

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spexotras 0,05 mg/ml pulver till oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska innehåller trametinibdimetylsulfoxid motsvarande 4,7 mg trametinib.

Varje ml av den färdigberedda lösningen innehåller 0,05 mg trametinib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml av den färdigberedda lösningen innehåller 100 mg sulfobutylbetadexnatrium, 0,8 mg metylparahydroxibensoat och 1,98 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral lösning.

Vitt eller nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Låggradigt gliom

Spexotras i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av pediatriska patienter från 1 års ålder med låggradigt gliom (LGG) med BRAF V600E-mutation, som kräver systemisk behandling.

Höggradigt gliom

Spexotras i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av pediatriska patienter från 1 års ålder med höggradigt gliom (HGG) med BRAF V600E-mutation, som tidigare har fått minst en behandling med radioterapi och/eller kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Spexotras ska inledas och övervakas av kvalificerad läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Innan patienterna tar Spexotras måste de ha en bekräftelse på BRAF V600E-mutation bedömd med en CE-märkt medicinsk utrustning för *in vitro*-diagnostik (IVD) med motsvarande avsedda syfte. Om den CE-märkta IVD:n inte är tillgänglig, bör bekräftelsen på BRAF V600E bedömas med ett alternativt validerat test.

Spexotras används i kombination med dabrafenib dispergerbara tabletter. Se produktresumén angående dosering av dabrafenib dispergerbara tabletter.

Dosering

Rekommenderad dos Spexotras en gång dagligen är beroende av kroppsvikten (tabell 1).

Tabell 1 Dosregim baserad på kroppsvikt

Kroppsvikt*	Rekommenderad dos	
	Volym oral lösning (ml) en gång dagligen	Motsvarande mg av trametinib
8 kg	6 ml	0,30 mg
9-10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12-13 kg	9 ml	0,45 mg
14-17 kg	11 ml	0,55 mg
18-21 kg	14 ml	0,70 mg
22-25 kg	17 ml	0,85 mg
26-29 kg	18 ml	0,90 mg
30-33 kg	20 ml	1 mg
34-37 kg	23 ml	1,15 mg
38-41 kg	25 ml	1,25 mg
42-45 kg	28 ml	1,40 mg
46-50 kg	32 ml	1,60 mg
≥ 51 kg	40 ml	2 mg

*Kroppsvikten avrundas vid behov till närmaste kg.

Rekommenderad dos till patienter som väger under 8 kg har inte fastställts.

Doseringsanvisningar för behandling med dabrafenib i kombination med Spexotras finns i produktresumén för dabrafenib dispergerbara tabletter, avsnitten "Dosering" och "Administreringssätt".

Behandlingstid

Behandling med Spexotras ska pågå fram till sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder. Data hos patienter över 18 år med gliom är begränsade. Fortsatt behandling i vuxen ålder ska därför baseras på en av läkaren utförd nytta-riskbedömning för varje enskild patient.

Missade eller försenade doser

Om en dos Spexotras missas ska den inte tas om det är mindre än 12 timmar till nästa planerade dos. Om patienten kräks efter att ha tagit Spexotras ska inte någon extra dos tas utan nästa dos ska tas vid den planerade tiden.

Dosjustering

För att hantera biverkningar kan dossänkning, behandlingsuppehåll eller utsättning av behandlingen bli nödvändigt (se tabell 2 och 3).

Om behandlingsrelaterade toxiciteter uppträder ska både trametinib och dabrafenib dossänkas, avbrytas eller sättas ut samtidigt. Undantag där dosjusteringar är nödvändiga för endast en av de två behandlingarna beskrivs nedan för uveit, RAS-mutationspositiva icke-kutana maligniteter (främst relaterat till dabrafenib), reducerad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF), retinalvensockklusion (RVO), näthinneavlossning (RPED) och interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit (främst relaterat till trametinib).

Dosjusteringar eller behandlingsuppehåll rekommenderas inte vid biverkningar i form av kutana maligniteter (se produktresumén för dabrafenib dispergerbara tabletter för ytterligare information).

Tabell 2 Dosjusteringsschema baserat på graden av eventuella biverkningar (exklusive feber)

Grad (CTCAE)*	Rekommenderade justeringar av trametinibdosen
Grad 1 eller grad 2 (tolererbara)	Fortsätt behandlingen och följ upp efter kliniskt behov.
Grad 2 (ej tolererbara) eller grad 3	Avbryt behandlingen tills biverkningarna avtagit till grad 0 till 1 och sänk dosen med ett steg när behandlingen återupptas. Doseringsriktlinjer finns i tabell 3.
Grad 4	Avbryt behandlingen permanent, eller avbryt tills biverkningarna avtagit till grad 0 till 1 och sänk dosen med ett steg när behandlingen återupptas. Doseringsriktlinjer finns i tabell 3.
* Intensitet hos kliniska biverkningar graderade efter Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)	

Rekommenderade dossänkningar till cirka 75 % av den rekommenderade dosen (första dossänkningen) och till cirka 50 % av den rekommenderade dosen (andra dossänkningen) visas i tabell 3.

Tabell 3 Rekommenderade dossänkningar på grund av biverkningar

Kroppsvikt	Rekommenderad dos	Reducerad dos	
	ml lösning (mg trametinib) (en gång dagligen)	Dos efter första sänkningen (en gång dagligen)	Dos efter andra sänkningen (en gång dagligen)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9-10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12-13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14-17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18-21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22-25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26-29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30-33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34-37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38-41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42-45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46-50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥ 51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Dosjusteringar av Spexotras till under 50 % av den rekommenderade dosen rekommenderas inte.			

När patientens biverkningar kan hanteras effektivt kan man överväga att åter öka dosen och därvid följa samma doseringssteg som användes vid dossänkningen. Trametinibdosen ska inte överstiga den rekommenderade dosen i tabell 1.

Dosjusteringar vid utvalda biverkningar

Feber

Om en patients kroppstemperatur är ≥ 38 °C ska behandlingen med trametinib och dabrafenib avbrytas. Vid återfall kan behandlingen också avbrytas vid det första symtomet på feber. Behandling med antipyretika såsom ibuprofen eller paracetamol ska inledas. Användning av orala kortikosteroider ska övervägas i de fall där antipyretika är otillräckliga. Patienterna ska utvärderas för tecken och symtom på infektion och vid behov behandlas i linje med lokal praxis (se avsnitt 4.4). Behandlingen ska återinsättas om patienten är symtomfri i minst 24 timmar antingen 1) på samma dosnivå eller 2) reducerad med en dosnivå om febern är återkommande och/eller åtföljs av andra allvarliga symtom såsom uttorkning, hypotoni eller njursvikt.

Undantag från dosjustering (där endast en av två behandlingar är dossänkt) för utvalda biverkningar
Reducerad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF)/vänsterkammardysfunktion

Behandlingen med trametinib ska avbrytas om patienterna får en asymtomatisk, absolut minskning av LVEF på > 10 % jämfört med vid baslinjen och om ejektionsfraktionen ligger under institutionens lägsta normalvärden (LLN) (se avsnitt 4.4). Ingen dosjustering av dabrafenib krävs när det tas i kombination med trametinib. Om LVEF återgår till det normala kan behandling med trametinib återupptas, dock med dosen sänkt ett steg och under noggrann uppföljning (se avsnitt 4.4).

Trametinib ska sättas ut permanent hos patienter med vänsterkammardysfunktion grad 3 eller 4, eller kliniskt signifikant LVEF-minskning, som inte återgår till det normala inom 4 veckor (se avsnitt 4.4).

Retinalvensocklusion (RVO) och näthinneavlossning (RPED)

Om patienterna rapporterar nya synstörningar, såsom centralt skotom, dimsyn eller synförlust någon gång under kombinationsbehandling med trametinib och dabrafenib, rekommenderas omedelbar undersökning av oftalmolog. Behandling med trametinib ska sättas ut permanent hos patienter som diagnostiseras med RVO. Vid diagnostiserad RPED, följ dosändringarna i tabell 4 nedan för trametinib (se avsnitt 4.4). Ingen dosjustering av dabrafenib krävs när det tas i kombination med trametinib vid bekräftade fall av RVO eller RPED.

Tabell 4 Rekommenderade dosändringar för trametinib vid RPED

RPED grad 1	Fortsätt behandlingen med månatliga undersökningar av näthinnan tills problemet försvunnit. Om RPED förvärras, följ anvisningarna nedan och gör uppehåll i trametinibbehandlingen i upp till 3 veckor.
RPED grad 2 eller 3	Gör uppehåll i trametinibbehandlingen i upp till 3 veckor.
RPED grad 2 eller 3 som återgår till grad 0 eller 1 inom 3 veckor	Återuppta trametinibbehandlingen med lägre dos (se tabell 3) eller sätt ut trametinibbehandlingen hos patienter som står på den lägsta dosen.
RPED grad 2 eller 3 som inte återgår till åtminstone grad 1 inom 3 veckor	Sätt ut trametinib permanent.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

Ett uppehåll måste göras i trametinibbehandlingen hos patienter med misstänkt ILD eller pneumonit, inklusive patienter med nya eller progressiva pulmonella symtom och symtom som hosta, dyspné, hypoxi, pleurautgjutning eller -infiltrat, i avvaktan på kliniska undersökningar. Behandlingen med trametinib måste sättas ut permanent hos patienter med behandlingsrelaterad ILD eller pneumonit. Ingen dosjustering av dabrafenib krävs när det tas i kombination med trametinib vid fall av ILD eller pneumonit.

Uveit

Inga dosjusteringar krävs för uveit så länge effektiva lokala behandlingar kan kontrollera inflammation i ögonen. Vid uteblivet svar på lokal ögonbehandling ska uppehåll med dabrafenib göras tills ögoninflammationen läkt. Därefter kan dabrafenib återinsättas, reducerat med en dosnivå. Ingen dosjustering av trametinib krävs när det tas i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.4).

RAS-mutationspositiva icke-kutana maligniteter

Nytan och riskerna måste övervägas innan behandling med dabrafenib fortsätter hos patienter med icke-kutan malignitet som har en RAS-mutation. Ingen dosjustering av trametinib krävs när det tas i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Tillgängliga data från en klinisk farmakologisk studie indikerar en begränsad påverkan av måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion på

exponeringen av trametinib (se avsnitt 5.2). Trametinib ska användas med försiktighet till patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data om trametinib hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning och eventuellt behov av dosjustering kan därför inte fastställas (se avsnitt 5.2). Trametinib ska användas med försiktighet till patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för kombinationsbehandling med trametinib och dabrafenib för barn under 1 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Studier på unga djur har visat på påverkan av trametinib som inte sågs hos vuxna djur (se avsnitt 5.3). Data om långtidssäkerhet hos pediatrika patienter är för närvarande begränsade.

Administreringssätt

Spexotras är avsedd för oral användning.

Spexotras pulver måste beredas till oral lösning av apotekspersonal innan den dispenseras. Det rekommenderas att hälso- och sjukvårdspersonalen informerar patient eller vårdare om hur den ordinerade dagliga dosen oral lösning ska administreras innan den första dosen tas.

Spexotras ska tas utan mat, minst en timme före eller två timmar efter måltid (se avsnitt 5.2). Bröstmjolk och/eller modersmjölksersättning kan ges vid behov om en patient inte tolererar fasta.

Det rekommenderas att Spexotras-dosen tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag med den återanvändbara orala spruta som ingår i förpackningen. Den dagliga engångsdosen av Spexotras ska tas tillsammans med antingen morgon- eller kvälldosen av dabrafenib vid samma tidpunkt varje dag.

