

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spexotras 0,05 mg/ml poeder voor drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een fles bevat trametinib-dimethylsulfoxide overeenkomend met 4,7 mg trametinib.

Elke ml van de gereconstitueerde oplossing bevat 0,05 mg trametinib.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml van de gereconstitueerde oplossing bevat 100 mg sulfobutylbetadex-natrium, 0,8 mg methylparahydroxybenzoesuur en 1,98 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank.

Wit of bijna wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Laaggradig glioom

Spexotras in combinatie met dabrafenib is geïndiceerd voor de behandeling van kinderen van 1 jaar en ouder met laaggradig glioom (LGG) met een BRAF V600E-mutatie die systemische behandeling nodig hebben.

Hooggradig glioom

Spexotras in combinatie met dabrafenib is geïndiceerd voor de behandeling van kinderen van 1 jaar en ouder met hooggradig glioom (HGG) met een BRAF V600E-mutatie die ten minste één eerdere bestraling en/of chemotherapie behandeling hebben gehad.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Spexotras moet geïnitieerd worden door en plaatsvinden onder toezicht van een bevoegd arts die ervaren is in het gebruik van oncologische geneesmiddelen.

Voordat Spexotras wordt gebruikt, moet de BRAF V600E-mutatie bij patiënten worden bevestigd met gebruik van een CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (IVD) met dit beoogde doel. Indien het CE-gemarkeerd IVD niet beschikbaar is, moet BRAF V600E worden bevestigd door middel van een alternatieve gevalideerde test.

Spexotras wordt gebruikt in combinatie met dabrafenib dispergeerbare tabletten. Zie de samenvatting van de productkenmerken (SPC) voor de dosering van dabrafenib dispergeerbare tabletten.

Dosering

De aanbevolen dosering van eenmaal daags Spexotras wordt bepaald door het lichaamsgewicht (tabel 1).

Tabel 1 Doseringsschema naar lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht*	Aanbevolen dosis	
	Volume van drank (ml) eenmaal daags	Overeenkomend met mg trametinib
8 kg	6 ml	0,30 mg
9 tot 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12 tot 13 kg	9 ml	0,45 mg
14 tot 17 kg	11 ml	0,55 mg
18 tot 21 kg	14 ml	0,70 mg
22 tot 25 kg	17 ml	0,85 mg
26 tot 29 kg	18 ml	0,90 mg
30 tot 33 kg	20 ml	1 mg
34 tot 37 kg	23 ml	1,15 mg
38 tot 41 kg	25 ml	1,25 mg
42 tot 45 kg	28 ml	1,40 mg
46 tot 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥51 kg	40 ml	2 mg

*Rond het lichaamsgewicht af tot de dichtstbijzijnde kg, indien nodig.
De aanbevolen dosering voor patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 8 kg is niet vastgesteld.
Raadpleeg de dabrafenib dispergeerbare tabletten SPC, “Dosering” en “Wijze van toediening”, voor doseringsinstructies voor behandeling met dabrafenib bij gebruik in combinatie met Spexotras.

Duur van de behandeling

Behandeling met Spexotras moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of het optreden van onacceptabele toxiciteit. Er zijn beperkte gegevens voor patiënten ouder dan 18 jaar met glioom, daarom moet voortzetting van de behandeling tot in de volwassenheid gebaseerd worden op voordelen en risico's voor de individuele patiënt, zoals beoordeeld door de arts.

Gemiste of vertraagde doses

Als een dosis van Spexotras wordt gemist, moet deze alleen worden genomen als het meer dan 12 uur duurt tot de volgende geplande dosis. Als braken optreedt na het innemen van Spexotras, mag geen extra dosis worden toegediend en moet de volgende dosis op het volgende geplande tijdstip worden ingenomen.

Dosisaanpassing

Voor het behandelen van bijwerkingen kan het nodig zijn de dosis te verlagen, de behandeling te onderbreken of de behandeling te staken (zie tabel 2 en 3).

Als behandelingsgerelateerde toxiciteit optreedt, dan moet de dosis van zowel trametinib als dabrafenib gelijktijdig worden verlaagd of moet de behandeling worden onderbroken of stopgezet. Uitzonderingen waarbij dosisaanpassingen alleen noodzakelijk zijn voor een van de twee behandelingen staan hieronder beschreven voor uveïtis, RAS-mutatie-positieve niet-cutane maligniteiten (primair gerelateerd aan dabrafenib), linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) verlaagd, retinale veneoclusie (RVO), loslating van retinaal pigmentepitheel (RPED) en interstitiële longziekte/pneumonitis (primair gerelateerd aan trametinib).

Aanpassingen van de dosis of onderbrekingen van de toediening worden niet aanbevolen bij de bijwerkingen van cutane maligniteiten (zie dabrafenib dispergeerbare tabletten SPC voor meer informatie).

Tabel 2 Schema voor aanpassing van het toedieningsschema gebaseerd op de ernstgraad van iedere bijwerking (AE) (met uitzondering van pyrexie)

Graad (CTCAE)*	Aanbevolen aanpassingen van het toedieningsschema van trametinib
Graad 1 or graad 2 (draaglijk)	Zet behandeling voort en controleer zoals klinisch geïndiceerd.
Graad 2 (ondraaglijk) of graad 3	Onderbreek de behandeling tot verbetering van de toxiciteit naar graad 0 tot 1 en verlaag met één dosisniveau wanneer u de behandeling hervat. Raadpleeg tabel 3 voor richtlijnen voor het dosisniveau.
Graad 4	Staak de behandeling definitief, of onderbreek de behandeling tot verbetering naar graad 0 tot 1 en verlaag met één dosisniveau wanneer u de behandeling hervat. Raadpleeg tabel 3 voor richtlijnen voor het dosisniveau.
*De hevigheid van klinische bijwerkingen zoals ingedeeld door de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE)	

De aanbevolen dosisverlagingen tot ongeveer 75% van de aanbevolen dosering (eerste dosisverlagingsniveau) en tot ongeveer 50% van de aanbevolen dosering (tweede dosisverlagingsniveau) worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3 Aanbevolen dosisverlagingsniveaus voor bijwerkingen

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosis	Verlaagde dosis	
	ml oplossing (mg trametinib) (eenmaal daags)	Dosis na de eerste verlaging (eenmaal daags)	Dosis na de tweede verlaging (eenmaal daags)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9 tot 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12 tot 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14 tot 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18 tot 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22 tot 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26 tot 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30 tot 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34 tot 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38 tot 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42 tot 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46 tot 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Dosisaanpassing voor Spexotras naar minder dan 50% van de aanbevolen dosering wordt niet aanbevolen.			

Als de bijwerkingen van een patiënt effectief onder controle zijn, kan het weer verhogen van de dosis worden overwogen met dezelfde dosisstappen als bij het verlagen van de dosis. De dosis trametinib dient niet hoger te zijn dan de aanbevolen dosering zoals aangegeven in tabel 1.

Dosisaanpassingen voor specifieke bijwerkingen

Pyrexie

Als de temperatuur van een patiënt $\geq 38^{\circ}\text{C}$ is, moet de behandeling met trametinib en dabrafenib worden onderbroken. In geval van opnieuw optredende koorts kan de behandeling ook worden onderbroken bij het eerste symptoom van pyrexie. Behandeling met antipyretica zoals ibuprofen of acetaminofen/paracetamol moet worden gestart. Het gebruik van orale corticosteroïden moet worden overwogen in die gevallen waarin antipyretica onvoldoende werkzaam zijn. Patiënten moeten worden beoordeeld op tekenen en symptomen van infectie en zo nodig worden behandeld volgens de lokaal geldende medische praktijk (zie rubriek 4.4). De behandeling moet opnieuw worden gestart als de

patiënt gedurende ten minste 24 uur symptoomvrij is, ofwel (1) op hetzelfde dosisniveau, ofwel (2) op één dosisniveau lager, als koorts opnieuw optreedt en/of gepaard ging met andere ernstige symptomen, waaronder uitdroging, hypotensie of nierfalen.

Uitzonderingen voor dosisaanpassing (waarbij de dosis van slechts een van de twee behandelingen wordt gereduceerd) bij specifieke bijwerkingen

Verlaging van de ejectiefractie van het linkerventrikel (LVEF)/linkerventrikeldisfunctie

Trametinib moet worden onderbroken bij patiënten die een absolute afname van >10% in LVEF ten opzichte van baseline hebben en de ejectiefractie beneden de in de instelling gehanteerde ondergrens van normaal (LLN) komt (zie rubriek 4.4). Er is geen dosisaanpassing voor dabrafenib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met trametinib. Als de LVEF herstelt, kan de behandeling met trametinib opnieuw worden gestart, maar moet de dosis met één dosisniveau verlaagd worden en de patiënt onder nauwlettend toezicht komen te staan (zie rubriek 4.4).

Trametinib moet permanent worden gestaakt bij patiënten met een linkerventrikeldisfunctie van graad 3 of 4 of een klinisch significante verlaging van de LVEF die niet verbetert binnen 4 weken (zie rubriek 4.4).

