

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Spexotras 0,05 mg/ml polvo para solución oral

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Un frasco contiene trametinib dimetil sulfóxido equivalente a 4,7 mg de trametinib.

Cada ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trametinib.

### Excipientes con efecto conocido

Cada ml de solución reconstituida contiene 100 mg de sulfobutilbetadex sódico, 0,8 mg de parahidroxibenzoato de metilo y 1,98 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para solución oral.

Polvo blanco o casi blanco.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

#### Glioma de bajo grado

Spexotras, en combinación con dabrafenib, está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con glioma de bajo grado (GBG) con una mutación BRAF V600E que requieren terapia sistémica.

#### Glioma de alto grado

Spexotras, en combinación con dabrafenib, está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con glioma de alto grado (GAG) con una mutación BRAF V600E que han recibido al menos un tratamiento previo de radiación y/o quimioterapia.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Spexotras debe iniciarse y ser supervisado por un médico especializado en el uso de medicamentos anticancerígenos.

Antes de comenzar el tratamiento con Spexotras, los pacientes deben tener confirmación de mutación BRAF V600E positiva evaluada mediante un producto sanitario de diagnóstico *in vitro* (DIV) con marcado CE indicado para el correspondiente fin. Si el DIV con marcado CE no está disponible, la confirmación de BRAF V600E debe evaluarse mediante un test alternativo validado.

Spexotras se utiliza en combinación con dabrafenib comprimidos dispersables. Consulte en la Ficha Técnica (FT) la posología de dabrafenib comprimidos dispersables.

## Posología

La dosis recomendada de Spexotras una vez al día se determina en función del peso corporal (Tabla 1).

**Tabla 1 Pauta posológica en función del peso corporal**

| Peso corporal* | Dosis recomendada                            |                                    |
|----------------|--|------------------------------------|
|                | Volumen de solución oral (ml) una vez al día | correspondiente a mg de trametinib |
| 8 kg           | 6 ml   | 0,30 mg                            |
| 9 a 10 kg      | 7 ml   | 0,35 mg                            |
| 11 kg          | 8 ml   | 0,40 mg                            |
| 12 a 13 kg     | 9 ml   | 0,45 mg                            |
| 14 a 17 kg     | 11 ml  | 0,55 mg                            |
| 18 a 21 kg     | 14 ml  | 0,70 mg                            |
| 22 a 25 kg     | 17 ml  | 0,85 mg                            |
| 26 a 29 kg     | 18 ml  | 0,90 mg                            |
| 30 a 33 kg     | 20 ml  | 1 mg                               |
| 34 a 37 kg     | 23 ml  | 1,15 mg                            |
| 38 a 41 kg     | 25 ml  | 1,25 mg                            |
| 42 a 45 kg     | 28 ml  | 1,40 mg                            |
| 46 a 50 kg     | 32 ml  | 1,60 mg                            |
| ≥51 kg         | 40 ml  | 2 mg                               |

\* Redondear el peso corporal al kg más cercano, si es necesario.  
No se ha establecido la dosis recomendada para pacientes con un peso corporal inferior a 8 kg.  
Para instrucciones de administración para el tratamiento con dabrafenib cuando se utiliza en combinación con Spexotras, consultar la sección “Posología y forma de administración” de la Ficha Técnica de dabrafenib comprimidos dispersables.

### Duración del tratamiento

El tratamiento con Spexotras debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de una toxicidad inaceptable. Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 18 años de edad con glioma, por lo que el tratamiento continuado hasta la edad adulta debe basarse en los beneficios y riesgos para el paciente individual según la evaluación del médico.

### Dosis olvidadas o retrasadas

Si olvida una dosis de Spexotras, solo se debe tomar si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada. Si se producen vómitos después de tomar Spexotras, no se debe administrar una dosis adicional y la siguiente dosis se debe tomar a la siguiente hora programada.

### Modificación de dosis

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la reducción de dosis, la interrupción del tratamiento o la suspensión del tratamiento (ver las Tablas 2 y 3).

Si apareciera toxicidad relacionada, se debe suspender o interrumpir o reducir simultáneamente la dosis de ambos trametinib y dabrafenib. Solo en los casos de uveítis, de neoplasia maligna no cutánea con mutación RAS positiva (de forma principal relacionado con dabrafenib), de reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), de oclusión de las venas retinianas (OCV), de desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis (principalmente relacionado con trametinib), podría ser necesario que solo se modificara la dosis de uno de los dos tratamientos.

No se recomienda realizar modificaciones o interrupciones del tratamiento por reacciones adversas de neoplasias malignas cutáneas (ver la Ficha Técnica (FT) de dabrafenib comprimidos dispersables para más información).

**Tabla 2 Esquema de modificaciones de dosis según el grado de reacciones adversas (excepto pirexia)**

| <b>Grado (CTCAA)*</b>  | <b>Modificaciones de dosis recomendadas de trametinib</b>  |
|--|--|
| Grado 1 o Grado 2 (Tolerable)  | Continuar el tratamiento y monitorizar a los pacientes en función de la clínica.   |
| Grado 2 (Intolerable) o Grado 3  | Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de Grado 0 a 1 y reducir la dosis un nivel cuando se reinicie el tratamiento.<br>Ver Tabla 3 para obtener orientación sobre el nivel de dosis.             |
| Grado 4  | Suspender o interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de Grado 0 a 1 y reducir un nivel la dosis cuando se reinicie el tratamiento.<br>Ver Tabla 3 para obtener orientación sobre el nivel de dosis. |
| * Grado de intensidad de reacciones adversas clínicas según los Criterios Terminológicos Comunes de Acontecimientos Adversos (CTCAA) |  |

Las reducciones de la dosis recomendada hasta aproximadamente el 75% de la dosis recomendada (primera reducción de dosis) y hasta aproximadamente el 50% de la dosis recomendada (segunda reducción de dosis) se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3 Niveles de reducción de dosis recomendados para reacciones adversas**

| <b>Peso corporal</b>   | <b>Dosis recomendada</b>                                  | <b>Reducciones de la dosis</b>                                |   |
|--|---|---|---|
|  | <b>ml de solución (mg de trametinib) (una vez al día)</b> | <b>Dosis después de la primera reducción (una vez al día)</b> | <b>Dosis después de la segunda reducción (una vez al día)</b> |
| 8 kg   | 6 ml (0,30 mg)  | 5 ml  | 3 ml  |
| 9 a 10 kg  | 7 ml (0,35 mg)  | 5 ml  | 4 ml  |
| 11 kg  | 8 ml (0,40 mg)  | 6 ml  | 4 ml  |
| 12 a 13 kg   | 9 ml (0,45 mg)  | 7 ml  | 5 ml  |
| 14 a 17 kg   | 11 ml (0,55 mg)   | 8 ml  | 6 ml  |
| 18 a 21 kg   | 14 ml (0,70 mg)   | 11 ml   | 7 ml  |
| 22 a 25 kg   | 17 ml (0,85 mg)   | 13 ml   | 9 ml  |
| 26 a 29 kg   | 18 ml (0,90 mg)   | 14 ml   | 9 ml  |
| 30 a 33 kg   | 20 ml (1 mg)  | 15 ml   | 10 ml   |
| 34 a 37 kg   | 23 ml (1,15 mg)   | 17 ml   | 12 ml   |
| 38 a 41 kg   | 25 ml (1,25 mg)   | 19 ml   | 13 ml   |
| 42 a 45 kg   | 28 ml (1,40 mg)   | 21 ml   | 14 ml   |
| 46 a 50 kg   | 32 ml (1,60 mg)   | 24 ml   | 16 ml   |
| ≥51 kg   | 40 ml (2 mg)  | 30 ml   | 20 ml   |
| No se recomienda ajustar la dosis de Spexotras por debajo del 50% de la dosis recomendada. |   |   |   |

Cuando una reacción adversa individual se maneja de manera efectiva, se puede considerar realizar un re escalado de dosis, siguiendo las mismas pautas posológicas empleadas para las reducciones de dosis. La pauta posológica de trametinib no debe exceder de la dosis recomendada indicada en la Tabla 1.

### Modificaciones de la dosis para reacciones adversas seleccionadas

#### *Pirexia*

Si la temperatura del paciente es  $\geq 38$  °C se debe interrumpir el tratamiento con trametinib y dabrafenib. En caso de recurrencia, el tratamiento también se puede interrumpir ante el primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como ibuprofeno o acetaminofén/paracetamol. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos no sean suficientes. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y, si es necesario, tratarlos de acuerdo con la práctica local (ver sección 4.4). Se debe reiniciar el tratamiento cuando el paciente no presente síntomas durante al menos 24 horas, ya sea (1) al mismo nivel de dosis, o (2) reduciendo un nivel de dosis, si la pirexia ocurre repetidamente y/o va acompañada de otros síntomas graves como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal.

### Excepciones de modificación de dosis (cuando se reduce la dosis de uno de los dos tratamientos) para reacciones adversas seleccionadas

#### *Reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)/Disfunción del ventrículo izquierdo*

El tratamiento con trametinib se debe interrumpir en pacientes que han tenido una reducción absoluta de  $>10\%$  de la FEVI en comparación con la situación basal y que está por debajo del límite inferior normal (LIN) establecido (ver sección 4.4). No es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con trametinib, pero la dosis empleada se debe reducir un nivel y realizar una monitorización cuidadosa de los pacientes (ver sección 4.4).

El tratamiento con trametinib se debe interrumpir de forma permanente en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo de Grado 3 o 4, o con reducción clínicamente significativa de la FEVI que no recupera los valores normales en cuatro semanas (ver sección 4.4).

#### *Oclusión de las venas retinianas (OCV) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)*

Si durante el tratamiento combinado con trametinib y dabrafenib los pacientes notifican nuevas alteraciones en la visión, como una disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión, se recomienda realizar de inmediato una evaluación oftalmológica. En pacientes diagnosticados de oclusión de las venas retinianas, el tratamiento con trametinib se debe suspender de forma permanente. En pacientes a los que se les diagnostica desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, se deben seguir los ajustes de dosis indicados en la Tabla 4 (ver sección 4.4). En los casos confirmados de OCV o DEPR no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

**Tabla 4 Modificaciones de dosis de trametinib recomendadas para pacientes con DEPR**

|   |   |
|---|---|
| DEPR de Grado 1   | Continuar el tratamiento realizando una revisión de retina mensual hasta que se resuelva. Si el desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano empeora, seguir las instrucciones que aparecen a continuación y retirar el tratamiento con trametinib durante 3 semanas. |
| DEPR de Grado 2 o 3   | Retirar el tratamiento con trametinib durante 3 semanas.  |
| DEPR de Grado 2 o 3 que mejora a Grado 0 o 1 en el plazo de 3 semanas         | Reiniciar el tratamiento con trametinib a una dosis inferior (ver Tabla 3) o suspender el tratamiento en aquellos pacientes que estén tomando trametinib en el nivel de dosis más bajo.   |
| DEPR Grado 2 o 3 que no mejora como mínimo a Grado 1 en el plazo de 3 semanas | Suspender de forma permanente el tratamiento con trametinib.  |

### *Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis*

Se debe retirar el tratamiento con trametinib en pacientes con sospechas de padecer EPI o neumonitis, incluyendo pacientes que presenten síntomas pulmonares nuevos o progresivos y signos de tos, disnea, hipoxia, derrame pleural o infiltrados, a la espera de las pruebas clínicas. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con trametinib en pacientes diagnosticados con EPI o neumonitis relacionada con el tratamiento. En los casos de EPI o neumonitis no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

### *Uveítis*

Si el tratamiento local puede controlar la inflamación ocular, no es necesario hacer ningún ajuste de dosis para la uveítis. En el caso que no respondiera al tratamiento local ocular, se debe suspender dabrafenib hasta que se resuelva la inflamación ocular y se debe reiniciar con dabrafenib reducido en un nivel de dosis. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib (ver sección 4.4).