Om patienten inte kan svälja och har nasogastrisk sond kan Spexotras oral lösning ges via sonden.

Anvisningar för beredning finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spexotras är avsedd att användas i kombination med dabrafenib dispergerbara tabletter då det finns begränsade effektdata för trametinib i monoterapi och för dabrafenib i monoterapi vid BRAF V600-mutationspositivt gliom. Produktresumén för dabrafenib dispergerbara tabletter måste läsas innan behandling påbörjas. För ytterligare information om varningar och försiktighet associerat med behandling med dabrafenib, se produktresumén för dabrafenib dispergerbara tabletter.

BRAF V600E-test

Effekt och säkerhet för trametinib i kombination med dabrafenib har inte undersökts hos patienter vars gliom testats negativt med avseende på BRAF V600E-mutationen.

Nya maligniteter

Nya maligniteter, kutana och icke-kutana, kan uppkomma när trametinib används i kombination med dabrafenib.

Kutana maligniteter

Kutana maligniteter som kutant skivepitelkarcinom (cuSCC), inklusive keratoakantom och nytt primärt melanom, har observerats hos vuxna patienter som behandlats med trametinib i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). Undersökning av huden rekommenderas innan behandling med trametinib sätts in och varje månad under behandlingsperioden och i upp till sex månader efter behandling. Övervakningen ska fortsätta i 6 månader efter utsättning av trametinib eller fram tills annan cancerbehandling sätts in.

Misstänkta hudlesioner ska behandlas genom dermatologisk excision och ingen justering av behandlingen krävs. Patienterna ska instrueras att informera läkaren omedelbart om nya hudlesioner utvecklas.

Icke-kutana maligniteter

Baserat på dess verkningsmekanism kan dabrafenib öka risken för icke-kutana maligniteter när RAS-mutationer finns närvarande. Se produktresumén för dabrafenib dispergerbara tabletter (avsnitt 4.4). Ingen dosjustering av trametinib krävs för RAS-mutationspositiva maligniteter när det tas i kombination med dabrafenib.

Blödning

Blödningar har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som tagit trametinib i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). Större blödningar och blödningar med dödlig utgång har förekommit hos vuxna patienter som behandlas med trametinib i kombination med dabrafenib. Risken för dessa händelser hos patienter med lågt antal trombocyter ($< 75\,000/\text{mm}^3$) har inte fastställts eftersom sådana patienter exkluderades från kliniska studier. Blödningsrisken kan öka vid samtidig användning av trombocythämmare eller vid antikoagulantibehandling. Om blödningar uppstår ska patienten behandlas efter kliniskt behov.

Reducerad vänsterkammarejektionsfraktion LVEF/vänsterkammardysfunktion

Trametinib i kombination med dabrafenib har rapporterats reducera LVEF hos både vuxna och pediatrika patienter (se avsnitt 4.8). I kliniska studier på pediatrika patienter var mediantiden till debut av första förekomsten av LVEF-minskning cirka en månad. I kliniska studier på vuxna patienter var mediantiden till debut av första förekomsten av vänsterkammardysfunktion, hjärtsvikt och reducerad LVEF mellan 2 och 5 månader.

Trametinib ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion. Patienter med vänsterkammardysfunktion, hjärtsvikt av New York Heart Association-klass II, III eller IV, akut koronarsyndrom under de senaste 6 månaderna, kliniskt signifikanta okontrollerade arytmier eller okontrollerad hypertoni, uteslöts från de kliniska studierna. Säkerheten vid användning i dessa patientgrupper är därför okänd. LVEF ska bedömas hos alla patienter innan behandling med trametinib sätts in, en månad efter insättningen och därefter med cirka 3 månaders intervall under hela behandlingstiden (se avsnitt 4.2 avseende dosjusteringar).

Hos patienter som behandlas med trametinib i kombination med dabrafenib har det förekommit enstaka rapporter om akut, svår vänsterkammardysfunktion på grund av myokardit. Fullständig återhämtning observerades vid avbrytande av behandlingen. Läkarna ska vara uppmärksamma på risken för myokardit hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade tecken eller symtom på hjärtbesvär.

Feber

Feber har rapporterats i kliniska studier med trametinib hos vuxna och pediatrika patienter (se avsnitt 4.8). Förekomst och allvarlighetsgrad av feber ökar vid kombinationsbehandling (se produktresumén för dabrafenib dispergerbara tabletter, avsnitt 4.4). För patienter som får trametinib i kombination med dabrafenib kan feber åtföljas av svåra frossbrytningar, dehydrering och hypotoni

som i vissa fall kan leda till akut njurinsufficiens. Hos pediatrika patienter som fick trametinib i kombination med dabrafenib var mediantiden till feberdebut 1,5 månader.

Behandling med trametinib och dabrafenib ska avbrytas om patientens kroppstemperatur är $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (se avsnitt 5.1). Vid återfall kan behandlingen också avbrytas vid det första symtomet på feber.

Behandling med antipyretika såsom ibuprofen eller paracetamol ska inledas. Användning av orala kortikosteroider ska övervägas i de fall där antipyretika är otillräckliga. Patienterna ska utvärderas för tecken och symtom på infektion. Behandlingen kan återinsättas när febern försvinner. Om febern är förknippad med andra allvarliga symtom ska behandlingen återinsättas med reducerad dos när febern väl upphört och enligt vad som är kliniskt lämpligt (se avsnitt 4.2).

Förändrat blodtryck

Såväl hypertoni som hypotoni har rapporterats hos patienter i kliniska studier med trametinib i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). Blodtrycket ska mätas vid behandlingsstarten och övervakas under behandlingen och hypertoni åtgärdas vid behov med gängse behandling.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

I en fas III-studie på vuxna patienter utvecklade 2,4 % (5/211) av patienterna som behandlades med trametinib monoterapi ILD eller pneumonit, sjukhusvistelse krävdes för samtliga fem patienter. Mediantiden till debut av den första presentationen på ILD eller pneumonit var 160 dagar (mellan 60 och 172 dagar). I två studier på vuxna patienter som behandlades med trametinib i kombination med dabrafenib utvecklade 1 % av patienterna pneumonit eller ILD (se avsnitt 4.8).

Behandlingen med trametinib måste avbrytas hos patienter med misstänkt interstitiell lungsjukdom eller pneumonit, inklusive patienter med nya eller progressiva lungsymtom och symtom som hosta, dyspné, hypoxi, pleurautgjutning eller infiltrat, i avvaktan på kliniska undersökningar. Behandlingen med trametinib ska sättas ut permanent hos patienter med behandlingsrelaterad ILD eller pneumonit (se avsnitt 4.2). Behandling med dabrafenib kan fortsätta med samma dosering.

Synnedsättning

Sjukdomar förknippade med synstörningar, t.ex. RPED och RVO kan förekomma med trametinib, som i vissa fall debuterade efter flera månader. Symtom som dimsyn, nedsatt synskärpa och andra synfenomen har rapporterats hos vuxna i kliniska studier med trametinib. I kliniska studier har även uveit och iridocyklit rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som behandlas med trametinib i kombination med dabrafenib.

Trametinib rekommenderas inte till patienter med RVO i anamnesen. Säkerheten för trametinib hos patienter med predisponerande faktorer för RVO, inklusive okontrollerat glaukom eller okulär hypertension, okontrollerad hypertoni, okontrollerad diabetes mellitus eller hyperviskositets- eller hyperkoagulationssyndrom i anamnesen, har inte fastställts.

Om patienterna rapporterar nya synstörningar, såsom centralt skotom, dimsyn eller synförlust någon gång under trametinibbehandlingen, rekommenderas omedelbar undersökning av oftalmolog. Vid diagnostiserad RPED ska doseringsschemat i tabell 4 följas (se avsnitt 4.2), vid diagnostiserad uveit se produktresumén för dabrafenib dispergerbara tabletter (avsnitt 4.4). Patienter som fått diagnosen RVO ska omedelbart avsluta behandlingen med trametinib.

Vid diagnostiserad RVO eller PRED krävs ingen dosjustering av dabrafenib när det tas i kombination med trametinib. Vid diagnostiserad uveit krävs ingen dosjustering av trametinib när det tas i kombination med dabrafenib.

Hudutslag

Hudutslag har observerats hos 49 % av pediatrika patienter i kliniska studier när trametinib användes i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). Majoriteten av dessa fall var av grad 1 eller 2 och krävde inte behandlingsavbrott eller dossänkning.

Allvarliga hudbiverkningar

Fall av allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller ha dödlig utgång, har rapporterats hos vuxna patienter vid kombinationsbehandling med trametinib och dabrafenib. Innan behandling påbörjas ska patienterna informeras om tecken och symtom och övervakas noga för hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på SCAR uppträder ska behandlingen sättas ut.

Rabdomyolys

Rabdomyolys har rapporterats hos vuxna patienter som tar trametinib. I vissa fall kunde patienterna fortsätta behandlingen med trametinib. I mer allvarliga fall krävdes sjukhusvistelse, behandlingsavbrott eller permanent utsättning av behandlingen. Tecken och symtom på rabdomyolys ska utgöra grund för lämplig klinisk utredning och behandling enligt indikation.

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som behandlats med trametinib i kombination med dabrafenib i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Oförklarliga buksmärtor ska undersökas skyndsamt och inkludera mätning av serumamylas och -lipas. Patienterna ska följas noga när behandlingen återinsätts efter en pankreatitepisod.

Njursvikt

Njursvikt har identifierats hos ≤ 1 % av de vuxna patienterna som behandlades med trametinib i kombination med dabrafenib. Observerade fall hos vuxna patienter förknippades i allmänhet med feber och dehydrering och svarade väl på doseringsavbrott och allmän stödjande behandling. Granulomatös nefrit har också rapporterats hos vuxna patienter. Patienternas serumkreatinin ska rutinemässigt övervakas då de är under behandling. Om kreatininet ökar kan det vara kliniskt lämpligt att avbryta behandlingen. Trametinib har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens (definierat som kreatinin $> 1,5 \times \text{ULN}$) och ska därför hanteras med stor försiktighet under dessa omständigheter (se avsnitt 5.2).

Leverpåverkan

Leverbiverkningar har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter i kliniska studier med trametinib i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). Kontroll av leverfunktionen rekommenderas var fjärde vecka under 6 månader från behandlingsstarten. Därefter kan leverkontroller göras efter kliniskt behov.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom metabolism och biliär utsöndring är de viktigaste elimineringsvägarna för trametinib ska administrering av trametinib ske med försiktighet till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Djup ventrombos/lungemboli

Lungemboli eller djup ventrombos kan förekomma. Om patienterna utvecklar symtom på djup ventrombos eller lungemboli såsom andnöd, bröstsmärta eller arm- eller bensvullnad ska de omedelbart söka sjukvård. Behandlingen ska sättas ut permanent vid livshotande lungemboli.

Gastrointestinala störningar

Kolit och enterokolit har rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med trametinib i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). Kolit och gastrointestinal perforation, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos vuxna patienter. Trametinib ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för gastrointestinal perforation, som omfattar anamnes på divertikulit, metastaser till magtarmkanalen och samtidig användning av läkemedel med en erkänd risk för gastrointestinal perforation.

Sarkoidos

Fall av sarkoidos har rapporterats hos vuxna patienter som behandlats med trametinib i kombination med dabrafenib, oftast i hud, lungor, ögon och lymfkörtlar. I de flesta fallen fortsatte behandlingen med trametinib och dabrafenib. Om sarkoidos fastställs ska lämplig behandling övervägas.

