1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spexotras 0,05 mg/ml proszek do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna butelka zawiera 4,7 mg trametynibu w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem.

Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 0,05 mg trametynibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 100 mg soli sodowej sulfobutylobetadeksu, 0,8 mg parahydroksybenzoesanu metylu i 1,98 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glejak o niskim stopniu złośliwości

Produkt leczniczy Spexotras w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. low-grade glioma, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej.

Glejak o wysokim stopniu złośliwości

Produkt leczniczy Spexotras w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. high-grade glioma, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Spexotras powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Spexotras, u pacjentów należy potwierdzić obecność mutacji genu BRAF V600E ocenioną za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (IVD) z oznakowaniem CE i odpowiednim przeznaczeniem. Jeżeli wyrób medyczny do diagnostyki *in vitro* ze znakiem CE nie jest dostępny, potwierdzenie mutacji genu BRAF V600E należy ocenić za pomocą alternatywnego, zwalidowanego testu.

Produkt leczniczy Spexotras jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Dawkowanie dabrafenibu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL).

Dawkowanie

Zalecaną dawkę produktu leczniczego Spexotras stosowaną raz na dobę ustala się na podstawie masy ciała (Tabela 1).

Tabela 1 Schemat dawkowania w zależności od masy ciała

Masa ciała*	Zalecana dawka	
	Objętość roztworu doustnego (ml) przyjmowana raz na dobę	odpowiadająca mg trametynibu
8 kg	6 ml	0,30 mg
9 do 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12 do 13 kg	9 ml	0,45 mg
14 do 17 kg	11 ml	0,55 mg
18 do 21 kg	14 ml	0,70 mg
22 do 25 kg	17 ml	0,85 mg
26 do 29 kg	18 ml	0,90 mg
30 do 33 kg	20 ml	1 mg
34 do 37 kg	23 ml	1,15 mg
38 do 41 kg	25 ml	1,25 mg
42 do 45 kg	28 ml	1,40 mg
46 do 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥51 kg	40 ml	2 mg

*W razie konieczności masę ciała zaokrąglić do najbliższej wartości w kg.
Nie ustalono zalecanej dawki dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 8 kg.
Należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, punkty „Dawkowanie" i „Sposób podawania", w których podano wskazówki dotyczące dawkowania dabrafenibu, gdy jest on stosowany w skojarzeniu z produktem leczniczym Spexotras.

Czas trwania leczenia
Leczenie produktem Spexotras należy kontynuować do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Dane dotyczące pacjentów z glejakiem w wieku powyżej 18 lat są ograniczone, dlatego kontynuacja leczenia pacjentów dorosłych powinna opierać się na indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka u każdego pacjenta przeprowadzonej przez lekarza.

Pominięcie lub opóźnienie podania dawki
Jeśli dojdzie do pominięcia dawki produktu leczniczego Spexotras, dawkę tę należy przyjąć tylko, jeśli do przyjęcia kolejnej wyznaczonej dawki pozostało więcej niż 12 godzin. W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu produktu leczniczego Spexotras nie należy podawać dodatkowej dawki, a kolejną dawkę należy przyjąć o następnej wyznaczonej porze.

Modyfikacja dawki
Postępowanie w razie działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zakończenia leczenia (patrz Tabele 2 i 3).

Jeśli wystąpią objawy toksyczności związane z leczeniem, wówczas należy jednocześnie zmniejszyć dawkę, okresowo przerwać leczenie lub odstawić na stałe zarówno trametynib, jak i dabrafenib. Wyjątki, w których konieczne są modyfikacje dawkowania tylko jednego z dwóch leków opisano szczegółowo poniżej dla zapalenia błony naczyniowej oka, nowotworów złośliwych z mutacją RAS poza lokalizacją na skórze (związanych głównie z dabrafenibem), zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF), niedrożności naczyń żylnych siatkówki (ang. retinal vein occlusion, RVO), odwarstwienia się nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment, RPED) i choroby śródmiąższowej płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/nieinfekcyjnego zapalenia płuc (związanych głównie z trametynibem).

Nie zaleca się modyfikowania dawek lub czasowego przerywania leczenia w przypadku działań niepożądanych, takich jak nowotwory złośliwe skóry (szczegółowe informacje, patrz ChPL dabrafenibu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej).

Tabela 2 Schemat modyfikacji dawkowania w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych (z wyłączeniem gorączki)

Stopień (CTCAE)*	Zalecane modyfikacje dawkowania trametynibu
Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane)	Kontynuować leczenie i kontrolować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych.
Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 do 1., a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia. Wskazówki dotyczące poziomu dawki, patrz Tabela 3.
Stopień 4	Całkowicie zaprzestać leczenia lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 do 1., a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia. Wskazówki dotyczące poziomu dawki, patrz Tabela 3.
* Nasilenie klinicznych działań niepożądanych oceniane według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)	

Zalecane zmniejszenie dawki do około 75% zalecanej dawki (pierwszy poziom zmniejszenia dawki) i do około 50% zalecanej dawki (drugi poziom zmniejszenia dawki) przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Zalecane poziomy zmniejszania dawek z powodu działań niepożądanych

Masa ciała	Zalecana dawka	Zmniejszona dawka	
	ml roztworu (mg trametynibu) (raz na dobę)	Dawka po pierwszym zmniejszeniu (raz na dobę)	Dawka po drugim zmniejszeniu (raz na dobę)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9 do 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12 do 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14 do 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18 do 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22 do 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26 do 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30 do 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34 do 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38 do 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42 do 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46 do 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml
Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego Spexotras do wartości poniżej 50% zalecanej dawki.			

Gdy działania niepożądane u danego pacjenta poddają się skutecznie leczeniu, wówczas można rozważyć ponowne zwiększenie dawki z zastosowaniem takich samych stopni modyfikacji dawkowania. Dawka trametynibu nie powinna być większa niż zalecana dawka podana w Tabeli 1.

Modyfikacja dawki z powodu wybranych działań niepożądanych

Gorączka

Jeśli temperatura ciała pacjenta wynosi ≥38ºC, leczenie trametynibem i dabrafenibem należy przerwać. W przypadku nawrotu leczenie można również przerwać po wystąpieniu pierwszych

objawów gorączki. Należy rozpocząć podawanie leków przeciwgorączkowych, takich jak ibuprofen lub acetaminofen/paracetamol. Należy rozważyć zastosowanie doustnych kortykosteroidów w sytuacji, gdy działanie leków przeciwgorączkowych jest niewystarczające. Należy ocenić stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia i w razie konieczności leczyć zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką (patrz punkt 4.4). Leczenie należy wznowić, jeśli u pacjenta nie występują objawy od co najmniej 24 godzin (1) podając taką samą dawkę lub (2) zmniejszając dawkę o jeden poziom, jeśli gorączka nawraca i (lub) towarzyszą jej inne ciężkie objawy, w tym odwodnienie, hipotonia lub niewydolność nerek.

Wyjątki dotyczące modyfikacji dawkowania (gdy zmniejszenie dawki dotyczy tylko jednego z dwóch leków) w związku z wybranymi działaniami niepożądanymi
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)/Zaburzenia czynności lewej komory
Leczenie trametynibem należy przerwać u pacjentów, u których wystąpi bezobjawowe, bezwzględne zmniejszenie LVEF o >10% w stosunku do wartości przed leczeniem oraz wartości frakcji wyrzutowej poniżej dolnej granicy normy przyjętej w ośrodku (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem. Po powrocie wartości LVEF do normy można wznowić leczenie trametynibem, ale dawkę należy zmniejszyć o jeden poziom i ściśle obserwować pacjenta (patrz punkt 4.4).

Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory stopnia 3. lub 4. lub klinicznie istotnym zmniejszeniem wartości LVEF, które nie powraca do normy w ciągu 4 tygodni (patrz punkt 4.4).

Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) i odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED)
W przypadku zgłoszenia przez pacjentów nowych zaburzeń widzenia, takich jak pogorszenie widzenia centralnego, widzenie niewyraźne lub utrata wzroku na dowolnym etapie leczenia skojarzonego trametynibem z dabrafenibem zalecana jest pilna konsultacja okulistyczna. U pacjentów z rozpoznaniem RVO należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem. W razie rozpoznania RPED, należy postępować zgodnie ze schematem zmniejszania dawki trametynibu przedstawionym w Tabeli 4. poniżej (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem w potwierdzonych przypadkach RVO lub RPED.