### *Neoplasias malignas no cutáneas con mutación-RAS positiva*

En pacientes con una neoplasia maligna no cutánea con mutación RAS positiva se deben sopesar los beneficios y riesgos antes de continuar con el tratamiento con dabrafenib. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib (ver sección 4.4).

### *Poblaciones especiales*

#### *Insuficiencia hepática*

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los datos disponibles de un estudio de farmacología clínica indican un impacto limitado de la insuficiencia hepática de moderada a grave en la exposición a trametinib (ver sección 5.2). Trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

#### *Insuficiencia renal*

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No existen datos del uso de trametinib en pacientes con insuficiencia renal grave, y por lo tanto, no se ha podido determinar la posible necesidad de ajustar la dosis (ver sección 5.2). Trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento combinado con trametinib y dabrafenib en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos. En los estudios de trametinib en animales jóvenes aparecieron efectos, los cuales no fueron observados en animales adultos (ver sección 5.3). Los datos de seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos son actualmente limitados.

### Forma de administración

Spexotras se administra por vía oral.

Spexotras polvo debe ser reconstituido como solución oral por un farmacéutico antes de administrarlo al paciente. Se recomienda que un profesional sanitario explique al paciente o cuidador cómo se debe tomar la dosis diaria de solución oral recetada antes de la administración de la primera dosis.

Spexotras se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de una comida (ver sección 5.2). Si el paciente no es capaz de tolerar las condiciones de ayuno, se le puede dar lactancia materna y/o de fórmula a demanda.

Se recomienda que la dosis de Spexotras se tome a la misma hora del día, todos los días, utilizando la jeringa oral reutilizable que se proporciona. La dosis diaria de Spexotras se debe tomar a la vez que la dosis matutina o la dosis vespertina de dabrafenib.

Si el paciente no es capaz de tragar y tiene una sonda nasogástrica colocada, Spexotras solución oral se puede administrar a través de la sonda.

Para consultar las instrucciones de preparación, ver la sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Spexotras está indicado para su uso en combinación con dabrafenib comprimidos dispersables ya que existen datos limitados de eficacia para la monoterapia con trametinib y para la monoterapia con dabrafenib en el glioma con mutación BRAF V600 positiva. Se debe consultar la Ficha Técnica de dabrafenib comprimidos dispersables antes de comenzar el tratamiento. Por favor, consultar la Ficha Técnica de dabrafenib comprimidos dispersables para información adicional sobre las advertencias y precauciones asociados al tratamiento con dabrafenib.

#### Test de mutación BRAF V600E

No se ha evaluado la eficacia y seguridad de trametinib en combinación con dabrafenib en pacientes cuyo glioma resultó negativo en el test diagnóstico de la mutación BRAF V600E.

#### Nuevas neoplasias malignas

Pueden aparecer nuevas neoplasias malignas, cutáneas y no cutáneas, cuando trametinib se utiliza en combinación con dabrafenib.

#### Neoplasias malignas cutáneas

En pacientes adultos tratados con trametinib en combinación con dabrafenib se han observado neoplasias malignas cutáneas, como carcinoma cutáneo de células escamosas (cu CCE), incluido el queratoacantoma y el nuevo melanoma primario (ver sección 4.8). Antes de empezar el tratamiento con trametinib, se recomienda realizar exámenes cutáneos. Durante todo el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento las revisiones se realizarán mensualmente. Se debe monitorizar a los pacientes durante un periodo de 6 meses tras la suspensión del tratamiento con trametinib o hasta la iniciación de otra terapia antineoplásica.

Las lesiones cutáneas sospechosas se deben tratar con extirpación dermatológica y no requieren modificaciones del tratamiento. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico si desarrollan nuevas lesiones cutáneas.

#### Neoplasias malignas no cutáneas

En base a su mecanismo de acción, dabrafenib puede aumentar el riesgo de neoplasias malignas no cutáneas cuando la mutación RAS está presente. Por favor, consultar la Ficha Técnica de dabrafenib comprimidos dispersables (ver sección 4.4). No es necesario modificar la dosis de trametinib con neoplasias malignas RAS positivas cuando se toma en combinación con dabrafenib.

#### Hemorragias

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos en pacientes adultos y pediátricos que tomaban trametinib en combinación con dabrafenib (ver sección 4.8). Se han producido acontecimientos hemorrágicos graves y hemorragias mortales en pacientes adultos tratados con trametinib en combinación con dabrafenib. No se ha establecido la posibilidad de que se produzcan estos acontecimientos en pacientes con recuentos bajos de plaquetas ( $<75\ 000/\text{mm}^3$ ), debido a que estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. El riesgo de hemorragia se puede incrementar con el uso concomitante de tratamientos anticoagulantes o antiplaquetarios. Si se produce una hemorragia, se debe tratar a los pacientes según la práctica clínica adecuada.

### Reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)/Disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha notificado que trametinib en combinación con dabrafenib disminuye la FEVI tanto en pacientes adultos como pediátricos (ver sección 4.8). En los estudios clínicos en pacientes pediátricos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera disminución de la FEVI fue de aproximadamente un mes. En los estudios clínicos en pacientes adultos, la mediana del tiempo de aparición de la primera disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y disminución de la FEVI fue entre 2 y 5 meses.

Trametinib se debe usar con precaución en pacientes en los que la función del ventrículo izquierdo esté alterada. Los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco de Clase II, III o IV según la New York Heart Association, síndrome coronario agudo durante los últimos 6 meses, arritmias clínicamente significativas no controladas e hipertensión no controlada, fueron excluidos de los estudios clínicos y por lo tanto el uso seguro en esta población es desconocido. Se debe evaluar la FEVI a todos los pacientes, antes de iniciar el tratamiento con trametinib, un mes después de iniciar el tratamiento, y posteriormente en intervalos de aproximadamente 3 meses durante el tratamiento (ver sección 4.2 en relación a las modificaciones de dosis).

En pacientes que reciben trametinib en combinación con dabrafenib, se han notificado casos esporádicos de disfunción del ventrículo izquierdo grave y aguda debido a miocarditis. Se observó una recuperación completa al suspender el tratamiento. Los médicos deben estar atentos a la posibilidad de miocarditis en pacientes que desarrollen signos o síntomas cardíacos nuevos o que empeoren.

### Pirexia

En los estudios clínicos pediátricos y en adultos con trametinib se han notificado episodios de fiebre (ver sección 4.8). La incidencia y gravedad de la pirexia aumenta con el tratamiento combinado (ver sección 4.4 de la Ficha Técnica de dabrafenib comprimidos dispersables). En pacientes que reciben trametinib en combinación con dabrafenib, la pirexia podría ir acompañada de deshidratación e hipotensión grave y en algunos casos, podría provocar una insuficiencia renal aguda. En los pacientes pediátricos que recibieron trametinib en combinación con dabrafenib, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera pirexia fue de 1,3 meses.

Se debe interrumpir el tratamiento con trametinib y dabrafenib si la temperatura del paciente es  $\geq 38$  °C (ver sección 5.1). En caso de recurrencia, el tratamiento también se puede interrumpir ante el primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como ibuprofeno o acetaminofén/paracetamol. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos no sean suficientes. Los pacientes deben ser evaluados para detectar signos y síntomas de infección. El tratamiento se puede reiniciar una vez que desaparezca la fiebre. Si la fiebre está asociada con otros signos o síntomas graves, de acuerdo a la clínica del paciente se debe reiniciar el tratamiento a una dosis reducida una vez que la fiebre haya remitido (ver sección 4.2).

### Cambios en la presión arterial

Se han notificado hipertensión e hipotensión en pacientes de los estudios clínicos con trametinib en combinación con dabrafenib (ver sección 4.8). Se debe medir la presión arterial al inicio y monitorizar durante el tratamiento, con control de la hipertensión de acuerdo con el tratamiento estándar según corresponda.

### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

En un estudio clínico en pacientes adultos fase III, el 2,4% (5/211) de los pacientes tratados con trametinib en monoterapia desarrolló EPI o neumonitis, y los 5 pacientes necesitaron ser hospitalizados. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de EPI o neumonitis fue de 160 días (rango: de 60 a 172 días). En dos estudios en pacientes adultos tratados con trametinib en combinación con dabrafenib, el 1% de los pacientes desarrollaron neumonitis o EPI (ver sección 4.8).

En espera de tener una confirmación clínica, se debe retirar el tratamiento con trametinib en pacientes con sospecha de padecer EPI o neumonitis, incluidos pacientes que presenten síntomas pulmonares nuevos o progresivos y signos de tos, disnea, hipoxia, derrame pleural o infiltrados. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con trametinib en pacientes diagnosticados con EPI o neumonitis relacionada con el tratamiento (ver sección 4.2). Podría continuar con el tratamiento con dabrafenib a la misma dosis.

### Alteración visual

En pacientes tratados con trametinib, podrían aparecerles alteraciones visuales, incluyendo DEPR y OCV, en algunos casos con un tiempo de inicio de varios meses. En estudios clínicos en adultos con trametinib se han notificado síntomas de visión borrosa, disminución de la agudeza visual, y otros fenómenos visuales. En estudios clínicos en pacientes adultos y pediátricos tratados con trametinib en combinación con dabrafenib, se han notificado uveítis e iridociclitis.

Trametinib no está recomendado en pacientes con antecedentes de oclusión de las venas retinianas. No se ha establecido la seguridad de trametinib en pacientes con factores que predispongan a padecer oclusión de las venas retinianas, incluyendo glaucoma no controlado o hipertensión ocular, hipertensión no controlada, diabetes mellitus no controlada, o antecedentes de hiperviscosidad o síndromes de hipercoagulabilidad.

Si durante el tratamiento con trametinib los pacientes notifican nuevas alteraciones en la visión, como disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión, se recomienda realizar de inmediato una evaluación oftalmológica. En pacientes diagnosticados de desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, se deben seguir los ajustes de dosis indicados en la Tabla 4 (ver sección 4.2); si se diagnosticara uveítis, por favor consultar la sección 4.4. de la ficha técnica de dabrafenib comprimidos dispersables (ver sección 4.4). Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con trametinib en pacientes diagnosticados de oclusión de las venas retinianas.

Tras el diagnóstico de OCV o DEPR, no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib. Tras el diagnóstico de uveítis, no es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib.