Retinale vene-occlusie (RVO) en loslating van retinaal pigmentepitheel (RPED)

Als patiënten op welk moment dan ook tijdens de combinatiebehandeling met trametinib en dabrafenib nieuwe visuele stoornissen melden, zoals verminderd centraal gezichtsveld, wazig zien of verlies van gezichtsvermogen, wordt een onmiddellijke oogheelkundige beoordeling aanbevolen. Bij patiënten bij wie de diagnose RVO is gesteld, moet de behandeling met trametinib permanent gestaakt worden. Als de diagnose RPED wordt gesteld, volg dan de aanpassingen van het toedieningsschema in tabel 4 hieronder voor trametinib (zie rubriek 4.4). Er is geen dosisaanpassing voor dabrafenib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met trametinib voor bevestigde gevallen van RVO of RPED.

Tabel 4 Aanbevolen aanpassingen van het toedieningsschema van trametinib voor RPED

RPED graad 1	Ga door met de behandeling, met een maandelijkse beoordeling van het netvlies tot herstel. Als RPED verslechtert, volg dan de instructies hieronder en laat trametinib gedurende maximaal 3 weken achterwege.
RPED graad 2 of 3	Laat trametinib gedurende maximaal 3 weken achterwege.
RPED graad 2 of 3 die binnen 3 weken verbetert tot graad 0 of 1	Hervat trametinib in een lagere dosis (zie tabel 3) of staak trametinib bij patiënten op het laagste dosisniveau.
RPED graad 2 of 3 die binnen 3 weken niet verbetert tot graad 1	Staak de trametinib behandeling permanent.

Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis

Trametinib mag niet worden gegeven bij patiënten met een vermoede ILD of pneumonitis, inclusief patiënten met nieuwe of progressieve pulmonaire symptomen en bevindingen, waaronder hoesten, dyspneu, hypoxie, pleurale effusie of infiltraten, in afwachting van klinische onderzoeken. Trametinib moet permanent worden gestaakt bij patiënten met de diagnose behandelingsgerelateerde ILD of pneumonitis. Er is geen dosisaanpassing voor dabrafenib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met trametinib bij gevallen van ILD of pneumonitis.

Uveïtis

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij uveïtis mits effectieve lokale behandelingen de oogontsteking onder controle houden. Als de uveïtis niet reageert op lokale oogbehandeling, stop dan met dabrafenib totdat de oogontsteking is verdwenen en herstart de behandeling met dabrafenib dan met één dosisverlaging. Er is geen dosisaanpassing voor trametinib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met dabrafenib (zie rubriek 4.4).

RAS-mutatie-positieve niet-cutane maligniteiten

De baten en risico's moeten worden overwogen voordat de behandeling met dabrafenib wordt voortgezet bij patiënten met een RAS-mutatie-positieve niet-cutane maligniteit. Er is geen

dosisaanpassing voor trametinib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met dabrafenib (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie is een dosisaanpassing niet nodig. Beschikbare gegevens van een klinisch farmacologisch onderzoek wijzen op een beperkte impact van matig tot ernstig verminderde leverfunctie op de blootstelling aan trametinib (zie rubriek 5.2). Trametinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie is een dosisaanpassing niet nodig. Er zijn geen gegevens met trametinib van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Daarom kan de mogelijke noodzaak voor een dosisaanpassing niet worden vastgesteld (zie rubriek 5.2). Trametinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van de combinatiebehandeling met trametinib en dabrafenib bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. In onderzoeken bij jonge dieren zijn effecten van trametinib waargenomen die niet werden waargenomen bij volwassen dieren (zie rubriek 5.3). De gegevens over de veiligheid op langere termijn bij pediatrische patiënten zijn momenteel beperkt.

Wijze van toediening

Spexotras is voor oraal gebruik.

Spexotras-poeder moet tot drank worden gereconstitueerd door de apotheker voordat deze wordt uitgegeven. Het wordt aanbevolen dat een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg voordat de eerste dosis wordt gegeven met de patiënt of verzorger bespreekt hoe een voorgeschreven dagelijkse dosis van de drank moet worden toegediend.

Spexotras moet zonder voedsel worden ingenomen, ten minste één uur voor of twee uur na een maaltijd (zie rubriek 5.2). Borstvoeding en/of babyvoeding mag worden gegeven op verzoek als een patiënt niet in staat is om de nuchtere omstandigheden te tolereren.

Het wordt aanbevolen dat de Spexotras-dosis iedere dag op ongeveer dezelfde tijd wordt ingenomen, met behulp van de bijgeleverde herbruikbare doseerspuit voor orale toediening. De eenmaaldaagse dosis van Spexotras moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen, met ofwel de ochtenddosis ofwel de avonddosis van dabrafenib.

Als de patiënt niet kan slikken en een neussonde heeft, kan de Spexotras-drink via de neussonde worden toegediend.

Instructies voor bereiding worden gegeven in rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Spexotras is bedoeld voor gebruik in combinatie met dabrafenib dispergeerbare tabletten vanwege beperkte gegevens over de werkzaamheid voor zowel trametinib monotherapie als dabrafenib monotherapie bij BRAF V600-mutatie-positieve glioom. De dabrafenib dispergeerbare tabletten SPC moet worden geraadpleegd vóór de start van de behandeling. Voor aanvullende informatie over

bijzondere waarschuwingen en voorzorgen geassocieerd met de behandeling met dabrafenib, zie de dabrafenib dispergeerbare tabletten SPC.

BRAF V600E-test

De werkzaamheid en veiligheid van trametinib in combinatie met dabrafenib zijn niet vastgesteld bij patiënten bij wie het glioom negatief testte voor de BRAF V600E-mutatie.

Nieuwe maligniteiten

Nieuwe maligniteiten, cutane en niet-cutane, kunnen voorkomen wanneer trametinib wordt gebruikt in combinatie met dabrafenib.

Cutane maligniteiten

Cutane maligniteiten zoals plaveiselcelcarcinoom van de huid (cuSCC), inclusief keratoacanthomen en nieuwe primaire melanomen zijn waargenomen bij volwassen patiënten die behandeld werden met trametinib in combinatie met dabrafenib (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om een huidonderzoek uit te voeren voorafgaand aan de start van de behandeling met trametinib, daarna maandelijks gedurende de hele behandeling en tot 6 maanden na afloop van de behandeling. De controle moet voortgezet worden tot 6 maanden na beëindiging van trametinib, of tot de start van een andere antineoplastische therapie.

Verdachte huidlaesies moeten worden behandeld met dermatologische excisie en vereisen geen behandelingsaanpassingen. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om hun arts direct op de hoogte te brengen wanneer zich nieuwe huidlaesies ontwikkelen.

Niet-cutane maligniteiten

Op basis van het werkingsmechanisme kan dabrafenib het risico op niet-cutane maligniteiten verhogen als RAS-mutaties aanwezig zijn. Raadpleeg de dabrafenib dispergeerbare tabletten SPC (rubriek 4.4). Er is geen dosisaanpassing van trametinib nodig voor RAS-mutatie-positieve maligniteiten als het wordt ingenomen in combinatie met dabrafenib.

Hemorragie

Bloedingen zijn gemeld bij volwassen en pediatrische patiënten die trametinib in combinatie met dabrafenib gebruikten (zie rubriek 4.8). Ernstige bloedingen en fatale bloedingen zijn opgetreden bij volwassen patiënten die trametinib in combinatie met dabrafenib gebruikten. Het potentieel voor deze gebeurtenissen bij patiënten met een laag aantal bloedplaatjes ($<75.000/\text{mm}^3$) is niet vastgesteld omdat dergelijke patiënten werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van trombocytenuitremmers of anticoagulantia. Bij het optreden van bloedingen moeten patiënten worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd.

Verlaging van de ejectiefractie van het linkerventrikel (LVEF)/linkerventrikeldisfunctie

Van trametinib in combinatie met dabrafenib is gemeld dat het de LVEF kan verlagen bij zowel volwassen als pediatrische patiënten (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten, was de mediane tijd tot het eerste optreden van verlaging van de LVEF ongeveer een maand. Tijdens klinische onderzoeken bij volwassen patiënten was de mediane tijd tot het eerste optreden van linkerventrikeldisfunctie, hartfalen en verlaging van de LVEF tussen de 2 en 5 maanden.

Trametinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde linkerventrikelfunctie. Patiënten met een linkerventrikeldisfunctie, hartfalen klasse II, III of IV volgens de *New York Heart Association*, acuut coronair syndroom in de afgelopen 6 maanden, klinisch significante oncontroleerbare aritmieën en oncontroleerbare hypertensie werden uitgesloten van klinische onderzoeken; de veiligheid van gebruik in deze populatie is daarom onbekend. De LVEF moet bij alle patiënten beoordeeld worden vóór de start van de behandeling met trametinib, een maand

na de start van de behandeling, en vervolgens met tussenpozen van ongeveer 3 maanden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.2 over dosisaanpassingen).

Bij patiënten behandeld met trametinib in combinatie met dabrafenib zijn er af en toe meldingen van acute, ernstige linkerventrikeldisfunctie als gevolg van myocarditis geweest. Volledig herstel werd waargenomen na het stoppen van de behandeling. Artsen moeten alert zijn op de mogelijkheid van myocarditis bij patiënten, die nieuwe of verergerende cardiale tekenen of symptomen ontwikkelen.