Tabela 4 Zalecana modyfikacja dawkowania trametynibu w przypadku RPED

RPED stopnia 1.	Kontynuować leczenie i oceniać stan siatkówki co miesiąc, do czasu ustąpienia zmian. W razie nasilenia RPED, postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami i przerwać leczenie trametynibem na okres do 3 tygodni.
RPED 2. lub 3. stopnia	Przerwać leczenie trametynibem na okres do 3 tygodni.
RPED 2. lub 3. stopnia ustępujące do stopnia 0 lub 1. w ciągu 3 tygodni	Wznowić leczenie trametynibem w mniejszej dawce (patrz Tabela 3) lub zaprzestać leczenia trametynibem u pacjentów otrzymujących najniższy poziom dawki.
RPED 2. lub 3. stopnia nieustępujące co najmniej do stopnia 1. w ciągu 3 tygodni	Całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/nieinfekcyjne zapalenie płuc
Leczenie trametynibem należy wstrzymać u pacjentów z podejrzeniem ILD lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub postępującymi objawami i wynikami badań obejmującymi kaszel, duszności, niedotlenienie, wysięk opłucnowy lub nacieki, będących w trakcie badań diagnostycznych. Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem u pacjentów, u których rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc w związku z leczeniem. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z ILD lub zapaleniem płuc.

Zapalenie błony naczyniowej oka
Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka, o ile zapalenie to jest skutecznie kontrolowane za pomocą leków stosowanych miejscowo. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie odpowiada na leki stosowane miejscowo podawane do oka, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu aż do ustąpienia zapalenia oka, a następnie należy wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą
U pacjentów z nowotworami złośliwymi z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia należy koniecznie rozważyć korzyści i ryzyko. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje pacjentów
Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostępne dane z badania farmakologii klinicznej wskazują na ograniczony wpływ umiarkowanych do ciężkich zaburzeń czynności wątroby na ekspozycję na trametynib (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania trametynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek; dlatego nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności terapii skojarzonej trametynibem z dabrafenibem u dzieci w wieku poniżej 1 roku. Dane nie są dostępne. Badania prowadzone na młodych zwierzętach wykazały działania trametynibu, których nie obserwowano u dorosłych zwierząt (patrz punkt 5.3). Dane dotyczące bezpieczeństwa dłuższego stosowania u dzieci i młodzieży są obecnie ograniczone.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Spexotras jest przeznaczony do doustnego podawania.

Produkt leczniczy Spexotras w postaci proszku musi być odtwarzany do roztworu doustnego przez farmaceutę przed wydaniem. Zaleca się, by osoba z fachowego personelu medycznego omówiła z pacjentem lub opiekunem sposób podawania przepisanej dawki dobowej roztworu doustnego przed podaniem pierwszej dawki.

Pokarm nie ma wpływu na ekspozycję na produkt leczniczy Spexotras (patrz punkt 5.2). Spexotras powinien być przyjmowany w tym samym czasie co dabrafenib w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, którego ekspozycja zmniejsza się pod wpływem pokarmu. Z tego względu produkt leczniczy Spexotras należy przyjmować bez posiłku, co najmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku (patrz punkt 5.2). Mleko matki i (lub) mleko modyfikowane można podawać na żądanie, jeśli pacjent nie toleruje pozostawania na czczo.

Zaleca się przyjmowanie dawki produktu leczniczego Spexotras mniej więcej o tej samej porze każdego dnia i korzystanie z dołączonej strzykawki doustnej wielokrotnego użytku. Dawkę produktu leczniczego Spexotras przyjmowaną raz na dobę należy zażywać codziennie o tej samej porze, jednocześnie z poranną albo wieczorną dawką dabrafenibu.

Jeśli pacjent nie jest w stanie przełykać lub ma założony zgłębnik nosowo-żołądkowy *in situ*, roztwór doustny produktu Spexotras może być podany przez zgłębnik.

Instrukcję dotyczącą przygotowania zamieszczono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Spexotras jest przeznaczony do stosowania w skojarzeniu z dabrafenibem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, ponieważ istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności trametynibu stosowanego w monoterapii i dabrafenibu stosowanego w monoterapii w leczeniu glejaka z mutacją BRAF V600. Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Dodatkowe informacje dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z leczeniem dabrafenibem, patrz ChPL dabrafenibu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Badanie w kierunku mutacji BRAF V600E

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z ujemnym wynikiem badania glejaka w kierunku mutacji BRAF V600E.

Nowe nowotwory złośliwe

Gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem mogą wystąpić nowe nowotwory złośliwe, skórne lub z lokalizacją poza skórą.

Nowotwory złośliwe skóry
U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem obserwowano przypadki nowotworów złośliwych skóry, takich jak rak płaskonabłonkowy skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC), w tym rogowiak kolczystokomórkowy i nowe pierwotne ognisko czerniaka (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonanie badania skóry przed rozpoczęciem leczenia trametynibem, a następnie co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia. Kontrolę pacjenta należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania trametynibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego.

Podejrzane zmiany skórne należy leczyć przez dermatologiczne wycięcie i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie informowali lekarza o wystąpieniu nowych zmian skórnych.

Nowotwory złośliwe w lokalizacji innej niż skóra
Biorąc pod uwagę mechanizm działania dabrafenibu, może on zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych poza lokalizacją na skórze, gdy u pacjenta występują mutacje RAS. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (punkt 4.4). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu z powodu nowotworów złośliwych z mutacją RAS, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

Krwotok

U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży przyjmujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie krwotoku (patrz punkt 4.8). U pacjentów dorosłych przyjmujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem występowały krwotoki rozległe i krwotoki prowadzące do zgonu. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń u pacjentów z małą liczbą płytek krwi (<75 000/mm^3) nie zostało ustalone, ponieważ tacy pacjenci zostali wykluczeni z badań klinicznych.

Ryzyko krwotoku może wzrastać w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwpłytkowych lub przeciwzakrzepowych. Jeśli dojdzie do krwotoku, pacjentów należy leczyć zgodnie ze wskazaniami.

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)/Zaburzenia czynności lewej komory

Opisywano przypadki, w których trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem powodował zmniejszenie LVEF zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu zmniejszenia LVEF wynosiła około jednego miesiąca. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych mediana czasu wystąpienia pierwszego epizodu zaburzeń czynności lewej komory serca, niewydolności serca i zmniejszenia LVEF wyniosła pomiędzy 2 a 5 miesięcy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory. Pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory, niewydolnością serca klasy II, III lub IV wg klasyfikacji New York Heart Association, ostrym zespołem wieńcowym w ciągu poprzednich 6 miesięcy, klinicznie istotnymi niewyrównanymi zaburzeniami rytmu serca i niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym wykluczono z udziału w badaniach; bezpieczeństwo stosowania produktu w tej populacji nie jest zatem znane. Należy ocenić LVEF u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia trametynibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące w trakcie leczenia (patrz punkt 4.2 o modyfikacji dawkowania).

U pacjentów otrzymujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem sporadycznie zgłaszano występowanie ostrej ciężkiej dysfunkcji lewej komory spowodowanej zapaleniem mięśnia sercowego. Po przerwaniu leczenia obserwowano pełne wyzdrowienie. Lekarze powinni zachować czujność wobec możliwości wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego u pacjentów z nowymi przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami dotyczącymi serca, lub z nasileniem tych objawów.

Gorączka

W badaniach klinicznych z trametynibem u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży zgłaszano występowanie gorączki (patrz punkt 4.8). Częstość występowania i nasilenie gorączki wzrasta w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 4.4 ChPL dabrafenibu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej). U pacjentów otrzymujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem gorączce mogą towarzyszyć silne dreszcze, odwodnienie i niedociśnienie, które w pewnych przypadkach mogą prowadzić do ostrej niewydolności nerek. U dzieci i młodzieży otrzymujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem mediana czasu do pierwszego wystąpienia gorączki wyniosła 1,5 miesiąca.

Leczenie trametynibem i dabrafenibem należy przerwać, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi ≥38ºC (patrz punkt 5.1). W przypadku nawrotu leczenie można również przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów gorączki. Należy rozpocząć podawanie leków przeciwgorączkowych, takich jak ibuprofen lub acetaminofen/paracetamol. Należy rozważyć zastosowanie doustnych kortykosteroidów w sytuacji, gdy działanie leków przeciwgorączkowych jest niewystarczające. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia. Po ustąpieniu gorączki leczenie można wznowić. W przypadku, gdy gorączka jest związana z innymi ciężkimi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, należy ponownie rozpocząć leczenie od zmniejszonej dawki po ustąpieniu gorączki oraz jeśli jest to klinicznie uzasadnione (patrz punkt 4.2).