Fertila kvinnor/fertilitet hos män

Innan behandling sätts in hos fertila kvinnor ska lämplig rådgivning om effektiva preventivmetoder ges. Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder under behandlingen och i 16 veckor efter den sista dosen av Spexotras. Manliga patienter som tar trametinib i kombination med dabrafenib ska informeras om den potentiella risken för försämrad spermatogenes, som kan vara irreversibel (se avsnitt 4.6).

Hemofagocyterande lymfocytos

Efter godkännandet för försäljning har hemofagocyterande lymfocytos (HLH) observerats hos vuxna patienter som behandlats med trametinib i kombination med dabrafenib. Försiktighet ska iaktas när trametinib administreras i kombination med dabrafenib. Om HLH bekräftas ska administreringen av trametinib och dabrafenib avbrytas och behandling av HLH inledas.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Förekomsten av TLS, som kan vara dödlig, har associerats med användning av trametinib i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). Riskfaktorer för TLS inkluderar hög tumörbörda, redan existerande kronisk njurinsufficiens, oliguri, uttorkning, hypotoni och sur urin. Patienter med riskfaktorer för TLS ska övervakas noggrant och profylaktisk hydrering ska övervägas. TLS ska behandlas omedelbart, enligt klinisk indikation.

Hjälpämnen

Sulfobutylbetadexnatrium

Spexotras oral lösning innehåller cyklodextrinet sulfobutylbetadexnatrium (100 mg/ml). Cyklodextriner (CD) är hjälpämnen som kan påverka egenskaperna (så som toxicitet eller hudpenetration) av aktiv substans eller andra läkemedel. I prekliniska studier på djur som gavs CD intravenöst, observerades njurtoxicitet och ototoxicitet. Säkerhetsaspekter för CD har övervägts under utveckling och utredning av säkerhet för läkemedlet. Det finns begränsade säkerhetsdata om effekterna av CD hos barn < 2 år.

Metylparahydroxibensoat

Detta läkemedel innehåller metylparahydroxibensoat, som kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Natrium

Detta läkemedel innehåller 1,98 mg natrium per ml Spexotras oral lösning. Detta motsvarar 4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 g natrium för vuxna vid den högsta dagliga dosen trametinib på 2 mg (40 ml).

Kalium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per högsta dagliga dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Andra läkemedels effekt på trametinib

Eftersom trametinib främst metaboliseras genom deacetylering som medieras av hydrolytiska enzymer (t.ex. karboxylesteraser) påverkas dess farmakokinetik sannolikt inte av andra substanser genom metabola interaktioner (se avsnitt 5.2). Interaktioner mellan läkemedel via dessa hydrolytiska enzymer kan inte uteslutas och kan påverka exponeringen för trametinib.

Trametinib är ett *in vitro*-substrat för effluxtransportören P-gp. Eftersom det inte kan uteslutas att en stark hämning av lever-P-gp kan leda till ökade nivåer av trametinib, rekommenderas försiktighet vid samtidig användning av trametinib med läkemedel som är starka hämmare av P-gp (t.ex. verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itraconazol).

Trametinibs effekt på andra läkemedel

Baserat på *in vitro*- och *in vivo*-data är det osannolikt att trametinib skulle ha någon signifikant inverkan på farmakokinetiken hos andra läkemedel genom interaktion med CYP-enzymen eller transportenzymer (se avsnitt 5.2). Trametinib kan orsaka en övergående hämning av BCRP-substrat (t.ex. pitavastatin) i tarmen, vilken kan minimeras genom att dosera dessa ämnen och trametinib med 2 timmars mellanrum.

Baserat på kliniska data förväntas ingen förlust av effekten av hormonella preventivmedel vid samtidig administrering med trametinib som monoterapi (se avsnitt 5.2). Dock kan användning i samtidigt med dabrafenib göra hormonella preventivmedel mindre effektiva.

Effekt av hjälpämnet sulfobutylbetadexnatrium på andra orala läkemedel med låg biotillgänglighet och smalt terapeutiskt index

Trametinib oral lösning innehåller 100 mg/ml sulfobutylbetadexnatrium som kan ha potential att påverka lösligheten och biotillgängligheten hos andra orala läkemedel. Försiktighet bör iaktas när trametinib oral lösning ges med orala läkemedel som har låg biotillgänglighet och ett smalt terapeutiskt index (t.ex. imipramin, desipramin).

Se även riktlinjerna för läkemedelsinteraktioner vid användning av dabrafenib i avsnitt 4.4 och 4.5 i produktresumén för dabrafenib dispergerbara tabletter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder under behandlingen med trametinib och i 16 veckor efter avslutad behandling.

Användning tillsammans med dabrafenib kan minska effekten av orala eller andra systemiska, hormonella preventivmedel och en effektiv, alternativ preventivmetod, t.ex. en barriärmetod, ska användas under kombinationsbehandling med trametinib/dabrafenib. Se produktresumén för dabrafenib dispergerbara tabletter för ytterligare information.

Graviditet

Det finns inga data gällande användning av trametinib till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Trametinib ska inte ges till gravida kvinnor om inte den potentiella nyttan för modern överstiger den eventuella risken för fostret. Om trametinib används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandlingen med trametinib, ska patienten informeras om den eventuella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om trametinib utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Trametinib ska inte ges till kvinnor som ammar. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med trametinib efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data som gäller människa för trametinib. Inga fertilitetsstudier har utförts på djur, men påverkan sågs på reproduktionsorganen hos hondjur (se avsnitt 5.3). Trametinib kan försämra fertiliteten hos människa.

Män som tar trametinib i kombination med dabrafenib

Påverkan på spermatogenesis har observerats hos djur som fått dabrafenib. Manliga patienter som tar trametinib i kombination med dabrafenib ska informeras om den potentiella risken för försämrad spermatogenesis, som kan vara irreversibel. Se produktresumén för dabrafenib dispergerbara tabletter för ytterligare information.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trametinib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status och trametinibs biverkningsprofil ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver omdöme, motorisk eller kognitiv förmåga. Patienterna ska uppmärksammas på risken för att trötthet, yrsel och ögonproblem kan inverka på dessa aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier med pediatrika patienter som behandlades med trametinib i kombination med dabrafenib var de vanligaste biverkningarna (rapporterade med en frekvens på ≥ 20 %) feber (70 %), hudutslag (49 %), huvudvärk (47 %), kräkningar (40 %), trötthet (36 %), torr hud (35 %), diarré (34 %), blödningar (34 %), illamående (29 %), akneiform dermatit (29 %), buksmärtor (28 %), neutropeni (26 %), hosta (24 %) och förhöjda transaminaser (22 %). De vanligaste allvarliga biverkningarna (grad 3/4) var neutropeni (15 %), feber (11 %), förhöjda transaminaser (6 %) och viktökning (5 %). Långtidsdata vad gäller tillväxt och benmognad hos pediatrika patienter är för närvarande begränsade (se avsnitt 5.3).

Säkerhetsprofilen för pediatrika patienter var i stort sett densamma som den som tidigare fastställts för vuxna patienter. Följande ytterligare biverkningar har hittills endast rapporterats hos vuxna patienter som behandlats med trametinibtabletter och dabrafenibkapslar: kutant skivepitelkarinom, seborroisk keratos, perifer neuropati (inklusive sensorisk och motorisk neuropati), lymfödem, muntorrhet, aktinisk keratos, njursvikt (vanliga), melanom, akrokordon, sarkoidos, korioretinopati,

pneumonit, akut njursvikt, nefrit, hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion, interstitiell lungsjukdom, rabdomyolys (mindre vanliga), gastrointestinal perforation, hemofagocytisk lymfocytos (sällsynta), tumörlöslig syndrom, myokardit, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (ingen känd frekvens).

Tabell över biverkningar

Säkerheten för trametinib i kombination med dabrafenib har utvärderats i en poolad säkerhetspopulation bestående av 171 pediatrika patienter i två studier av patienter med avancerade solida tumörer med BRAF V600-mutation. Fyra patienter (2,3 %) var 1 till < 2 år gamla, 39 patienter (22,8 %) var 2 till < 6 år gamla, 54 patienter (31,6 %) var 6 till < 12 år gamla och 74 patienter (43,3 %) var 12 till < 18 år gamla vid rekryteringen. Genomsnittlig varaktighet var 2,3 år.

Biverkningar (tabell 5) redovisas nedan indelade efter MedDRA:s organsystem och efter frekvens enligt följande princip: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5 Biverkningar med trametinib i kombination med dabrafenib

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Paronyki, nasofaryngit* ¹
Vanliga	Urinvägsinfektion, cellulit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	
Mycket vanliga	Hudpapillom
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Neutropeni* ² , anemi, leukopeni*
Vanliga	Trombocytopeni*
Immunsystemet	
Vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Dehydrering, minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel* ³
Ögon	
Vanliga	Dimsyn, synnedsättning, uveit* ⁴
Mindre vanliga	Näthinneavlossning, periorbitalt ödem
Hjärtat	
Vanliga	Minskad ejektionsfraktion, bradykardi*
Mindre vanliga	Atrioventrikulärt block ⁵
Blodkärl	
Mycket vanliga	Blödning* ⁶
Vanliga	Hypertoni, hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Hosta*
Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Buksmärtor*, förstoppning, diarré, illamående, kräkningar
Vanliga	Pankreatit, stomatit
Mindre vanliga	Kolit*
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Akneiform dermatit* ⁷ , torr hud* ⁸ , klåda, utslag* ⁹ , erytem
Vanliga	Generaliserad exfoliativ dermatit* ¹⁰ , alopeci, palmoplantar erytrodysestesi, follikulit, hudlesion, pannikulit, hyperkeratos, ljuskänslighet* ¹¹
Mindre vanliga	Akut febril neutrofil dermatos, hudfissurer, nattliga svettningar, hyperhidros

Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Artralgi, smärta i extremiteter
Vanliga	Myalgi*, muskelspasmer* ¹²
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Feber*, trötthet* ¹³ , viktökning
Vanliga	Slemhinneinflammation, ansiktsödem*, frossa, perifert ödem, influensaliknande sjukdom
Undersökningar	
Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser* ¹⁴
Vanliga	Hyponatremi, hypofosfatemi, hyperglykemi, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet
*Indikerar sammanslagning av två eller fler MedDRA-termer som bedömts som kliniskt likartade. 1 nasofaryngit inkluderar faryngit 2 neutropeni inkluderar minskat antal neutrofiler samt febril neutropen 3 yrsel inkluderar vertigo 4 uveit inkluderar iridocyklit 5 atrioventrikulärt block inkluderar atrioventrikulärt block, första graden 6 blödning inkluderar epistaxis, hematuri, kontusion, hematom, förhöjt INR (international normalised ratio), analblödning, blödning vid kateterställe, cerebral blödning, ekkymos, extraduralt hematoma, gastrointestinal blödning, hematochezi, petekier, blödning efter ingrepp, rektalblödning, minskat antal röda blodkroppar, blödning i övre magtarmkanalen, uterin blödning, kraftiga menstruationsblödningar samt purpura 7 akneform dermatit inkluderar akne och pustulös akne 8 torr hud inkluderar xeros och xeroderma 9 utslag inkluderar makulopapulöst, pustulöst, erytematöst, papulöst och makulärt utslag 10 generaliserad exfoliativ dermatit inkluderar hudexfoliering och exfoliativ dermatit 11 ljuskänslighet inkluderar ljuskänslighetsreaktion och solbränna 12 muskelspasmer inkluderar muskuloskeletal stelhet 13 trötthet inkluderar sjukdomskänsla och asteni 14 förhöjda transaminaser inkluderar förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och hypertransaminasemi	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Viktökning

Viktökning har endast rapporterats i den pediatrika populationen. Den rapporterades som en biverkning hos 16 % av de pediatrika patienterna, med svårighetsgrad 3 hos 5 % av patienterna, och med en utsättningsfrekvens på 0,6 % av patienterna. Mediantid till den första rapporterade viktökningen hos pediatrika patienter som fick trametinib i kombination med dabrafenib var 3,5 månader. Viktökning från baslinjen på ≥ 2 BMI (kroppsmasseindex) för ålderspercentilen observerades hos 36 % av patienterna.