Pyrexie

Koorts is gemeld in klinische onderzoeken bij volwassenen en kinderen met trametinib (zie rubriek 4.8). De incidentie en de ernst van pyrexie zijn verhoogd bij de combinatietherapie (zie dabrafenib dispergeerbare tabletten SPC rubriek 4.4). Bij patiënten die worden behandeld met trametinib in combinatie met dabrafenib kan pyrexie gepaard gaan met ernstige rigor, dehydratie en hypotensie, die in sommige gevallen kunnen leiden tot acute nierinsufficiëntie. Bij pediatrische patiënten die trametinib in combinatie met dabrafenib kregen, was de mediane tijd tot het begin van het eerste optreden van pyrexie 1,3 maanden.

De behandeling met trametinib en dabrafenib moet worden onderbroken als de temperatuur van de patiënt $\geq 38^{\circ}\text{C}$ is (zie rubriek 5.1). In geval van opnieuw optredende koorts kan de behandeling ook worden onderbroken bij het eerste symptoom van pyrexie. Behandeling met antipyretica zoals ibuprofen of acetaminofen/paracetamol moet worden gestart. Het gebruik van orale corticosteroïden moet worden overwogen in die gevallen waarin antipyretica onvoldoende werkzaam zijn. Patiënten moeten worden beoordeeld op tekenen en symptomen van infectie. De behandeling kan worden hervat zodra de koorts is verdwenen. Als koorts gepaard gaat met andere hevige tekenen of symptomen moet de behandeling worden hervat met een verlaagde dosis zodra de koorts is verdwenen en zoals klinisch relevant (zie rubriek 4.2).

Bloeddrukveranderingen

Zowel hypertensie als hypotensie zijn gemeld bij patiënten in klinische onderzoeken met trametinib in combinatie met dabrafenib (zie rubriek 4.8). Bloeddruk moet gemeten worden op baseline en gecontroleerd worden tijdens de behandeling, waarbij de hypertensie zo nodig door middel van een standaardbehandeling onder controle gehouden moet worden.

Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis

In een fase III-onderzoek met volwassen patiënten ontwikkelde 2,4% (5/211) van de patiënten die werden behandeld met trametinib als monotherapie ILD of pneumonitis; alle vijf patiënten moesten in het ziekenhuis worden opgenomen. De mediane tijd tot eerste manifestatie van ILD of pneumonitis was 160 dagen (spreiding: 60 tot 172 dagen). In twee onderzoeken met volwassen patiënten behandeld met trametinib in combinatie met dabrafenib, ontwikkelde 1% van de patiënten pneumonitis of ILD (zie rubriek 4.8).

In afwachting van klinische onderzoeken moet het gebruik van trametinib worden gestopt bij patiënten met vermoede ILD of pneumonitis, inclusief patiënten met nieuwe of progressieve pulmonaire symptomen en bevindingen, waaronder hoesten, dyspneu, hypoxie, pleurale effusie of infiltraten. Trametinib moet permanent worden gestaakt bij patiënten met de diagnose behandelingsgerelateerde ILD of pneumonitis (zie rubriek 4.2). De behandeling met dabrafenib kan met dezelfde dosis worden voortgezet.

Visusstoornis

Aandoeningen die verband houden met een visuele stoornis, waaronder RPED en RVO, kunnen voorkomen bij trametinib; in sommige gevallen traden deze op na enkele maanden. Symptomen zoals wazig zien, verminderde gezichtsscherpte en andere visuele fenomenen zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken met trametinib bij volwassenen. In klinische onderzoeken zijn uveïtis en iridocyclitis ook

gemeld bij volwassen en pediatrische patiënten die werden behandeld met trametinib in combinatie met dabrafenib.

Trametinib wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van RVO. De veiligheid van trametinib bij patiënten met predisponerende factoren voor RVO, waaronder niet onder controle gebracht glaucoom of oculaire hypertensie, niet onder controle gebrachte hypertensie, niet onder controle gebrachte diabetes mellitus of een voorgeschiedenis van hyperviscositeits- of hypercoagulabiliteitssyndroom, is niet vastgesteld.

Als patiënten op welk moment dan ook tijdens de behandeling met trametinib nieuwe visuele stoornissen melden, zoals verminderd centraal gezichtsveld, wazig zien of verlies van gezichtsvermogen, wordt een onmiddellijke oogheelkundige beoordeling aanbevolen. Als de diagnose RPED wordt gesteld, moeten de aanpassingen van het toedieningsschema in tabel 4 gevolgd worden (zie rubriek 4.2); als de diagnose uveïtis is gesteld, raadpleeg dan de dabrafenib dispergeerbare tabletten SPC (rubriek 4.4). Bij patiënten bij wie de diagnose RVO wordt gesteld, moet de behandeling met trametinib permanent gestaakt worden.

Er is geen dosisaanpassing van dabrafenib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met trametinib na de diagnose van RVO of RPED. Er is geen dosisaanpassing van trametinib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met dabrafenib na de diagnose van uveïtis.

Rash

Rash werd gezien bij ongeveer 47% van de pediatrische patiënten in klinische onderzoeken bij gebruik van trametinib in combinatie met dabrafenib (zie rubriek 4.8). De meerderheid van de gevallen was van graad 1 of 2 en vereiste geen dosisonderbrekingen of dosisverlagingen.

Ernstige huidreacties

Gevalen van ernstige huidreacties (SCARs: *severe cutaneous adverse reactions*), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom en geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS: *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld tijdens de behandeling met combinatietherapie van trametinib en dabrafenib bij volwassen patiënten. Patiënten moeten worden geïnformeerd over deze tekenen en symptomen voordat de behandeling wordt gestart en moeten nauwlettend worden gemonitord op huidreacties. Wanneer tekenen en symptomen zich voordoen die wijzen op SCARs, zal de behandeling moeten worden gestaakt.

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse is gemeld bij volwassen patiënten die werden behandeld met trametinib. In sommige gevallen konden de patiënten de behandeling met trametinib voortzetten. In ernstigere gevallen was ziekenhuisopname, onderbreking of permanent stopzetten van de behandeling noodzakelijk. Tekenen en symptomen van rabdomyolyse vereisen een passende klinische beoordeling en behandeling zoals geïndiceerd.

Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld bij volwassen en pediatrische patiënten die met trametinib in combinatie met dabrafenib zijn behandeld in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Onverklaarbare abdominale pijn moet onmiddellijk onderzocht worden, met meting van de serumamylase en -lipase. Patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd wanneer de behandeling weer wordt gestart na een aanval van pancreatitis.

Nierfalen

Nierfalen is vastgesteld bij $\leq 1\%$ van de volwassen patiënten die werden behandeld met trametinib in combinatie met dabrafenib. Deze gevallen bij volwassen patiënten waren over het algemeen geassocieerd met pyrexie en dehydratie en reageerden goed op dosisonderbreking en algemene ondersteunende maatregelen. Granulomateuze nefritis is ook gemeld bij volwassen patiënten. Patiënten moeten routinematig worden gecontroleerd op serumcreatinine tijdens de behandeling. Wanneer de creatinewaarden omhoog gaan, kan het nodig zijn om op klinische geleide de behandeling te onderbreken. Trametinib is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie (gedefinieerd als creatinine $> 1,5 \times \text{ULN}$), daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiëntengroep (zie rubriek 5.2).

Leverbijwerkingen

In klinische onderzoeken bij volwassen en pediatrische patiënten met trametinib in combinatie met dabrafenib zijn leverbijwerkingen gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen dat de leverfunctie van patiënten om de vier weken wordt gecontroleerd gedurende 6 maanden na het begin van de behandeling. Het monitoren van de lever kan daarna worden voortgezet indien klinisch geïndiceerd.

Verminderde leverfunctie

Omdat metabolisering in de lever en uitscheiding via de gal de primaire eliminatieroutes van trametinib zijn, dient trametinib met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Diepe veneuze trombose/longembolie

Longembolie of diepe veneuze trombose kan optreden. Als patiënten klachten van longembolie of diepe veneuze trombose ontwikkelen, zoals kortademigheid, pijn op de borst, zwelling van armen of benen, dan moeten zij meteen medische hulp zoeken. Bij levensbedreigende longembolie moet de behandeling permanent worden stopgezet.

Maag-darmstelselaandoeningen

Colitis en enterocolitis zijn gemeld bij pediatrische patiënten die behandeld werden met trametinib in combinatie met dabrafenib (zie rubriek 4.8). Colitis en gastro-intestinale perforatie, inclusief fatale uitkomst, zijn gerapporteerd bij volwassen patiënten. Trametinib dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met risicofactoren voor gastro-intestinale perforatie, zoals een voorgeschiedenis van diverticulitis, metastasen naar het maag-darmkanaal en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een bekend risico op gastro-intestinale perforatie.