Zmiany ciśnienia krwi

U pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych z trametynibem podawanym w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie zarówno nadciśnienia, jak i hipotonii (patrz punkt 4.8). Ciśnienie krwi należy zmierzyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie monitorować je podczas leczenia i wyrównać ewentualne nadciśnienie stosując standardową terapię, jeśli jest to uzasadnione.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/nieinfekcyjne zapalenie płuc

W badaniu fazy III z udziałem dorosłych pacjentów u 2,4% (5/211) pacjentów leczonych w monoterapii trametynibem rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc; wszystkich pięciu pacjentów wymagało hospitalizacji. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc wynosiła 160 dni (zakres: od 60 do 172 dni). W dwóch badaniach z udziałem dorosłych pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem u 1% pacjentów rozwinęło się nieinfekcyjne zapalenie płuc lub ILD (patrz punkt 4.8).

W oczekiwaniu na wyniki badań diagnostycznych, należy koniecznie przerwać leczenie trametynibem u pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony płuc, w tym kaszlem, dusznością, niedotlenieniem, wysiękiem opłucnowym lub naciekami. Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem u pacjentów, u których rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc w związku z leczeniem (patrz punkty 4.2). Leczenie dabrafenibem można kontynuować w tej samej dawce.

Zaburzenia widzenia

W przebiegu leczenia trametynibem mogą wystąpić stany związane z zaburzeniami widzenia, w tym RPED i RVO, przy czym w niektórych przypadkach czas do wystąpienia tych reakcji wyniósł kilka miesięcy. W badaniach klinicznych trametynibu z udziałem pacjentów dorosłych zgłaszano występowanie takich objawów, jak niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku i inne zaburzenia widzenia. W badaniach klinicznych u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano również zapalenie błony naczyniowej oka oraz zapalenie ciała rzęskowego tęczówki.

Stosowanie trametynibu nie jest zalecane u pacjentów z RVO w wywiadzie. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania trametynibu u pacjentów z czynnikami predysponującymi do RVO, w tym z niewyrównaną jaskrą lub nadciśnieniem w gałce ocznej, niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, niewyrównaną cukrzycą lub przebytym zespołem nadlepkości lub nadkrzepliwości.

U pacjentów zgłaszających nowe zaburzenia widzenia, takie jak pogorszenie widzenia centralnego, niewyraźne widzenie lub utrata wzroku w dowolnym momencie w trakcie leczenia trametynibem, zalecana jest pilna konsultacja okulistyczna. W razie rozpoznania RPED należy postępować zgodnie ze schematem modyfikacji dawki przedstawionym w Tabeli 4 (patrz punkt 4.2), w przypadku rozpoznania zapalenia błony naczyniowej oka należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (patrz punkt 4.4). U pacjentów z rozpoznaniem RVO należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem.

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem po rozpoznaniu RVO lub RPED. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem po rozpoznaniu zapalenia błony naczyniowej oka.

Wysypka

W badaniach klinicznych z trametynibem stosowanym w skojarzeniu z dabrafenibem obserwowano wysypkę u 49% dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8). W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie wymagała przerwania leczenia ani zmniejszenia dawki.

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry

Podczas leczenia skojarzonego trametynibem/dabrafenibem u pacjentów dorosłych zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami

ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub powodować zgon. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych zaburzeń oraz bardzo dokładnie kontrolować pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na SCAR, dabrafenib i trametynib należy odstawić.

Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

U dorosłych pacjentów przyjmujących trametynib zgłaszano występowanie rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych. W niektórych przypadkach pacjenci mogli kontynuować leczenie trametynibem. W cięższych przypadkach konieczna była hospitalizacja, przerwanie bądź trwałe odstawienie leczenia. Po wystąpieniu przedmiotowych lub podmiotowych objawów rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych należy dokonać odpowiedniej oceny stanu klinicznego i leczenia, zgodnie ze wskazaniami.

Zapalenie trzustki

U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8). W razie niewyjaśnionych bólów brzucha należy niezwłocznie przeprowadzić odpowiednią ocenę, obejmującą oznaczenia amylazy i lipazy w surowicy. Po wystąpieniu epizodu zapalenia trzustki, w przypadku wznowienia leczenia, pacjentów należy bardzo dokładnie kontrolować.

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek stwierdzono u ≤1% dorosłych pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem. Obserwowane przypadki u dorosłych pacjentów były zazwyczaj związane z gorączką oraz odwodnieniem i ustępowały po przerwaniu leczenia i wdrożeniu postępowania objawowego. U dorosłych pacjentów obserwowano także ziarniniakowe zapalenie nerek W trakcie leczenia u pacjentów należy rutynowo kontrolować stężenie kreatyniny w osoczu. W razie zwiększenia stężenia kreatyniny może być konieczne przerwanie leczenia, w zależności od sytuacji klinicznej. Nie badano stosowania trametynibu u pacjentów z niewydolnością nerek (określaną jako stężenie kreatyniny >1,5 x GGN), dlatego należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.8) u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży obserwowano zdarzenia niepożądane ze strony wątroby. U pacjentów zaleca się kontrolę czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Po tym okresie można kontynuować kontrolę czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Z uwagi na to, że metabolizm i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji trametynibu, należy zachować ostrożność podczas podawania trametynibu pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zakrzepica żył głębokich/Zatorowość płucna

Może wystąpić zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich, takie jak duszność, ból w klatce piersiowej lub obrzęk kończyn górnych lub kończyn dolnych, powinni oni natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną. Należy na stałe przerwać leczenie z powodu zagrażającej życiu zatorowości płucnej.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

U dzieci i młodzieży leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie zapalenia okrężnicy i zapalenia jelit (patrz punkt 4.8). U dorosłych pacjentów zgłaszano zapalenie okrężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki zgonów. Należy zachować ostrożność stosując trametynib u pacjentów z czynnikami ryzyka perforacji przewodu pokarmowego, w tym z zapaleniem uchyłka w wywiadzie, przerzutami w obrębie przewodu pokarmowego i jednoczesnym przyjmowaniem produktów leczniczych o znanym ryzyku perforacji przewodu pokarmowego.

Sarkoidoza

U dorosłych pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem notowano przypadki sarkoidozy, obejmującej najczęściej skórę, płuca, oczy i węzły chłonne. W większości przypadków nie przerywano leczenia trametynibem i dabrafenibem. Jeśli rozpoznano sarkoidozę, należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym/Płodność mężczyzn

Przed rozpoczęciem leczenia kobietom w wieku rozrodczym należy zapewnić odpowiednie poradnictwo w zakresie skutecznych metod antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Spexotras. Mężczyźni przyjmujący trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem powinni zostać poinformowani o potencjalnym ryzyku wystąpienia zaburzeń spermatogenezy, które mogą być nieodwracalne (patrz punkt 4.6).

Limfohistiocytoza hemofagocytarna

Doświadczenia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że u dorosłych pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem obserwowano limfohistiocytozę hemofagocytarną (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Należy zachować ostrożność podczas podawania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem. Jeśli potwierdzi się HLH, należy przerwać podawanie trametynibu i dabrafenibu oraz rozpocząć leczenie HLH.

Zespół rozpadu guza (TLS)

Występowanie TLS, który może być śmiertelny, miało miejsce w przebiegu leczenia trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.8). Czynniki ryzyka TLS obejmują dużą masę guza, współistniejącą przewlekłą niewydolność nerek, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie i kwaśny odczyn moczu. Pacjenci z czynnikami ryzyka TLS powinni być bardzo dokładnie kontrolowani i należy rozważyć u nich profilaktyczne nawodnienie. TLS należy leczyć niezwłocznie, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Substancje pomocnicze

Sól sodowa sulfobutylobetadeksu
Roztwór doustny produktu Spexotras zawiera sól sodową sulfobutylobetadeksu cyklodekstryny (100 mg/ml). Cyklodekstryny są substancjami pomocniczymi, które mogą wpływać na właściwości substancji czynnej lub innych leków. W badaniach przedklinicznych u zwierząt, którym dożylnie podawano cyklodekstryny zaobserwowano działania toksyczne na nerki i działania ototoksyczne. Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa cyklodekstryn należy wziąć pod uwagę podczas wprowadzania do obrotu i oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego. Dane dotyczące bezpieczeństwa w zakresie wpływu cyklodekstryn na dzieci w wieku <2 lat są ograniczone.

Parahydroksybenzoesan metylu
Ten produkt leczniczy zawiera parahydroksybenzoesan metylu, który może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera 1,98 mg sodu na ml roztworu doustnego produktu Spexotras, co odpowiada 4% maksymalnej zalecanej przez WHO dobowej dawki 2 g sodu w diecie u osób dorosłych po przyjęciu maksymalnej dobowej dawki trametynibu wynoszącej 2 mg (40 ml).

