib

Dabrafenib er en RAF-kinase hemmer. Onkogene mutasjoner i BRAF fører til en konstitutiv aktivering av RAS/RAF/MEK/ERK-signalveien.

Trametinib og dabrafenib hemmer dermed to kinaser i denne signalveien, MEK og RAF, og denne kombinasjonen fører dermed til en samtidig hemming av signalveien. Kombinasjonen av trametinib og dabrafenib har vist anti-tumor aktivitet i BRAF V600-mutasjonspositive kreftcellerlinjer *in vitro*, og forsinket utvikling av resistens *in vivo* i BRAF V600-mutasjonspositive melanomxenografter.



## Klinisk effekt og sikkerhet

### Pediatrik populasjon

Klinisk effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib hos pediatriske pasienter fra 1 til < 18 år med BRAF V600-mutasjonspositivt gliom ble undersøkt i en åpen fase II klinisk multisenterstudie (EudraCT 2015-004015-20). Pasienter med lavgradig gliom (WHO 2016 grad 1 og 2) som trengte systemisk behandling, ble randomisert i et 2:1-forhold til dabrafenib og trametinib eller karboplatin og vinkristin. Pasienter med relapserende eller refraktært høygradig gliom (WHO 2016 grad 3 og 4) ble inkludert i en enkeltarmet kohort med dabrafenib og trametinib.

BRAF-mutasjonsstatus ble identifisert prospektivt i tumorvev ved hjelp av en lokal test, eller ved bruk av bioMérieux THxID-BRAF hos et sentralt laboratorie når en lokal test ikke var tilgjengelig. Retrospektiv undersøkelse av tilgjengelige tumorprøver ble i tillegg utført av det sentrale laboratoriet for å bekrefte BRAF V600E-mutasjon.

I den kliniske studien var dosering av dabrafenib og trametinib avhengig av alder og vekt. Oral dosering av dabrafenib til pasienter < 12 år var 2,625 mg/kg to ganger daglig og til pasienter 12 år og eldre var doseringen 2,25 mg/kg to ganger daglig. Oral dosering av trametinib til pasienter < 6 år var 0,032 mg/kg én gang daglig og til pasienter 6 år og eldre var doseringen 0,025 mg/kg én gang daglig. Doser av dabrafenib ble begrenset til 150 mg to ganger daglig og til 2 mg én gang daglig for trametinib. Dosering av karboplatin og vinkristin baserte seg på alder og kroppsoverflate, og ble gitt som ukentlige infusjoner på henholdsvis 175 mg/m<sup>2</sup> og 1,5 mg/m<sup>2</sup> doser. Karboplatin og vinkristin ble administrert i et 10-ukers induksjonsregime etterfulgt av åtte 6-ukers sykluser som vedlikeholdsregime.

Det primære effektendepunktet for begge kohortene var total responsrate (ORR, summen av bekreftet komplett/CR og delvis respons/PR) ved uavhengig gjennomgang basert på RANO (2017)-kriterier for LGG-kohorten og RANO (2010)-kriterier for HGG-kohorten. Primæranalysen ble utført når alle pasienter i begge kohortene hadde fullført minst 32 uker med behandling.

### *Pediatrik BRAF-mutasjonspositiv lavgradig gliom (WHO grad 1 og 2)*

I kohorten med lavgradig gliom ble 110 pasienter randomisert til dabrafenib med trametinib (n = 73) eller karboplatin med vinkristin (n = 37). Median alder var 9,5 år. 34 pasienter (30,9 %) var i alderen 12 måneder til < 6 år, 36 pasienter (32,7 %) var i alderen 6 til < 12 år og 40 pasienter (36,4 %) var i alderen 12 til < 18 år. 60 % var jenter. Ved første diagnostisering hadde hovedandelen av pasienter (80 %) grad 1 gliom. De vanligste patologiske funnene var pilocytisk astrocytom (30,9 %), gangliogliom (27,3 %) og LGG ikke annet spesifisert (NOS) (18,7 %). Hos 9 pasienter (8,2 %) var metastatiske områder til stede. Tidligere kirurgi ble rapportert hos 91 pasienter (82,7 %), og blant disse pasientene hadde 28 pasienter (25,5 %) gjennomgått reseksjon ved den siste operasjonen. Bruk av systemiske kortikosteroider ble rapportert hos 36 pasienter (32,7 %).

I gruppen med dabrafenib og trametinib viste ORR en statistisk signifikant forbedring i forhold til karboplatin og vinkristin. Påfølgende hierarkisk testing viste også en statistisk signifikant forbedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) i forhold til kjemoterapi (tabell 6).

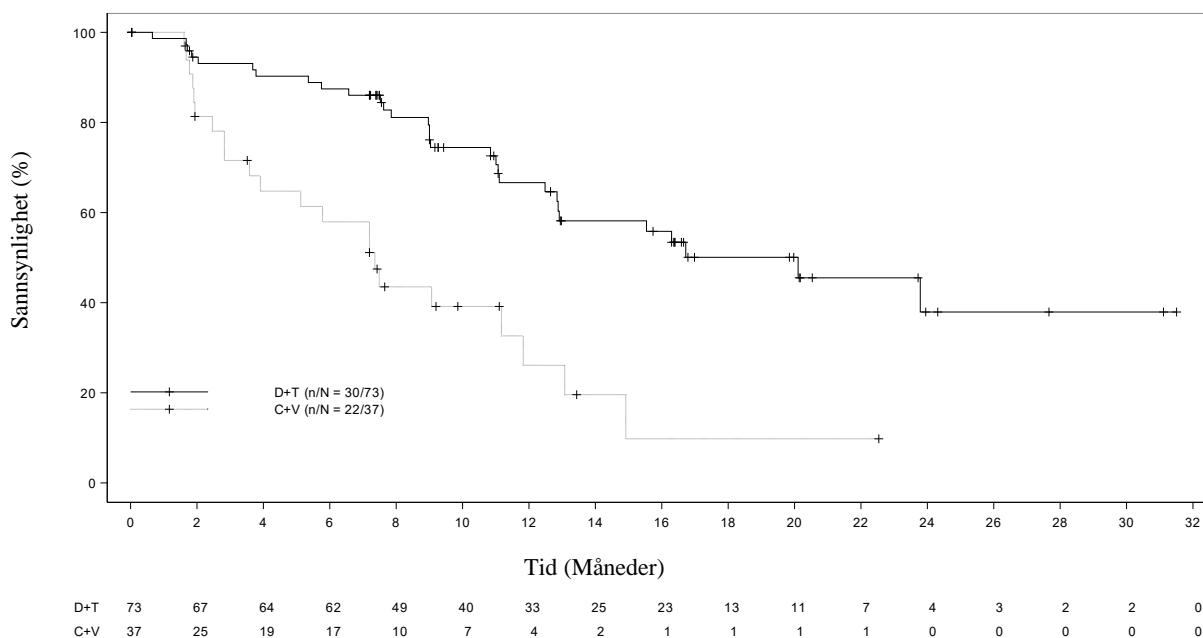
Dataene for total overlevelse (OS) var fremdeles umodne ved tidspunktet for primæranalysen (ett dødsfall ble rapportert i gruppen med karboplatin med vinkristin (C+V)), som ble utført etter at alle pasientene hadde fullført minst 32 uker med behandling eller seponert på et tidligere tidspunkt.