Sarcoïdose

Gevalen van sarcoïdose voornamelijk met betrekking tot de huid, longen, ogen en lymfeklieren, zijn gemeld bij volwassen patiënten die werden behandeld met trametinib in combinatie met dabrafenib. In de meeste gevallen werd de behandeling met trametinib en dabrafenib voortgezet. Als sarcoïdose is vastgesteld, moet een relevante behandeling worden overwogen.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/ vruchtbaarheid bij mannen

Voor het starten van de behandeling bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, moet passend advies worden gegeven over effectieve anticonceptiemethoden. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 16 weken na de laatste Spexotras-dosis. Mannelijke patiënten die trametinib in combinatie met dabrafenib gebruiken, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico op verminderde spermatogenese, die mogelijk onomkeerbaar is (zie rubriek 4.6).

Hemofagocytair lymfocytose

Na het in de handel brengen is hemofagocytair lymfocytose (HLH) waargenomen bij behandeling met trametinib in combinatie met dabrafenib bij volwassen patiënten. Voorzichtigheid is geboden wanneer trametinib wordt toegediend in combinatie met dabrafenib. Als HLH wordt bevestigd, moet toediening van trametinib en dabrafenib worden stopgezet en een behandeling voor HLH worden gestart.

Hulpstoffen

Sulfobutylbetadex-natrium

Spexotras-drink bevat de cyclodextrine sulfobutylbetadex-natrium (100 mg/ml). Cyclodextrinen zijn hulpstoffen die de eigenschappen van de werkzame stof en andere middelen kunnen beïnvloeden. In preklinische onderzoeken bij dieren die cyclodextrinen intraveneus kregen toegediend werden niertoxiciteit en ototoxiciteit waargenomen. Tijdens de ontwikkeling en veiligheidsevaluatie van het middel is er rekening gehouden met veiligheidsaspecten van cyclodextrinen. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens over de effecten van cyclodextrinen bij kinderen <2 jaar.

Methylparahydroxybenzoaat

Dit middel bevat methylparahydroxybenzoaat, dat allergische reacties kan veroorzaken (wellicht vertraagd).

Natrium

Dit middel bevat 1,98 mg natrium per ml Spexotras-drink, overeenkomend met 4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene, bij de maximale dagelijkse dosering van 2 mg (40 ml) trametinib.

Kalium

Dit geneesmiddel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per maximale dagelijkse dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Effecten van andere geneesmiddelen op trametinib

Omdat trametinib voornamelijk wordt gemetaboliseerd via door hydrolytische enzymen gemedieerde deacetylering (bijv. carboxylesterasen), is het niet waarschijnlijk dat de farmacokinetiek door andere middelen via metabole interacties wordt beïnvloed (zie rubriek 5.2). Interacties met andere geneesmiddelen via deze hydrolytische enzymen kunnen niet worden uitgesloten en kunnen de blootstelling aan trametinib beïnvloeden.

Trametinib is een *in-vitro* substraat van de effluxtransporter Pgp. Omdat het niet kan worden uitgesloten dat sterke remming van hepatisch Pgp tot verhoogde concentraties van trametinib kan leiden, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van trametinib met geneesmiddelen die sterke remmers van Pgp zijn (zoals verapamil, ciclosporine, ritonavir, kinidine, itraconazol).

Effecten van trametinib op andere geneesmiddelen

Gebaseerd op *in-vitro*- en *in-vivo*gegevens is het niet waarschijnlijk dat trametinib de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen aanmerkelijk beïnvloedt via interactie met CYP-enzymen of transporters (zie rubriek 5.2). Trametinib kan leiden tot een tijdelijke remming van BCRP-substraten (bijv. pitavastatine) in het darmstelsel, wat kan worden geminimaliseerd met een gespreide toediening (2 uur na elkaar) van deze middelen en trametinib.

Op basis van klinische gegevens wordt geen verlies van werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verwacht bij gelijktijdige toediening met trametinib (zie rubriek 5.2). Gebruik met dabrafenib kan hormonale anticonceptiva echter minder effectief maken.

Effect van de hulpstof sulfobutylbetadex-natrium op andere orale geneesmiddelen met lage biologische beschikbaarheid en smalle therapeutische breedte

De trametinib-drank bevat 100 mg/ml sulfobutylbetadex-natrium, dat in potentie de oplosbaarheid en biologische beschikbaarheid van andere orale geneesmiddelen kan beïnvloeden. Voorzichtigheid is geboden wanneer de trametinib-drank wordt toegediend met orale geneesmiddelen met een lage biologische beschikbaarheid en een smalle therapeutische breedte (bijv. imipramine, desipramine).

Raadpleeg ook de leidraad voor geneesmiddelinteracties voor dabrafenib in rubriek 4.4 en 4.5 van de dabrafenib dispergeerbare tabletten SPC.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met trametinib en gedurende 16 weken na het stoppen van de behandeling.

Gebruik met dabrafenib kan de werkzaamheid van orale en systemische hormonale anticonceptiemethoden verminderen en een andere effectieve methode van anticonceptie, zoals een barrièremethode, moet worden gebruikt tijdens trametinib/dabrafenib combinatietherapie. Raadpleeg de dabrafenib dispergeerbare tabletten SPC voor meer informatie.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van trametinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Trametinib mag niet worden toegediend aan zwangere vrouwen, behalve wanneer het mogelijke voordeel voor de moeder zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus. Als trametinib gebruikt wordt tijdens de zwangerschap, of als de patiënt zwanger raakt tijdens het gebruik van trametinib, moet de patiënt worden ingelicht over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of trametinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor een kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Trametinib mag niet worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met trametinib moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen beschikbaar over gebruik van trametinib. Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd bij dieren, maar er zijn effecten op de vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen (zie rubriek 5.3). Trametinib kan de vruchtbaarheid bij mensen verminderen.

Mannen die trametinib gebruiken in combinatie met dabrafenib

Effecten op de spermatogenese zijn waargenomen bij dieren die dabrafenib kregen. Mannelijke patiënten die trametinib gebruiken in combinatie met dabrafenib moeten geïnformeerd worden over het mogelijke risico van verstoorde spermatogenese, die onomkeerbaar kan zijn. Raadpleeg de SPC van dabrafenib dispergeerbare tabletten voor aanvullende informatie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Trametinib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er moet rekening worden gehouden met de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van trametinib bij het inschatten van het vermogen van de patiënt om taken uit te voeren waarvoor beoordelingsvermogen, motoriek of cognitieve vaardigheden nodig zijn. Patiënten moeten bewust gemaakt worden van het gegeven dat vermoeidheid, duizeligheid en oogproblemen deze activiteiten kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten die behandeld werden met trametinib in combinatie met dabrafenib, waren de meest voorkomende bijwerkingen (gerapporteerd met een frequentie $\geq 20\%$): pyrexie (65%), rash (47%), hoofdpijn (40%), braken (38%), vermoeidheid (35%), droge huid (34%), diarree (31%), hemorragie (30%), nausea (26%), acneïforme dermatitis (26%), neutropenie (25%), buikpijn (23%) en hoest (22%). De meest frequent gemelde ernstige (graad 3/4) bijwerkingen waren: neutropenie (15%), pyrexie (9%), transaminasen verhoogd (6%) en gewichtstoename (5%). Op dit moment zijn er weinig langetermijngegevens over groei en skeletale rijping bij pediatrie patiënten (zie rubriek 5.3).

Het veiligheidsprofiel bij pediatrie patiënten was grotendeels in overeenstemming met het veiligheidsprofiel dat eerder is vastgesteld bij volwassen patiënten. De volgende additionele bijwerkingen zijn tot nu toe alleen gemeld bij volwassen patiënten die behandeld werden met trametinib-tabletten en dabrafenib-capsules: plaveiselcelcarcinoom van de huid, seborroïsche keratose, perifere neuropathie (waaronder sensorische en motorische neuropathie), lymfoedeem, droge mond, actinische keratose, fotosensitiviteit, nierfalen (vaak), melanoom, acrochordon, sarcoïdose, chorioretinopathie, pneumonitis, acuut nierfalen, nefritis, hartfalen, linkerventrikeldisfunctie, interstitiële longziekte, rhabdomyolyse (soms), gastro-intestinale perforatie, hemofagocytair lymfocytose (zelden), myocarditis, Stevens-Johnson-syndroom, geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (frequentie niet bekend).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van trametinib in combinatie met dabrafenib is geëvalueerd in een gepoolde veiligheidsset van 171 pediatrie patiënten in twee onderzoeken bij patiënten met BRAF V600-mutatie-positieve gevorderde solide tumoren. Vier (2,3%) patiënten waren 1 tot <2 jaar oud, 39 (22,8%) patiënten waren 2 tot <6 jaar oud, 54 (31,6%) patiënten waren 6 tot <12 jaar oud en 74 (43,3%) patiënten waren 12 tot <18 jaar oud bij start van deelname. De gemiddelde behandelingsduur was 80 weken.