Potas
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na maksymalną dawkę dobową, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Wpływ innych produktów leczniczych na trametynib

Z uwagi na to, że trametynib jest metabolizowany głównie poprzez deacetylację z udziałem enzymów hydrolitycznych (np. karboksyloesteraz), wpływ innych leków na jego farmakokinetykę w drodze interakcji metabolicznych jest mało prawdopodobny (patrz punkt 5.2). Nie można wykluczyć interakcji z innymi produktami leczniczymi poprzez te enzymy hydrolityczne; może to wpływać na ekspozycję na trametynib.

Trametynib jest *in vitro* substratem nośnika błonowego P-gp. Ponieważ nie można wykluczyć, że silne zahamowanie aktywności wątrobowej P-gp spowoduje zwiększenie stężenia trametynibu, zaleca się ostrożność podając trametynib jednocześnie z produktami leczniczymi będącymi silnymi inhibitorami P-gp (np. werapamilem, cyklosporyną, rytonawirem, chinidyną, itrakonazolem).

Wpływ trametynibu na inne produkty lecznicze

Na podstawie danych *in vitro* i *in vivo,* prawdopodobieństwo znaczącego wpływu trametynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych poprzez interakcję z enzymami lub nośnikami CYP jest niewielkie (patrz punkt 5.2). Trametynib może przejściowo hamować substraty białka oporności raka piersi (BCRP) (np. pitawastatyny) w jelicie, co można zminimalizować zachowując odstęp 2 godzin między podaniem tych leków i trametynibu.

Na podstawie danych klinicznych nie należy spodziewać się utraty skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych, gdy są one podawane jednocześnie z monoterapią trametynibem (patrz punkt 5.2). Jednak stosowanie z dabrafenibem może zmniejszyć skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Wpływ substancji pomocniczej, soli sodowej sulfobutylobetadeksu na inne produkty lecznicze podawane doustnie o małej biodostępności i wąskim indeksie terapeutycznym

Trametynib w postaci roztworu doustnego zawiera 100 mg/ml soli sodowej sulfobutylobetadeksu, która może wpływać na rozpuszczalność i biodostępność innych doustnych produktów leczniczych. Należy zachować ostrożność podając roztwór doustny trametynibu z doustnymi produktami leczniczymi o małej biodostępności i wąskim indeksie terapeutycznym (np. imipramina, dezypramina).

Należy także zapoznać się ze wskazówkami dla dabrafenibu dotyczącymi interakcji produktu leczniczego, znajdującymi się w punktach 4.4 i 4.5 ChPL dabrafenibu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia trametynibem i przez 16 tygodni po zakończeniu leczenia.

Stosowanie z dabrafenibem może zmniejszać skuteczność doustnych lub wszelkich działających ogólnoustrojowo hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w związku z czym należy stosować skuteczną alternatywną metodę antykoncepcyjną, np. metodę barierową podczas leczenia skojarzonego trametynibem/dabrafenibem. Aby uzyskać dalsze informacje należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Ciąża

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania trametynibu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Nie należy podawać trametynibu kobietom w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe zagrożenia dla płodu. Jeśli trametynib jest stosowany w czasie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia trametynibem, należy poinformować ją o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trametynib przenika do mleka matki. Nie można wykluczyć zagrożeń dla dziecka karmionego piersią. Trametynibu nie należy podawać matkom karmiącym. Należy podjąć decyzję, czy zrezygnować z karmienia piersią, czy też przerwać leczenie trametynibem, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu trametynibu na płodność ludzi. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących płodności, jednak obserwowano wpływ na żeńskie narządy rozrodcze (patrz punkt 5.3). Trametynib może zaburzać płodność u ludzi.

Mężczyźni przyjmujący trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem
U zwierząt, którym podawano dabrafenib obserwowano wpływ leku na spermatogenezę. Należy poinformować mężczyzn przyjmujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem o potencjalnym ryzyku zaburzeń spermatogenezy, które mogą być nieodwracalne. Aby uzyskać dalsze informacje należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Trametynib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Przy rozważaniu zdolności pacjenta do wykonywania czynności wymagających oceny sytuacji oraz zdolności ruchowych lub poznawczych należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych trametynibu. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zmęczenia, zawrotów głowy lub problemów dotyczących oczu, które mają wpływ na takie czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem najczęstszymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi z częstością ≥20%) były: gorączka (70%), wysypka (49%), ból głowy (47%), wymioty (40%), uczucie zmęczenia (36%), suchość skóry (35%), biegunka (34%), krwotok (34%), nudności (29%), trądzikopodobne zapalenie skóry (29%), ból brzucha (28%), neutropenia (26%), kaszel (24%) i zwiększona aktywność

aminotransferaz (22%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi (stopień 3/4) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (15%), gorączka (11%), zwiększona aktywność aminotransferaz (6%) i zwiększenie masy ciała (5%). Dane dotyczące wpływu długotrwałego stosowania na wzrost i dojrzewanie kośćca u dzieci i młodzieży są obecnie ograniczone (patrz punkt 5.3).

Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży był w dużej mierze spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym uprzednio u pacjentów dorosłych. Wymienione niżej dodatkowe działania niepożądane były dotychczas zgłaszane wyłącznie u pacjentów dorosłych leczonych trametynibem w postaci tabletek i dabrafenibem w postaci kapsułek: rak płaskonabłonkowy skóry, rogowacenie łojotokowe, neuropatia obwodowa (w tym neuropatia czuciowa i ruchowa), obrzęk limfatyczny, suchość w jamie ustnej, rogowacenie słoneczne, niewydolność nerek (często), czerniak, brodawka starcza, sarkoidoza, chorioretinopatia, nieinfekcyjne zapalenie płuc, ostra niewydolność nerek, zapalenie nerek, niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, choroba śródmiąższowa płuc, rabdomioliza (niezbyt często), perforacja przewodu pokarmowego, limfohistiocytoza hemofagocytarna (rzadko), zespół rozpadu guza, zapalenie mięśnia sercowego, zespół Stevensa-Johnsona, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi, reakcje skórne związane z tatuażem (częstość nieznana).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem oceniano w puli danych zbiorczych do oceny bezpieczeństwa, pochodzących od 171 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z dwóch badań z udziałem pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z mutacją BRAF V600. W chwili włączenia do badania czterech (2,3%) pacjentów było w wieku od 1 do <2 lat, 39 (22,8%) pacjentów było w wieku od 2 do <6 lat, 54 (31,6%) pacjentów było w wieku od 6 do <12 lat, a 74 (43,3%) pacjentów było w wieku od 12 do <18 lat. Średni czas trwania leczenia wyniósł 2,3 roku.

Działania niepożądane (Tabela 5) zostały przedstawione niżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono poczynając od najcięższych.

Tabela 5 Działania niepożądane trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zanokcica, zapalenie jamy nosowo-gardłowej*[1]
Często	Zakażenie układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie jamy nosowo-gardłowej*[1]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Bardzo często	Brodawczak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Neutropenia*[2], niedokrwistość, leukopenia*
Często	Małopłytkowość*
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Odwodnienie, zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy*[3]
Zaburzenia oka	
Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, zapalenie błony naczyniowej oka*[4]
Niezbyt często	Odwarstwienie siatkówki, obrzęk wokół oczu

Zaburzenia serca	
Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, bradykardia*
Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy[5]
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Krwotok*[6]
Często	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Kaszel*
Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Ból brzucha*, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty
Często	Zapalenie trzustki, zapalenie jamy ustnej
Niezbyt często	Zapalenie okrężnicy*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Trądzikopodobne zapalenie skóry*[7], suchość skóry*[8], świąd, wysypka*[9], rumień
Często	Uogólnione złuszczające zapalenie skóry*[10], łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie mieszków włosowych, zmiana skórna, zapalenie tkanki tłuszczowej, nadmierne rogowacenie, nadwrażliwość na światło*[11]
Niezbyt często	Ostra gorączkowa dermatoza neutrofilowa, pęknięcia skóry, nocne poty, nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból stawów, ból w kończynie
Często	Ból mięśni*, skurcze mięśni*[12]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka*, uczucie zmęczenia*[13], zwiększenie masy ciała
Często	Zapalenie błony śluzowej, obrzęk twarzy*, dreszcze, obrzęk obwodowy, choroba grypopodobna
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz*[14]
Często	Hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglikemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

*Oznacza termin zbiorczy obejmujący co najmniej dwa preferowane terminy MedDRA, które uznano za podobne klinicznie.