Blödning

Blödningar har observerats hos 34 % av de pediatrika patienterna, med svårighetsgrad 3 hos 1,2 % av patienterna. Den vanligaste typen av blödning (epistaxis) rapporterades hos 18 % av de pediatrika patienterna. Mediantid till första blödningen hos pediatrika patienter var 2,6 månader. Blödningar, inklusive större blödningar och blödningar med dödlig utgång, har förekommit hos vuxna patienter som tar trametinib i kombination med dabrafenib.

Blödningsrisken kan vara förhöjd vid samtidig användning av trombocythämmare eller antikoagulantia. Vid blödning ska patienten behandlas enligt kliniska indikationer (se avsnitt 4.4).

Reducerad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF)/vänsterkammardysfunktion

Reducerad LVEF har rapporterats hos 5,3 % av de pediatrika patienterna, med svårighetsgrad 3 hos < 1 % av patienterna. Mediantiden till första LVEF-reduceringen var cirka en månad. I kliniska studier på vuxna patienter var mediantiden till debut av första förekomsten av vänsterkammardysfunktion, hjärtsvikt och reducerad LVEF mellan 2 och 5 månader.

Patienter med LVEF som understeg institutionellt lägsta normalvärde inkluderades inte i kliniska studier med trametinib. Trametinib i kombination med dabrafenib ska användas med försiktighet till patienter med tillstånd som kan försämra vänsterkammarfunktionen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Feber

Feber har rapporterats i kliniska studier med trametinib som monoterapi och i kombination med dabrafenib; förekomsten och allvarlighetsgraden av feber ökade emellertid med kombinationsbehandlingen (se avsnitt 4.4). Feber rapporterades hos 70 % av de pediatrika patienterna, med svårighetsgrad 3 hos 11 % av patienterna. Se avsnitt 4.8 i produktresumén för dabrafenib dispergerbara tabletter.

Leverpåverkan

Leverbiverkningar har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter i kliniska studier med trametinib i kombination med dabrafenib. I den pediatrika säkerhetspopulationen var förhöjt ALAT och ASAT mycket vanligt, rapporterat hos 13 respektive 16 % av patienterna (se avsnitt 4.4). Ökat ALAT och ASAT var de vanligaste leverbiverkningarna hos vuxna patienter och majoriteten av dessa var antingen av grad 1 eller 2. Vid monoterapi med trametinib inträffade mer än 90 % av dessa fall av leverpåverkan inom de första 6 månaderna av behandlingen. Leverpåverkan upptäcktes i kliniska studier där provtagning gjordes var fjärde vecka. Vid behandling med trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib rekommenderas det att kontrollera patientens leverfunktion var fjärde vecka under 6 månader. Därefter kan provtagning av leverfunktion fortgå om detta är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4).

Förändrat blodtryck

Hypertoni har rapporterats hos 2,3 % av pediatrika patienter, med svårighetsgrad 3 hos 1,2 % av patienterna. Mediantiden till första tillfället av hypertoni hos pediatrika patienter var 5,4 månader.

Hypotoni har rapporterats hos 4,1 % av de pediatrika patienterna, med svårighetsgrad ≥ 3 hos 2,3 % av patienterna. Mediantiden till första tillfället av hypotoni hos pediatrika patienter var 2,2 månader.

Blodtrycket ska mätas vid baslinjen och kontrolleras under behandling, med standardbehandling för att hålla hypertonin under kontroll efter behov (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

Patienter behandlade med trametinib kan utveckla ILD eller pneumonit. Behandlingen ska avbrytas hos patienter med misstänkt ILD eller pneumonit, inklusive patienter med nya eller progressiva pulmonella symtom och symtom som hosta, dyspné, hypoxi, pleurautgjutning eller infiltrat, i avvaktan på kliniska undersökningar. Behandlingen med trametinib ska sättas ut permanent för patienter med behandlingsrelaterad ILD eller pneumonit (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Synnedsättning

Oftalmologiska reaktioner, inklusive uveit hos 3,5 % och iridocyklit hos 1,8 %, har rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med trametinib i kombination med dabrafenib. Uveit grad 3 förekom hos 1,8 % av de pediatrika patienterna. Näthinneavlossning (RPED) förekom hos < 1 % av de pediatrika patienterna. Sjukdomar förknippade med synnedsättning, inklusive RPED och RVO, har även observerats med trametinib hos vuxna patienter. Symtom som dimsyn, nedsatt synskärpa och andra synstörningar har rapporterats i kliniska studier på vuxna som fått trametinib (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hudutslag

Hudutslag har observerats hos 49 % av de pediatrika patienterna i studier av kombinationsbehandling med trametinib och dabrafenib i den integrerade säkerhetspopulationen. Majoriteten av dessa fall var av grad 1 eller 2 och krävde inte behandlingsavbrott eller dossänkning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rabdomyolys

Rabdomyolys har rapporterats hos vuxna patienter som tar trametinib. Tecken eller symtom på rabdomyolys ska utgöra grund för lämplig klinisk bedömning och behandling vid behov (se avsnitt 4.4).

Pankreatit

Pankreatit rapporterades hos 1,2 % av de pediatrika patienterna, med svårighetsgrad 3 hos < 1 % av patienterna. Oförklarliga buksmärtor ska undersökas skyndsamt och omfatta mätning av serumamylas och -lipas. Patienterna ska följas upp noga när behandlingen återinsätts efter en pankreatitepisod (se avsnitt 4.4).

Njursvikt

Njursvikt har rapporterats med trametinib i kombination med dabrafenib. Njursvikt orsakad av feberorsakad prerenal azotemi eller granulomatös nefrit var mindre vanligt hos vuxna patienter. Trametinib har dock inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion (definierad som kreatinin > 1,5 x ULN). Försiktighet ska iakttas under dessa förutsättningar (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga akuta symtom relaterade till överdosering har rapporterats hos pediatrika patienter som fått trametinib i kombination med dabrafenib i kliniska studier. Ihållande överdosering av trametinib kan resultera i ökade hudutslag, minskad LVEF eller retinala abnormiteter. Det finns ingen specifik behandling av överdosering. Vid överdosering ska patienten ges understödande vård med lämplig övervakning efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, mitogen-aktiverade proteinkinas (MEK) hämmare, ATC-kod: L01EE01

Verkningsmekanism

Trametinib är en reversibel, starkt selektiv, alloster hämmare av aktiveringen av mitogenaktiverat extracellulärt signalreglerat kinas 1 (MEK1) och MEK2 och kinasaktivitet. MEK-proteiner är komponenter i signalvägen för extracellulärt signalreglerat kinas (ERK). Vid cancer hos människa är denna signalväg ofta aktiverad av muterade BRAF-former som aktiverar MEK. Trametinib hämmar BRAF:s aktivering av MEK och hämmar aktiviteten hos MEK-kinas.

Kombination med dabrafenib

Dabrafenib är en RAF-kinashämmare. Onkogen mutationer i BRAF leder till konstitutiv aktivering av RAS-/RAF-/MEK-/ERK-signaleringsvägen.

Sålunda inhiberar trametinib och dabrafenib två kinaser i denna väg, MEK och RAF och därför ger kombinationen samtidig hämning av signalvägen. Kombinationen av trametinib och dabrafenib har visat antitumöraktivitet i BRAF V600-mutationspositiva cancercellinjer *in vitro* och försenar uppkomsten av resistens *in vivo* i BRAF V600-mutationspositiva xenografter.

Klinisk effekt och säkerhet

Pediatrisk population

Klinisk effekt och säkerhet för kombinationsbehandling med dabrafenib plus trametinib hos pediatriska patienter i åldern 1 till < 18 år med BRAF V600-mutationspositivt gliom har utvärderats i en öppen, klinisk multicenterstudie i fas 2 (EudraCT 2015-004015-20). Patienter med låggradigt gliom (grad 1 eller 2 enligt WHO 2016) som behövde en första systemisk behandling randomiserades i förhållandet 2:1 till dabrafenib plus trametinib eller karboplatin plus vinkristin, medan patienter med recidiverat eller refraktärt höggradigt gliom (grad 3 eller 4 enligt WHO 2016) placerades i en kohort med en singelarm som fick dabrafenib plus trametinib.

BRAF-mutationsstatus fastställdes prospektivt i tumörvävnad genom ett lokalt test eller om ett lokalt test inte var möjligt, med hjälp av bioMérieux THxID-BRAF-test utfört av centrallaboratorium. Dessutom utfördes retrospektiva tester av tillgängliga tumörprover av centrallaboratorium för att bekräfta BRAF V600E-mutation.

Dosen av dabrafenib och trametinib i den kliniska studien var beroende av ålder och vikt. Dabrafenib gavs peroralt med en dos på 2,625 mg/kg två gånger dagligen till åldersgruppen < 12 år och med 2,25 mg/kg två gånger dagligen till åldersgruppen 12 år och äldre. Trametinib gavs peroralt med dosen 0,032 mg/kg en gång dagligen till åldersgruppen < 6 år och med 0,025 mg/kg en gång dagligen till åldersgruppen 6 år och äldre. Dabrafenibdoserna begränsades till 150 mg två gånger dagligen och trametinibdoserna till 2 mg en gång dagligen. Karboplatin och vinkristin doserades baserat på ålder och kroppsytta och gavs som veckovis infusion med dosen 175 mg/m² respektive 1,5 mg/m². Karboplatin och vinkristin administrerades som en 10-veckors induktionsbehandling med efterföljande underhållsbehandling i åtta 6-veckorscykler.

Primärt effektmått i båda kohorterna var total responsfrekvens (ORR, summan av bekräftad komplett respons [CR] och partiell respons [PR]), bedömt genom oberoende granskning baserat på RANO-kriterierna (2017) för LGG-kohorten och RANO-kriterierna (2010) för HGG-kohorten. Den primära analysen utfördes när samtliga patienter i båda kohorterna hade fått minst 32 veckors behandling. Den slutliga analysen utfördes 2 år efter avslutad registrering av deltagande i båda kohorterna.

BRAF-mutationspositivt pediatriskt låggradigt gliom (WHO grad 1 och 2)

I kohorten med låggradigt gliom randomiserades 110 patienter till dabrafenib plus trametinib (n = 73) eller karboplatin plus vinkristin (n = 37). Medianåldern var 9,5 år, med 34 patienter (30,9 %) i åldern 12 månader till < 6 år, 36 patienter (32,7 %) i åldern 6 till < 12 år och 40 patienter (36,4 %) i åldern 12 till < 18 år. 60 % var flickor. Majoriteten (80 %) hade gliom av grad 1 när första diagnosen ställdes. De vanligaste patologierna var astrocytom (30,9 %), gangliogliom (27,3 %) och LGG utan närmare specifikation (NOS) (18,2 %). Metastaser fanns hos 9 patienter (8,2 %). 91 patienter (82,7 %) hade tidigare opererats, hos 28 av dessa patienter (25,5 %) var den senaste operationen resektion. Systemiska kortikosteroider användes av 44 patienter (41,5 %).