Bijwerkingen in de geïntegreerde pediatrie veiligheidspopulatie (tabel 5) zijn hieronder weergegeven op MedDRA-systeem/orgaanklassen gerangschikt naar frequentie, gebaseerd op de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 5 Bijwerkingen gemeld in de geïntegreerde pediatrie veiligheidspopulatie bij trametinib in combinatie met dabrafenib (n=171)

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Paronychia
Vaak	Urineweginfectie, cellulitis, nasofaryngitis* ¹
Neoplasmata, benigne, maligne, en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Vaak	Huidpapilloom

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Neutropenie* ² , anemie, leukopenie*
Vaak	Trombocytopenie*
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Dehydratie, verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid* ³
Oogaandoeningen	
Vaak	Wazig zien, afgenomen gezichtsvermogen, uveïtis* ⁴
Soms	Retinaloslating, periorbitaal oedeem
Hartaandoeningen	
Vaak	Ejectiefractie afname, bradycardie*
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Hemorragie* ⁵
Vaak	Hypertensie, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Hoest*
Vaak	Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Buikpijn*, constipatie, diarree, nausea, braken
Vaak	Pancreatitis, stomatitis
Soms	Colitis*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Acneïforme dermatitis* ⁶ , droge huid* ⁷ , pruritus, rash* ⁸ , erytheem
Vaak	Gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis* ⁹ , alopecia, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, folliculitis, huidlaesie, panniculitis, hyperkeratose
Soms	Fissuren in de huid, nachtzweeten, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Zeer vaak	Artralgie, pijn in ledemaat
Vaak	Myalgie*, spierspasmen* ¹⁰
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Pyrexie*, vermoeidheid* ¹¹ , gewichtstoename
Vaak	Slijmvliesontsteking, gezichtsoedeem*, koude rillingen, perifeer oedeem, influenza-achtige ziekte

Onderzoeken	
Zeer vaak	Transaminasen verhoogd* ¹²
Vaak	Hyponatriëmie, hypofosfatemie, hyperglykemie, bloed alkalinefosfatase verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, bloed creatinefosfokinase verhoogd
<p>*Geeft gegroepeerde termen aan van twee of meer MedDRA-voorkeurstermen die als klinisch vergelijkbaar werden beschouwd.</p> <p>¹ nasofaryngitis omvat faryngitis</p> <p>² neutropenie omvat verlaagd aantal neutrofielen en febrile neutropenie</p> <p>³ duizeligheid omvat vertigo</p> <p>⁴ uveïtis omvat iridocyclitis</p> <p>⁵ hemorragie omvat epistaxis, hematurie, kneuzing, hematoom, internationaal genormaliseerde ratio verhoogd, anale bloeding, bloeding op de plaats van de katheter, hersenbloeding, ecchymose, extraduraal hematoom, gastro-intestinale bloeding, hematochezie, petechiën, post procedurele bloeding, rectale bloeding, verlaagd aantal rode bloedcellen, bovenste gastro-intestinale bloeding en baarmoederbloeding</p> <p>⁶ acneïforme dermatitis omvat acne en pustuleuze acne</p> <p>⁷ droge huid omvat xerosis en xerodermie</p> <p>⁸ rash omvat rash maculopapulair, pustuleuze rash, erythematuze rash, papulaire rash, maculaire rash</p> <p>⁹ gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis omvat exfoliatie van de huid en exfoliatieve dermatitis</p> <p>¹⁰ spierspasmen omvat musculoskeletale stijfheid</p> <p>¹¹ vermoeidheid omvat malaise en asthenie</p> <p>¹² transaminasen verhoogd omvat aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd en alanine-aminotransferase (ALAT) verhoogd</p>	

Omschrijving van specifieke bijwerkingen

Gewichtstoename

Gewichtstoename is alleen waargenomen in de pediatrie populatie. Het werd gemeld als een bijwerking bij 16% van de pediatrie patiënten inclusief graad 3 gevallen bij 4,7% van de patiënten, met een stopzettingspercentage van 0,6% van de patiënten. De mediane tijd tot het begin van het eerste optreden van de gerapporteerde gewichtstoename bij pediatrie patiënten die trametinib in combinatie met dabrafenib kregen was 3,1 maanden. Gewichtstoename ten opzichte van baseline van ≥ 2 BMI (body mass index) voor leeftijdscategorieën werd waargenomen bij 29,8% van de patiënten.

Hemorragie

Hemorragische voorvallen werden waargenomen bij 30% van de pediatrie patiënten, waarbij graad 3 voorvallen optraden bij 1,2% van de patiënten. Het meest voorkomende hemorragische voorval (epistaxis) werd gerapporteerd bij 18% van de pediatrie patiënten. De mediane tijd tot het begin van het eerste optreden van hemorragische voorvallen bij pediatrie patiënten was 2,4 maanden. Hemorragische voorvallen, inclusief grote bloedingen en fatale bloedingen, zijn voorgekomen bij volwassen patiënten die werden behandeld met trametinib in combinatie met dabrafenib.

Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van trombocytenaggregatieremmers of anticoagulantia. Bij het optreden van bloedingen moeten patiënten worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4).

Verlaging van de ejectiefractie van het linkerventrikel (LVEF)/linkerventrikeldisfunctie

Een verlaagde LVEF is gemeld bij 5,3% van de pediatrie patiënten, met graad 3 gevallen optredend in <1% van de patiënten. De mediane tijd tot het begin van het eerste optreden van verlaging van de LVEF was ongeveer een maand. Tijdens klinische onderzoeken bij volwassen patiënten, was de mediane tijd tot het eerste optreden van linkerventrikeldisfunctie, hartfalen en verlaging van de LVEF tussen de 2 en 5 maanden.

Patiënten met LVEF lager dan de *institutional lower limit of normal* (IULN) werden niet geïncludeerd in de klinische onderzoeken met trametinib. Trametinib in combinatie met dabrafenib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen die de linkerventrikelfunctie zouden kunnen verzwakken (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Pyrexie

Koorts is gerapporteerd in klinische onderzoeken met trametinib als monotherapie en in combinatie met dabrafenib; bij de combinatietherapie zijn de incidentie en de ernst van pyrexie verhoogd (zie rubriek 4.4). Pyrexie werd gerapporteerd bij 65% van de pediatrische patiënten, waarbij graad 3 voorvallen optraden bij 8,8% van de patiënten. Raadpleeg de dabrafenib dispergeerbare tabletten SPC.

Leverbijwerkingen

Leverbijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken bij volwassenen en kinderen met trametinib in combinatie met dabrafenib. In de pediatrische veiligheidspopulatie kwamen verhoogde ALAT en ASAT zeer vaak voor, bij respectievelijk 12,3% en 15,2% van de patiënten (zie rubriek 4.4). De leverbijwerkingen van verhoging van ALAT en ASAT waren de meest voorkomende bijwerkingen bij volwassen patiënten, de meerderheid van deze bijwerkingen waren van graad 1 of 2. Bij trametinib als monotherapie trad meer dan 90% van de leverbijwerkingen op binnen de eerste 6 maanden van de behandeling. Leverbijwerkingen werden vastgesteld in klinische onderzoeken met controle om de vier weken. Het wordt aanbevolen om de leverfunctie van patiënten die trametinib krijgen om de vier weken te controleren gedurende 6 maanden. Levercontrole kan daarna worden voortgezet indien klinisch aangewezen (zie rubriek 4.4).

Bloeddrukveranderingen

Verhoging van de bloeddruk werd gemeld bij 2,3% van de pediatrische patiënten, waarbij graad 3 voorvallen optraden bij 1,2% van de patiënten. De mediane tijd tot het begin van het eerste optreden van hypertensie bij pediatrische patiënten was 5,4 maanden.

Verlaging van de bloeddruk werd gemeld bij 3,5% van de pediatrische patiënten, waarbij \geq graad 3 voorvallen optraden bij 2,3% van de patiënten. De mediane tijd tot het begin van het eerste optreden van hypotensie bij pediatrische patiënten was 1,5 maanden.

De bloeddruk moet worden gemeten op baseline en worden gecontroleerd gedurende de behandeling en hypertensie moet door middel van een standaardbehandeling onder controle worden gehouden (zie rubriek 4.4).

Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis

Patiënten die worden behandeld met trametinib kunnen ILD of pneumonitis ontwikkelen. Laat, in afwachting van klinische onderzoeken, trametinib achterwege bij patiënten met vermoede ILD of pneumonitis, inclusief patiënten met nieuwe of progressieve pulmonaire symptomen en bevindingen, waaronder hoesten, dyspneu, hypoxie, pleurale effusie of infiltraten. Staak de trametinib-behandeling permanent bij patiënten met de diagnose behandelingsgerelateerde ILD of pneumonitis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Verminderd gezichtsvermogen

Bij pediatrische patiënten die behandeld werden met trametinib in combinatie met dabrafenib, zijn oogheelkundige reacties gerapporteerd, waaronder uveïtis 1,8% en iridocyclitis 1,2%. Graad 3 uveïtis trad op bij <1% van de pediatrische patiënten. Loslating van retina pigmentepitheel (RPED) trad op bij <1% van de pediatrische patiënten. Aandoeningen die verband houden met visuele stoornissen, waaronder RPED en RVO, zijn ook gezien bij trametinib bij volwassen patiënten. Symptomen zoals wazig zien, verminderde gezichtsscherpte en andere visuele stoornissen zijn gemeld tijdens de klinische onderzoeken met trametinib bij volwassenen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Rash

Rash werd gezien bij ongeveer 47% van de pediatrische patiënten in combinatieonderzoeken met trametinib en dabrafenib in de samengevoegde veiligheidspopulatie. De meerderheid van de gevallen was van graad 1 of 2 en vereiste geen dosisonderbrekingen of dosisverlagingen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse is gerapporteerd bij volwassen patiënten die werden behandeld met trametinib. Tekenen of symptomen van rabdomyolyse zijn een indicatie voor een grondige klinische evaluatie en behandeling volgens de richtlijnen (zie rubriek 4.4).

Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld bij 1,2% van de pediatrische patiënten, met <1% van de patiënten met graad 3. Onverklaarbare abdominale pijn moet onmiddellijk onderzocht worden, met meting van de serumamylase en -lipase. Patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden wanneer behandeling weer wordt gestart na een aanval van pancreatitis (zie rubriek 4.4).

Nierfalen

Nierfalen werd gemeld bij behandeling met trametinib in combinatie met dabrafenib. Nierfalen als gevolg van koortsgerelateerde prerenale azotemie of granulomateuze nefritis kwam soms voor bij volwassen patiënten; er werd echter geen trametinib-onderzoek uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (gedefinieerd als creatinine >1,5 x ULN). In deze situatie is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van acute overdosering gemeld bij pediatrische patiënten die trametinib in combinatie met dabrafenib kregen in klinische onderzoeken. Langdurige overdosering van trametinib zou kunnen leiden tot toegenomen rash, een verlaagde LVEF of netvliesafwijkingen. Er bestaat geen specifieke behandeling voor een overdosis. Als overdosering voorkomt, moet de patiënt, indien nodig, ondersteunend worden behandeld met passende controle.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, mitogeengeactiveerde proteïnekinase (MEK)-remmers, ATC-code: L01EE01

Werkingsmechanisme

Trametinib is een reversibele, uiterst selectieve, allosterische remmer van door mitogeengeactiveerde extracellulair signaalgeruleerd kinase 1 (MEK1)- en MEK2-activering en -kinase-activiteit. MEK-eiwitten zijn bestanddelen van de extracellulair signaalgeruleerd kinase (ERK)-route. Bij menselijke kankers wordt deze route vaak geactiveerd door gemuteerde vormen van BRAF, waardoor MEK geactiveerd wordt. Trametinib remt MEK-activering door BRAF en remt de MEK-kinaseactiviteit.

Combinatie met dabrafenib

Dabrafenib is een remmer van RAF-kinasen. Oncogene mutaties in BRAF leiden tot constitutieve activering van de RAS/RAF/MEK/ERK-route.

Als dusdanig remmen trametinib en dabrafenib twee kinasen in deze route, MEK en RAF, en de combinatie zorgt daardoor voor gelijktijdige remming van deze route. De combinatie van trametinib en dabrafenib heeft in vitro anti-tumoractiviteit laten zien in BRAF V600-mutatie-positieve

kankercellijnen en vertraagt het optreden van in-vivo-resistentie in BRAF V600-mutatiepositieve xenograften.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Pediatrische patiënten

De klinische werkzaamheid en veiligheid van dabrafenib plus trametinib combinatietherapie bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot <18 jaar met BRAF V600-mutatie-positief glioom werd onderzocht in een multicenter, open-label, fase II klinisch onderzoek (EudraCT 2015-004015-20). Patiënten met laaggradig glioom (WHO 2016 graad 1 en 2) die eerst systemische therapie nodig hadden, werden gerandomiseerd in een 2:1 ratio naar dabrafenib plus trametinib of carboplatine plus vincristine, en patiënten met recidiverende of refractair hooggradig glioom (WHO 2016 graad 3 en 4) werden opgenomen in een enkele arm dabrafenib plus trametinib cohort.

BRAF-mutatiestatus werd prospectief bepaald in tumorweefsel via een lokale test of in een centraal laboratorium met behulp van de bioMérieux THxID-BRAF kit, wanneer een lokale test niet beschikbaar was. Bovendien werden de beschikbare tumormonsters retrospectief getest door het centraal laboratorium, om de BRAF V600E-mutatie te bevestigen.

Dabrafenib- en trametinibdosering in het klinische onderzoek was leeftijds- en gewichtsafhankelijk, met dabrafenib oraal gedoseerd op 2,625 mg/kg tweemaal daags voor de leeftijden <12 jaar en op 2,25 mg/kg tweemaal daags voor de leeftijden 12 jaar en ouder; trametinib werd oraal gedoseerd op 0,032 mg/kg eenmaal daags voor de leeftijden <6 jaar en op 0,025 mg/kg eenmaal daags voor de leeftijden 6 jaar en ouder. Dabrafenibdoseringen werden beperkt tot 150 mg tweemaal daags en trametinibdoseringen op 2 mg eenmaal daags. Carboplatine en vincristine werden gedoseerd als wekelijkse infusies, gebaseerd op leeftijd en lichaamsoppervlak op doseringen van respectievelijk 175 mg/m² en 1,5 mg/m². Carboplatine en vincristine werden toegediend in een 10 weken durende inductiekuur gevolgd door acht cycli van 6 weken onderhoudstherapie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt in beide cohorten was het algehele responspercentage (*Overall Response Rate*, ORR, som van bevestigde complete/CR en partiële responses/PR) door onafhankelijke beoordeling op basis van RANO (2017)-criteria voor de LGG-cohort, en RANO (2010)-criteria voor de HGG-cohort. De primaire analyse werd uitgevoerd wanneer alle patiënten in beide cohorten ten minste 32 weken therapie hadden voltooid.

BRAF-mutatie-positief pediatriesch laaggradig glioom (WHO-graad 1 en 2)

In het laaggradig-glioomcohort werden 110 patiënten gerandomiseerd naar dabrafenib plus trametinib (n=73) of carboplatine plus vincristine (n=37). De mediane leeftijd was 9,5 jaar, met 34 patiënten (30,9%) in de leeftijd van 12 maanden tot <6 jaar, 36 patiënten (32,7%) van 6 tot <12 jaar en 40 patiënten (36,4%) van 12 tot <18 jaar; 60% was vrouwelijk. De meerderheid van de patiënten (80%) had graad 1 glioom bij de eerste diagnose. De meest voorkomende pathologieën waren pilocytair astrocytoom (30,9%), ganglioglioom (27,3%) en LGG niet anders gespecificeerd (18,2%). Metastasen waren aanwezig bij 9 patiënten (8,2%). Eerdere chirurgie werd gemeld bij 91 patiënten (82,7%), onder die patiënten was bij 28 patiënten (25,5%) resectie de procedure bij laatste operatie. Het gebruik van systemische corticosteroiden werd gemeld bij 36 patiënten (32,7%).

De ORR in de dabrafenib plus trametinib-arm liet een statistisch significante verbetering zien ten opzichte van carboplatine plus vincristine. De daaropvolgende hiërarchische testen toonden ook een statistisch significante verbetering in progressievrije overleving (PFS) ten opzichte van chemotherapie (tabel 6).

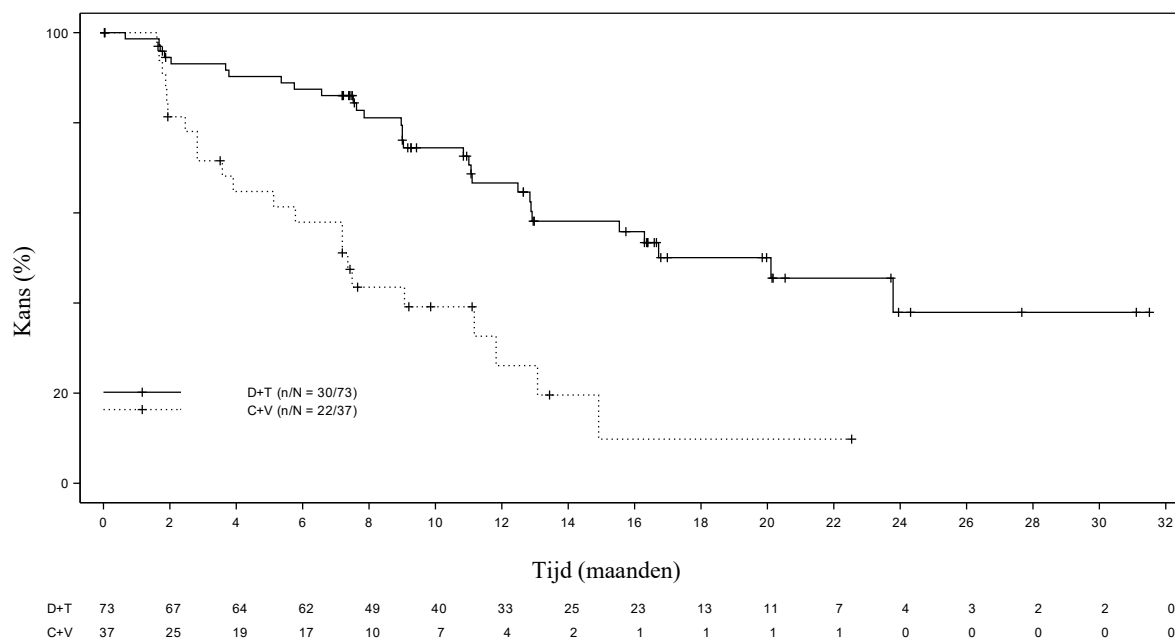
Op het moment van de primaire analyse, uitgevoerd nadat alle patiënten ten minste 32 weken behandeling hadden voltooid of eerder waren gestopt, waren de gegevens over totale overleving (*overall survival*, OS) nog onvolledig (één overlijden werd gemeld in de carboplatine plus vincristine (C+V)-arm).