1 zapalenie jamy nosowo-gardłowej obejmuje zapalenie gardła
2 neutropenia obejmuje zmniejszenie liczby neutrofilów i gorączkę neutropeniczną
3 zawroty głowy obejmują zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
4 zapalenie błony naczyniowej oka obejmuje zapalenie ciała rzęskowego tęczówki
5 blok przedsionkowo-komorowy obejmuje blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia
6 krwotok obejmuje krwawienie z nosa, krwiomocz, stłuczenie, krwiak, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, krwotok z odbytu, krwotok z miejsca założenia cewnika, krwotok mózgowy, wybroczyny, krwiak nadtwardówkowy, krwawienie z przewodu pokarmowego, obecność świeżej krwi w kale, wybroczyny punktowe, krwotok po zabiegach, krwawienie z odbytnicy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok maciczny, silne krwawienie miesiączkowe i plamica
7 trądzikopodobne zapalenie skóry obejmuje trądzik i trądzik krostkowy
8 suchość skóry obejmuje nadmierne rogowacenie skóry i kserodermię
9 wysypka obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkową, wysypkę plamkową
10 uogólnione złuszczające zapalenie skóry obejmuje złuszczanie skóry i złuszczające zapalenie skóry
11 nadwrażliwość na światło obejmuje reakcję nadwrażliwości na światło i oparzenie słoneczne
12 skurcze mięśni obejmują sztywność mięśniowo-szkieletową
13 uczucie zmęczenia obejmuje złe samopoczucie i astenię
14 zwiększenie aktywności aminotransferaz obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i hipertransaminazemię

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie masy ciała
Zwiększenie masy ciała było zgłaszane tylko w populacji dzieci i młodzieży. Działanie to było zgłaszane jako działanie niepożądane u 16% dzieci i młodzieży, w tym w 3. stopniu nasilenia u 5% pacjentów, a odsetek zakończenia leczenia wyniósł 0,6% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu zgłoszonego zwiększenia masy ciała u dzieci i młodzieży otrzymujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem wyniosła 3,5 miesiąca. Zwiększenie masy ciała o ≥2 percentyle BMI (wskaźnik masy ciała) dla wieku względem wartości wyjściowych obserwowano u 36% pacjentów.

Krwotok
Epizody krwotoku obserwowano u 34% dzieci i młodzieży, przy czym zdarzenia w 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 1,2% pacjentów. Najczęstsze zdarzenie krwotoku (krwawienie z nosa) zgłoszono u 18% dzieci i młodzieży. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu krwotoku u dzieci i młodzieży wyniosła 2,6 miesiąca. U dorosłych pacjentów przyjmujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem występowały zdarzenia krwotoczne, w tym zdarzenia rozległego krwotoku i krwotoki powodujące zgon.

Ryzyko wystąpienia krwotoku może zwiększać się pod wpływem jednoczesnego stosowania leczenia przeciwpłytkowego lub przeciwzakrzepowego. W przypadku wystąpienia krwotoku pacjentów należy leczyć stosownie do wskazań klinicznych (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)/Zaburzenia czynności lewej komory serca
Zmniejszenie LVEF zgłaszano u 5,3% dzieci i młodzieży, przy czym zdarzenia w 3. stopniu nasilenia wystąpiły u <1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu zmniejszenia LVEF wyniosła około jednego miesiąca. W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów średni czas do pierwszego wystąpienia zaburzeń czynności lewej komory, niewydolności serca i zmniejszenia LVEF wynosił między 2 a 5 miesięcy.

Do badań klinicznych trametynibu nie włączano pacjentów z wartościami LVEF mniejszymi niż dolna granica normy przyjęta w ośrodku. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów, których stan może powodować zaburzenia czynności lewej komory serca (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Gorączka
W badaniach klinicznych z trametynibem stosowanym w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie gorączki; jednak, częstość występowania i nasilenie gorączki zwiększają się w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 4.4). Gorączkę zgłoszono u 70% dzieci i młodzieży, przy czym zdarzenia w 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 11% pacjentów. Należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Zdarzenia dotyczące wątroby
W badaniach klinicznych z trametynibem stosowanym w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży zgłaszano występowanie zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby. W populacji dzieci i młodzieży do oceny bezpieczeństwa zwiększenie aktywności AlAT i AspAT występowało bardzo często; było ono zgłaszane odpowiednio u 13% i 16% pacjentów (patrz punkt 4.4). Zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby polegające na zwiększeniu aktywności AlAT i AspAT były najczęstszymi zdarzeniami występującymi u dorosłych pacjentów, w większości przypadków stopnia 1 lub 2. U pacjentów otrzymujących monoterapię trametynibem ponad 90% tych zdarzeń dotyczących wątroby wystąpiło w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Zdarzenia dotyczące wątroby odnotowywano w badaniach klinicznych podczas monitorowania odpowiednich wartości co cztery tygodnie. Zaleca się, by przez 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących trametynib monitorować czynność wątroby co cztery tygodnie. Monitorowanie czynności wątroby można później kontynuować w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.4).

Zmiany ciśnienia krwi
Nadciśnienie tętnicze zgłoszono u 2,3% dzieci i młodzieży, przy czym zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,2% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu nadciśnienia u dzieci i młodzieży wyniosła 5,4 miesiąca.

Niedociśnienie zgłoszono u 4,1% dzieci i młodzieży, przy czym zdarzenia stopnia ≥3. wystąpiły u 2,3% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu hipotonii u dzieci i młodzieży wyniosła 2,2 miesiąca.

Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze przed leczeniem oraz monitorować je podczas leczenia, a w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego zastosować odpowiednią standardową terapię (patrz punkt 4.4).

Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc
U pacjentów leczonych trametynibem może wystąpić śródmiąższowa choroba płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc. W oczekiwaniu na wyniki badań diagnostycznych, należy przerwać leczenie trametynibem u pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony płuc, w tym kaszlem, dusznością, niedotlenieniem, wysiękiem opłucnowym lub naciekami. Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem u pacjentów, u których rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc w związku z leczeniem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia widzenia
U dzieci i młodzieży leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano reakcje okulistyczne, w tym zapalenie błony naczyniowej oka u 3,5% pacjentów i zapalenie ciała rzęskowego tęczówki u 1,8% pacjentów. Zapalenie błony naczyniowej oka stopnia 3. wystąpiło u 1,8% dzieci i młodzieży. Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) wystąpiło u <1% dzieci i młodzieży. W przebiegu leczenia trametynibem zaburzenia widzenia, w tym odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) obserwowano także u dorosłych pacjentów. W badaniach klinicznych trametynibu z udziałem dorosłych pacjentów zgłaszano występowanie takich objawów, jak niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku i inne zaburzenia widzenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wysypka
W zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa w badaniach z trametynibem stosowanym w skojarzeniu z dabrafenibem obserwowano wysypkę u 49% dzieci i młodzież. W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie było konieczne przerwanie leczenia ani zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Rabdomioliza
U pacjentów leczonych trametynibem obserwowano rabdomiolizę. Objawy rabdomiolizy wymagają odpowiedniej oceny klinicznej i leczenia (patrz punkt 4.4).

Zapalenie trzustki
Zapalenie trzustki zgłoszono u 1,2% dzieci i młodzieży, przy czym u <1% pacjentów miało ono 3. stopień nasilenia. Bóle brzucha o niewyjaśnionej przyczynie powinny być szybko diagnozowane, z uwzględnieniem oznaczenia aktywności amylazy i lipazy w surowicy. Pacjentów należy bardzo dokładnie kontrolować wznawiając leczenie po epizodzie zapalenia trzustki (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek
Po zastosowaniu trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie niewydolności nerek. Niewydolność nerek wywołana przez azotemię przednerkową związaną z gorączką lub ziarniniakowe zapalenie nerek występowały niezbyt często u pacjentów dorosłych; jednakże, nie oceniano trametynibu u pacjentów z niewydolnością nerek (określanej jako stężenie kreatyniny >1,5 x GGN). U pacjentów takich należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano ostrych objawów przedawkowania u dzieci i młodzieży otrzymujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach klinicznych. Przewlekłe przedawkowanie trametynibu mogłoby spowodować nasilenie wysypki, zmniejszenie LVEF lub zaburzenia dotyczące siatkówki. Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania. W razie przedawkowania u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednią kontrolę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, inhibitory kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MEK), kod ATC: L01EE01

Mechanizm działania

Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ang. extracellular signal-related kinase, ERK). W nowotworach złośliwych występujących u ludzi szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Trametynib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK.

Leczenie skojarzone z dabrafenibem
Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne w BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK.