Vid tidpunkten för den primära analysen, visade ORR i dabrafenib plus trametinib-armen en statistiskt signifikant förbättring som översteg karboplatin plus vinkristin. Efterföljande hierarkisk testning visade också på en statistiskt signifikant förbättring vad gällde progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med kemoterapi (tabell 6).

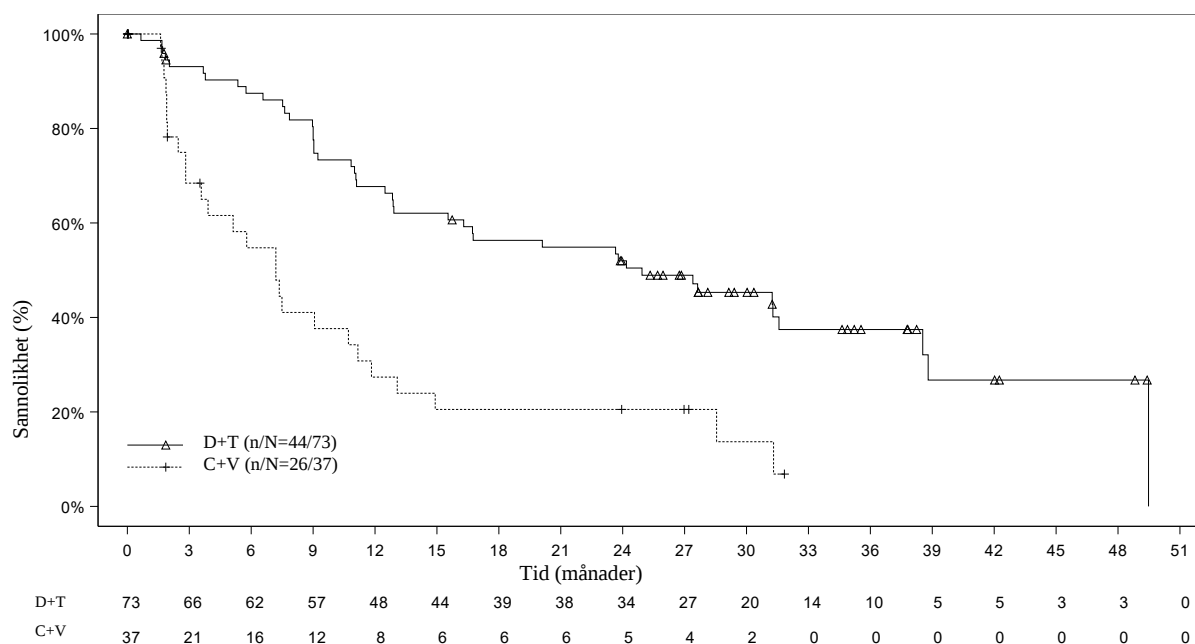
Vid tidpunkten för den primära analysen, som utfördes när samtliga patienter hade genomgått minst 32 veckors behandling eller hade avbrutit tidigare, var data för total överlevnad (OS) fortfarande inte mogna (ett dödsfall hade rapporterats i karboplatin- plus vinkristin-armen [C+V]).

Tabell 6 Respons och progressionsfri överlevnad baserat på oberoende granskning i den pivotala studien G2201 (LGG-kohort, primär analys)

	Dabrafenib + trametinib (D+T) N = 73	Karboplatin + vinkristin (C+V) N = 37
Bästa totala respons		
Komplett respons (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Partiell respons (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabil sjukdom (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progressiv sjukdom (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Okänd, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Total responsfrekvens		
ORR (CR+PR), (95 % CI)	46,6 % (34,8-58,6 %)	10,8 % (3,0-25,4 %)
Oddsquot ² , p-värde	7,19 (2,3-22,4); p < 0,001	
Riskskillnad	35,8 % (20,6-51,0)	
Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Median (månader), (95 % CI)	20,1 (12,8-NE)	7,4 (3,6-11,8)
Riskkvot (95 % CI), p-värde	0,31 (0,17-0,55); p < 0,001	
NE = kan ej uppskattas		
¹ 4 patienter randomiserade till C+V avbröt innan de fått behandling.		
² Oddsquot (D+T vs C+V) och 95 % CI beräknad genom logistisk regression med behandling som enda kovariat, dvs. oddsen för observation av respons i D+T-armen jämfört med oddsen för observation av respons i C+V-armen. Oddsquot ≥ 1 innebär fördel för D+T.		

Vid tidpunkten för den slutliga analysen (medianlängd för uppföljning: 39,0 månader) var ORR baserad på oberoende granskning 54,8 % i D+T-armen och 16,2 % i C+V-armen med en oddsquot på 6,26. Analysen bekräftade också förbättrad PFS jämfört med kemoterapi baserat på oberoende granskning med en uppskattad 64 % riskreduktion i progression/död (riskkvot 0,36). Median PFS var 24,9 månader i D+T-armen och 7,2 månader i C+V-armen. Inga ytterligare dödsfall rapporterades i någon av armarna vid tidpunkten för den slutliga analysen.

Figur 1 Kaplan–Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad baserade på oberoende granskning i den pivotala studien G2201 (LGG-kohort, slutlig analys)



BRAF-mutationspositivt pediatrikt höggradigt gliom (WHO grad 3 och 4)

Till kohorten med en singelarm med höggradigt gliom rekryterades 41 patienter med recidiverat eller refraktärt HGG och behandlades med dabrafenib plus trametinib. Medianåldern var 13,0 år, med 5 patienter (12,2 %) i åldern 12 månader till < 6 år, 10 patienter (24,4 %) i åldern 6 till < 12 år och 26 patienter (63,4 %) i åldern 12 till < 18 år. 56 % var flickor. Histologisk grad när diagnosen först ställdes var grad 4 hos 20 patienter (48,8 %), grad 3 hos 13 patienter (31,7 %), grad 2 hos 4 patienter (9,8 %), grad 1 hos 3 patienter (7,3 %) och saknades hos 1 patient (2,4 %). De vanligaste patologierna var glioblastoma multiforme (31,7 %), anaplastiskt pleomorft xantoastrocytom (14,6 %), HGG NOS (9,8 %) och pleomorft xantoastrocytom (9,8 %). Tidigare kirurgi rapporterades hos 40 patienter (97,6 %), hos 24 av dessa (58,5 %) var den senaste operationen resektion. 33 patienter (80,5 %) hade tidigare fått antineoplastisk kemoterapi och 37 patienter (90,2 %) hade tidigare strålbehandlats. Systemiska kortikosteroider under studiebehandlingen rapporterades för 24 patienter (58,5 %).

Vid tidpunkten för den slutliga analysen (medianlängd för uppföljning: 45,2 månader) var ORR baserat på oberoende granskning 56,1 % (23/41), (95 %CI: 39,7; 71,5): CR hos 14 patienter (34,1 %) och PR hos 9 patienter (22,0 %). Medianvärde för responsduration (DOR) var 27,4 månader (95 % CI: 9,2; NE).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Trametinibs farmakokinetiska egenskaper har till största delen fastställts för vuxna patienter med användning av läkemedlet i fast form (tablett). Trametinibs farmakokinetik efter viktanpassad engångs- eller upprepad dosering har dessutom utvärderats hos 244 pediatrika patienter. Farmakokinetiska egenskaper (läkemedelsabsorption och -clearance) för trametinib hos pediatrika patienter var jämförbara med dem hos vuxna. Kroppsvikten befanns påverka oral clearance av trametinib, medan ålder inte hade någon effekt. Farmakokinetisk exponering för trametinib vid den rekommenderade viktanpassade dosen till pediatrika patienter låg inom samma intervall som hos vuxna.

Absorption

Trametinib oral lösning absorberades snabbt med en mediantid till högsta plasmakoncentration (T_{max}) på 1 timme efter dosen. Genomsnittlig absolut oral biotillgänglighet för trametinibtabletter var 72 %. I en studie av relativ biotillgänglighet där man jämförde oral lösning med tabletter efter en engångsdos till fastande vuxna, resulterade administrering av oral lösning i 12 % högre $AUC_{(0-inf)}$, 10 % högre $AUC_{(0-last)}$ och 71 % högre C_{max} än tabletterna.

Exponeringen för trametinib ökade på ett dosproportionellt sätt mellan 0,125 mg och 4 mg efter upprepad dosering en gång dagligen.

I den pivotala pediatrika studien var geometriskt medelvärde (%CV) för C_{max} och AUC_{tau} vid steady state 22,7 ng/ml (41,1 %) respektive 339 ng*h/ml (22,2 %) i LGG-kohorten och 21,3 ng/ml (36,3 %) respektive 307 ng*h/ml (22,8 %) i HGG-kohorten.

Trametinib ackumuleras vid upprepad daglig dosering. En genomsnittlig ackumuleringskvot på 6,0 observerades för tablettformuleringen vid doseringen 2 mg en gång dagligen. Steady state uppnåddes dag 15.

Effekt av föda

Födans inverkan på farmakokinetiken för den rekonstituerade orala lösningen har inte undersökts. Administrering av en engångsdos av trametinib (tablettformulering) tillsammans med en måltid med hög fetthalt och högt kaloriinnehåll resulterade i en 70 % och 10 % minskning av C_{max} respektive AUC jämfört med fastande förhållanden.

Distribution

Trametinibs plasmaproteinbindningsgrad hos människa är 97,4 %. Trametinib har en distributionsvolym på cirka 1 200 l, fastställt efter administrering av 5 mikrogram som intravenös mikrodos.

Metabolism

In vitro- och *in vivo*-studier har visat att trametinib främst metaboliseras genom deacetylering, enbart eller med samtidig mono-oxygenisering. Den deacetylerade metaboliten metaboliseras ytterligare genom glukuronidering. CYP3A4-oxidation bedöms vara en mindre viktig metaboliseringsväg. Deacetyleringen medieras av karboxylesterasen 1b, 1c och 2 och med eventuella bidrag av andra hydrolytiska enzymer.

Efter engångs- och upprepade doser trametinib är trametinib som modersubstans den huvudsakliga cirkulerande komponenten i plasma.

Eliminering

Genomsnittlig terminal halveringstid för trametinib är 127 timmar (5,3 dagar) efter administrering av en engångsdos. Skenbar clearance av trametinib hos pediatrika patienter (median kroppsvikt: 32,85 kg) var 3,44 l/h (CV 20 %).

På grund av den långa halveringstiden var den totala dos som återfanns efter 10 dagars uppsamling låg (< 50 %) efter administrering av en peroral engångsdos av radiomärkt trametinib i lösning. Trametinibrelaterat material utsöndrades huvudsakligen i feces (> 80 % av den återfunna radioaktiviteten) och i mindre utsträckning i urinen (< 19 %). Mindre än 0,1 % av den utsöndrade dosen återfanns som modersubstans i urinen.

Läkemedelsinteraktioner

Trametinibs effekt på enzymer som bryter ner läkemedel och transportproteiner

Data *in vitro* och *in vivo* tyder på att trametinib sannolikt inte påverkar farmakokinetiken för andra läkemedel. Baserat på *in vitro*-studier är trametinib inte en hämmare av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 eller CYP3A4. Baserat på *in vitro*-studier är trametinib en hämmare av CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19, en inducerare av CYP3A4 samt en hämmare av transportproteinerna OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp och BCRP. Baserat på den låga dosen och den låga kliniska systemiska exponeringen i jämförelse med värdena för *in vitro*-hämning eller -induktion, anses trametinib inte hämma dessa enzymer eller transportproteiner *in vivo*, även om en tillfällig hämning av BCRP-substrat i tarmen kan förekomma (se avsnitt 4.5).