**Tabell 6 Respons og progresjonsfri overlevelse i den pivotale G2201-studien (LGG-kohort, primæranalyse)**

	<b>Dabrafenib + Trametinib (D+T) N = 73</b>	<b>Karboplatin + Vinkristin (C+V) N = 37</b>
<b>Beste totalrespons</b>		
Komplett respons (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Delvis respons (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabil sykdom (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progressiv sykdom (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Ukjent, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) <sup>1</sup>
<b>Total responsrate</b>		
ORR (CR+PR), 95 % KI	46,6 % (34,8 – 58,6%)	10,8 % (3,0 – 25,4 %)
Odds ratio <sup>2</sup>	7,19 (2,3 – 22,4), p < 0,001	
Risikoforskjell	35,8 % (20,6 – 51,0)	
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</b>		
PFS (måned), (95 % KI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Hasard ratio (95 % KI), p-verdi	0,31 (0,17 – 0,55), p < 0,001	

NE = ikke estimerbar  
<sup>1</sup> 4 pasienter randomisert til C+V avbrøt før de fikk behandling.  
<sup>2</sup> Odds ratio (D+T vs. C+V) og 95 % KI er fra en logistisk regresjon med behandling som den eneste kovariaten, dvs. det er sannsynligheten for å observere en respons i gruppen med D+T sammenlignet med sannsynligheten for å observere respons i gruppen med C+V. Odds ratio > 1 favoriserer D+T.

**Figur 1 Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse i den pivotale G2201-studien (LGG-kohort, primæranalyse)**



### *Pediatrik BRAF-mutasjonspositiv høygradig gliom (WHO Grad 3 og 4)*

I den enarmede kohorten med høygradig gliom ble 41 pasienter med relapserende eller refraktært HGG inkludert og behandlet med dabrafenib med trametinib i en median varighet på 72,7 uker. Median alder var 13,0 år. 5 pasienter (12,2 %) var i alderen 12 måneder til < 6 år, 10 pasienter (24,4 %) var i alderen 6 til < 12 år og 26 pasienter (63,4 %) var i alderen 12 til < 18 år. 56 % var jenter. Den histologiske graden ved første diagnostisering var grad 4 hos 20 pasienter (48,8 %), grad 3 hos 13 pasienter (31,7 %), grad 2 hos 4 pasienter (9,8 %), grad 1 hos 3 pasienter (7,3 %) og manglende hos 1 pasient (2,4 %). De vanligste patologiske funnene var glioblastoma multiforme (31,7 %), anaplastisk pleomorft xantoastrocytom (14,6 %), HGG NOS (9,8 %) og pleomorft xantoastrocytom (9,8 %). Tidligere kirurgi ble rapportert hos 40 pasienter (97,6 %), og blant disse pasientene hadde 24 pasienter (58,5 %) gjennomgått reseksjon ved den siste operasjonen. 33 pasienter (80,5 %) rapporterte om tidligere kjemoterapi. Tidligere strålebehandling ble rapportert hos 37 pasienter (90,2 %). Bruk av systemiske kortikosteroider samtidig med studiebehandling ble rapportert hos 21 pasienter (51,2 %).

ORR i denne kohorten var 56,1 % (23/41), 95 % KI (39,7 %, 71,5 %): CR hos 12 pasienter (29,3 %) og PR hos 11 pasienter (26,8 %). Median varighet av respons (DOR) var 22,2 måneder (95 % KI: 7,6 – NE). 15 pasienter (65,2 %) var sensurerte ved tidspunkt for primæranalysen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

De farmakokinetiske egenskapene til trametinib har hovedsakelig blitt fastslått hos voksne pasienter behandlet med tablettformuleringen. Farmakokinetikken til trametinib har også blitt undersøkt etter enkelt eller gjentatt vekttilpasset dosering hos 244 pediatriske pasienter. De farmakokinetiske egenskapene (absorpsjonshastighet og clearance) til trametinib hos pediatriske pasienter er sammenlignbare med de hos voksne. Det ble påvist at vekt påvirker oral clearance av trametinib, mens alder ikke gjør det. Den farmakokinetiske eksponeringen for trametinib ved den anbefalte vekttilpassede dosen for pediatriske pasienter var innenfor området observert hos voksne.

### Absorpsjon

Trametinib mikstur absorberes raskt og median tid til maksimal plasmakonsentrasjon ( $T_{maks}$ ) oppnås er 1 time etter dosering. Gjennomsnittlig absolutt oral biotilgjengelighet av trametinib tabletter er 72 %. I en relativ biotilgjengelighetsstudie ble formuleringene mikstur og tablett administrert som enkelt-doser til fastende pasienter og sammenliknet. Administrering av mikstur resulterte i henholdsvis 12 %, 10 % og 71 % høyere  $AUC_{(0-inf)}$ ,  $AUC_{(0-last)}$  og  $C_{maks}$  sammenliknet med tablettformuleringen.

Eksponering for trametinib økte doseproporsjonalt ved gjentatt dosering av 0,125 mg og 4 mg én gang daglig.

I den pivotale pediatriske studien var geometrisk gjennomsnittlig steady-state (%CV)  $C_{maks}$  og  $AUC_{tau}$  på 22,7 ng/ml (41,1 %) og 339 ng\*t/ml (22,2 %) i LGG-kohorten, og 21,3 ng/ml (36,3 %) og 307 ng\*t/ml (22,8 %) i HGG-kohorten.

Trametinib akkumuleres ved gjentatt daglig dosering. Et gjennomsnittlig akkumuleringsforhold på 6,0 ble observert for tablettformuleringen ved en dose på 2 mg én gang daglig. Steady state ble oppnådd på dag 15.