Zatem trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne zahamowanie szlaku. Skojarzenie trametynibu z dabrafenibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek rakowych z mutacją BRAF V600 *in vitro* i opóźnia wytworzenie oporności *in vivo* w heteroprzeszczepach czerniaka z mutacją BRAF V600.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dzieci i młodzież
Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania leczenia skojarzonego dabrafenibem z trametynibem u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do <18 lat, chorujących na glejaka z mutacją BRAF V600 oceniano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym II fazy (EudraCT 2015-004015-20). Pacjenci z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (stopnia 1. i 2. według WHO 2016) wymagający pierwszej terapii systemowej zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy

leczonej dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem lub do grupy leczonej karboplatyną w skojarzeniu z winkrystyną, a pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (stopnia 3. lub 4. według WHO 2016) zostali włączeni do pojedynczej kohorty otrzymującej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem.

Obecność lub brak mutacji BRAF stwierdzano prospektywnie w tkankach guza na podstawie testu wykonywanego lokalnie lub przez laboratorium centralne przy użyciu zestawu bioMérieux THxID-BRAF kit, jeśli badanie z laboratorium lokalnego nie było dostępne. Ponadto, laboratorium centralne przeprowadziło retrospektywne badanie dostępnych próbek guza, aby potwierdzić obecność mutacji BRAF V600E.

Dawkowanie dabrafenibu i trametynibu w tym badaniu klinicznym było ustalane na podstawie wieku i masy ciała, przy czym dabrafenib był podawany doustnie w dawce 2,625 mg/kg mc. dwa razy na dobę pacjentom w wieku <12 lat oraz w dawce 2,25 mg/kg mc. dwa razy na dobę pacjentom w wieku 12 lat i starszym; trametynib był podawany doustnie w dawce 0,032 mg/kg mc. raz na dobę pacjentom w wieku <6 lat oraz w dawce 0,025 mg/kg mc. raz na dobę pacjentom w wieku 6 lat i starszym. Limit dawki dla dabrafenibu wynosił 150 mg dwa razy na dobę, a dla trametynibu - 2 mg raz na dobę. Dawkowanie karboplatyny i winkrystyny było ustalane na podstawie wieku i powierzchni ciała, z zastosowaniem dawek wynoszących odpowiednio 175 mg/m^2 pc. i 1,5 mg/m^2 pc. w cotygodniowych infuzjach. Karboplatynę i winkrystynę podawano w jednej kuracji indukcyjnej trwającej 10 tygodni, po której następowało osiem 6-tygodniowych cykli w ramach leczenia podtrzymującego.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w obu kohortach był całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, suma potwierdzonych odpowiedzi całkowitych/CR i odpowiedzi częściowych/PR) potwierdzony w niezależnej ocenie w oparciu o kryteria RANO (2017) w kohorcie z glejakiem o niskim stopniu złośliwości oraz w oparciu o kryteria RANO (2010) w kohorcie z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości. Analizę pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono, gdy wszyscy pacjenci z obu kohort ukończyli przynajmniej 32 tygodnie leczenia. Analizę końcową przeprowadzono 2 lata po zakończeniu włączania pacjentów do obu kohort.

Glejak z mutacją BRAF o niskim stopniu złośliwości (stopnia 1. i 2. wg WHO)
W kohorcie pacjentów z glejakiem o niskim stopniu złośliwości 110 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem (n=73) lub karboplatynę w skojarzeniu z winkrystyną (n=37). Mediana wieku wyniosła 9,5 roku, przy czym 34 pacjentów (30,9%) było w wieku od 12 miesięcy do <6 lat, 36 pacjentów (32.7%) było w wieku od 6 do <12 lat, a 40 pacjentów (36,4%) było w wieku od 12 do <18 lat; 60% stanowiły dziewczęta. U większości pacjentów (80%) występował glejak stopnia 1. w chwili pierwszego rozpoznania. Najczęstszymi patologiami były: gwiaździak włosowatokomórkowy (30,9%), zwojakoglejak (27,3%) i glejak o niskim stopniu złośliwości, nieokreślony (ang. *not otherwise specified*, NOS) (18,2%). U 9 pacjentów (8,2%) występowały przerzuty. U 91 pacjentów (82,7%) zgłoszono wcześniejsze leczenie chirurgiczne; w tej grupie u 28 pacjentów (25,5%) zabiegiem wykonywanym podczas ostatniej operacji chirurgicznej było wycięcie. Podawanie kortykosteroidów ogólnoustrojowo zgłoszono u 44 pacjentów (41,5%).

W chwili przeprowadzania analizy pierwotnej wartość ORR w grupie leczonej dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem wykazywała statystycznie istotną poprawę w porównaniu z leczeniem skojarzonym karboplatyną z winkrystyną. Przeprowadzona następnie procedura hierarchicznego testowania także wykazała statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu z chemioterapią (Tabela 6).

W chwili przeprowadzania analizy pierwotnej po tym, jak wszyscy pacjenci ukończyli przynajmniej 32 tygodnie leczenia lub wcześniej zakończyli leczenie, dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były nadal niedojrzałe (zgłoszono jeden zgon w grupie leczonej karboplatyną w skojarzeniu z winkrystyną (C+V)).

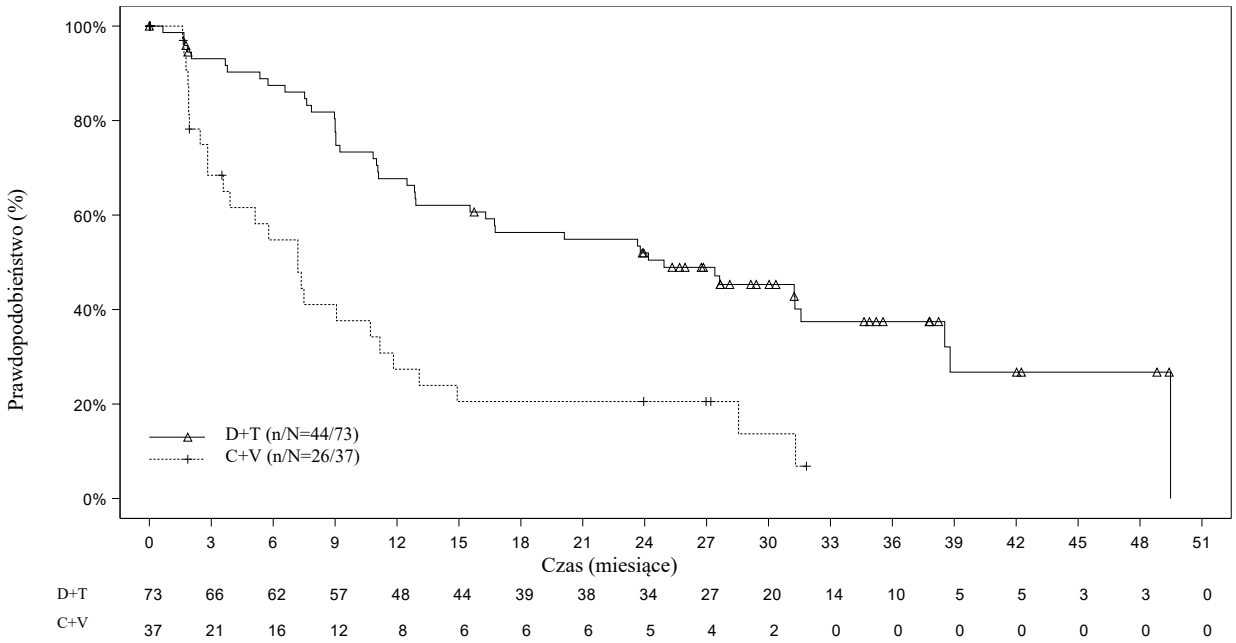
Tabela 6 Odpowiedź i przeżycie wolne od progresji choroby na podstawie niezależnej oceny w badaniu rejestracyjnym G2201 (kohorta z glejakiem o niskim stopniu złośliwości, analiza pierwotna)

	Dabrafenib + trametynib (D+T) N=73	**Karboplatyna + winkrystyna (C+V) N=37**
Najlepsza odpowiedź całkowita		
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabilizacja choroby (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progresja choroby (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Nieznana, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2)[1]
Całkowity odsetek odpowiedzi		
ORR (CR+PR), (95% CI)	46,6% (34,8 - 58,6%)	10,8% (3,0 - 25,4%)
Iloraz szans[2], wartość p	7,19 (2,3 - 22,4), p<0,001	
Różnica ryzyka	35,8% (20,6 – 51,0)	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)		
Mediana (miesiące), (95% CI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 - 11,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI), wartość p	0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001	

NE=niemożliwe do oszacowania
[1] 4 pacjentów przydzielonych losowo do grupy C+V zakończyło udział przed otrzymaniem leczenia.
[2] Iloraz szans (D+T w por. z C+V) i 95% CI otrzymano w wyniku regresji logistycznej, w której leczenie jest jedyną zmienną towarzyszącą, tj. jest to szansa wystąpienia odpowiedzi w grupie D+T w porównaniu z szansą wystąpienia odpowiedzi w grupie C+V. Iloraz szans >1 przemawia na korzyść D+T.