Andra läkemedels effekt på trametinib

Data *in vitro* och *in vivo* tyder på att trametinibs farmakokinetik sannolikt inte påverkas av andra läkemedel. Trametinib är inte ett substrat för CYP-enzymerna eller transportörerna P-gp eller BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 och MATE1. Trametinib är ett *in vitro*-substrat för BSEP och effluxtransportören P-gp. Även om trametinibexponering är osannolikt att påverkas av hämning av BSEP, kan ökade nivåer av trametinib inte uteslutas vid stark hämning av lever-P-gp (se avsnitt 4.5).

Trametinibs effekt på andra läkemedel:

Effekten av upprepad dosering med trametinib på farmakokinetiken vid steady state av kombinerade p-piller, noretindron och etinylestradiol, utvärderades i en klinisk studie som bestod av 19 kvinnliga patienter med solida tumörer. Exponeringen av noretindron ökade med 20 % och exponeringen för etinylestradiol var liknande vid samtidig administrering med trametinib. Baserat på dessa resultat förväntas ingen förlust av effekten av hormonella preventivmedel vid samtidig administrering med trametinib.

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt leverfunktion

Populationsfarmakokinetiska analyser och data från en klinisk farmakologisk studie på vuxna patienter med normal leverfunktion eller med milda, måttliga eller kraftiga bilirubin- och/eller ASAT-förhöjningar (baserat på National Cancer Institute [NCI]-klassificering) visar att leverfunktionen inte har någon signifikant inverkan på oral clearance av trametinib.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion har sannolikt ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för trametinib, med tanke på den låga renala utsöndringen av trametinib. Trametinibs farmakokinetik har beskrivits i kliniska studier där populationsfarmakokinetiska analyser utfördes på 223 vuxna patienter med lätt nedsatt njurfunktion och 35 vuxna patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Lätt och måttligt nedsatt njurfunktion hade ingen effekt på trametinibexponeringen (< 6 % för båda grupperna). Det finns inga data för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Etnisk tillhörighet

Data är otillräckliga för bedömning av om etnisk tillhörighet har någon inverkan på trametinibs farmakokinetik. De kliniska erfarenheterna gäller endast kaukasier.

Kön

I populationsfarmakokinetiska analyser av vuxna och pediatrika patienter fann man att kön påverkar oral clearance av trametinib. Även om kvinnliga patienter förmodas exponeras i högre omfattning än manliga patienter har dessa skillnader sannolikt ingen klinisk relevans och utgör inte grund för någon dosjustering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Trametinib har inte studerats med avseende på karcinogenicitet. Trametinib var inte gentoxiskt i studier där man undersökte bakteriell återmutation, kromosomavvikelse hos däggdjursceller och mikronuklei i benmärgen hos råttor.

Trametinib kan försämra fertiliteten hos kvinnor. I studier med upprepad dosering sågs ökat antal cystiska folliklar och färre gulkroppar hos honråttor vid exponeringar som låg under den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC.

Dessutom, hos unga råttor som gavs trametinib, har minskad äggstocksvikt, mindre förseningar i kännetecken på könsmodnhet hos hondjur (slidöppning och ökad förekomst av framträdande slutanlag i bröstkörteln) och lätt hypertrofi av ytepitetet i livmodern observerats. Alla dessa effekter var reversibla efter en period utan behandling och kan tillskrivas farmakologi. I toxikologiska studier på råttor och hund, som varade i upp till 13 veckor, sågs dock inga behandlingseffekter på reproduktionsvävnad hos handjur.

I studier av embryo-fosterutveckling på råttor och kanin inducerade trametinib toxiska effekter på moderdjur och fosterutveckling. Hos råttor sågs lägre fostervikt och ökade förluster efter implantation vid exponeringar under eller något över kliniska exponeringar hos människa, baserat på AUC. I en toxicitetsstudie med embryo-fosterutveckling på kaniner observerades minskad fostervikt, ökat antal aborter, ökad frekvens ofullständig benbildning samt skelettmissbildningar vid subkliniska exponeringar, baserat på AUC.

I studier med upprepad dosering ses effekter av trametinibexponeringen främst i huden, magtarmkanalen, hematologiska systemet, skelett och lever. De flesta av dessa är reversibla och går tillbaka efter en behandlingsfri period. Hos råttor sågs hepatocellulär nekros och förhöjda transaminaser efter 8 veckor med dosen $\geq 0,062$ mg/kg/dag (omkring 0,8 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC).

Hos möss observerades lägre hjärtfrekvens, lägre hjärtvikt och försämrad vänsterkammarfunktion, utan kardiell histopatologi, efter 3 veckor med trametinib $\geq 0,25$ mg/kg/dag (omkring 3 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC), i upp till 3 veckor. Hos vuxna råttor var mineralisering av flera organ associerad med förhöjt serumfosfat och nära relaterat till nekros i hjärta, lever och njurar samt blödning i lungorna, vid exponeringar som är jämförbara med den kliniska exponeringen hos människa. Hos råttor sågs hypertrofi av epifysplattan och ökad benbildning. Hos råttor och hund som fick trametinib vid eller under klinisk exponering hos människa observerades benmärgsnekros, atrofi av lymfatisk vävnad i tymus och GALT (gut associated lymphatic tissue) samt nekros av lymfatisk vävnad i lymfkörtlar, mjälte och tymus, vilket skulle kunna försvaga immunsystemet. Hos unga råttor, observerades ökad hjärtvikt utan histopatologi vid 0,35 mg/kg/dag (ungefär två gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC).

I en 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) analys på musfibroblast *in vitro* uppvisade trametinib fototoxicitet vid signifikant högre koncentrationer än vad som används vid klinisk exponering hos människa (IC_{50} på 2,92 mikrogram/ml, ≥ 130 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på C_{max}). Detta indikerar att risken för fototoxicitet för patienter som tar trametinib är låg.

Kombination med dabrafenib

I en studie på hundar där trametinib och dabrafenib gavs i kombination under 4 veckor observerades tecken på gastrointestinal toxicitet samt minskad lymfoid cellularitet i tymus vid lägre exponeringsgrad än hos hundar som fått trametinib ensamt. I övrigt har liknande toxicitet observerats som i jämförbara monoterapi-studier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sulfobutylbetadexnatrium
Sukralos (E 955)
Citronsyramonohydrat (E 330)
Dinatriumfosfat (E 339)
Kaliumsorbat (E 202)
Metylparahydroxibensoat (E 218)
Jordgubbssmak

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Pulver till oral lösning

3 år.

Färdigberedd oral lösning

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

Ej använd lösning ska kasseras 35 dagar efter beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljus- och fuktkänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ljusbrun glasflaska om 180 ml med ett barnskyddande skruvlock, innehållande 12 g pulver.

En kartong innehåller en flaska, en flaskadapter och en 20 ml återanvändbar oral doseringsspruta med 0,5 ml graderingsmärken.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Spexotras pulver måste beredas till oral lösning av apotekspersonalen innan läkemedlet lämnas ut.

Anvisningar för beredning (endast avsedda för apotekspersonal):

1. Tvätta och torka händerna.
2. Kontrollera pulvrets utgångsdatum på flaskan.
3. Knacka på flaskan så att pulvret luckas upp.
4. Ta av locket och tillsätt 90 ml destillerat eller renat vatten till pulvret i flaskan.
5. Sätt på locket och vänd flaskan upp och ner flera gånger i upp till 5 minuter, tills allt pulver har lösts upp helt. Du kan även skaka flaskan försiktigt.
6. Ta loss flaskadaptern från den orala sprutan. Ta bort flasklocket och tryck in flaskadaptern i flaskhalsen. Tryck hårt tills flaskadaptern förts ner i flaskhalsen. Flaskadaptern ska sitta jäms med kanten på flaskhalsen.
7. Notera beredningsdatum på kartongen. Utgångsdatum för lösningen är 35 dagar efter beredning.
8. Informera patienten om dosen och om datum för beredning av lösningen.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1781/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

05 januari 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Spexotras 0,05 mg/ml pulver till oral lösning
trametinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANSER(ER)

En flaska innehåller 4,7 mg trametinib (som trametinibdimetylsulfoxid). Efter beredning med 90 ml vatten innehåller lösningen 0,05 mg/ml trametinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller cyclodextrin, natrium, E 218. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till oral lösning

1 flaska + 1 flaskadapter + 1 oral spruta

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Tryck ner flaskadaptern helt efter beredning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Används inom 35 dagar efter beredning.
Lösningen beredd den:
Ej använd lösning ska kasseras 35 dagar efter beredningen.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljus- och fuktkänsligt.
Före beredning: Förvaras i kylskåp.
Efter beredning: Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1781/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Spexotras 0,05 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ FLASKA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Spexotras 0,05 mg/ml pulver till oral lösning
trametinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flaska innehåller 4,7 mg trametinib (som trametinibdimetylsulfoxid). Efter beredning med 90 ml vatten innehåller lösningen 0,05 mg/ml trametinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller cyclodextrin, natrium, E 218. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till oral lösning

4,7 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Ej använd lösning ska kasseras 35 dagar efter beredningen.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljus- och fuktkänsligt.
Före beredning: Förvaras i kylskåp.
Efter beredning: Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

10. SÄRKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1781/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Spexotras 0,05 mg/ml pulver till oral lösning trametinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Informationen i denna bipacksedel är till dig eller ditt barn – men i bipacksedeln kommer det endast stå ”ditt barn”.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Spexotras är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ger Spexotras
3. Hur du ger Spexotras
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Spexotras ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Spexotras är och vad det används för

Spexotras är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen trametinib.

Det används till barn från 1 års ålder i kombination med ett annat läkemedel (dabrafenib dispergerbara tabletter) för behandling av en typ av hjärntumör som kallas gliom.

Spexotras kan användas hos patienter med:

- låggradigt gliom
- höggradigt gliom, när patienten har erhållit minst en tidigare behandling med strålning eller kemoterapi (cytostatika).

Spexotras används i kombination med dabrafenib dispergerbara tabletter för att behandla patienter vars hjärntumör har en särskild mutation (förändring) i den så kallade BRAF-genen. Denna mutation får kroppen att tillverka felaktiga proteiner som i sin tur kan orsaka att tumören utvecklas. Läkaren kommer testa för denna mutation innan behandling påbörjas.

Spexotras, i kombination med dabrafenib, riktar sig mot dessa felaktiga proteiner och fördröjer eller stoppar tumörens utveckling. **Läs även bipacksedeln för dabrafenib dispergerbara tabletter.**

2. Vad du behöver veta innan du ger Spexotras

Ge inte Spexotras

- **om ditt barn är allergiskt** mot trametinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkaren innan du ger Spexotras. Läkaren behöver veta om ditt barn:

- har **hjärtproblem** såsom hjärtsvikt eller problem med hur hjärtat slår.
- har eller har haft **problem med lungorna eller andningen**, såsom andningssvårigheter ofta med åtföljande torrhosta, andnöd och trötthet.
- har **ögonproblem** såsom blockering av venen som dränerar ögat (retinalvensocklusion) eller svullnad i ögat som kan vara orsakad av vätskeläckage (korieotinopati).
- har eller har haft några **leverproblem**.
- har eller har haft några **njurproblem**.
- har eller har haft **problem med mage och tarm** såsom divertikulit (inflammerade fickor i tjocktarmen) eller metastaser i magtarmkanalen.

Innan ditt barn påbörjar behandling med Spexotras, under och efter behandlingen kommer läkaren att göra kontroller för att undvika komplikationer.

Undersökning av huden

Behandlingen kan orsaka hudcancer. Vanligtvis förblir dessa hudförändringar lokala och kan tas bort med kirurgi och behandlingen kan fortsätta utan avbrott. Läkaren kanske kontrollerar ditt barns hud innan och med jämna mellanrum under behandling.