Tabel 6 Respons en progressievrije overleving in het hoofdonderzoek G2201 (LGG cohort, primaire analyse)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Carboplatine + Vincristine (C+V) N=37
Beste algehele respons		
Complete respons (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Partiële respons (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabiele ziekte (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progressieve ziekte (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Onbekend, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Algehele responspercentage		
ORR (CR+PR), 95%-BI	46,6% (34,8 – 58,6%)	10,8% (3,0 – 25,4%)
Oddsratio ²	7,19 (2,3 – 22,4), p<0,001	
Risico verschil	35,8% (20,6 – 51,0)	
Progressievrije overleving (PFS)		
PFS (maanden), (95%-BI)	20,1 (12,8 – NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Hazardratio (95%-BI), p-waarde	0,31 (0,17 – 0,55), p<0,001	

NE=niet te beoordelen (not evaluable)
¹ 4 patiënten gerandomiseerd naar C+V stopten voorafgaand aan de behandeling.
² Oddsratio (D+T versus C+V) en 95%-BI zijn van een logistische regressie met behandeling als enige covariabele, d.w.z. het is de kans op het waarnemen van een respons in de D+T-arm in vergelijking met de kans op het waarnemen van een respons in de C+V-arm. Oddsratio >1 betekent een voordeel voor D+T.

Figuur 1 Kaplan-Meier curven voor progressievrije overleving in het hoofdonderzoek G2201 (LGG cohort, primaire analyse)



BRAF-mutatie-positief pediatrisch hooggradig glioom (WHO-graad 3 en 4)

In de enkele arm van het hooggradig-glioomcohort werden 41 patiënten met recidiverend of refractair HGG geïncludeerd en behandeld met dabrafenib plus trametinib voor een mediane duur van 72,7 weken. De mediane leeftijd was 13,0 jaar, met 5 patiënten (12,2%) in de leeftijd van 12 maanden tot <6 jaar, 10 patiënten (24,4%) van 6 tot <12 jaar en 26 patiënten (63,4%) van 12 tot <18 jaar; 56% was vrouwelijk. De histologische graad bij eerste diagnose, was graad 4 bij 20 patiënten (48,8%), graad 3 bij 13 patiënten (31,7%), graad 2 bij 4 patiënten (9,8%), graad 1 bij 3 patiënten (7,3%) en

ontbrak bij 1 patiënt (2,4%). De meest voorkomende pathologieën waren glioblastoma multiforme (31,7%), anaplastisch pleiomorf xanthoastrocytoma (14,6%), HGG NOS (9,8%) en pleiomorf xanthoastrocytoma (9,8%). Eerdere operatie werd gemeld bij 40 patiënten (97,6%), onder die patiënten was de procedure bij laatste chirurgie resectie bij 24 patiënten (58,5%). Eerdere antineoplastische chemotherapie werd gemeld bij 33 patiënten (80,5%). Eerdere radiotherapie werd gemeld bij 37 patiënten (90,2%). Systemisch corticosteroïdgebruik tijdens de onderzoeksbehandeling werd gemeld bij 21 patiënten (51,2%).

De ORR in dit cohort was 56,1% (23/41), 95%-BI (39,7%, 71,5%): CR bij 12 patiënten (29,3%) en PR bij 11 patiënten (26,8%). De gemiddelde responsduur ('duration of response', DOR) was 22,2 maanden (95%-BI: 7,6 – NE), waarbij 15 patiënten (65,2%) gecensureerd waren ten tijde van de primaire analyse.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van trametinib zijn voornamelijk bepaald bij volwassen patiënten met behulp van de vaste (tablet)formulering. De farmacokinetiek van trametinib na enkelvoudige of herhaalde gewichtsgecorrigeerde dosering werd ook geëvalueerd bij 244 pediatrische patiënten. Farmacokinetische eigenschappen (geneesmiddelabsorptiesnelheid en geneesmiddelklaring) van trametinib bij pediatrische patiënten waren vergelijkbaar met die bij volwassenen. Gewicht bleek de orale klaring van trametinib te beïnvloeden, terwijl leeftijd dat niet deed. De farmacokinetische blootstellingen aan trametinib bij de aanbevolen voor gewicht gecorrigeerde dosis bij pediatrische patiënten lagen binnen het bereik van die waargenomen bij volwassenen.

Absorptie

De trametinib-drink werd snel geabsorbeerd met een mediane tijd tot het bereiken van maximale plasmaconcentratie (T_{max}) van 1 uur na toediening. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van de trametinib-tabletten was 72%. In een onderzoek naar relatieve biologische beschikbaarheid waarin de drankformulering en de tabletformulering na toediening van een enkele dosis in nuchtere toestand bij volwassenen werden vergeleken, resulteerde toediening van de drankformulering respectievelijk in een 12%, 10% en 71% hogere $AUC_{(0-inf)}$, $AUC_{(0-last)}$ en C_{max} , in vergelijking met de tabletformulering.

De blootstelling aan trametinib nam dosisproportioneel toe tussen 0,125 mg en 4 mg na herhaalde eenmaaldaagse toediening.

In het pediatrische hoofdonderzoek waren steady-state geometrisch gemiddelde (%CV) C_{max} en AUC_{tau} 22,7 ng/ml (41,1%) en 339 ng*uur/ml (22,2%) in het LGG-cohort en 21,3 ng/ml (36,3%) en 307 ng*uur/ml (22,8%) in het HGG-cohort.

Trametinib hoopt zich op bij herhaalde dagelijkse toediening. Een gemiddelde accumulatieverhouding van 6,0 werd gezien voor de tabletformulering bij een dosis van 2 mg eenmaal daags. *Steady state* werd bereikt op dag 15.

Effect van voedsel

De invloed van voedsel op de farmacokinetiek van de gereconstitueerde drank is niet onderzocht. Toediening van een enkele dosis van trametinib (tabletformulering) met een vetrijke/calorierijke maaltijd resulteerde in een daling van C_{max} en AUC van respectievelijk 70% en 10% in vergelijking met de nuchtere toestand.

Distributie

De binding van trametinib aan humaan plasma-eiwit is 97,4%. Trametinib heeft een verdelingsvolume van ongeveer 1200 l, vastgesteld na intraveneuze toediening van een microdosis van 5 µg.

Biotransformatie

In-vitro- en in-vivo-onderzoeken toonden aan dat trametinib voornamelijk wordt gemetaboliseerd via deacetylering alleen of in combinatie met mono-oxygenatie. De gedeacetyleerde metaboliet werd verder gemetaboliseerd door glucuronidatie. CYP3A4-oxidatie wordt beschouwd als een minder belangrijke metaboliseroute. De deacetylering wordt gemedieerd door de carboxylesterasen 1b, 1c en 2, met een mogelijke bijdrage door andere hydrolytische enzymen.

Na enkele en herhaalde doses trametinib is trametinib als oudermolecuul de belangrijkste circulerende component in plasma.

Eliminatie

De gemiddelde terminale halfwaardetijd is 127 uur (5,3 dagen) na toediening van een enkele dosis. De schijnbare klaring van trametinib bij pediatrische patiënten (mediaan lichaamsgewicht: 32,85 kg) was 3,44 l/uur (CV van 20%).

Er werd slechts weinig van de totale dosis teruggevonden na een verzamelperiode van 10 dagen (< 50%) na toediening van een enkele orale dosis radioactief gelabeld trametinib als een oplossing, vanwege de lange eliminatiehalfwaardetijd. Trametinib-gerelateerd materiaal werd voornamelijk uitgescheiden via de feces (>80% van de teruggevonden radioactiviteit) en in geringe mate via de urine (<19%). Minder dan 0,1% van de uitgescheiden dosis werd als oudermolecuul in de urine teruggevonden.

Geneesmiddelinteracties

Effecten van trametinib op geneesmiddel-metaboliserende enzymen en geneesmiddeltransporters

In-vitro- en in-vivogegevens wijzen erop dat het niet waarschijnlijk is dat trametinib de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloedt. Gebaseerd op in-vitro-onderzoeken is trametinib geen CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2D6 en CYP3A4-remmer. Gebaseerd op in-vitro-onderzoeken is trametinib een remmer van CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19, een inductor van CYP3A4 en een remmer van de transporters OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp en BCRP. Gebaseerd op de lage dosis en lage klinische systemische blootstelling in verhouding tot de *in-vitro* potentie van remming of inductiewaarden wordt trametinib echter niet beschouwd als een in-vivo-remmer of -inductor van deze enzymen of transporters, hoewel een tijdelijke remming van BCRP-substraten in de darmen kan voorkomen (zie rubriek 4.5).