W chwili przeprowadzania analizy końcowej (mediana czasu trwania obserwacji: 39,0 miesięcy) wartość ORR na podstawie niezależnej oceny wyniosła 54,8% w grupie D+T i 16,2% w grupie C+V z ilorazem szans wynoszącym 6,26. Analiza potwierdziła także poprawę PFS w porównaniu z chemioterapią na podstawie niezależnej oceny z szacunkową redukcją ryzyka o 64% w odniesieniu do progresji/zgonu (współczynnik ryzyka 0,36). Mediana PFS wyniosła 24,9 miesiąca w grupie D+T i 7,2 miesiąca w grupie C+V. Nie zgłoszono dodatkowych zgonów w żadnej z grup w czasie przeprowadzania analizy końcowej.

Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie wolne od progresji choroby na podstawie niezależnej oceny w badaniu rejestracyjnym G2201 (kohorta z glejakiem o niskim stopniu złośliwości, analiza końcowa)



Glejak z mutacją BRAF o wysokim stopniu złośliwości BRAF (stopnia 3. i 4. wg WHO), występujący u dzieci i młodzieży

Do kohorty w ramach badania z pojedyncza grupą pacjentów z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości włączono 41 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie glejakiem o wysokim stopniu złośliwości, których leczono dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem. Mediana wieku pacjentów wyniosła 13,0 lat, przy czym 5 pacjentów (12,2%) było w wieku od 12 miesięcy do <6 lat, 10 pacjentów (24,4%) było w wieku od 6 do <12 lat, a 26 pacjentów (63,4%) było w wieku od 12 do <18 lat; 56% stanowiły dziewczęta. W chwili pierwszego rozpoznania wyniki badań histologicznych dotyczących stopnia zaawansowania przedstawiały się następująco: stopień 4. u 20 pacjentów (48,8%), stopień 3. u 13 pacjentów (31,7%), stopień 2. u 4 pacjentów (9,8%), stopień 1. u 3 pacjentów (7,3%) i brak oceny stopnia zaawansowania u 1 pacjenta (2,4%). Najczęstszymi patologiami były: glejak wielopostaciowy (31,7%), anaplastyczny wielopostaciowy żółtakogwiaździak (14,6%), glejak o wysokim stopniu złośliwości, nieokreślony (9,8%) i wielopostaciowy żółtakogwiaździak (9,8%). U 40 pacjentów (97,6%) zgłoszono wcześniejsze leczenie chirurgiczne; w tej grupie u 24 pacjentów (58,5%) zabiegiem wykonywanym podczas ostatniej operacji chirurgicznej było wycięcie. Wcześniejsze stosowanie chemioterapii przeciwnowotworowej zgłoszono u 33 pacjentów (80,5%). Wcześniejsze stosowanie radioterapii zgłoszono u 37 pacjentów (90,2%). Podawanie kortykosteroidów ogólnoustrojowo podczas leczenia objętego badaniem zgłoszono u 24 pacjentów (58,5%).

W chwili przeprowadzania analizy końcowej (mediana czasu trwania obserwacji: 45,2 miesiąca) wartość ORR na podstawie niezależnej oceny wyniosła 56,1% (23/41), (95% CI: 39,7, 71,5): CR uzyskano u 14 pacjentów (34,1%), a PR – u 9 pacjentów (22,0%). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) wyniosła 27,4 miesiąca (95% CI: 9,2, NE).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne trametynibu zostały określone głównie u pacjentów dorosłych stosujących postać stałą (tabletka). Farmakokinetykę trametynibu po pojedynczym lub wielokrotnym podaniu dawki ustalonej na podstawie masy ciała oceniano także u 244 dzieci i młodzieży. Charakterystyka farmakokinetyczna (prędkość wchłaniania leku i klirens) trametynibu u dzieci i młodzieży była porównywalna do charakterystyki farmakokinetycznej u pacjentów dorosłych. Stwierdzono, że masa ciała wpływa na klirens po doustnym podaniu trametynibu, natomiast wiek nie

ma takiego wpływu. Farmakokinetyczne parametry ekspozycji na trametynib po zastosowaniu zalecanej dawki ustalonej na podstawie masy ciała u dzieci i młodzieży mieściły się z zakresach wartości obserwowanych u pacjentów dorosłych.

Wchłanianie

Trametynib w postaci roztworu doustnego był szybko wchłaniany, a mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wyniosła 1 godzinę po podaniu dawki. Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wyniosła 72%. W badaniu biodostępności względnej porównującym roztwór doustny z postacią tabletek po podaniu pojedynczej dawki w stanie na czczo pacjentom dorosłym, podanie leku w postaci roztworu doustnego spowodowało, że $AUC_{(0\text{-inf})}$, $AUC_{(0\text{-last})}$ i C_{max} były większe odpowiednio o 12%, 10% i 71% w porównaniu z postacią tabletek.

Ekspozycja na trametynib zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,125 mg do 4 mg po wielokrotnym podaniu z częstotliwością raz na dobę.

W rejestracyjnym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży, średnia geometryczna (%CV) C_{max} i AUC_{tau} w stanie stacjonarnym wyniosła 22,7 ng/ml (41,1%) i 339 ng*h/ml (22,2%) w kohorcie z glejakiem o niskim stopniu złośliwości oraz 21,3 ng/ml (36,3%) i 307 ng*h/ml (22,8%) w kohorcie z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości.

Trametynib ulega kumulacji po wielokrotnym codziennym podawaniu. Średni współczynnik kumulacji po podaniu dawki 2 mg raz na dobę w postaci tabletek wynosił 6,0. Stan stacjonarny osiągnięto przed dniem 15.

Wpływ pokarmu
Podanie pojedynczej dawki 2 mg trametynibu w postaci roztworu doustnego z ubogotłuszczowym, niskokalorycznym posiłkiem spowodował zmniejszenie C_{max} o 12% w porównaniu z podaniem na czczo, co uważa się za klinicznie nieistotne. Wartość AUC_{last} pozostała niezmieniona.

Dystrybucja

Trametynib wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 97,4%. Objętość dystrybucji trametynibu wynosi ok. 1200 l po podaniu mikrodawki dożylnej 5 µg.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że trametynib jest metabolizowany głównie poprzez samą deacetylację lub deacetylację z monooksygenacją. Deacetylowany metabolit jest dalej metabolizowany poprzez glukuronidację. Utlenianie z udziałem izoenzymów CYP3A4 jest uważane za poboczny szlak metaboliczny. Deacetylacja przebiega z udziałem karboksyloesteraz 1b, 1c i 2, z możliwym współudziałem innych enzymów hydrolitycznych.

Po podaniu pojedynczej dawki i wielokrotnych dawek trametynibu, trametynib w postaci niezmienionej jest głównym związkiem krążącym w osoczu.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki wynosi 127 godzin (5,3 dnia). Pozorny klirens trametynibu u dzieci i młodzieży (mediana masy ciała: 32,85 kg) wyniósł 3,44 L/h (CV 20%).

Całkowity odzysk dawki był niewielki w ciągu 10-dniowego okresu pobierania materiału (<50%) po podaniu pojedynczej dawki doustnej trametynibu znakowanego radioaktywnie w postaci roztworu, z uwagi na długi okres półtrwania w fazie eliminacji. Substancja związana z trametynibem była wydalana głównie z kałem (>80% odzysk dawki radioaktywnej) i w mniejszym stopniu z moczem (≤19%). Mniej niż 0,1% dawki było wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Interakcje z produktami leczniczymi

Wpływ trametynibu na enzymy metabolizujące leki i nośniki
Dane *in vitro* i *in vivo* sugerują, że prawdopodobieństwo wpływu trametynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych jest niewielkie. Na podstawie badań *in vitro*, trametynib nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 i CYP3A4. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że trametynib jest inhibitorem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, induktorem CYP3A4 i hamuje nośniki OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp i BCRP. Biorąc jednak pod uwagę niewielką dawkę oraz niewielką ekspozycję układową względem wartości hamowania lub pobudzania w warunkach *in vitro*, trametynibu nie uznaje się za inhibitor lub induktor tych enzymów lub nośników w warunkach *in vivo*; nie można jednak wykluczyć przejściowego hamowania substratów BCRP w jelicie (patrz punkt 4.5).

Wpływ innych produktów leczniczych na trametynib
Dane *in vitro* i *in vivo* sugerują, że prawdopodobieństwo wpływu innych produktów leczniczych na farmakokinetykę trametynibu jest niewielkie. Trametynib nie jest substratem enzymów CYP lub transporterów BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 i MATE1. Trametynib jest *in vitro* substratem BSEP i nośnika błonowego P-gp. Mimo, iż jest mało prawdopodobne, by zahamowanie BSEP miało wpływ na ekspozycję na trametynib, nie można wykluczyć zwiększenia stężenia trametynibu po silnym zahamowaniu aktywności wątrobowej P-gp (patrz punkt 4.5).