Kontrollera ditt barns hud varje månad under behandlingen och i 6 månader efter att de slutat ta detta läkemedel. **Tala om för läkare** så fort som möjligt om du märker några hudförändringar hos ditt barn som en ny vårta, hudsår eller rödaktig bula som blöder eller inte läker, eller en förändring i storleken eller färgen på ett födelsemärke.

Tumörlyssyndrom

Om ditt barn upplever följande symtom, berätta omedelbart för din läkare eftersom detta kan vara ett livshotande tillstånd: illamående, andnöd, oregelbunden hjärtrytm, muskelkramper, kramper, grumlig urin, minskad urinproduktion och trötthet. Dessa kan orsakas av en grupp metaboliska komplikationer som kan uppstå under behandling av cancer som orsakas av nedbrytningsprodukter från döende cancerceller (tumörlyssyndrom eller TLS) och kan leda till förändringar i njurfunktionen (se även avsnitt 4).

Barn under 1 år

Spexotras i kombination med dabrafenib dispergerbara tabletter har inte testats hos barn yngre än 1 år. Spexotras rekommenderas därför inte till denna åldersgrupp.

Patienter över 18 år

Information om behandling av patienter över 18 år som har gliom är begränsad, varför fortsatt behandling i vuxen ålder ska bedömas av läkare.

Andra läkemedel och Spexotras

Innan behandlingen inleds ska du tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive läkemedel som används för att tunna ut blodet eller andra receptfria läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

- Om ditt barn är gravid, eller om du tror att ditt barn kan vara gravid, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan de använder detta läkemedel. Spexotras kan skada det ofödda barnet.
- Om ditt barn skulle bli gravid medan detta läkemedel används, tala omedelbart om det för läkaren.

Amning

Det är okänt om Spexotras kan utsöndras i bröstmjolk. Om ditt barn ammar eller planerar att amma, tala om det för läkaren. Du, ditt barn och läkaren avgör om de ska ta Spexotras eller amma.

Fertilitet

Spexotras kan försämra fertiliteten hos både män och kvinnor.

Spexotras i kombination med dabrafenib dispergerbara tabletter: Dabrafenib kan minska antalet spermier och det är inte säkert att spermieantalet återgår till det normala efter avslutad behandling med dabrafenib.

Tala med läkaren före behandlingsstart med dabrafenib dispergerbara tabletter om vilka möjligheter det finns att förbättra ditt barns chanser att få barn i framtiden,.

Preventivmedel

- Om ditt barn kan bli gravid måste det använda ett pålitligt preventivmedel medan Spexotras tas och i minst 16 veckor efter att de slutat ta det.
- Preventivmedel som innehåller hormoner (såsom p-piller, injektioner eller plåster) kanske inte fungerar lika bra när du tar Spexotras i kombination med dabrafenib dispergerbara tabletter. Ett alternativt, effektivt preventivmedel ska användas för att undvika risken för graviditet när du tar denna kombination av läkemedel. Fråga läkare eller sjuksköterska om råd.

Körförmåga och användning av maskiner

Spexotras kan ha biverkningar som kan påverka ditt barns körförmåga, cykla, köra sparkcykel och förmåga att använda maskiner eller delta i andra aktiviteter som kräver uppmärksamhet. Om ditt barn har problem med synen eller känner sig trött eller svag eller om deras energinivåer är låga, bör de inte delta i sådana aktiviteter.

Beskrivningar av dessa effekter finns i avsnitt 4. Läs all information i denna bipacksedel för vägledning.

Diskutera med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du undrar över något. Ditt barns sjukdom, symtomen och behandlingssituationen kan också påverka deras förmåga att delta i sådana aktiviteter.

Spexotras innehåller ett cyklodextrin

Detta läkemedel innehåller 100 mg av ett cyklodextrin i varje ml Spexotras oral lösning.

Spexotras innehåller metylparahydroxibensoat

Kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Spexotras innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 1,98 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per ml Spexotras oral lösning. Detta motsvarar 4 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna vid den högsta rekommenderade dosen av trametinib.

Spexotras innehåller kalium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per högsta dagliga dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

3. Hur du ger Spexotras

Ge alltid detta läkemedel till ditt barn enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur mycket du ska ge

Läkaren bestämmer lämplig dos Spexotras baserat på ditt barns kroppsvikt.

Om ditt barn får biverkningar kan läkaren besluta att de ska ges en lägre dos.

Hur du ger Spexotras

Läs bruksanvisningen i slutet av denna bipacksedel för mer information om hur du ger den orala lösningen. Den orala lösningen kommer att beredas åt dig av apotekspersonal.

- Ge **Spexotras en gång dagligen**. Att ge Spexotras vid samma tid varje dag hjälper dig att komma ihåg att ge läkemedlet. Spexotras ska ges **antingen** med morgondosen **eller** med kvälldosen av dabrafenib dispergerbara tabletter. Dabrafenibdoserna ska ges med ca 12 timmars mellanrum.
- Ge Spexotras på tom mage, minst en timme före eller två timmar efter måltid. Det innebär att:
 - ditt barn måste vänta i **minst 1 timme** efter att de har tagit Spexotras innan de äter något.
 - ditt barn måste vänta i **minst 2 timmar** efter att de har ätit innan de tar Spexotras.
 - bröstmjolk eller modersmjölksersättning får ges vid behov.

Om du gett för stor mängd av Spexotras

Om du har gett för mycket Spexotras, **kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska för rådgivning**. Visa om möjligt upp Spexotras-förpackningen och bipacksedeln.

Om du har glömt att ge Spexotras

Om den missade dosen är mindre än 12 timmar försenad, ge den så snart du kommer ihåg det. Om den missade dosen är 12 timmar eller mer försenad, hoppa över den dosen. Ge nästa dos vid vanlig tid och fortsätt sedan ge Spexotras vid regelbundna tider. Ge inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om ditt barn kräks efter att ha tagit Spexotras

Om ditt barn kräks efter att ha tagit Spexotras ska du inte ge en ny dos utan vänta tills det är dags för nästa dos.

Om du slutar att ge Spexotras

Ge Spexotras så länge som läkaren rekommenderar. Sluta inte om inte läkaren råder dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ge detta läkemedel och sök akut läkarvård om ditt barn har något av följande symtom:

- hostar upp blod, blod i urinen, kräkning som innehåller blod eller ser ut som kaffesump, röd eller svart avföring som ser ut som tjära. Dessa kan vara tecken på blödning.
- feber (temperatur 38 °C eller högre).
- bröstsmärtor eller andnöd, ibland med feber eller hosta. Dessa kan vara tecken på pneumonit eller inflammerade lungor (interstitiell lungsjukdom).
- dimsyn, synförlust eller andra synförändringar. Dessa kan vara tecken på näthinneavlossning.
- ögonrodnad, ögonsmärta, ökad känslighet för ljus. Dessa kan vara tecken på uveit.

- oförklarlig muskelsmärta, muskelkramper eller muskelsvaghet, mörk urin. Dessa kan vara tecken på rabdomyolys.
- kraftig buksmärta. Detta kan vara ett tecken på pankreatit.
- feber, svullna lymfkörtlar, blåmärken eller hudutslag samtidigt. Dessa kan vara tecken på ett tillstånd där immunsystemet bildar för många infektionsbekämpande celler som kan orsaka olika symtom (hemofagocytisk lymfohistiocytos).
- illamående, andnöd, oregelbunden hjärtrytm, muskelkramper, kramper, grumlig urin, minskad urinproduktion och trötthet. Dessa kan vara tecken på ett tillstånd som beror på en snabb nedbrytning av cancerceller, som hos vissa personer kan vara dödlig (tumörlyssyndrom eller TLS).
- rödaktiga fläckar på bålen som är cirkulära eller målformade, med eller utan centrala blåsor, hudfjällning, sår i mun, svalg, näsa, könsorgan och ögon. Dessa kan vara tecken på allvarliga hudutslag, som kan vara livshotande, och kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom), utbredda utslag, feber och förstörade lymfkörtlar (DRESS).

Andra eventuella biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- yrsel
- hosta
- diarré, illamående, kräkningar, förstopning, magsmärtor
- hudproblem såsom hudutslag, akneliknande utslag, torr eller kliande hud, hudrodnad
- vårtliknande utväxter (hudpapillom)
- nagelbandsinfektion
- smärta i händer eller fötter eller leder
- kraftlöshet, svaghetskänsla eller trötthet
- viktökning
- övre luftvägsinfektioner med symtom som halsont och nästäppa (nasofaryngit)
- ökning av leverenzymerna som ses i blodprover
- minskat antal vita blodkroppar (neutropeni, leukopeni)
- minskat antal röda blodkroppar (anemi).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- du kissar ofta och med smärta eller sveda (urinvägsinfektion)
- effekter på huden såsom infektion i huden (cellulit), inflammation i hårsäckarna i huden, inflammerad och flagande hud (generaliserad exfoliativ dermatit), förtjockning av yttre hudskiktet (hyperkeratos)
- minskad aptit
- lågt blodtryck (hypotoni)
- högt blodtryck (hypertoni)
- andfåddhet
- munsår eller sår i munnen, inflammation i slemhinnor
- inflammation i fettlagret under huden (pannikulit)
- onormalt håravfall eller tunnare hår
- rodnade, smärtande händer och fötter ("hand-fot"-syndrom)
- muskelryckningar
- frossa
- allergisk reaktion (överkänslighet)
- uttorkning
- synproblem, bland annat dimsyn
- minskad hjärtfrekvens (bradykardi)
- trötthet, obehag i bröstet, yrsel, hjärtklappning (minskad ejektionsfraktion)
- vävnadssvullnad (ödem)
- muskelsmärta (myalgi)

- trötthet, frossa, ont i halsen, värk i leder eller muskler (influensaliknande sjukdom)
- onormala testresultat avseende kreatinfosfokinas, ett enzym som främst finns i hjärtat, hjärnan och skelettmuskulaturen
- förhöjt blodsocker
- låga natriumvärden eller fosfatvärden i blodet
- minskad nivå av blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera)
- ökad solkänslighet i huden.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- oregelbunden hjärtrytm (atrioventrikulärt block)
- inflammation i tarmen (kolit)
- hudsprickor
- nattliga svettningar
- överdriven svettning
- upphöjda, smärtsamma, röda till mörka rödlila hudfläckar eller sår som främst förekommer på armar, ben, ansikte och hals, med feber (tecken på akut febril neutrofil dermatos).

Förutom de biverkningar som beskrivs ovan har följande biverkningar hittills enbart rapporterats hos vuxna patienter, men skulle även kunna förekomma hos barn:

- problem med nerver som kan orsaka smärta, förlorad känsel eller stickningar i händer och fötter och/eller muskelsvaghet (perifer neuropati)
- muntorrhet
- njursvikt
- godartad hudtumör (acrochordon)
- inflammatorisk sjukdom som främst drabbar huden, lungorna, ögonen och lymfkörtlarna (sarkoidos)
- njurinflammation
- hål (perforation) i magsäcken eller tarmarna
- inflammation i hjärtmuskeln (myokardit) vilket kan leda till andfåddhet, feber, hjärtklappning och bröstsmärtor.

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Spexotras ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på flaskan och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljus- och fuktkänsligt.