### Effekt av mat

Effekten av mat på farmakokinetikken til den rekonstituerte miksturen har ikke blitt undersøkt. Administrering av en enkelt-dose av trametinib (tablettformulering) sammen med et fett- og kaloririk måltid medførte en reduksjon i  $C_{maks}$  og  $AUC$  på henholdsvis 70 % og 10 % sammenliknet med fastende tilstand.

## Distribusjon

Bindingen av trametinib til humane plasmaproteiner er 97,4 %. Trametinib har et distribusjonsvolum på omtrent 1200 liter, fastsatt etter administrering av en intravenøs mikrodose på 5 mikrog.

## Biotransformasjon

*In vitro*- og *in vivo*-studier viste at trametinib hovedsakelig metaboliseres via deacetylering (alene) eller i kombinasjon med mono-oksygenering. Den deacetylte metabolitten ble videre metabolisert ved glukuronidering. CYP3A4-oksidering er ansett som en mindre viktig metaboliseringsmekanisme. Deacetyleringen blir mediert av karboksylesterasene 1b, 1c og 2, med mulige bidrag fra andre hydrolytiske enzymer.

Etter enkeltdose og gjentatte doser av trametinib, er trametinib den viktigste sirkulerende forbindelsen i plasma.

## Eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal halveringstid er 127 timer (5,3 døgn) etter administrering av en enkeltdose. Tilsynelatende clearance av trametinib hos barn (median kroppsvekt: 32,85 kg) er 3,44 l/time (CV på 20 %).

Etter administrering av en oral enkeltdose av radiomerket trametinib i form av en oppløsning, var total dosegevinnning lav etter en 10-dagers oppsamlingsperiode (< 50 %). Det skyldes den lange eliminasjonshalveringstiden. Trametinibrelatert stoff ble skilt ut hovedsakelig i feces (> 80 % av gjenfunnet radioaktivitet) og i mindre grad i urin ( $\leq$  19 %). Mindre enn 0,1 % av den utskilte dosen ble gjenfunnet i urin som opprinnelig forbindelse.

## Legemiddelinteraksjoner

### Effekten av trametinib på legemiddelmetaboliserende enzymer og transportproteiner

*In vitro*- og *in vivo*-data tyder på at trametinib sannsynligvis ikke påvirker farmakokinetikken til andre legemidler. På bakgrunn av *in vitro*-studier er trametinib ikke en hemmer av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 og CYP3A4. Basert på *in vitro*-studier er trametinib en hemmer av CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, en induktor av CYP3A4 og en hemmer av transportproteinene OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp og BCRP. På bakgrunn av den lave dosen og lave kliniske, systemiske eksponering i forhold til verdiene for *in vitro* hemming eller induksjon, anses imidlertid ikke trametinib som en *in vivo* hemmer eller induktor av disse enzymene eller transportproteinene, selv om forbigående hemming av BCRP-substrater i tarmen kan forekomme (se pkt. 4.5).

### Andre legemidlers effekt på trametinib

*In vivo*- og *in vitro*-data tyder på at farmakokinetikken til trametinib sannsynligvis ikke blir påvirket av andre legemidler. Trametinib er ikke et substrat for CYP-enzymene eller for transportproteinene BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 og MATE1. Trametinib er et *in vitro*-substrat for BSEP og efflukstransportøren P-gp. Selv om det er lite sannsynlig at eksponeringen av trametinib vil påvirkes av BSEP-hemmingen, kan det ikke utelukkes at konsentrasjonen av trametinib øker grunnet sterk hemming av P-gp i lever (se pkt. 4.5).

### Trametinibs effekt på andre legemidler

Effekten av gjentatt dosering med trametinib på steady-state farmakokinetikken til orale kombinasjonsprevensjonsmidler med noretindron og etinyløstradiol, ble undersøkt i en klinisk studie som inkluderte 19 kvinnelige pasienter med solide tumorer. Eksponering for noretindron økte med 20 % og eksponering for etinyløstradiol var liknende ved administrering i kombinasjon med trametinib. Basert på disse resultatene forventes ingen reduksjon i effekten av hormonelle prevensjonsmidler som administreres i kombinasjon med trametinib.

## Spesielle pasientpopulasjoner

### Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser og data fra en klinisk farmakologistudie hos voksne pasienter med normal leverfunksjon eller lett, moderat eller alvorlig forhøyet bilirubin- og/eller ASAT-nivå (basert på National Cancer Institute [NCI]-klassifisering) tyder på at leverfunksjon ikke har en signifikant påvirkning på clearance av trametinib etter oral administrering.

### Nedsatt nyrefunksjon

På bakgrunn av trametinibs lave grad av renal utskillelse, er det usannsynlig at nedsatt nyrefunksjon har noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til trametinib. Ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble farmakokinetikken til trametinib kartlagt hos 223 voksne pasienter som deltok i kliniske studier av trametinib og som hadde lett nedsatt nyrefunksjon, og hos 35 voksne pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Lett og moderat nedsatt nyrefunksjon hadde ingen effekt på eksponeringen for trametinib (< 6 % for hver gruppe). Det finnes ingen tilgjengelige data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

### Etnisitet

Det finnes ikke tilstrekkelige data til å evaluere den potensielle effekten av etnisitet på farmakokinetikken til trametinib, siden klinisk erfaring er begrenset til hvite pasienter.

### Kjønn

På bakgrunn av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos voksne og pediatrike pasienter, ble det funnet at kjønn påvirker clearance av trametinib etter oral administrering. Selv om kvinnelige pasienter kan forventes å ha høyere eksponering enn mannlige pasienter, er det usannsynlig at disse forskjellene er klinisk relevante, og ingen dosejustering er nødvendig.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med trametinib. Trametinib var ikke gentoksisk i studier der man evaluerte reversmutasjoner i bakterier, kromosomavvik i mammalske celler og mikrokjerner i benmargen hos rotter.

Trametinib kan svekke fertiliteten til kvinner. I studier med gjentatt dosering ble flere cystiske follikler og reduserte gule legemer observert hos hunnrotter ved eksponeringer som var lavere enn klinisk eksponering hos mennesker basert på AUC.

Hos unge rotter som fikk trametinib, ble det i tillegg observert redusert vekt av eggstokkene, små forsinkelser i viktige utviklingstrinn under kjønnsmodningen hos hunner (skjedeåpningen og økt forekomst av fremtredende terminale endestykker i melkekjertlene) og svak hypertrofi av epiteloverflaten av livmoren. Disse effektene var alle reversible etter behandlingsstopp, og tilskrives farmakologi. I toksisitetsstudier med rotter og hunder på opptil 13 ukers varighet, ble det imidlertid ikke observert behandlingseffekter på reproduksjonsvev hos hanner.