Wpływ trametynibu na inne produkty lecznicze
Wpływ wielokrotnych dawek trametynibu na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, noretyndronu i etynyloestradiolu, był oceniany w badanu klinicznym, w którym uczestniczyło 19 pacjentek z guzami litymi. Ekspozycja na noretyndron zwiększyła się o 20%, a ekspozycja na etynyloestradiol była podobna podczas jednoczesnego podawania trametynibu. Na podstawie tych wyników nie należy spodziewać się utraty skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych podczas jednoczesnego stosowania trametynibu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby
Analiza farmakokinetyki populacyjnej i dane z badania farmakologii klinicznej u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby lub z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim podwyższeniem stężenia bilirubiny i (lub) aktywności AspAT (na podstawie klasyfikacji National Cancer Institute [NCI]) wskazują, że czynność wątroby nie ma istotnego wpływu na klirens trametynibu po podaniu doustnym.

Zaburzenia czynności nerek
Z uwagi na niewielkie wydalanie trametynibu poprzez nerki, zaburzenie czynności nerek nie powinno mieć klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę trametynibu. Farmakokinetykę trametynibu scharakteryzowano u 223 dorosłych pacjentów włączonych do badań klinicznych trametynibu z łagodnym zaburzeniem czynności nerek i 35 dorosłych pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek metodą populacyjnej analizy farmakokinetyki. Łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności nerek nie miało wpływu na ekspozycję na trametynib (<6% dla każdej grupy). Brak dostępnych danych na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Rasa
Brak dostępnych wystarczających danych do oceny potencjalnego wpływu rasy na farmakokinetykę trametynibu, ponieważ dane kliniczne ograniczają się do rasy kaukaskiej.

Płeć
Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży stwierdzono, że płeć ma wpływ na klirens trametynibu po podaniu doustnym. Mimo że pacjentki będą bardziej narażone na lek niż pacjenci, różnice te nie powinny być znaczące klinicznie i nie jest konieczna modyfikacja dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego trametynibu. Trametynib nie wykazywał genotoksyczności w badaniach oceniających rewersję mutacji u bakterii, aberracje chromosomowe w komórkach ssaków i indukowanie mikrojąder w szpiku kostnym szczurów.

Trametynib może zaburzać płodność u kobiet. W badaniach po podaniu dawek wielokrotnych obserwowano zwiększenie częstości tworzenia torbieli pęcherzyków i zmniejszenie ciałka żółtego u samic szczurów po ekspozycji poniżej klinicznego narażenia człowieka na podstawie AUC.

Ponadto, u młodych osobników szczura otrzymujących trametynib obserwowano zmniejszenie masy jajników, niewielkie opóźnienia cech dojrzewania płciowego samic (otwarcia pochwy i większej częstości występowania znaczących zakończeń przewodów mlecznych w obrębie gruczołu sutkowego) oraz nieznaczny przerost nabłonka powierzchni macicy. Wszystkie te działania były odwracalne po okresie bez leczenia, a ich wystąpienie przypisywano właściwościom farmakologicznym leku. W badaniach toksyczności prowadzonych na szczurach i psach, trwających do 13 tygodni, nie stwierdzono jednak wpływu leczenia na tkanki rozrodcze samców.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu prowadzonych na szczurach i królikach, trametynib indukował działania toksyczne u matki i płodu. U szczurów obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów i zwiększenie liczby poronień po ekspozycji poniżej lub nieco powyżej ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC. W badaniu toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu królików obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów, zwiększenie częstości poronień oraz zwiększenie częstości występowania niepełnego kostnienia i deformacji kośćca po ekspozycji subklinicznej na podstawie AUC.

W badaniach, w których podawano dawki wielokrotne, działania wynikające z ekspozycji na trametynib manifestowały się głównie na skórze, w przewodzie pokarmowym, układzie krwiotwórczym, kościach i wątrobie. Większość działań niepożądanych ustępowała po okresie bez leczenia. U szczurów, po 8 tygodniach stosowania dawki ≥0,062 mg/kg/dobę (około 0,8 ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC) obserwowano martwicę komórek wątroby i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

U myszy obserwowano zmniejszenie tętna, masy serca i zaburzenia czynności lewej komory serca bez zmian patologicznych w tkance serca po 3 tygodniach stosowania trametynibu w dawce ≥0,25 mg/kg/dobę (dawka 3 razy wyższa od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC). U dorosłych szczurów mineralizacja wielu narządów wiązała się ze zwiększeniem stężenia fosforu w surowicy i była ściśle związana z martwicą serca, wątroby i nerek oraz krwotokami do płuc po ekspozycji porównywalnej do ekspozycji klinicznej u ludzi. U szczurów obserwowano przerost chrząstki nasadowej i zwiększony obrót kostny. U szczurów i psów po podaniu trametynibu w dawce równej lub mniejszej niż ekspozycja kliniczna u ludzi obserwowano martwicę szpiku kostnego, atrofię tkanki limfatycznej w grasicy i GALT oraz martwicę tkanki limfatycznej węzłów chłonnych, śledziony i grasicy, co może wpływać na niedobory odporności. U młodych osobników szczura po podaniu dawki 0,35 mg/kg mc./dobę (ekspozycja 2 razy większa od ekspozycji klinicznej u ludzi określanej na podstawie pola AUC) obserwowano zwiększenie masy serca przy braku zmian w badaniu histopatologicznym.

W prowadzonym w warunkach *in vitro* badaniu mysich fibroblastów 3T3 z użyciem testu wychwytu czerwieni obojętnej (ang. Neutral Red Uptake, NRU) trametynib wykazywał fototoksyczność w stężeniach znacznie większych od ekspozycji klinicznej (IC_{50} wynoszące 2,92 µg/ml, stężenie ≥130 razy większe niż ekspozycja kliniczna u ludzi na podstawie wartości C_{max}), co wskazuje na małe ryzyko fototoksyczności u pacjentów przyjmujących trametynib

Skojarzenie z dabrafenibem

W badaniu prowadzonym na psach, w którym trametynib i dabrafenib podawano w skojarzeniu przez 4 tygodnie, obserwowano objawy toksycznego wpływu na przewód pokarmowy i zmniejszoną liczbę limfocytów w grasicy przy mniejszej ekspozycji na lek niż ekspozycja u psów otrzymujących sam trametynib. Natomiast inne objawy toksyczności były podobne jak te obserwowane w porównawczych badaniach z monoterapią.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sól sodowa sulfobutylobetadeksu
Sukraloza (E 955)
Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)
Disodu fosforan (E 339)
Potasu sorbinian (E 202)
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Aromat truskawkowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania roztworu doustnego

3 lata.

Roztwór doustny po odtworzeniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC.
Nie zamrażać.
Wyrzucić niezużyty roztwór 35 dni po odtworzeniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego o pojemności 180 ml z nakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci, zawierająca 12 g proszku.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę, jeden łącznik i jedną strzykawkę doustną wielokrotnego użytku o pojemności 20 ml, z podziałką co 0,5/1 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed wydaniem leku pacjentowi Spexotras w postaci proszku musi być poddany rekonstytucji do roztworu doustnego przez farmaceutę.

Instrukcja rekonstytucji (tylko dla farmaceuty):

1. Umyć i osuszyć ręce.
2. Sprawdzić termin ważności proszku na butelce.
3. Opukać butelkę, aby rozluźnić proszek.
4. Zdjąć nakrętkę i dodać 90 ml wody destylowanej lub oczyszczonej do proszku w butelce.
5. Nałożyć nakrętkę i odwracać wielokrotnie butelkę dnem do góry przez maksymalnie 5 minut, aż do pełnego rozpuszczenia proszku. Można także delikatnie wstrząsać.
   Uwaga: W gotowym roztworze mogą być widoczne białe, pływające cząsteczki, charakterystyczne dla produktu.
6. Odłączyć łącznik butelki od strzykawki doustnej. Zdjąć nakrętkę butelki i założyć łącznik butelki na szyjkę butelki. Mocno docisnąć łącznik butelki tak, by całkowicie umieścić go w butelce. Łącznik butelki powinien znajdować się w równej linii z butelką.
7. Napisać datę przygotowania roztworu na pudełku. Roztwór traci ważność po 35 dniach od przygotowania.
8. Poinformować odbiorcę o wielkości dawki i dacie przygotowania roztworu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1781/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

5 stycznia 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.