### Erupción

Se han observado erupciones aproximadamente en un 47% de los pacientes pediátricos en los estudios clínicos cuando se utiliza trametinib en combinación con dabrafenib (ver sección 4.8). La mayoría de estos casos fueron de Grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones de tratamiento ni reducciones de dosis.

### Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado en pacientes adultos casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) durante el tratamiento en combinación de trametinib/dabrafenib, incluyendo el síndrome de Stevens Johnson y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden ser mortales. Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas y se deben monitorizar cuidadosamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran RACGs se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib y trametinib.

### Rabdomiólisis

En pacientes adultos tratados con trametinib se han notificado casos de rabdomiólisis. En algunos casos, los pacientes fueron capaces de continuar el tratamiento. En los casos más graves se requirió hospitalización, interrupción o suspensión permanente del tratamiento. Ante signos o síntomas de rabdomiólisis, se debe garantizar una evaluación clínica y recomendar el tratamiento adecuado.

### Pancreatitis

En estudios clínicos se ha notificado pancreatitis en pacientes adultos y pediátricos tratados con trametinib en combinación con dabrafenib (ver sección 4.8). Se debe investigar cuanto antes la aparición de dolor abdominal inexplicable y realizar un análisis de amilasa y lipasa en suero. Se debe monitorizar detenidamente a los pacientes que reinicien el tratamiento tras un episodio de pancreatitis.

### Fallo renal

Se han identificado casos de fallo renal en  $\leq 1\%$  de los pacientes adultos tratados con trametinib en combinación con dabrafenib. Los casos observados en pacientes adultos estuvieron asociados generalmente a pirexia y deshidratación, y respondieron bien a interrupciones de dosis y con medidas generales complementarias. También se ha notificado en pacientes adultos nefritis granulomatosa. Se deben monitorizar periódicamente los niveles de creatinina sérica en los pacientes que estén en tratamiento. Si se producen aumentos de los niveles de creatinina, podría ser necesario interrumpir el tratamiento cuando sea clínicamente apropiado. No se ha estudiado el uso de trametinib en pacientes con insuficiencia renal (definida por niveles de creatinina  $>1,5$  x LSN), por lo tanto, se debe utilizar con precaución en este grupo de pacientes (ver sección 5.2).

### Acontecimientos hepáticos

En estudios clínicos con trametinib en combinación con dabrafenib, se han notificado reacciones adversas hepáticas en pacientes pediátricos y en adultos (ver sección 4.8). Se recomienda realizar una monitorización de la función hepática cada cuatro semanas durante 6 meses tras iniciar el tratamiento. A partir de entonces, se ha de monitorizar de acuerdo a la práctica clínica.

### Insuficiencia hepática

Debido a que el metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación de trametinib, la administración de trametinib se debe llevar a cabo con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver secciones 4.2 y 5.2).

### Trombosis venosa profunda/Embolismo pulmonar

Puede aparecer embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda. Si el paciente desarrolla síntomas de embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda tales como respiración entrecortada, dolor en el pecho, hinchazón de brazos o piernas, debe buscar atención médica urgente. Interrumpir el tratamiento de manera permanente por riesgo de muerte por embolismo pulmonar.

### Trastornos gastrointestinales

En pacientes pediátricos tratados con trametinib en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y enterocolitis (ver sección 4.8). En pacientes adultos se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, incluyendo desenlace mortal. Trametinib se debe usar con precaución en pacientes que presenten factores de riesgo de perforación gastrointestinal, incluidos antecedentes de diverticulitis, metástasis en el tracto gastrointestinal y uso concomitante de medicamentos con riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

### Sarcoidosis

Se han notificado casos de sarcoidosis en pacientes adultos tratados con trametinib combinado con dabrafenib, donde se ven afectados principalmente la piel, los pulmones, los ojos y los nódulos linfáticos. En la mayoría de los casos, se mantuvo el tratamiento con trametinib y dabrafenib. En caso de que se diagnostique sarcoidosis, se debe evaluar cuál es el tratamiento adecuado.

## Mujeres en edad fértil/Fertilidad masculina

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe proporcionar un asesoramiento adecuado sobre métodos anticonceptivos eficaces. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante las 16 semanas siguientes a la discontinuación del tratamiento con Spexotras. Se debe informar a los pacientes varones que toman trametinib en combinación con dabrafenib del riesgo potencial de alteración de la espermatogénesis, que puede ser irreversible (ver sección 4.6).

## Linfocitosis hemofagocítica

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha observado linfocitosis hemofagocítica (LHH) en pacientes adultos tratados con trametinib en combinación con dabrafenib. Se debe tener precaución al administrar trametinib en combinación con dabrafenib. Si se confirma la LHH, se debe interrumpir la administración de trametinib y dabrafenib y se debe iniciar el tratamiento para la LHH.

## Síndrome de lisis tumoral (SLT)

La aparición de SLT, que puede ser mortal, se ha asociado con el uso de trametinib en combinación con dabrafenib (ver sección 4.8). Los factores de riesgo del SLT incluyen una alta carga tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina ácida. Los pacientes con factores de riesgo de SLT deben ser monitorizados estrechamente y se debe considerar la hidratación profiláctica. El SLT debe tratarse inmediatamente, según esté clínicamente indicado.

## Excipientes

### *Sulfobutil betadex sódico*

Spexotras solución oral contiene ciclodextrina sulfobutil betadex sódico (100 mg/ml). Las ciclodextrinas (CDs) son excipientes que pueden alterar las propiedades del principio activo o de otros medicamentos. En estudios preclínicos con animales a los que se administró CDs por vía intravenosa, se observó toxicidad renal y ototoxicidad. La seguridad de las CDs se ha tenido en cuenta durante la evaluación de la seguridad del desarrollo del medicamento. Los datos de seguridad de los efectos de las CDs en niños menores de 2 años de edad son limitados.

### *Parahidroxibenzoato de metilo*

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo, puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

### *Sodio*

Este medicamento contiene 1,98 mg de sodio en cada ml de Spexotras solución oral, equivalente al 4% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto, a la dosis máxima diaria de trametinib de 2 mg (40 ml).

### *Potasio*

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis máxima diaria; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

### Efectos de otros medicamentos sobre trametinib

Debido a que trametinib se metaboliza principalmente vía deacetilación mediada por enzimas hidrolíticas (p. ej. carboxil-esterasas), es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través de interacciones metabólicas (ver sección 5.2). No se puede descartar la interacción entre fármacos por la vía de estas enzimas hidrolíticas, la cual podría influenciar a la exposición a trametinib.

Trametinib, *in vitro*, es un sustrato del flujo de transportadores P-gp. Como no se puede excluir que una fuerte inhibición hepática de P-gp pudiera elevar los niveles de trametinib, se recomienda precaución cuando se administre trametinib con medicamentos que sean inhibidores potentes de P-gp (p.ej. verapamilo, ciclosporina, ritonavir, quinidina, itraconazol).

### Efectos de trametinib sobre otros medicamentos

En base a los datos obtenidos *in vitro* e *in vivo*, es poco probable que trametinib afecte de forma significativa a la farmacocinética de otros medicamentos por la vía de interacción con enzimas CYP o transportadores (ver sección 5.2). Trametinib puede producir una inhibición transitoria de los sustratos de BCRP en el intestino (por ejemplo, pitavastatina), que puede minimizarse con una escalada de dosis (diferencia de dos horas) de estos medicamentos y trametinib.

Según los datos clínicos, no se espera una pérdida de eficacia de los anticonceptivos hormonales cuando se administran concomitantemente con trametinib en monoterapia (ver sección 5.2). Sin embargo, el uso con dabrafenib puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean menos eficaces.

### Efecto del excipiente sulfobutilbetadex sódico sobre otros medicamentos por vía oral de baja biodisponibilidad y estrecho margen terapéutico

La solución oral de trametinib contiene 100 mg/ml de sulfobutilbetadex sódico que, potencialmente, puede afectar la solubilidad y biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral. Se debe tener precaución cuando se administre la solución oral de trametinib con otros medicamentos por vía oral de baja biodisponibilidad y de estrecho margen terapéutico (p.ej.: imipramina, desipramina).

Por favor, consulte las secciones 4.4 y 4.5 de la Ficha Técnica de dabrafenib comprimidos dispersables para información sobre interacción con medicamentos de dabrafenib.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Mujeres en edad fértil /Anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con trametinib y durante las 16 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento.

El uso con dabrafenib puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales o sistémicos, por lo que se debe utilizar otro método anticonceptivo alternativo eficaz, tales como los métodos de barrera, durante el tratamiento combinado de trametinib/dabrafenib. Consulte la ficha técnica de dabrafenib comprimidos dispersables para obtener más información.

## Embarazo

No hay datos relativos al uso de trametinib en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se debe administrar trametinib a mujeres embarazadas a no ser que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto. Si se usa trametinib durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con trametinib, se le debe informar del posible riesgo para el feto.

## Lactancia

Se desconoce si trametinib se excreta en la leche materna. No se puede descartar la existencia de riesgo para los lactantes. Trametinib no se debe administrar a madres durante el periodo de lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con trametinib, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

## Fertilidad

No hay datos en seres humanos de trametinib. En animales, no se han llevado a cabo estudios de fertilidad, pero se han observado efectos sobre los órganos reproductores femeninos (ver sección 5.3). Trametinib puede afectar a la fertilidad de los seres humanos.

### *Hombres que toman trametinib en combinación con dabrafenib*

En animales a los que se administró dabrafenib se ha observado efectos sobre la espermatogénesis. Se debe informar a los pacientes varones que toman trametinib en combinación con dabrafenib del posible riesgo de deterioro de la espermatogénesis, que puede ser irreversible. Para información adicional, por favor consulte la ficha técnica de dabrafenib comprimidos dispersables.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de trametinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. A la hora de considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas, se deben tener en cuenta tanto el estado clínico del paciente como el perfil de reacciones adversas de trametinib. Los pacientes deberán ser conscientes de la posibilidad de padecer fatiga, mareo o problemas oculares que afectan a estas actividades.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de pacientes pediátricos tratados con trametinib en combinación con dabrafenib, las reacciones adversas más frecuentes (notificadas con una frecuencia  $\geq 20\%$ ) fueron: pirexia (65%), erupción (47%), cefalea (40%), vómitos (38%), fatiga (35%), piel seca (34%), diarrea (31%), hemorragia (30%), náuseas (26%), dermatitis acneiforme (26%), neutropenia (25%), dolor abdominal (23%) y tos (22%). Las reacciones adversas graves (Grado 3/4) notificadas con mayor frecuencia fueron: neutropenia (15%), pirexia (9%), transaminasas elevadas (6%) y aumento de peso (5%). Los datos disponibles actualmente sobre el crecimiento y la maduración esquelética en pacientes pediátricos son limitados (ver sección 5.3).