I studier av toksisitet på embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner induserte trametinib maternell toksisitet og utviklingstoksisitet. Hos rotter ble redusert fostervekt og økt post-implantasjonstap observert ved eksponeringer som var lavere eller litt høyere enn klinisk eksponering hos mennesker basert på AUC. I en toksisitetsstudie på embryoføtal utvikling hos kaniner ble det ved subkliniske eksponeringer basert på AUC, observert redusert fostervekt, økt antall aborter, økt insidens av ufullstendig ossifisering og skjelettmisdannelser.

I studier med gjentatt dosering ble effektene etter eksponering for trametinib funnet hovedsakelig i hud, gastrointestinalkanalen, det hematologiske systemet, ben og lever. De fleste funnene er reversible etter en rekonvalesensetid uten behandling. Hos rotter ble hepatocellulær nekrose og forhøyede transaminaser observert etter 8 uker med doser  $\geq 0,062$  mg/kg/dag (omtrent 0,8 ganger klinisk eksponering hos mennesker basert på AUC).

Hos mus ble det uten hjertehistopatologi observert lavere hjertefrekvens, hjertevekt og venstre ventrikkelfunksjon etter 3 uker med doser av trametinib på  $\geq 0,25$  mg/kg/dag (omtrent 3 ganger klinisk eksponering hos mennesker basert på AUC) i opptil 3 uker. Hos voksne rotter var mineralisering av flere organer forbundet med økt serumfosfor og var nært relatert til nekrose i hjerte, lever og nyrer samt blødning i lungene, ved eksponeringer som var sammenlignbare med klinisk eksponering hos mennesker. Hos rotter ble det observert fyse-hypertrofi og økt ben-turnover. Hos rotter og hunder som fikk trametinib i en dose lik eller lavere enn ved kliniske eksponeringer hos mennesker, ble det observert benmargsnekrose, lymfoid atrofi i thymus og GALT og lymfoid nekrose i lymfeknuter, milt og thymus, noe som potensielt kan svekke immunfunksjonen. Hos unge rotter ble økt vekt av hjertet uten histopatologi observert ved 0,35 mg/kg/dag (ca. 2 ganger klinisk eksponering hos mennesker basert på AUC).

Trametinib var fototoksisk i en *in vitro*-NRU (Neutral Red Uptake)-analyse av 3T3-fibroblastceller fra mus ved signifikant høyere konsentrasjoner enn ved klinisk eksponering ( $IC_{50}$  ved 2,92 mikrog/ml,  $\geq 130$  ganger den kliniske eksponeringen hos mennesker basert på  $C_{maks}$ ), noe som indikerer at det er liten risiko for fototoksisitet hos pasienter som tar trametinib.

#### Kombinasjon med dabrafenib

I en studie med hunder hvor trametinib og dabrafenib ble gitt i kombinasjon i 4 uker, ble tegn på gastrointestinal toksisitet og redusert lymfoid cellularitet i thymus observert ved lavere eksponering enn hos hunder som ble gitt trametinib alene. Ellers var lignende toksisiteter observert som ved sammenlignbare monoterapistudier.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Sulfobutylbetadeksnatrium  
Sukralose (E 955)  
Sitronsyremonohydrat (E 330)  
Dinatriumfosfat (E 339)  
Kaliumsorbit (E 202)  
Metylparahydroksybenzoat (E 218)  
Jordbærsmak

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Pulver til mikstur, oppløsning

3 år.

#### Rekonstituert mikstur, oppløsning

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Ubrukt mikstur skal kastes 35 dager etter rekonstituering.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Ravgul glassflaske på 180 ml med en barnesikret skrukork som inneholder 12 g pulver.

Hver eske inneholder én flaske, én “trykk-inn” flaskeadapter og én 20 ml gjenbrukbar oral doseringssprøyte med graderingsmerker på 0,5 ml.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Spexotras pulver må rekonstitueres til en mikstur, oppløsning i apotek før utlevering.

### **Fremgangsmåte for rekonstituering (kun til apotek):**

1. Vask og tørk hendene.
2. Undersøk pulverets utløpsdato på flasken.
3. Bank på flasken for å løsne opp pulveret.
4. Fjern korken og tilsett 90 ml destillert eller rensset vann til flasken med pulveret.
5. Sett på korken og vend flasken opp ned kontinuerlig i opptil 5 minutter, inntil innholdet er fullstendig oppløst. Du kan også forsiktig riste flasken.
6. Skill flaskeadapteren fra den orale sprøyten. Fjern korken og sett inn flaskeadapteren i flaskehalsen. Dytt hardt, inntil flaskeadapteren er fullstendig satt inn. Flaskeadapteren bør være helt i flukt med flaskehalsen.
7. Skriv datoen for tilberedning på esken. Utløpsdato for miksturen er 35 dager etter tilberedning.
8. Informer mottakeren om dosen og tilberedningsdatoen for miksturen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1781/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## **A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **YTTERKARTONG**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Spexotras 0,05 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning  
trametinib

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én flaske inneholder 4,7 mg trametinib (som trametinibdimetylsulfoksid). Miksturen inneholder 0,05 mg/ml trametinib etter rekonstituering med 90 ml vann.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder syklodekstrin, natrium, E 218. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til mikstur, oppløsning

1 flaske + 1 flaskeadapter + 1 oral sprøyte

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Sett inn flaskeadapteren fullstendig etter rekonstituering.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 35 dager etter rekonstituering.

Mikstur tilberedt:

Ubrukt mikstur kastes 35 dager etter rekonstituering.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.  
Før rekonstituering: Oppbevares i kjøleskap.  
Etter rekonstituering: Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1781/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Spexotras 0,05 mg/ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT PÅ FLASKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Spexotras 0,05 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning  
trametinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én flaske inneholder 4,7 mg trametinib (som trametinibdimetylsulfoksid). Miksturen inneholder 0,05 mg/ml trametinib etter rekonstituering med 90 ml vann.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder syklodekstrin, natrium, E 218. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til mikstur, oppløsning

4,7 mg

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Ubrukt mikstur kastes 35 dager etter rekonstituering.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.  
Før rekonstituering: Oppbevares i kjøleskap.  
Etter rekonstituering: Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1781/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Spexotras 0,05 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning trametinib

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner barnet ditt sine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Informasjonen i dette pakningsvedlegget er tiltenkt deg eller barnet ditt, men det vil kun stå "barnet ditt" i pakningsvedlegget.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Spexotras er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gir Spexotras
3. Hvordan du gir Spexotras
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Spexotras
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Spexotras er og hva det brukes mot

Spexotras er et legemiddel som inneholder virkestoffet trametinib.