Före beredning: Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Efter beredning: Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas. Ej använd lösning ska kasseras 35 dagar efter beredning.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är trametinib. En flaska innehåller trametinibdimetylsulfoxid motsvarande 4,7 mg trametinib. Varje ml av den rekonstituerade lösningen innehåller 0,05 mg trametinib.
- Övriga innehållsämnen är: sulfobutylbetadexnatrium (se avsnitt 2), sukralos (E 955), citronsyramonohydrat (E 330), dinatriumfosfat (E 339) (se avsnitt 2), kaliumsorbat (E 202) (se avsnitt 2), metylparahydroxibensoat (E 218) (se avsnitt 2) och jordgubbssmak.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Spexotras 0,05 mg/ml pulver till oral lösning är ett vitt eller nästan vitt pulver.

Spexotras tillhandahålls i ljusbrun glasflaska om 180 ml med ett barnskyddande skruvlock, innehållande 12 g pulver. Varje kartong innehåller en flaska, en flaskadapter och en 20 ml återanvändbar oral doseringsspruta med 0,5 ml graderingsmärken.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för apotekspersonal:

Anvisningar för beredning (endast avsedda för apotekspersonal):

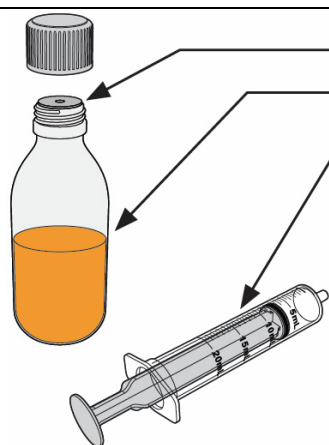
1. Tvätta och torka händerna.
2. Kontrollera pulvrets utgångsdatum på flaskan.
3. Knacka på flaskan så att pulvret luckras upp.
4. Ta av locket och tillsätt 90 ml destillerat eller renat vatten till pulvret i flaskan.
5. Sätt på locket och vänd flaskan upp och ner flera gånger i upp till 5 minuter, tills allt pulver har lösts upp helt. Du kan även skaka flaskan försiktigt.
6. Ta loss flaskadaptern från den orala sprutan. Ta bort flasklocket och tryck in flaskadaptern i flaskhalsen. Tryck hårt tills flaskadaptern förts ner i flaskhalsen. Flaskadaptern ska sitta jäms med kanten på flaskhalsen.
7. Notera beredningsdatum på kartongen. Utgångsdatum för lösningen är 35 dagar efter beredning.
8. Informera patienten om dosen och om datum för beredning av lösningen.

BRUKSANVISNING

Be hälso- och sjukvårdspersonal eller apotekspersonal att visa hur man använder Spexotras på rätt sätt. Använd alltid Spexotras enligt hälso- och sjukvårdspersonalens eller apotekspersonalens anvisningar.

Kontakta hälso- och sjukvårdspersonal eller apotekspersonal om du har frågor om hur du ska använda Spexotras.

AVSNITT A ADMINISTRERING VIA ORAL SPRUTA

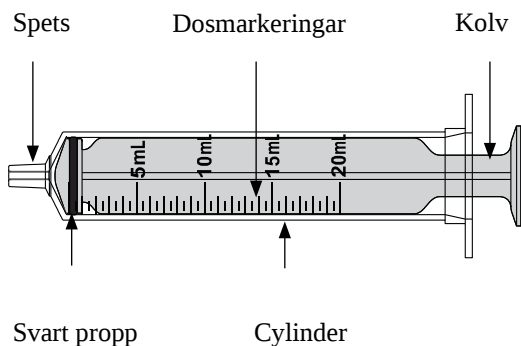


För att ge Spexotras behöver du:
Flaskadapter (redan införd i flaskhalsen)
Lösning i flaska
Oral spruta

I händelse av spill eller kontakt av Spexotras-lösningen med huden eller ögonen, följ informationen i avsnittet "RENGÖRING AV SPILL".

Tvätta och torka händerna innan du ger Spexotras.

Beskrivning av oral flergångsspruta:

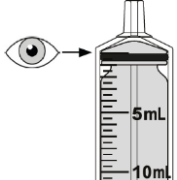
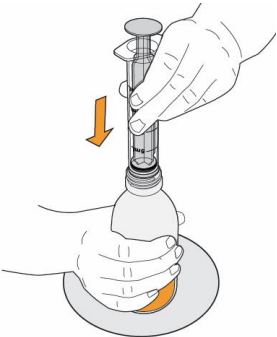


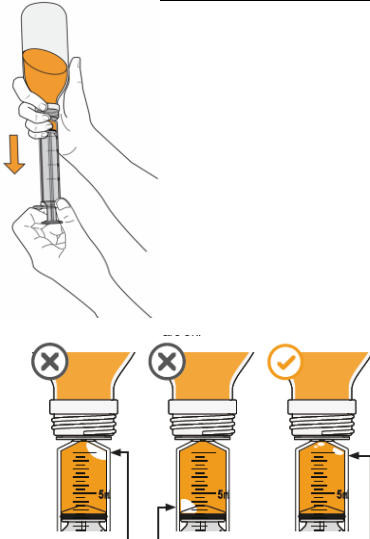
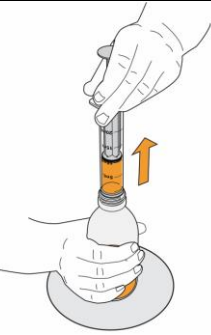
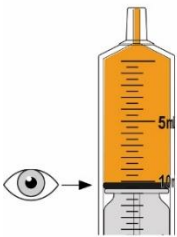
1

Kontrollera datum för beredning av lösningen (noterad på kartongen).

Använd inte Spexotras-lösningen om det har gått mer än 35 dagar efter beredningsdatum.

Obs! Det utgångsdatum som är tryckt till höger på etiketten på flaskan gäller **INTE** lösningen. Det tryckta utgångsdatumet gäller endast pulvret innan det har blandats till en lösning av apotekspersonalen.

2 Snurra försiktigt på flaskan i 30 sekunder för att blanda lösningen. Om skum bildas ska du låta flaskan stå tills skummet har försvunnit.	
3 Ta av det barnskyddande locket genom att trycka ned det och samtidigt vrida moturs.	
4 Kontrollera att det redan finns en flaskadapter nerstucken i flaskhalsen. Om adaptern saknas – kontakta apotekspersonal.	
5 Tryck in sprutkolven så långt det går så att all luft i sprutan avlägsnas.	
6 Ställ flaskan på en plan yta och håll den lodrätt. Stick ner den orala sprutans spets i öppningen i flaskadaptern. Se till att den orala sprutan sitter säkert i adaptern. VIKTIGT: På grund av lufttrycket kan det hända att sprutkolven flyttar sig när du mäter upp dosen i steg 7. Håll fast kolven för att hindra att den flyttar sig.	

7 Vänd försiktigt flaskan upp och ner och dra ut kolven för att mäta upp din dos. När spetsen på sprutan pekar uppåt måste den övre kanten på den svarta gummiproppen ligga i linje med markeringen för den dos du ordinerats. Om det bildas stora bubblor i sprutan, som visas på bilden, trycker du tillbaka läkemedlet i flaskan igen och drar upp en ny dos. Fortsätt på detta sätt tills det inte längre finns några bubblor i sprutan. Små luftbubblor kan accepteras.	 Stora luftbubblor Små luftbubblor
8 Fortsätt att hålla kolven stilla, vänd på flaskan igen och placera den på en plan yta. Ta bort den orala sprutan från flaskan genom att försiktigt dra rakt uppåt.	
9 Dubbelkolla att den övre kanten på den svarta proppen är i linje med den dos du ordinerats. Om så inte är fallet, upprepa steg 6 till 8. Om läkemedlet ska ges via oral spruta, fortsätt till steg 10. Om det ska ges via näringssond, gå till "AVSNITT B".	
10 Placera sprutan i munnen så att spetsen vidrör insidan av ena kinden. Tryck långsamt in kolven helt så att hela dosen ges. VARNING: Om Spexotras ges direkt i halsen eller om kolven trycks in för snabbt kan patienten sätta i halsen eller kvävas.	

11	
Kontrollera att det inte finns något Spexotras kvar i den orala sprutan. Om det finns lösning kvar i sprutan måste även den ges. Obs! Om dosen är större än vad som ryms i den orala sprutan upprepas proceduren tills hela mängden har getts.	
12	
Sätt tillbaka locket på flaskan och vrid det medurs så det väl åtdraget. Kontrollera att locket sitter ordentligt på flaskan. Ta inte bort flaskadaptorn.	
13	
Rengör den orala sprutan i enlighet med instruktionerna i "AVSNITT C", förvara sedan lösningen och den orala sprutan i enlighet med instruktionerna i avsnittet "FÖRVARING".	

AVSNITT B ADMINISTRERING VIA NÄRINGSSOND	
Följ stegen i detta avsnitt endast om du ska ge Spexotras via näringssond. Om du ska ge läkemedlet via näringssond, läs igenom följande information och gå sedan till steg 1. • Lösningen kan ges via näringssond. • Använd en nasogastrisk (NG) eller gastrisk (G) sond av minst storlek 4 French gauge. • Använd alltid 20 ml-sprutan som medföljer i förpackningen när du ger Spexotras. • Det kan hända att du behöver en ENFIT-adapter (ingår inte i förpackningen) för att koppla 20 ml-sprutan till näringssonden.	
1	Spola igenom näringssonden enligt tillverkarens anvisningar omedelbart före administreringen av Spexotras.
2	Följ steg 1 till 9 i "AVSNITT A", gå sedan till steg 3 i det här avsnittet.
3	Anslut den orala 20 ml-sprutan som innehåller Spexotras till näringssonden. Det kan hända att du behöver en ENFIT-adapter för att koppla sprutan till näringssonden.

4
Tryck in lösningen i näringssonden med ett jämnt tryck.
5
Kontrollera att det inte finns något Spexotras kvar i den orala sprutan. Om det finns lösning kvar i sprutan ska även den ges.
6
Spola igenom näringssonden ytterligare en gång enligt tillverkarens anvisningar.
7
Gå till "AVSNITT C" för rengöring.

AVSNITT C RENGÖRING
För att förhindra att Spexotras kommer i kontakt med andra köksartiklar, rengör alltid den orala sprutan separat från andra köksartiklar. Gör så här för att rengöra den orala sprutan: 1. Fyll ett glas med varmt vatten med tillsatt diskmedel. 2. Placera den orala sprutan i glaset med varmt vatten med tillsatt diskmedel. 3. Dra in vatten i sprutan och tryck ut det igen 4 till 5 gånger. 4. Ta ut kolven ur cylindern. 5. Skölj glaset, kolven och cylindern under varmt kranvatten. 6. Låt kolven och cylindern lufttorka på en torr yta före nästa användning.

RENGÖRING AV SPILL
Om Spexotras kommer på huden, tvätta området väl med tvål och vatten. Om du får Spexotras i ögonen, skölj ögonen med vatten. Följ dessa steg om du spiller någon Spexotras-lösning: 1. Ta på plasthandskar. 2. Torka upp all lösning helt med ett absorberande material, t.ex. hushållspapper/pappersservett. 3. Lägg det absorberande materialet i en förslutbar plastpåse. 4. Torka av alla ytor som exponerats för lösningen med en spritservett. 5. Lägg handskarna och våtservetter i samma plastpåse och försegla. 6. Fråga apotekspersonalen hur man slänger plastpåsen. 7. Tvätta händerna noga med tvål och vatten.

FÖRVARING
Förvara din Spexotras-lösning och orala sprutan utom syn- och räckhåll för barn. Förvara lösningen upprätt i kartongen med locket ordentligt stängt. Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas . Förvara din orala spruta i kartongen som medföljer din Spexotras-lösning.