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos coincidió en gran medida con el perfil de seguridad previamente establecido en pacientes adultos. Las siguientes reacciones adversas adicionales solo se han notificado hasta la fecha en pacientes adultos tratados con trametinib comprimidos y dabrafenib cápsulas: carcinoma cutáneo de células escamosas, queratosis seborreica, neuropatía periférica (incluyendo neuropatía sensorial y motora), linfedema, sequedad de boca, queratosis actínica, fotosensibilidad, insuficiencia renal (frecuente), melanoma, acrocordón, sarcoidosis, coriorretinopatía, neumonitis, insuficiencia renal aguda, nefritis, insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, enfermedad pulmonar intersticial, rabdomiólisis (poco frecuente), perforación gastrointestinal, linfocitosis hemofagocítica (rara), síndrome de lisis tumoral, miocarditis, síndrome de Stevens Johnson, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (frecuencia no conocida).

#### Tabla de reacciones adversas

La seguridad de trametinib en combinación con dabrafenib se evaluó en un conjunto de seguridad combinado de 171 pacientes pediátricos en dos estudios en pacientes con tumores sólidos avanzados con mutación BRAF V600 positiva. Cuatro (2,3%) pacientes tenían de 1 a <2 años, 39 (22,8%) pacientes tenían de 2 a <6 años, 54 (31,6%) pacientes tenían de 6 a <12 años y 74 (43,3%) pacientes tenían entre 12 y <18 años de edad en el momento del reclutamiento. La duración media del tratamiento fue de 80 semanas.

Las reacciones adversas en la población de seguridad pediátrica integrada (Tabla 5) se enumeran a continuación de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, ordenadas por frecuencias y de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en la población de seguridad pediátrica integrada de trametinib en combinación con dabrafenib (n=171)**

|  |  |
|--|--|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>   |  |
| Muy frecuentes   | Paroniquia   |
| Frecuentes   | Infección del tracto urinario, celulitis, nasofaringitis* <sup>1</sup> |
| <b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b> |  |
| Frecuentes   | Papiloma cutáneo   |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>                           |  |
| Muy frecuentes   | Neutropenia* <sup>2</sup> , anemia, leucopenia*                        |
| Frecuentes   | Trombocitopenia*   |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                                       |  |
| Frecuentes   | Hipersensibilidad  |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                              |  |
| Frecuentes   | Deshidratación, disminución del apetito                                |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>   |  |
| Muy frecuentes   | Cefalea, mareo* <sup>3</sup>   |
| <b>Trastornos oculares</b>   |  |
| Frecuentes   | Visión borrosa, deterioro visual, uveítis* <sup>4</sup>                |
| Poco frecuentes  | Desprendimiento de retina, edema periorbital                           |
| <b>Trastornos cardiacos</b>  |  |
| Frecuentes   | Disminución de la fracción de eyección, bradicardia*                   |
| Poco frecuentes  | Bloqueo auriculoventricular <sup>5</sup>                               |
| <b>Trastornos vasculares</b>   |  |
| Muy frecuentes   | Hemorragia* <sup>6</sup>   |
| Frecuentes   | Hipertensión, hipotensión  |

| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>   |   |
|--|---|
| Muy frecuentes   | Tos*  |
| Frecuentes   | Disnea  |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>   |   |
| Muy frecuentes   | Dolor abdominal*, estreñimiento, diarrea, náusea, vómitos   |
| Frecuentes   | Pancreatitis, estomatitis   |
| Poco frecuentes  | Colitis*  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>   |   |
| Muy frecuentes   | Dermatitis acneiforme* <sup>7</sup> , piel seca* <sup>8</sup> , prurito, erupción* <sup>9</sup> , eritema   |
| Frecuentes   | Dermatitis exfoliativa generalizada* <sup>10</sup> , alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, foliculitis, lesiones de piel, paniculitis, hiperqueratosis |
| Poco frecuentes  | Fisuras de la piel, sudores nocturnos, hiperhidrosis  |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>  |   |
| Muy frecuentes   | Artralgia, dolor en las extremidades  |
| Frecuentes   | Mialgia*, espasmos musculares* <sup>11</sup>  |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>   |   |
| Muy frecuentes   | Pirexia*, fatiga* <sup>12</sup> , aumento de peso   |
| Frecuentes   | Inflamación de la mucosa, edema facial*, escalofríos, edema periférico, síntomas gripales   |
| <b>Exploraciones complementarias</b>   |   |
| Muy frecuentes   | Transaminasas elevadas* <sup>13</sup>   |
| Frecuentes   | Hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglucemia, fosfatasa alcalina en sangre elevada, gamma glutamiltransferasa elevada, creatina fosfoquinasa en sangre elevada         |
| <p>*Denota un término agrupado de dos o más términos preferentes MedDRA que se consideraron clínicamente similares.</p> <p><sup>1</sup> nasofaringitis incluye faringitis</p> <p><sup>2</sup> neutropenia incluye disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia febril</p> <p><sup>3</sup> mareo incluye vértigo</p> <p><sup>4</sup> uveítis incluye iridociclitis</p> <p><sup>5</sup> bloqueo auriculoventricular incluyendo bloqueo auriculoventricular de primer grado</p> <p><sup>6</sup> hemorragia incluye epistaxis, hematuria, contusión, hematoma, aumento del índice internacional normalizado, hemorragia anal, hemorragia en el lugar del catéter, hemorragia cerebral, equimosis, hematoma extradural, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, petequias, hemorragia posterior al procedimiento, hemorragia rectal, disminución del recuento de eritrocitos, hemorragia gastrointestinal alta y hemorragia uterina</p> <p><sup>7</sup> dermatitis acneiforme incluye acné y acné pustuloso</p> <p><sup>8</sup> piel seca incluye xerosis y xeroderma</p> <p><sup>9</sup> erupción incluye erupción maculopapular, erupción pustulosa, erupción eritematosa, erupción papulosa, erupción macular</p> <p><sup>10</sup> dermatitis exfoliativa generalizada incluye exfoliación cutánea y dermatitis exfoliativa</p> <p><sup>11</sup> espasmos musculares incluyen rigidez osteomuscular</p> <p><sup>12</sup> fatiga incluye malestar y astenia</p> <p><sup>13</sup> transaminasas elevadas incluye aspartato aminotransferasa (AST) elevado y alanina aminotransferasa (ALT) elevada</p> |   |

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Aumento de peso

El aumento de peso solo se ha notificado en la población pediátrica. Se notificó como reacción adversa en el 16% de los pacientes pediátricos, incluidos casos de Grado 3 en el 4,7% de los pacientes, con una tasa de discontinuación del 0,6% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer aumento de peso notificado fue de 3,1 meses en los pacientes pediátricos tratados con trametinib en combinación con dabrafenib. Se observó un aumento de peso desde el inicio de  $\geq 2$  IMC (índice de masa corporal) para las categorías percentiles de edad en el 29,8% de los pacientes.

### Hemorragias

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 30% de los pacientes pediátricos con acontecimientos de Grado 3 que ocurrieron en el 1,2% de los pacientes. El acontecimiento hemorrágico más frecuente (epistaxis) se notificó en el 18% de los pacientes pediátricos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de los primeros acontecimientos hemorrágicos fue de 2,4 meses en pacientes pediátricos. Se han dado casos de hemorragias, incluidas hemorragias graves y mortales, en pacientes adultos en tratamiento con trametinib en combinación con dabrafenib.

El riesgo de hemorragia puede aumentar con el uso concomitante de tratamiento antiplaquetario o anticoagulante. Si se produce una hemorragia, los pacientes deben recibir el tratamiento clínicamente indicado (ver sección 4.4).

### Reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)/Disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha notificado disminución de la FEVI en el 5,3% de los pacientes pediátricos, con acontecimientos de Grado 3 en  $<1\%$  de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera disminución de la FEVI fue de aproximadamente un mes. En estudios clínicos en pacientes adultos, la mediana del tiempo de aparición de la primera disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y disminución de la FEVI fue entre 2 y 5 meses.

Los pacientes con FEVI por debajo del límite inferior normal no fueron incluidos en los estudios clínicos con trametinib. Trametinib en combinación con dabrafenib se debe usar con precaución en pacientes con afecciones que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo (ver las secciones 4.2 y 4.4)

### Pirexia

En los estudios clínicos con trametinib en monoterapia y en combinación con dabrafenib se ha notificado fiebre; sin embargo, la incidencia y gravedad de la pirexia aumenta con el tratamiento combinado (ver sección 4.4). Se notificó pirexia en el 65% de los pacientes pediátricos, con acontecimientos de Grado 3 que ocurrieron en el 8,8% de los pacientes. Por favor, consulte la Ficha Técnica de dabrafenib comprimidos dispersables.

### Acontecimientos hepáticos

En estudios clínicos pediátricos y en adultos con trametinib en combinación con dabrafenib, se han notificado reacciones adversas hepáticas. En la población pediátrica de seguridad, los aumentos de ALT y AST fueron muy frecuentes, notificados en el 12,3% y el 15,2% de los pacientes, respectivamente (ver sección 4.4). Las reacciones adversas hepáticas de ALT y AST elevadas fueron los acontecimientos más frecuentes en pacientes adultos y la mayoría de estos acontecimientos fueron de Grado 1 o 2. Más del 90% de estos acontecimientos hepáticos, sucedieron dentro de los primeros 6 meses de tratamiento con trametinib en monoterapia. Los acontecimientos hepáticos fueron detectados en los estudios clínicos mediante la monitorización realizada cada cuatro semanas. Se recomienda realizar una monitorización de la función hepática cada cuatro semanas durante 6 meses a los pacientes tratados con trametinib. A partir de ahí, la monitorización hepática puede continuar según indique la práctica clínica (ver sección 4.4).

### Cambios en la presión arterial

Se notificó hipertensión en el 2,3% de los pacientes pediátricos, con acontecimientos de Grado 3 en el 1,2% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la hipertensión fue de 5,4 meses en pacientes pediátricos.

Se notificó hipotensión en el 3,5% de los pacientes pediátricos, con acontecimientos de Grado  $\geq 3$  que ocurrieron en el 2,3% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera de hipotensión fue de 1,5 meses en pacientes pediátricos.

Se debe medir la presión arterial al inicio del tratamiento, llevar a cabo una monitorización durante el tratamiento, y cuando proceda controlar la hipertensión con un tratamiento estándar (ver sección 4.4).

### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

Los pacientes en tratamiento con trametinib pueden desarrollar EPI o neumonitis. En espera de tener una confirmación clínica, se debe retirar el tratamiento con trametinib en pacientes con sospecha de padecer EPI o neumonitis, incluidos pacientes que presenten síntomas pulmonares nuevos o progresivos y signos como tos, disnea, hipoxia, derrame pleural o infiltrados. Se debe suspender el tratamiento con trametinib en pacientes diagnosticados con EPI o neumonitis relacionada con el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4).

### Alteración visual

En pacientes pediátricos tratados con trametinib en combinación con dabrafenib, se han notificado reacciones oftalmológicas, incluyendo uveítis 1,8% e iridociclitis 1,2%. Se produjo uveítis de Grado 3 en <1% de los pacientes pediátricos. Se observó desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) en <1% de los pacientes pediátricos. En pacientes adultos tratados con trametinib también se han observado alteraciones visuales, incluyendo oclusión de las venas retinianas y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano. En los estudios clínicos en adultos con trametinib se han notificado síntomas de visión borrosa, disminución de la agudeza visual, y otras alteraciones visuales (ver secciones 4.2 y 4.4).