Det brukes sammen med et annet legemiddel (dabrafenib dispergerbare tablett) til å behandle barn som er 1 år og eldre med en type hjernesvulst kalt gliom.

Spexotras kan brukes hos pasienter med:

- lavgradig gliom
- høygradig gliom når pasienten har fått minst én runde med strålebehandling og/eller cellegift.

Spexotras gitt sammen med dabrafenib dispergerbare tablett brukes til å behandle pasienter med hjernesvulst som har en spesifikk mutasjon (endring) i et gen som kalles BRAF. Denne mutasjonen gjør at kroppen produserer defekte proteiner, som igjen kan få svulsten til å utvikle seg. Før behandlingsoppstart vil legen ta tester for denne mutasjonen.

Spexotras er, i kombinasjon med dabrafenib, målrettet mot disse defekte proteinene, og forsinker eller stanser utviklingen av svulsten. **Les også pakningsvedlegget for dabrafenib dispergerbare tablett.**

#### 2. Hva du må vite før du gir Spexotras

##### Gi ikke Spexotras

- dersom barnet ditt er allergisk overfor trametinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

## **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du gir Spexotras. Legen må vite om barnet ditt:

- har **hjerterproblemer**, slik som hjertesvikt eller problemer med måten hjertet slår på.
- har eller har hatt **lunge- eller pusteproblemer**, inkludert pustevansker, ofte sammen med tørrhoste, kortpustethet og utmattelse (fatigue).
- har **øyeproblemer**, inkludert blokkering av venen som drenerer øyet (retinal veneokklusjon) eller hevelse i øyet som kan være forårsaket av væskeblokkade (korioretinopati).
- har eller har hatt **problemer med leveren**.
- har eller har hatt **problemer med nyrene**.
- har eller har hatt **mage-tarmproblemer**, slik som divertikulitt (betente utposninger i tykktarmen) eller svulster i mage-tarmkanalen (metastaser).

For å unngå komplikasjoner vil legen foreta undersøkelser av barnet ditt før, under og etter behandlingen med Spexotras.

## **Hudundersøkelse**

Behandlingen kan forårsake hudkreft. Normalt vil disse hudforandringene forbli lokale og kan fjernes med kirurgi, og behandlingen kan fortsette uten avbrudd. Legen kan undersøke huden til barnet ditt før og regelmessig under behandlingen.

Undersøk huden til barnet ditt månedlig under behandlingen og i 6 måneder etter den siste dosen.

**Snakk med lege** snarest hvis du legger merke til noen endringer i huden til barnet ditt, slik som nye vorter, hudsår eller rødlige hevelser som blør eller ikke gror, eller endret størrelse eller farge på en føflekk.

## **Barn under 1 år**

Kombinasjonsbehandling med Spexotras og dabrafenib dispergerbare tabletter har ikke blitt undersøkt hos barn under 1 år. Spexotras anbefales derfor ikke til denne aldersgruppen.

## **Pasienter over 18 år**

Det finnes begrenset informasjon om behandling av pasienter med gliom over 18 år, og fortsatt behandling inn i voksen alder bør derfor vurderes av legen.

## **Andre legemidler og Spexotras**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler før det starter behandlingen, inkludert legemidler til blodfortynning eller andre reseptfrie legemidler.

## **Graviditet, amming og fertilitet**

### *Graviditet*

- Snakk med lege eller sykepleier før barnet ditt tar dette legemidlet dersom barnet ditt er gravid eller du tror at det kan være gravid. Spexotras kan skade et ufødt barn.
- Snakk med lege umiddelbart hvis barnet ditt blir gravid mens det bruker dette legemidlet.

### *Amming*

Det er ikke kjent om Spexotras utskilles i morsmelk. Snakk med lege umiddelbart hvis barnet ditt ammer eller planlegger å amme. Du, barnet ditt og legen vil avgjøre om det skal ta Spexotras eller amme.

### *Fertilitet*

Spexotras kan svekke fertiliteten hos menn og kvinner.

*Spexotras i kombinasjon med dabrafenib dispergerbare tablettar:* Dabrafenib kan redusere antallet sædceller, og det er ikke sikkert at dette vil gå tilbake til normalnivå etter avsluttet behandling med dabrafenib.

Snakk med legen vedrørende muligheter for å øke sjansen til barnet ditt for å få barn i fremtiden før det starter behandlingen med dabrafenib dispergerbare tablettar.

#### *Prevensjon*

- Hvis barnet ditt kan bli gravid, må det bruke sikker prevensjon mens det tar Spexotras og i minst 16 uker etter avsluttet behandling.
- Det er mulig at hormonprevensjon (som p-piller, injeksjoner eller plastre) ikke vil være like effektiv når det tas i kombinasjon med Spexotras og dabrafenib dispergerbare tablettar. Det bør brukes en alternativ sikker prevensjonsmetode for å unngå risikoen for graviditet når denne kombinasjonen av legemidler brukes. Snakk med lege eller sykepleier for råd.

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

Spexotras kan ha bivirkninger som kan påvirke barnet ditt sin evne til å kjøre bil eller motorsykkle, sykle, bruke maskiner, eller delta i andre aktiviteter som krever årvåkenhet. Hvis barnet ditt har synsproblemer, føler seg trett eller svak, eller har lavt energinivå, bør det unngå slike aktiviteter.

En beskrivelse av disse effektene finner du også i avsnitt 4. Les hele pakningsvedlegget for veiledning.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis det er noe du er usikker på. Sykdommen, symptomene og behandlingssituasjonen kan også påvirke barnet ditt sin evne til å delta i slike aktiviteter.

#### **Spexotras inneholder et syklodekstrin**

Dette legemidlet inneholder 100 mg av et syklodekstrin i hver ml mikstur.

#### **Spexotras inneholder metylparahydroksibenzoat**

Kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

#### **Spexotras inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder 1,98 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver ml. Dette tilsvarer 4 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person ved den maksimalt anbefalte dosen av trametinib.

#### **Spexotras inneholder kalium**

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per maksimale dagsdose, dvs. så godt som "kaliumfritt".