Effecten van andere geneesmiddelen op trametinib

In-vivo- en in-vitrogegevens wijzen erop dat het niet waarschijnlijk is dat de farmacokinetiek van trametinib wordt beïnvloed door andere geneesmiddelen. Trametinib is geen substraat van CYP-enzymen of de transporters BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 en MATE1. Trametinib is een *in-vitro* substraat van BSEP en de effluxtransporter Pgp. Hoewel het niet waarschijnlijk is dat blootstelling aan trametinib beïnvloed wordt door remming van BSEP, kunnen verhoogde concentraties van trametinib na sterke remming van hepatisch Pgp niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.5).

Effecten van trametinib op andere geneesmiddelen

Het effect van herhaalde doses trametinib op de farmacokinetiek in *steady state* van orale combinatieanticonceptiva, norethisteron en ethinylestradiol, werd beoordeeld in een klinisch onderzoek bij 19 vrouwelijke patiënten met solide tumoren. De blootstelling aan norethisteron nam toe met 20% en de blootstelling aan ethinylestradiol was vergelijkbaar bij gelijktijdige toediening met trametinib. Op basis van deze resultaten wordt geen verlies van werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verwacht bij gelijktijdige toediening met trametinib.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie

Farmacokinetische populatieanalyses en gegevens van een klinisch farmacologisch onderzoek bij volwassen patiënten met normale leverfunctie of met licht, matig of ernstig verhoogde bilirubine- en/of ASAT-niveaus (op basis van de classificatie van het *National Cancer Institute* [NCI]) geven aan dat leverfunctie geen significante invloed heeft op de orale klaring van trametinib.

Verminderde nierfunctie

Een verminderde nierfunctie heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van trametinib vanwege de lage mate van renale uitscheiding van trametinib. De farmacokinetiek van trametinib werd bepaald bij 223 volwassen patiënten die meededen aan klinische onderzoeken met trametinib en een licht verminderde nierfunctie hadden en 35 volwassen patiënten met een matig verminderde nierfunctie, met behulp van een farmacokinetische populatieanalyse. Een licht en matig verminderde nierfunctie had geen invloed op de blootstelling aan trametinib (< 6% voor beide groepen). Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Ras

Er zijn onvoldoende gegevens om het mogelijke effect van ras op de farmacokinetiek van trametinib te beoordelen, aangezien de klinische ervaring beperkt is tot het Kaukasische ras.

Geslacht

Gebaseerd op farmacokinetische populatieanalyses bij volwassen en pediatrische patiënten, bleek geslacht de orale klaring van trametinib te beïnvloeden. Hoewel voor vrouwelijke patiënten wordt voorspeld dat ze een hogere blootstelling hebben dan mannelijke patiënten, zijn deze verschillen waarschijnlijk niet klinisch relevant en is er geen dosisaanpassing nodig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen onderzoeken naar de carcinogeniteit van trametinib uitgevoerd. In onderzoeken waarin beoordeling plaatsvond van terugmutaties bij bacteriën, chromosomale afwijkingen in zoogdiercellen en micronucleï in het beenmerg van ratten, bleek trametinib niet genotoxisch te zijn.

Trametinib zou de vrouwelijke vruchtbaarheid bij mensen kunnen verminderen, aangezien in onderzoeken met herhaalde doseringen toenames van follicelcysten en afnames van corpora lutea bij vrouwelijke ratten werden waargenomen bij blootstellingen die lager waren dan de humane klinische blootstelling op basis van AUC.

Daarnaast werden er verlaagde eierstokgewichten, lichte vertragingen van de kenmerken van vrouwelijke geslachtsrijping (vaginale opening en verhoogde incidentie van uitstekende terminale eindknoppen van de borstklier) en lichte hypertrofie van het oppervlakte-epitheel van de baarmoeder waargenomen bij jonge ratten die trametinib kregen. Al deze effecten waren reversibel na een behandelvrije periode en toe te schrijven aan farmacologie. Tijdens tot 13 weken durende toxiciteitsonderzoeken bij ratten en honden werden echter geen effecten van de behandeling waargenomen in mannelijke voortplantingsweefsels.

Tijdens embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken bij ratten en konijnen induceerde trametinib maternale en ontwikkelingstoxiciteit. Bij ratten werden verlaagde foetale gewichten en verhoogd postimplantatieverlies gezien bij blootstellingen onder of net boven de humane klinische blootstellingen op basis van AUC. In een embryo-foetaal ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek bij konijnen werden verlaagd foetaal lichaamsgewicht, toename van miskramen, verhoogde frequentie van onvolledige botvorming en skeletmisvormingen gezien bij subklinische blootstellingen op basis van AUC.

Tijdens onderzoeken met herhaalde dosering worden de effecten gezien na blootstelling aan trametinib voornamelijk gevonden in de huid, het maag-darmstelsel, het hematologisch systeem, de botten en de

lever. De meeste bevindingen zijn reversibel na herstel zonder geneesmiddelen. Bij ratten werden hepatocellulaire necrose en transaminaseverhogingen gezien na 8 weken bij $\geq 0,062$ mg/kg/dag (ongeveer 0,8 keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC).

Bij muizen werden een lager(e) hartslag, hartgewicht en linkerventrikelfunctie waargenomen zonder cardiale histopathologie na 3 weken bij $\geq 0,25$ mg/kg/dag trametinib (ongeveer 3 keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC) gedurende maximaal 3 weken. Bij volwassen ratten ging mineralisatie van meerdere organen gepaard met verhoogd serumfosfor en ging dit nauw gepaard met necrose in hart, lever en nieren en met longbloedingen bij blootstellingen vergelijkbaar met de humane klinische blootstelling. Bij ratten werden hypertrofie van de groeischijf en verhoogde botturnover waargenomen. Bij ratten en honden die trametinib in of onder humane klinische blootstellingsniveaus kregen, werden beenmergnecrose, lymfoïde atrofie in de thymus en darm-geassocieerd lymfoïd weefsel (GALT) en lymfoïde necrose in de lymfeklieren, milt en thymus waargenomen, die in staat zijn de immuunfunctie te hinderen. Bij jonge ratten werd een toegenomen hartgewicht zonder histopathologie waargenomen bij 0,35 mg/kg/dag (ongeveer 2 keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC).

Trametinib was fototoxisch in een *in vitro* uitgevoerde fototoxiciteitstest met neutraalroodopname (NRU) van fibroblasten 3T3 van muizenembryo's bij significant hogere concentraties dan waaraan klinisch blootgesteld wordt (IC_{50} bij 2,92 μ g/ml, dit is ≥ 130 keer de humane klinische blootstelling gebaseerd op C_{max}). Dit geeft aan dat er een laag risico op fototoxiciteit bestaat bij patiënten die trametinib gebruiken.

Combinatie met dabrafenib

In een onderzoek bij honden waarbij trametinib en dabrafenib gedurende 4 weken in combinatie werden gegeven, werden tekenen van gastro-intestinale toxiciteit en afgenomen lymfoïde cellulariteit van de thymus waargenomen bij lagere blootstellingen dan bij honden die alleen trametinib kregen. Verder werd vergelijkbare toxiciteit als in vergelijkbare monotherapie-onderzoeken waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sulfobutylbetadex-natrium
Sucralose (E 955)
Citraenzuurmonohydraat (E 330)
Dinatriumfosfaat (E 339)
Kaliumsorbaat (E 202)
Methylparahydroxybenzoaat (E 218)
Aardbeiensmaak

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Poeder voor drank

3 jaar.

Bereide drank

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

Voer alle ongebruikte oplossing 35 dagen na reconstitutie af.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen fles van 180 ml, met een kindveilige schroefdop, die 12 g poeder bevat.

Elke doos bevat één fles, één flesadapter en één herbruikbare doseerspuit van 20 ml voor orale toediening met maatstreepjes van 0,5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Spexotras-poeder moet eerst door de apotheker tot drank bereid worden voordat het wordt toegediend.

Instructies voor bereiding (alleen voor de apotheker):

1. Was en droog uw handen.
2. Controleer de vervaldatum van het poeder op de fles.
3. Tik op de fles om het poeder los te maken.
4. Verwijder de dop en voeg 90 ml gedestilleerd of gezuiverd water toe aan het poeder in de fles.
5. Bevestig de dop en draai de fles herhaaldelijk om gedurende maximaal 5 minuten, totdat deze volledig is opgelost. U mag ook voorzichtig schudden.
6. Scheid de flesadapter van de doseerspuit voor orale toediening. Verwijder de dop van de fles en plaats de flesadapter in de flessenhals. Druk hard totdat de flesadapter volledig is ingebracht. De flesadapter moet aan alle kanten volledig uitgelijnd zijn met de flessenhals.
7. Noteer de bereidingsdatum op de doos. De oplossing is 35 dagen na bereiding niet meer te gebruiken.
8. Informeer de ontvanger over de dosis en de datum waarop de oplossing is bereid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1781/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

05 januari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11 april 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.