### Erupción

Se han observado erupciones aproximadamente en el 47% de los pacientes pediátricos de los estudios con trametinib y dabrafenib combinado en la población de seguridad integrada. La mayoría de estos casos fueron de Grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones del tratamiento ni reducciones de dosis (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### Rabdomiólisis

En pacientes adultos tratados con trametinib se han notificado casos de rabdomiolisis. Ante signos o síntomas de rabdomiolisis, se debe garantizar una evaluación clínica y recomendar el tratamiento adecuado (ver sección 4.4).

### Pancreatitis

Se notificó pancreatitis en el 1,2% de los pacientes pediátricos, con <1% de los pacientes con gravedad de Grado 3. Se debe investigar cuanto antes la aparición de dolor abdominal de origen desconocido y realizar un análisis de amilasa y lipasa séricas. Se debe monitorizar detenidamente a los pacientes que reinicien el tratamiento tras un episodio de pancreatitis (ver sección 4.4).

### Fallo renal

Se ha notificado fallo renal con trametinib en combinación con dabrafenib. Los casos de fallo renal debidos a pirexia asociada a azotemia prerrenal o a nefritis granulomatosa fueron poco frecuentes en pacientes adultos. Sin embargo, no se han estudiado los efectos de trametinib en pacientes con insuficiencia renal (definida por niveles de creatinina  $>1,5 \times$  LSN). Se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado síntomas de sobredosis aguda en pacientes pediátricos tratados con trametinib en combinación con dabrafenib en estudios clínicos. Una sobredosis mantenida de trametinib podría resultar en rash más acentuado, disminución de la FEVI o alteraciones de la retina. No existe un tratamiento específico para la sobredosis. Si se produce una sobredosis, el paciente debe ser tratado con medidas de soporte y una apropiada monitorización según sea necesario.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa, inhibidores de la quinasa mitógeno-activada (MEK), código ATC: L01EE01

#### Mecanismo de acción

Trametinib es un inhibidor alostérico, reversible, altamente selectivo, de la señal extracelular activada por mitógenos que regula la activación y la actividad quinasa, de las quinasas MEK1 y MEK2. Las proteínas MEK con componentes de la vía de señalización extracelular relacionada con quinasas (ERK). En los cánceres humanos, esta vía está activada frecuentemente por isoformas mutadas de BRAF que activan MEK. Trametinib inhibe la activación de MEK por BRAF e inhibe la actividad quinasa de MEK.

#### Combinación con dabrafenib

Dabrafenib es un inhibidor de quinasas RAF. Las mutaciones oncogénicas en BRAF conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK.

Por tanto, trametinib y dabrafenib inhiben dos quinasas de la misma vía, MEK y RAF, por lo que la combinación proporciona una doble inhibición de esta vía. La combinación de trametinib con dabrafenib ha demostrado actividad antitumoral *in vitro* en las líneas celulares con cáncer con la mutación BRAF V600 y ha retrasado la aparición de resistencias *in vivo* en injertos con la mutación BRAF V600.

## Eficacia clínica y seguridad

### Población pediátrica

La eficacia clínica y seguridad del tratamiento de dabrafenib combinado con trametinib en pacientes pediátricos de 1 a <18 años de edad con glioma con mutación BRAF V600 se ha evaluado en un estudio clínico fase II, abierto, multicéntrico (EudraCT 2015-004015-20). Los pacientes con glioma de bajo grado (Grados 1 y 2 de la OMS 2016) que precisaron tratamiento sistémico inicial fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir dabrafenib más trametinib o carboplatino más vincristina, y los pacientes con glioma de alto grado recidivante o refractario (Grados 3 y 4 de la OMS 2016) fueron incluidos en una cohorte de un solo grupo tratados con dabrafenib más trametinib.

El estado de la mutación BRAF se identificó de forma prospectiva en el tejido tumoral mediante un test local o por un laboratorio central utilizando el kit bioMérieux THxID-BRAF cuando no se disponía de un test local. Además, el laboratorio central realizó análisis retrospectivos de muestras tumorales disponibles para confirmar la mutación BRAF V600E.

La dosificación de dabrafenib y trametinib en el estudio clínico dependió de la edad y del peso, con 2,625 mg/kg de dabrafenib administrado por vía oral dos veces al día en menores de 12 años y 2,25 mg/kg dos veces al día en mayores de 12 años; trametinib se administró por vía oral 0,032 mg/kg una vez al día en menores de 6 años y 0,025 mg/kg una vez al día en mayores de 6 años de edad. Las dosis de dabrafenib se limitaron a 150 mg dos veces al día y las de trametinib a 2 mg una vez al día. Se administraron dosis de carboplatino y vincristina en función de la edad y la superficie corporal de 175 mg/m<sup>2</sup> y 1,5 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente, mediante perfusiones semanales. Carboplatino y vincristina se administraron en un ciclo de inducción de 10 semanas seguido de ocho ciclos de tratamiento de mantenimiento de 6 semanas.

La variable primaria de eficacia en ambas cohortes fue la tasa de respuesta global (TRG, suma de respuestas confirmadas completas/RC y parciales/RP) según la revisión independiente basada en los criterios RANO (2017) para la cohorte con GBG y los criterios RANO (2010) para la cohorte con GAG. El análisis principal se realizó cuando todos los pacientes de ambas cohortes habían completado al menos 32 semanas de tratamiento.

### *Glioma de bajo grado pediátrico con mutación BRAF positiva (Grados 1 y 2 de la OMS)*

En la cohorte de glioma de bajo grado, 110 pacientes fueron aleatorizados para recibir dabrafenib más trametinib (n=73) o carboplatino más vincristina (n=37). La mediana de edad fue de 9,5 años, con 34 pacientes (30,9%) de 12 meses a <6 años, 36 pacientes (32,7%) de 6 a <12 años y 40 pacientes (36,4%) de 12 a <18 años; el 60% eran mujeres. La mayoría de los pacientes (80%) tenían glioma de Grado 1 en el momento del diagnóstico inicial. Las patologías más frecuentes fueron astrocitoma pilocítico (30,9%), ganglioglioma (27,3%) y GBG no especificado (NE) (18,2%). Se observaron focos metastásicos en 9 pacientes (8,2%). Se notificó cirugía previa en 91 pacientes (82,7%), entre estos pacientes el procedimiento en la última cirugía fue resección en 28 pacientes (25,5%). Se notificó el uso de corticosteroides sistémicos en 36 pacientes (32,7%).

La TRG en el grupo de dabrafenib más trametinib mostró una mejoría estadísticamente significativa respecto a la de carboplatino más vincristina. La prueba jerárquica posterior también demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) frente a la quimioterapia (Tabla 6).

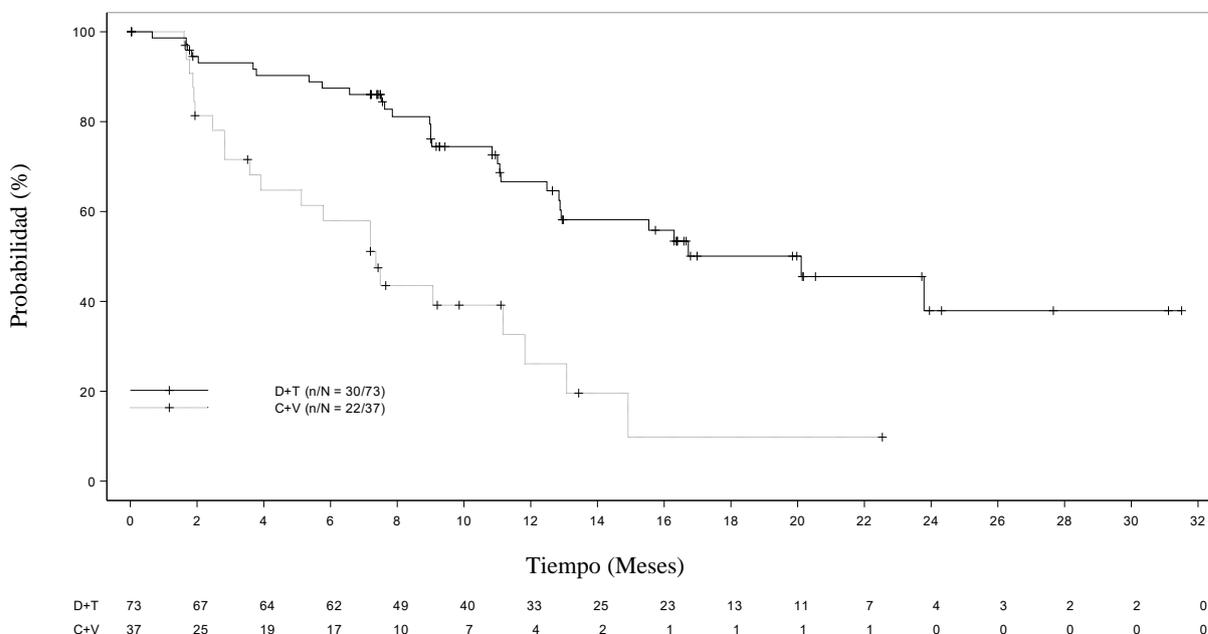
En el momento del análisis principal, realizado después de que todos los pacientes hubieran completado al menos 32 semanas de tratamiento o lo hubieran interrumpido antes, los datos de supervivencia global (SG) aún eran preliminares (se notificó una muerte en el grupo de carboplatino más vincristina (C+V)).

**Tabla 6 Respuesta y supervivencia libre de progresión para el estudio pivotal G2201 (cohorte de GBG, análisis principal)**

|  | <b>Dabrafenib + Trametinib<br/>(D+T)<br/>N=73</b> | <b>Carboplatino + Vincristina<br/>(C+V)<br/>N=37</b> |
|--|---|--|
| <b>Mejor respuesta global</b>                  |   |  |
| Respuesta completa (RC), n (%)                 | 2 (2,7)   | 1 (2,7)  |
| Respuesta parcial (RP), n (%)                  | 32 (43,8)   | 3 (8,1)  |
| Enfermedad estable (EE), n (%)                 | 30 (41,1)   | 15 (40,5)  |
| Progresión de la enfermedad (PE), n (%)        | 8 (11,0)  | 12 (32,4)  |
| Desconocido, n (%)                             | 1 (1,4)   | 6 (16,2) <sup>1</sup>                                |
| <b>Tasa de respuesta global</b>                |   |  |
| TRG (RC+RP), IC 95%                            | 46,6% (34,8 - 58,6%)                              | 10,8% (3,0 - 25,4%)                                  |
| Odds ratio <sup>2</sup>                        | 7,19 (2,3 - 22,4), p<0,001                        |  |
| Diferencia entre riesgos                       | 35,8% (20,6 - 51,0)                               |  |
| <b>Supervivencia libre de progresión (SLP)</b> |   |  |
| SLP (meses), (IC 95%)                          | 20,1 (12,8 - NE)                                  | 7,4 (3,6 - 11,8)                                     |
| Hazard ratio (IC 95%), valor-p                 | 0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001                       |  |

NE=no evaluable  
<sup>1</sup> 4 pacientes aleatorizados de C+V interrumpieron el tratamiento antes de recibir el tratamiento.  
<sup>2</sup> Odds ratio (D+T vs C+V) e IC 95% proceden de una regresión logística con el tratamiento como única covariable, es decir, la probabilidad de observar una respuesta en el grupo de D+T frente a la probabilidad de observar una respuesta en el grupo de C+V. Odds ratio >1 favorece al tratamiento con D+T.

**Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en el estudio pivotal G2201 (cohorte de GBG, análisis principal)**



### *Glioma de alto grado pediátrico con mutación BRAF positiva (Grados 3 y 4 de la OMS)*

En la cohorte de un solo grupo de glioma de alto grado, 41 pacientes con GAG recidivante o refractario fueron incluidos y tratados con dabrafenib más trametinib durante una mediana de 72,7 semanas. La mediana de edad fue de 13,0 años, con 5 pacientes (12,2%) de 12 meses a <6 años, 10 pacientes (24,4%) de 6 a <12 años y 26 pacientes (63,4%) de 12 a <18 años; el 56% eran mujeres. El grado histológico en el diagnóstico inicial fue de Grado 4 en 20 pacientes (48,8%), Grado 3 en 13 pacientes (31,7%), Grado 2 en 4 pacientes (9,8%), Grado 1 en 3 pacientes (7,3%) y ausente en 1 paciente (2,4%). Las patologías más frecuentes fueron glioblastoma multiforme (31,7%), xantastrocitoma pleomórfico anaplásico (14,6%), GAG NE (9,8%) y xantastrocitoma pleomórfico (9,8%). Se notificó cirugía previa en 40 pacientes (97,6%); entre estos pacientes, el procedimiento en la última cirugía fue la resección en 24 pacientes (58,5%). Se notificó quimioterapia antineoplásica previa en 33 pacientes (80,5%). Se notificó radioterapia previa en 37 pacientes (90,2%). Se notificó el uso de corticosteroides sistémicos durante el tratamiento del estudio en 21 pacientes (51,2%).

La TRG en esta cohorte fue del 56,1% (23/41), IC 95% (39,7%, 71,5%): RC en 12 pacientes (29,3%) y RP en 11 pacientes (26,8%). La mediana de la duración de la respuesta (DdR) fue de 22,2 meses (IC 95%: 7,6-NE), con 15 pacientes (65,2%) censurados en el momento del análisis principal.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas de trametinib se han determinado principalmente en pacientes adultos utilizando la formulación sólida (comprimido). También se evaluó la farmacocinética de trametinib tras una dosis única o repetida ajustada por peso en 244 pacientes pediátricos. Las características farmacocinéticas (tasa de absorción y aclaramiento del fármaco) de trametinib en los pacientes pediátricos fueron comparables a las de los adultos. Se observó que el peso influía en el aclaramiento de trametinib oral, pero no la edad. Las exposiciones farmacocinéticas de trametinib a la dosis recomendada ajustada por peso en pacientes pediátricos estuvieron dentro del rango observado en adultos.

### Absorción

La solución oral de trametinib se absorbió rápidamente con una mediana de tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática ( $T_{\text{máx}}$ ) de 1 hora tras la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral media absoluta de los comprimidos de trametinib fue del 72%. En un estudio de biodisponibilidad relativa en adultos en el que se comparó la formulación de la solución oral con la formulación en comprimidos tras la administración de una dosis única en ayunas, la administración de la formulación de solución oral dio lugar a un aumento del 12%, 10% y 71% en el  $AUC_{(0-\text{inf})}$ , el  $AUC_{(0-\text{últ})}$  y la  $C_{\text{máx}}$ , respectivamente, en comparación con la formulación en comprimidos.

La exposición de trametinib aumentó de forma dosis proporcional entre 0,125 mg y 4 mg después de administrar una dosis única diaria repetida.

En el estudio pediátrico pivotal, la media geométrica en estado estacionario (%CV) de la  $C_{\text{máx}}$  y  $AUC_{\text{tau}}$  fueron de 22,7 ng/ml (41,1%) y 339 ng\*h/ml (22,2%) en la cohorte de GBG y de 21,3 ng/ml (36,3%) y 307 ng\*h/ml (22,8 %) en la cohorte de GAG.

Trametinib se acumula con la administración diaria repetida. Para la formulación de comprimidos, con dosis de 2 mg una vez al día, la ratio media de acumulación fue de 6,0. El estado estacionario se alcanzó el día 15.

### Efecto de los alimentos

No se ha investigado el impacto de los alimentos en la farmacocinética de la solución oral reconstituida. La administración de una dosis única de trametinib (comprimidos) con una dieta rica en grasa y calorías resultó en una disminución del 70% y del 10% de la  $C_{\text{max}}$  y el AUC, respectivamente, comparado con los valores en ayunas.

## Distribución

La unión de trametinib a las proteínas plasmáticas humanas es del 97,4%. El volumen de distribución de trametinib es aproximadamente de 1 200 l, determinado tras la administración intravenosa de una microdosis de 5 µg.

## Biotransformación

Estudios *in vitro* e *in vivo* mostraron que trametinib se metaboliza principalmente por la vía deacetilación sola o en combinación con mono oxigenación. El metabolito deacetilado se metabolizaba con posterioridad por glucuronidación. La oxidación por el CYP3A4 se considera una vía metabólica menor. La deacetilación está mediada por las carboxil esterases 1b, 1c y 2, y puede que también estén mediadas por otras enzimas hidrolíticas.

Tras la administración de una única dosis y de dosis repetidas, trametinib como molécula inalterada, es el principal componente circulante en el plasma.

## Eliminación

Tras la administración de una única dosis, la vida media terminal de trametinib es de 127 horas (5,3 días). El aclaramiento aparente de trametinib en pacientes pediátricos (mediana de peso corporal: 32,85 kg) fue de 3,44 l/h (CV del 20%).

Tras la administración de una única dosis oral de trametinib radiomarcado en forma de solución, la recuperación total de la dosis después de 10 días de periodo de recogida fue baja (<50%) debido a la prolongada semivida de eliminación. Los productos relacionados con trametinib se excretaron principalmente en heces (>80% de la radioactividad recuperada) y en menor cantidad en orina (≤19%). Menos de un 0,1% de la dosis excretada en orina fue recuperada como trametinib inalterado.

## Interacciones de medicamentos

### *Efectos de trametinib sobre enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores*

Los datos *in vivo* e *in vitro* sugieren que es poco probable que trametinib afecte a la farmacocinética de otros medicamentos. En base a los estudios *in vitro*, trametinib no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 y CYP3A4. Según los resultados *in vitro*, trametinib es un inhibidor de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, un inductor de CYP3A4 y un inhibidor de los transportadores OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp y BCRP. Sin embargo, en base a la baja dosis y la baja exposición sistémica clínica, relacionada con valores de potencia de inhibición o de inducción *in vitro*, no se considera que trametinib sea un inhibidor o inductor *in vivo* de estas enzimas o transportadores, aunque se puede producir una inhibición transitoria de los sustratos de BCRP en el intestino (ver sección 4.5).

### *Efectos de otros medicamentos sobre trametinib*

Los datos *in vivo* e *in vitro* sugieren que es poco probable que la farmacocinética de trametinib se vea afectada por otros medicamentos. Trametinib no es un sustrato de enzimas CYP, ni de los transportadores BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, y MATE1. Trametinib, *in vitro*, es sustrato de BSEP y del flujo de transportadores P-gp. Aunque parece improbable que la exposición de trametinib se vea afectada por la inhibición de BSEP, no se puede excluir un aumento de los niveles de trametinib por una potente inhibición de la P-gp hepática (ver sección 4.5).

### *Efectos de trametinib sobre otros medicamentos*

El efecto de dosis repetidas de trametinib sobre la farmacocinética en estado estacionario de los anticonceptivos orales combinados, noretindrona y etinilestradiol, se evaluó en un estudio clínico con 19 pacientes mujeres con tumores sólidos. La exposición a la noretindrona aumentó en un 20% y la exposición al etinilestradiol fue similar cuando se administró concomitantemente con trametinib. En base a estos resultados, no se espera una pérdida de eficacia de los anticonceptivos hormonales cuando se administran concomitantemente con trametinib.

## Poblaciones especiales

### Insuficiencia hepática

Análisis farmacocinéticos poblacionales y datos de un estudio de farmacología clínica en pacientes adultos con funcionamiento hepático normal o con leve, moderada o grave elevación de bilirrubina y/o de los niveles de AST (en base a la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer [NCI]) indican que la función hepática no afecta de manera significativa al aclaramiento de trametinib administrado por vía oral.

### Insuficiencia renal

Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de trametinib debido a su baja excreción renal. La farmacocinética de trametinib se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional realizado en 223 pacientes adultos con insuficiencia renal leve, y 35 pacientes adultos con insuficiencia renal moderada, que participaron en los estudios clínicos con trametinib. La insuficiencia renal leve y moderada no tuvo efecto sobre la exposición a trametinib (<6% en cada uno de los grupos). No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

### Raza

Los datos que hay son insuficientes para evaluar el posible efecto de la raza en la farmacocinética de trametinib, dado que la experiencia clínica está limitada a pacientes de raza caucásica.

### Género

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional en pacientes adultos y pediátricos, se determinó que el sexo influye en el aclaramiento de trametinib administrado por vía oral. Aunque es predecible que las pacientes mujeres presenten una mayor exposición que los pacientes hombres, es poco probable que estas diferencias sean clínicamente relevantes y no se justifica un ajuste de dosis.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con trametinib. Trametinib no fue genotóxico en estudios para evaluar mutaciones inversas en bacterias, ni aberraciones cromosómicas en células de mamíferos, ni en estudios con micronúcleos en la médula ósea de ratas.

Trametinib puede afectar a la fertilidad femenina en humanos. En estudios a dosis repetidas en ratas hembra, se observaron incrementos en los folículos císticos y disminución del cuerpo lúteo, a exposiciones de trametinib inferiores a la exposición clínica en humanos en base al AUC.

Además, en ratas jóvenes a las que se le dio trametinib se observó disminución del peso de los ovarios, ligeros retrasos en signos de la maduración sexual femenina (abertura vaginal y aumento de la incidencia de brotes prominentes extremos terminales dentro de la glándula mamaria) y una ligera hipertrofia de la superficie del epitelio uterino. Todos estos efectos fueron reversibles tras un periodo sin tratamiento y atribuibles a la farmacología. Sin embargo, en estudios de toxicidad en ratas y perros de hasta 13 semanas de duración, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento sobre el tejido reproductor masculino.