### **3. Hvordan du gir Spexotras**

Gi alltid dette legemidlet til barnet ditt nøyaktig slik legen, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

#### **Hvor mye du skal gi**

Legen vil avgjøre den rette dosen av Spexotras basert på kroppsvekten til barnet ditt.

Legen kan bestemme at barnet ditt skal ta en lavere dose hvis det opplever bivirkninger.

## Hvordan du skal gi Spexotras

Les bruksanvisningen på slutten av dette pakningsvedlegget for detaljer om administrering av miksturen. Et apotek vil tilberede miksturen for deg.

- Gi **Spexotras én gang daglig**. Spexotras skal gis til samme tid hver dag for å hjelpe deg å huske å gi legemidlet. Spexotras bør gis **enten** med morgendosen **eller** kveldsdosen av dabrafenib dispergerbare tablett. Dosen med dabrafenib bør gis med 12 timers mellomrom.
- Gi Spexotras på tom mage, minst én time før eller to timer etter et måltid. Dette betyr at:
  - etter at barnet ditt har tatt Spexotras, må det må vente **minst 1 time** før det spiser
  - etter at barnet ditt har spist, må det vente **minst 2 timer** før det tar Spexotras
  - om nødvendig kan amming og/eller morsmelkerstatning gis ved behov.

## Dersom du gir for mye av Spexotras

Dersom du gir for mye Spexotras, **bør du snakke med lege, apotek eller sykepleier**. Vis dem om mulig Spexotras-pakningen og dette pakningsvedlegget.

## Dersom du har glemt å gi Spexotras

Hvis det er mindre enn 12 timer siden du glemte å gi dosen, gi den så fort som mulig.

Hvis det er 12 timer eller mer siden du glemte å gi dosen, hopp over den glemte dosen. Gi den neste dosen til vanlig tid, og fortsett deretter med å gi Spexotras til vanlig tid.

Du skal ikke gi dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

## Hvis barnet ditt kaster opp etter å ha tatt Spexotras

Hvis barnet ditt kaster opp etter å ha tatt Spexotras, skal ikke en ekstra dose gis før neste planlagte dose.

## Dersom barnet ditt avbryter behandling med Spexotras

Gi Spexotras så lenge legen anbefaler det. Ikke avbryt behandling med mindre legen råder deg til det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### Stopp å gi dette legemidlet og oppsøk øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis barnet ditt har noen av følgende symptomer:

- hoster opp blod, blod i urin, oppkast med blod eller som ser ut som "kaffegrut", rød eller sort avføring som ligner på tjære. Det kan være tegn på blødning
- feber (temperatur på 38 °C eller mer)
- brystmerter eller kortpustethet, noen ganger feber eller hoste. Det kan være tegn på pneumonitt eller lungebetennelse (interstitiell lungesykdom)
- tåkesyn, synstap eller andre synsdringer. Det kan være tegn på netthinneløsning
- røde øyne, smerter i øynene, økt lysfølsomhet. Det kan være tegn på øyebetennelse (uveitt)
- uforklarlige muskelsmerter, -kramper eller -svakhet, mørk urin. Det kan være tegn på rabdomyolyse
- sterke magesmerter. Dette kan være tegn på bukspyttkjertelbetennelse (pankreatitt)
- feber, hovne lymfekjertler, blåmerker eller hudutslett på samme tid. Det kan være tegn på en tilstand hvor immunsystemet lager for mange infeksjonsbekjempende celler som kan føre til ulike symptomer (kalt hemofagocytisk lymfocytose)
- rødlige flekker på overkroppen som er sirkel- eller målskiveformede med eller uten blemmer i sentrum, avskalling av huden, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer eller øyne. Det kan være tegn på alvorlige hudutslett, som kan være livstruende og kan innledes med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom), utbredt utslett, feber og forstørrede lymfeknuter (DRESS, legemiddelindusert hypersensitivitetssyndrom)

## Andre mulige bivirkninger

### **Svært vanlige** (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Hodepine
- Svimmelhet
- Hoste
- Diaré, kvalme, oppkast, forstoppelse, magesmerter
- Hudproblemer, som utslett, akneliknende utslett, tørr eller kløende hud, rødhet i huden
- Neglesengbetennelse
- Smerter i armer, bein eller ledd
- Mangel på energi eller følelse av å være svak eller trøtt
- Vektøkning
- Forhøyede verdier av leverenzymmer på blodprøver
- Redusert antall hvite blodceller (nøytropeni, leukopeni)
- Redusert antall røde blodceller (anemi)

### **Vanlige** (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Øvre luftveisinfeksjoner med symptomer som sår hals eller tett nese (nasofaryngitt)
- Hyppig vannlating med smerter eller brennende følelse (urinveisinfeksjon)
- Hudendringer inkludert hudinfeksjon (cellulitt), betennelse i hudens hårsekker, betent flassende hud (generalisert eksfoliativ dermatitt), vortelikende utvekster (hudpapillom), fortykning av hudens ytre lag (hyperkeratose)
- Nedsatt appetitt
- Lavt blodtrykk (hypotensjon)
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Kortpustethet
- Sår munn eller munnsår, betennelse i slimhinnen
- Betennelse i fettlaget under huden (pannikulitt)
- Unormalt hårtap eller -tynning
- Røde, smertefulle hender og føtter (hånd- og fotsyndrom)
- Muskelkramper
- Frysninger
- Allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- Dehydrering
- Synsproblemer som tåkesyn
- Lav hjertefrekvens (bradykardi)
- Tretthet, brystubehag, ørhet, palpitasjoner (reduert ejsjonsfraksjon)
- Hevelse i vev (ødem)
- Muskelsmerter (myalgi)
- Tretthet, frysninger, sår hals, ledd eller muskelverk (influenسالiknende sykdom)
- Unormalt prøvesvar på kreatininfosfokinase, et enzym som hovedsakelig finnes i hjertet, hjernen og skjelettmuskulatur
- Økt blodsukkernivå
- Lavt nivå av natrium eller fosfat i blod
- Redusert blodplatenivå (celler som hjelper blodet å koagulere)

### **Mindre vanlige** (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- Betennelse i tarmen (kolitt)
- Sprekker i huden
- Nattesvette
- Overdreven svetting

I tillegg til bivirkningene beskrevet ovenfor, har følgende bivirkninger kun blitt sett hos voksne, men kan også oppstå hos barn:

- Tørr munn
- Økt følsomhet i huden for sol
- Nyresvikt
- Godartet hudtumor (hudtagg)
- Betennelseslidelse som hovedsakelig påvirker hud, lunger, øyne og lymfeknuter (sarkoidose)
- Nyrebetennelse
- Hull (perforasjon) i mage eller tarm
- Betennelse i hjertemuskel som kan medføre andpustethet, feber, palpitasjoner og brystmerter

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Spexotras**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flaskeetiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Før rekonstituering: Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Etter rekonstituering: Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Ubrukt mikstur skal kastes 35 dager etter rekonstituering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Spexotras**

- Virkestoff er trametinib. En flaske inneholder trametinibdimetylsulfoksid tilsvarende 4,7 mg trametinib. Hver ml av den rekonstituerte miksturen inneholder 0,05 mg trametinib.
- Andre innholdsstoffer er: sulfobutylbetadeksnatrium (se avsnitt 2), sukralose (E 955), sitronsyremonohydrat (E 330), dinatriumfosfat (E 339) (se avsnitt 2), kaliumsorbat (E 202) (se avsnitt 2), metylparahydroksybenzoat (E 218) (se avsnitt 2) og jordbærsmak.

### **Hvordan Spexotras ser ut og innholdet i pakningen**

Spexotras 0,05 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning er et hvitt eller nesten hvitt pulver.

Spexotras kommer i en ravgul glassflaske på 180 ml med en barnesikret skrukork som inneholder 12 g pulver. Hver eske inneholder en flaske, én “trykk-inn” flaskeadapter og én 20 ml gjenbrukbar oral doseringssprøyte med graderingsmerker på 0,5 ml.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

**Novartis Farmacéutica S.A.**

Gran Via de les Corts Catalanes 764  
08013 Barcelona  
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).



Påfølgende informasjon er bare beregnet til apotek:

**Fremgangsmåte for rekonstituering (kun til apotek):**

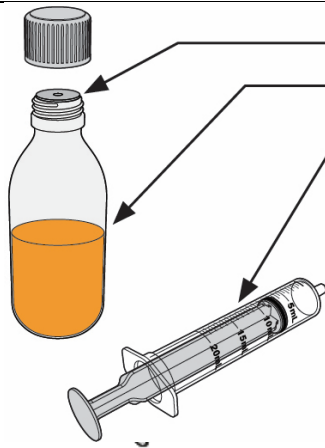
1. Vask og tørk hendene.
2. Undersøk pulverets utløpsdato på flasken.
3. Bank på flasken for å løsne opp pulveret.
4. Fjern korken og tilsett 90 ml destillert eller rensset vann til flasken med pulveret.
5. Sett på korken og vend flasken opp ned kontinuerlig i opptil 5 minutter, inntil innholdet er fullstendig oppløst. Du kan også forsiktig riste flasken.
6. Skill flaskeadapteren fra den orale sprøyten. Fjern korken og sett inn flaskeadapteren i flaskehalsen. Dytt hardt, inntil flaskeadapteren er fullstendig satt inn. Flaskeadapteren bør være helt i flukt med flaskehalsen.
7. Skriv datoen for tilberedning på esken. Utløpsdato for miksturen er 35 dager etter tilberedning.
8. Informer mottakeren om dosen og tilberedningsdatoen for miksturen.

## BRUKSANVISNING

**Snakk med lege eller apotek om hvordan Spexotras skal brukes på riktig måte. Bruk alltid Spexotras nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt.**

**Spør lege eller apotek hvis du har noen spørsmål om hvordan Spexotras skal brukes.**

### AVSNITT A ADMINISTRERING MED ORAL SPRØYTE

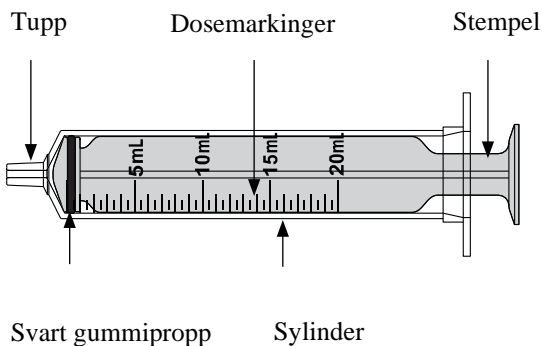


For å administrere Spexotras trenger du:  
Flaskeadapter (satt inn i flaskehalsen)  
Mikstur i flaske  
Oral sprøyte

Hvis miksturen av Spexotras søles eller kommer i kontakt med hud eller øyne, følg informasjonen i avsnittet “RENGJØRING AV SØL”.

Vask og tørk hendene dine før du administrerer Spexotras.

#### Deler på gjenbrukbar oral sprøyte:



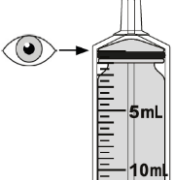
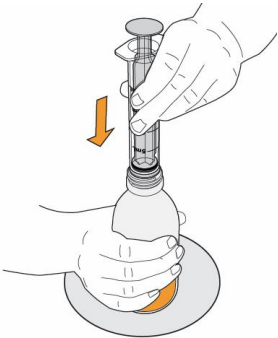


1

Kontroller miksturens tilberedningsdato på esken.

**Ikke** administrer Spexotras hvis det er mer enn 35 dager siden miksturen ble tilberedt.

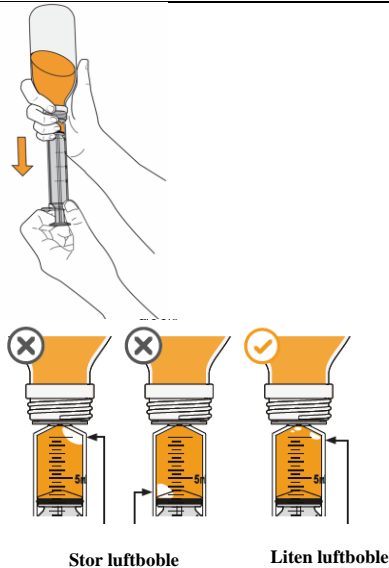
**Merk:** Utløpsdatoen som står trykket på høyre side av esken, gjelder **IKKE** miksturen. Denne utløpsdatoen gjelder kun for pulveret før det rekonstitueres til en mikstur av apoteket.