En estudios de toxicidad durante el desarrollo embrio-fetal en ratas y conejos, trametinib indujo toxicidad maternal y para el desarrollo. En ratas, a exposiciones por debajo o ligeramente por encima de la exposición clínica en humanos en base al AUC, se observó una disminución del peso fetal y un incremento de pérdidas tras la implantación. En un estudio de toxicidad durante el desarrollo embrio-fetal con conejas a exposiciones subclínicas en base al AUC, se observó disminución del peso corporal del feto, aumento de los abortos, incremento en la incidencia de osificación incompleta y malformaciones esqueléticas.

En estudios a dosis repetidas, los efectos observados tras la exposición a trametinib fueron principalmente en la piel, tracto gastrointestinal, sistema hematológico, huesos e hígado. La mayoría de los acontecimientos son reversibles tras un periodo de recuperación libre de fármaco. En ratas, se observó necrosis hepatocelular y elevación de transaminasas después de 8 semanas a dosis  $\geq 0,062$  mg/Kg/día (aproximadamente 0,8 veces la exposición clínica en humanos en base al AUC).

En ratones sin histopatología cardiaca, se observó una disminución de la frecuencia cardiaca, del peso del corazón y de la función del ventrículo izquierdo, tras recibir durante 3 semanas dosis de trametinib  $\geq 0,25$  mg/Kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en humanos en base al AUC). En ratas adultas, la mineralización de múltiples órganos estuvo asociada con un incremento del fósforo sérico y estrechamente relacionada con necrosis en el corazón, hígado y riñones y hemorragias en los pulmones, a exposiciones comparables a la exposición clínica en humanos. En ratas, se observó hipertrofia epifisiaria y un incremento del recambio óseo. En ratas y perros a los que se les administró trametinib a dosis clínicas o por debajo de la exposición clínica en humanos, se observó necrosis en la médula ósea, atrofia linfóide en el timo y en el tejido linfóide asociado a las mucosas, y necrosis linfóide en los nódulos linfáticos, bazo y timo, lo que hace posible que afecte a la función inmunológica. En ratas jóvenes, a dosis de 0,35 mg/kg/día (de forma aproximada 2 veces la exposición clínica en humanos en base al AUC) se observó un aumento del peso del corazón sin histopatologías.

En un ensayo *in vitro* de captación del rojo neutro (Neutral Red Uptake, NRU, por sus siglas en inglés) realizado en fibroblastos 3T3 de ratón, trametinib fue fototóxico a concentraciones significativamente mayores que las exposiciones clínicas ( $IC_{50}$  a 2,92  $\mu$ g/ml,  $\geq 130$  veces la exposición clínica en humanos en base a la  $C_{max}$ ), lo cual indica que el riesgo de fototoxicidad en pacientes tratados con trametinib es bajo.

#### Combinación con dabrafenib

En un estudio en perros a los que se les dio trametinib y dabrafenib en combinación durante 4 semanas se observaron signos de toxicidad gastrointestinal y disminución de las células linfoides del timo a niveles inferiores que los perros con solo trametinib. Por lo demás, se observaron toxicidades similares a las de los estudios en monoterapia.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sulfobutilbetadex sódico  
Sucralosa (E 955)  
Ácido cítrico monohidrato (E 330)  
Fosfato disódico (E 339)  
Sorbato potásico (E 202)  
Parahidroxibenzoato de metilo (E 218)  
Aroma de fresa

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Polvo para solución oral

3 años.

## Solución oral reconstituida

Conservar por debajo de 25 °C.

No congelar.

Desechar la solución no utilizada 35 días después de la reconstitución.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio ámbar de 180 ml con un tapón de rosca a prueba de niños, que contiene 12 g de polvo.

Cada caja contiene un frasco, un adaptador a presión para el frasco y una jeringa para dosificación oral reutilizable de 20 ml con marcas graduadas de 0,5 ml.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Spexotras polvo debe ser reconstituido como solución oral por el farmacéutico antes de su administración.

#### **Instrucciones para la reconstitución (solo para el farmacéutico):**

1. Lavarse y secarse las manos.
2. Comprobar la fecha de caducidad del polvo en el frasco.
3. Golpear ligeramente el frasco para soltar el polvo.
4. Retirar el tapón y añadir 90 ml de agua destilada o purificada al polvo en el frasco.
5. Colocar el tapón e invertir el frasco repetidamente durante 5 minutos como máximo hasta que se disuelva por completo. También puede agitar suavemente.
6. Separar el adaptador del frasco de la jeringa para uso oral. Retirar el tapón del frasco e insertar el adaptador del frasco en el cuello del frasco. Presionar con fuerza hasta que el adaptador del frasco quede completamente insertado. El adaptador del frasco debe quedar completamente a ras con el cuello del frasco.
7. Anotar la fecha de preparación en la caja. La solución caduca 35 días después de la preparación.
8. Informar al receptor sobre la dosis y la fecha en que se preparó la solución.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1781/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

05/enero/2024

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Alemania

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Spexotras 0,05 mg/ml polvo para solución oral  
trametinib

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un frasco contiene 4,7 mg de trametinib (como trametinib dimetil sulfóxido). Tras la reconstitución con 90 ml de agua, la solución contiene 0,05 mg/ml de trametinib.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene ciclodextrina, sodio, E 218. Para mayor información, consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución oral

1 frasco + 1 adaptador del frasco + 1 jeringa oral

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Inserte completamente el adaptador del frasco después de la reconstitución.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Utilizar dentro de los 35 días posteriores a la reconstitución.

Solución preparada en fecha:

Desechar la solución no utilizada 35 días después de la reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

Antes de la reconstitución: Conservar en nevera.

Tras la reconstitución: Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1781/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Spexotras 0,05 mg/ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**  
**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Spexotras 0,05 mg/ml polvo para solución oral  
trametinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un frasco contiene 4,7 mg de trametinib (como trametinib dimetil sulfóxido). Tras la reconstitución con 90 ml de agua, la solución contiene 0,05 mg/ml de trametinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene ciclodextrina, sodio, E 218. Para mayor información, consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución oral

4,7 mg

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Desechar la solución no utilizada 35 días después de la reconstitución.

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

Antes de la reconstitución: Conservar en nevera.

Tras la reconstitución: Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1781/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Spexotras 0,05 mg/ml polvo para solución oral trametinib

**Lea todo el prospecto detenidamente antes que su hijo empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- La información de este prospecto es para usted o su hijo, pero en el prospecto sólo dirá “su hijo”.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Spexotras y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a dar Spexotras
3. Cómo dar Spexotras
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Spexotras
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Spexotras y para qué se utiliza

Spexotras es un medicamento que contiene el principio activo trametinib.

Se utiliza en combinación con otro medicamento (dabrafenib comprimidos dispersables) en niños a partir de 1 año de edad para tratar un tipo de tumor cerebral llamado glioma.

Spexotras puede utilizarse en pacientes con:

- glioma de bajo grado
- glioma de alto grado cuando el paciente ha recibido al menos un tratamiento de radiación y/o quimioterapia.

Spexotras, en combinación con dabrafenib comprimidos dispersables, se utiliza para tratar a pacientes cuyo tumor cerebral tiene una mutación (cambio) específica en un gen llamado BRAF. Esta mutación hace que el cuerpo produzca proteínas defectuosas que, a su vez, pueden provocar el desarrollo del tumor. El médico evaluará esta mutación antes de comenzar el tratamiento.

En combinación con dabrafenib, Spexotras se dirige a estas proteínas defectuosas y ralentiza o detiene el desarrollo del tumor. **Lea también el prospecto de dabrafenib comprimidos dispersables.**

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a dar Spexotras

### No de Spexotras

- **si su hijo es alérgico** a trametinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### Advertencias y precauciones

Consulte al médico antes de empezar a dar Spexotras. El médico necesita saber si su hijo:

- tiene **problemas de corazón** como insuficiencia cardíaca o problemas con la forma en que late el corazón.
- tiene o ha tenido alguna vez **problemas de pulmón o para respirar**, como dificultad al respirar frecuentemente acompañada de tos seca, respiración entrecortada y fatiga.
- tiene **problemas oculares**, como bloqueo de las venas que irrigan el ojo (oclusión de las venas de la retina) o hinchazón del ojo que se pueda deber a una pérdida de fluido (coriorretinopatía).
- tiene o ha tenido algún **problema de hígado**.
- tiene o ha tenido alguna vez **problemas de riñón**
- tiene o ha tenido algún **problema gastrointestinal** como diverticulitis (bolsas inflamadas en el colon) o metastasis en el tracto gastrointestinal.

Antes de que su hijo empiece a tomar Spexotras, durante y después de su tratamiento, el médico realizará controles para evitar complicaciones.

### *Examen de la piel*

El tratamiento puede causar cáncer de piel. En general, estos cambios en la piel permanecen locales y se pueden eliminar mediante cirugía y el tratamiento puede continuarse sin interrupción. El médico puede revisar la piel de su hijo antes y de forma regular durante el tratamiento.

Revise la piel de su hijo mensualmente durante el tratamiento y durante 6 meses después de haber terminado de tomar este medicamento. **Informe al médico** lo antes posible si nota cualquier cambio en la piel de su hijo tal como una nueva verruga, llaga en la piel o un bulto rojizo que sangra o no sana, o un cambio en el tamaño o color de un lunar.

### *Síndrome de lisis tumoral*

Si su hijo experimenta los siguientes síntomas, **informe al médico** inmediatamente, ya que puede ser una afección potencialmente mortal: náuseas, dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, calambres musculares, convulsiones, orina turbia, disminución de la producción de orina y cansancio. Estos pueden ser causados por un grupo de complicaciones metabólicas que pueden ocurrir durante el tratamiento del cáncer y que son causadas por los productos de descomposición de las células cancerosas moribundas (síndrome de lisis tumoral o SLT) y pueden provocar cambios en la función del riñón (ver también la sección 4).

### **Niños menores de 1 año de edad**

Spexotras en combinación con dabrafenib comprimidos dispersables no se ha evaluado en niños menores de 1 año. Por lo tanto, Spexotras no está recomendado en este grupo de edad.

### **Pacientes mayores de 18 años de edad**

La información sobre el tratamiento en pacientes mayores de 18 años con glioma es limitada, por lo que el médico debe evaluar la continuación del tratamiento hasta la edad adulta.

### **Otros medicamentos y Spexotras**

Antes de empezar el tratamiento, informe al médico, farmacéutico o enfermero si su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos utilizados para diluir la sangre o cualquier otro medicamento adquirido sin receta médica.

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

### *Embarazo*

- Si su hija está embarazada o cree que su hija podría estar embarazada, consulte al médico o enfermero antes de utilizar este medicamento. Spexotras podría dañar al feto.
- Si su hija se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, consulte con el médico inmediatamente.

### *Lactancia*

Se desconoce si Spexotras puede pasar a la leche materna. Si su hija está en periodo de lactancia, o planea dar el pecho, debe indicárselo al médico. Usted, su hija y el médico decidirán si tomar Spexotras o dar el pecho.

### *Fertilidad*

Spexotras puede afectar a la fertilidad tanto de machos y hembras.

*Tomar Spexotras con dabrafenib comprimidos dispersables:* Dabrafenib puede reducir el recuento de espermatozoides y puede que no vuelva a los niveles normales hasta que haya dejado el tratamiento con dabrafenib.