<p>2</p> <p>Snurr flasken forsiktig i 30 sekunder for å blande miksturen.</p> <p>Hvis det skummer, la flasken stå til skummet forsvinner.</p>	
<p>3</p> <p>Fjern den barnesikrede korken ved å presse korken ned og vri mot klokken.</p>	
<p>4</p> <p>Sjekk om det allerede er satt inn en flaskeadapter i flaskehalsen.</p> <p>Kontakt apotek hvis den ikke er satt inn.</p>	
<p>5</p> <p>Press stempelet så langt ned som mulig for å fjerne all luft på innsiden av den orale sprøyten.</p>	
<p>6</p> <p>Sett flasken på en flat overflate og hold den oppreist.</p> <p>Sett inn tuppen av den orale sprøyten i åpningen på flaskeadapteren.</p> <p>Sørg for at sprøyten er festet godt.</p> <p><b>VIKTIG:</b> På grunn av lufttrykk kan stempelet beveges av seg selv mens du måler opp dosen din i trinn 7. Hold stempelet for å hindre at det beveges.</p>	

7

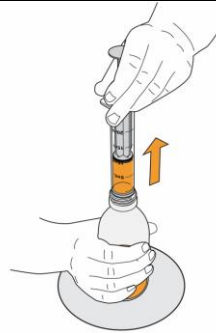
Snu flasken forsiktig opp ned og trekk i stempelet for å måle opp dosen din. Med tuppen vendt opp må **toppen** av den svarte gummiproppen være på linje med den forskrevne dosen.

Hvis store luftbobler er synlige i sprøyten, som vist på bildene, skal legemidlet presses tilbake i flasken og dosen trekkes opp på nytt. Fortsett å gjøre dette inntil ingen store luftbobler er til stede. Små luftbobler er akseptable.



8

Fortsett å holde stempelet på plass, snu flasken tilbake og sett den på en flat overflate. Fjern den orale sprøyten fra flasken ved å trekke den forsiktig rett opp.

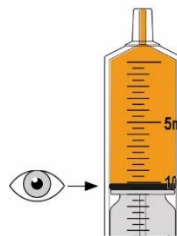


9

Dobbeltsjekk at **toppen** av den svarte gummiproppen er på linje med den forskrevne dosen. Hvis ikke, gjenta trinn 6 til 8.

Ved administrering med oral sprøyte, fortsett til trinn 10.

Ved administrering med sonde, gå til "AVSNITT B".



10

Plasser enden av den orale sprøyten på innsiden av munnen sånn at tuppen berører kinnet.

Press sprøytSTEMPELET langsomt helt ned for å gi hele dosen.

**ADVARSEL:** Hvis Spexotras gis direkte i svelget eller dersom sprøytSTEMPELET presses for raskt ned, kan det føre til kvelning.



<p>11</p> <p>Kontroller at det ikke er rester av Spexotras i den orale sprøyten.</p> <p>Hvis det er mikstur til overs i den orale sprøyten, skal dette gis.</p> <p><b>Merk:</b> Hvis dosen er større enn kapasiteten til den orale sprøyten, gjenta administreringen inntil det totale volumet er gitt.</p>	
<p>12</p> <p>Sett korken tilbake på flasken og vri med klokken for å lukke den.</p> <p>Sørg for at korken er festet godt til flasken.</p> <p><b>Ikke</b> fjern flaskeadapteren.</p>	
<p>13</p> <p>Rengjør den orale sprøyten i henhold til instruksjonene i “AVSNITT C”. Oppbevar deretter miksturen og den orale sprøyten i henhold til instruksjonene i “OPPBEVARING”-avsnittet.</p>	

## AVNITT B ADMINISTRERING MED SONDE

Dette avsnittet skal **kun** benyttes når Spexotras skal administreres via en sonde.  
Les påfølgende informasjon og gå deretter til trinn 1 for administrering via en sonde.

- Miksturen er egnet til administrering via sonde.
- Bruk en nesesvelg (NG)- eller svelg (G)-sonde med **minst** en størrelse på 4 french gauge.
- Bruk alltid den orale sprøyten på 20 ml som medfølger pakningen, for å administrere Spexotras.
- Du kan trenge en ENFIT-adapter (ikke inkludert i pakningen) for å koble den orale sprøyten på 20 ml til sonden.

1

Skyll sonden i henhold til produsentens bruksanvisning umiddelbart før administrering av Spexotras.

2

Følg trinn 1 til 9 i “AVSNITT A”, og gå deretter til trinn 3 i dette avsnittet.

3

Koble den orale sprøyten på 20 ml med Spexotras til sonden. Du kan trenge en ENFIT-adapter for å koble sprøyten til sonden.

4

Bruk et jevnt trykk for å avgi miksturen i sonden.

5

Sjekk at det ikke er mer Spexotras igjen i den orale sprøyten. Hvis det er mikstur til overs i den orale sprøyten, skal dette gis.

6

Skyll sonden igjen i henhold til produsentens bruksanvisning.

7

For rengjøring, gå til "AVSNITT C".

### **AVSNITT C      RENGJØRING**

Vask alltid den orale sprøyten adskilt fra annet kjøkkenutstyr for å forhindre at Spexotras kommer i kontakt med annet kjøkkenutstyr.

Den orale sprøyten rengjøres på følgende måte:

1. Fyll et glass med varmt såpevann.
2. Plasser den orale sprøyten i glasset med varmt såpevann.
3. Trekk opp vann i den orale sprøyten og tøm den igjen. Gjenta 4 til 5 ganger.
4. Fjern sprøytstempelet fra sprøytesylindren.
5. Skyll glasset, stempelet og sylindren under varmt kranvann.
6. Legg stempelet og sylindren på en tørr overflate og la lufttørke inntil neste bruk.

### **RENGJØRING AV SØL**

Hvis Spexotras kommer i kontakt med hud, vaskes området godt med såpe og vann. Hvis Spexotras kommer i kontakt med øyne, skylles øynene med vann.

Følg disse trinnene hvis du søler Spexotras-mikstur:

1. Ta på plasthansker.
2. Tørk opp miksturen med et absorberende materiale, slik som et papirtørkle.
3. Kast det absorberende materialet i en forseglbar plastpose.
4. Tørk området hvor miksturen ble sølt med en spritserviett.
5. Legg hanskene og serviettene i den samme posen og forsegl.
6. Spør på apoteket hvordan du skal kaste plastposen.
7. Vask hendene godt med såpe og vann.

## OPPBEVARING

Oppbevar miksturen av Spexotras og den orale sprøyten utilgjengelig for barn.

Oppbevar miksturen stående, i den tilhørende esken med korken godt lukket.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal **ikke** fryses.

Oppbevar den orale sprøyten i den medfølgende esken, sammen med Spexotras-miksturen.