Antes de empezar el tratamiento con dabrafenib comprimidos dispersables, hable con el médico sobre las opciones para mejorar las posibilidades de que su hijo pueda tener hijos en el futuro.

### *Anticoncepción*

- Si su hija puede quedarse embarazada, debe utilizar un método de control de natalidad (anticonceptivo) fiable mientras esté tomando Spexotras y durante al menos 16 semanas después de dejar de tomarlo.
- Los métodos anticonceptivos que contienen hormonas (como la píldora, las inyecciones o los parches) pueden no ser tan eficaces cuando se está tomando Spexotras en combinación con dabrafenib comprimidos dispersables. Por ello, mientras esté tomando esta combinación de medicamentos, necesita utilizar otro método anticonceptivo eficaz para no quedarse embarazada. Consulte al médico o enfermero.

## **Conducción y uso de máquinas**

Spexotras puede provocar efectos adversos que pueden afectar la capacidad de su hijo para conducir, ir en bicicleta/moto, utilizar máquinas o participar en otras actividades que necesitan estar alerta. Si su hijo tiene problemas de visión o se siente cansado o débil, o siente que le falta energía, debería evitar realizar este tipo de actividades.

La descripción de los efectos adversos puede encontrarse en la sección 4. Para más información, lea toda la información de este prospecto.

Si no está seguro, hable con el médico, farmacéutico o enfermero. La capacidad de su hijo para realizar este tipo de actividades también se puede ver afectada incluso por su propia enfermedad, síntomas o tratamiento.

## **Spexotras contiene una ciclodextrina**

Este medicamento contiene 100 mg de una ciclodextrina en cada ml de Spexotras solución oral.

## **Spexotras contiene parahidroxibenzoato de metilo**

Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

### **Spexotras contiene sodio**

Este medicamento contiene 1,98 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada ml de Spexotras solución oral. Esto equivale al 4% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto a la dosis diaria máxima de trametinib.

### **Spexotras contiene potasio**

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis máxima diaria; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

## **3. Cómo dar Spexotras**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento a su hijo indicadas por el médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo al médico, farmacéutico o enfermero.

### **Cuánto dar**

El médico decidirá la dosis correcta de Spexotras basándose en el peso corporal de su hijo.

El médico decidirá si su hijo necesita tomar una dosis menor según los efectos adversos que tenga.

### **Cómo dárselo**

Lea las instrucciones de uso al final de este prospecto para obtener más información sobre cómo dar la solución oral. Su farmacéutico preparará la solución oral para usted.

- De **Spexotras una vez al día**. Dar Spexotras a la misma hora todos los días le ayudará a recordar cuándo dar el medicamento. De Spexotras **tanto** con la dosis matutina **o** con la dosis vespertina de dabrafenib comprimidos dispersables. Las dosis de dabrafenib se deben dar con con una diferencia de unas 12 horas.
- De Spexotras con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida, lo que significa que:
  - después de tomar Spexotras, su hijo debe esperar **al menos 1 hora** antes de comer.
  - después de comer, su hijo debe esperar **al menos 2 horas** antes de tomar Spexotras.
  - si es necesario, se puede dar leche materna y/o de fórmula a demanda.

### **Si da más Spexotras del que debe**

Si da demasiado Spexotras, **contacte inmediatamente con el médico, farmacéutico o enfermero**. Si fuera posible, enseñe el envase de Spexotras con el prospecto.

### **Si olvidó dar Spexotras**

Si han transcurrido menos de 12 horas desde la dosis olvidada, dásela tan pronto se acuerde.

Si han transcurrido 12 horas o más de 12 horas desde la dosis olvidada, no compense la dosis olvidada.

De la siguiente dosis a la hora habitual y luego continúe dando Spexotras a la hora habitual.

No de una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si su hijo vomita después de tomar Spexotras**

Si su hijo vomita después de tomar Spexotras, no de otra dosis hasta la siguiente dosis programada.

### **Si interrumpe el tratamiento con Spexotras**

De Spexotras durante el tiempo que el médico le ha indicado. No interrumpa el tratamiento a menos que así se lo indique el médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Deje de dar este medicamento y busque atención médica urgente si su hijo tiene alguno de los siguientes síntomas:**

- tos con sangre, sangre en la orina, si vomita sangre o si el vómito tiene aspecto de “granos de café”, si presenta heces de color rojo o de color negro con aspecto de alquitrán. Estos pueden ser signos de sangrado.
- fiebre (temperatura de 38 °C o más alta).
- dolor de pecho o dificultad para respirar, a veces con fiebre o tos. Estos pueden ser signos de neumonitis o pulmones inflamados (enfermedad pulmonar intersticial).
- visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios en la visión. Estos pueden ser signos de desprendimiento de retina.
- enrojecimiento de los ojos, dolor de ojos, aumento de la sensibilidad a la luz. Estos pueden ser signos de uveítis.
- dolor muscular inexplicable, calambres musculares o debilidad muscular, orina oscura. Estos pueden ser signos de rabdomiólisis.
- fuerte dolor abdominal. Esto puede ser un signo de pancreatitis.
- fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hematomas o erupción cutánea al mismo tiempo. Estos pueden ser signos de una afección en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células que combaten infecciones que pueden causar varios síntomas (linfocitosis hemofagocítica).
- náuseas, dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, calambres musculares, convulsiones, orina turbia, disminución de la producción de orina y cansancio. Estos pueden ser signos de una afección resultante de una rápida descomposición de las células cancerosas que en algunas personas puede ser mortal (síndrome de lisis tumoral o SLT).
- manchas rojizas en el tronco, circulares o en diana, con o sin ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estos pueden ser signos de erupciones cutáneas graves, que pueden poner en peligro la vida y pueden estar precedidos por fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson), erupción generalizada, fiebre y ganglios linfáticos agrandados (DRESS).

#### **Otros posibles efectos adversos**

##### **Muy frecuentes** (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*)

- Dolor de cabeza
- Mareo
- Tos
- Diarrea, sensación de mareo (náuseas), malestar (vómitos), estreñimiento, dolor de estómago
- Problemas de la piel tales como erupción, erupción similar al acné, piel seca o con picor, enrojecimiento de la piel
- Infección la piel debajo de las uñas
- Dolor en brazos o piernas o articulaciones
- Falta de energía o sentirse débil o cansado
- Aumento de peso
- Aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre
- Niveles bajos de glóbulos blancos (neutropenia, leucopenia)
- Niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)

**Frecuentes** (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- Infecciones del tracto respiratorio superior con síntomas como dolor de garganta y congestión nasal (nasofaringitis)
- Micción frecuente con dolor o sensación de ardor (infección del tracto urinario)
- Efectos en la piel que incluyen infección de la piel (celulitis), inflamación de los folículos pilosos en la piel, piel inflamada y descamada (dermatitis exfoliativa generalizada), crecimientos de tipo verrugoso (papiloma cutáneo), engrosamiento de la capa externa de la piel (hiperqueratosis)
- Disminución del apetito
- Tensión sanguínea baja (hipotensión)
- Tensión sanguínea elevada (hipertensión)
- Respiración entrecortada
- Úlceras o dolor en la boca, inflamación de la mucosa
- Inflamación de la capa grasa bajo la piel (paniculitis)
- Pérdida inusual del cabello o cabello fino
- Enrojecimiento, dolor en las manos y pies (síndrome mano-pie)
- Espasmos musculares
- Escalofríos
- Reacción alérgica (hipersensibilidad)
- Deshidratación
- Problemas en la visión incluyendo visión borrosa
- Ritmo cardíaco disminuido (bradicardia)
- Cansancio, malestar en el pecho, sensación de mareo, palpitaciones (fracción de eyección reducida)
- Hinchazón localizada de los tejidos (edema)
- Dolor muscular (mialgia)
- Cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor articular o muscular (enfermedad de tipo gripal)
- Resultados anormales de las pruebas relacionadas con la creatinina fosfoquinasa, una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, cerebro y músculo esquelético
- Aumento de los niveles de azúcar en sangre
- Niveles bajos de sodio o fosfato en sangre
- Disminución del nivel de plaquetas en la sangre (células que ayudan a la coagulación de la sangre)

**Poco frecuentes** (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- Latidos del corazón irregulares (bloqueo auriculoventricular)
- Inflamación de los intestinos (colitis)
- Piel agrietada
- Sudores nocturnos
- Sudor excesivo

Además de los efectos adversos descritos anteriormente, hasta ahora solo se han notificado los siguientes efectos adversos en pacientes adultos, aunque también podrían ocurrir en niños:

- problemas con los nervios que pueden producir dolor, pérdida de sensibilidad u hormigueo en las manos y los pies y/o debilidad muscular (neuropatía periférica)
- sequedad de boca
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol
- insuficiencia renal
- tumor benigno de la piel (acrocordón)
- enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a la piel, los pulmones, los ojos y los nódulos linfáticos (sarcoidosis)
- inflamación de los riñones
- agujero (perforación) en el estómago o los intestinos
- inflamación del músculo del corazón que puede producir dificultad para respirar, fiebre, palpitaciones y dolor en el pecho

### **Comunicación de efectos adversos**

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Spexotras**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en el envase, después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

Antes de la reconstitución: Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Tras la reconstitución: Conservar por debajo de 25 °C. No congelar. Desechar cualquier solución no utilizada después de los 35 días posteriores a la reconstitución.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte al farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Spexotras**

- El principio activo es trametinib. Un frasco contiene trametinib dimetil sulfóxido equivalente a 4,7 mg de trametinib. Cada ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trametinib.
- Los demás componentes son: sulfobutilbetadex sódico (ver sección 2), sucralosa (E 955), ácido cítrico monohidrato (E 330), fosfato disódico (E 339) (ver sección 2), sorbato potásico (E 202) (ver sección 2), parahidroxibenzoato de metilo (E 218) (ver sección 2) y aroma de fresa.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Spexotras 0,05 mg/ml polvo para solución oral es un polvo blanco o casi blanco.

Spexotras se suministra en un frasco de vidrio ámbar de 180 ml con un tapón de rosca a prueba de niños, que contiene 12 g de polvo. Cada caja contiene un frasco, un adaptador a presión para el frasco y una jeringa reutilizable para dosificación oral de 20 ml con marcas graduadas de 0,5 ml.

**Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Alemania

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente al farmacéutico:

**Instrucciones para la reconstitución (solo para el farmacéutico):**

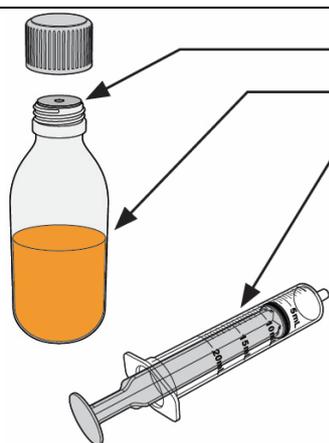
1. Lavarse y secarse las manos.
2. Comprobar la fecha de caducidad del polvo en el frasco.
3. Golpear ligeramente el frasco para soltar el polvo.
4. Retirar el tapón y añadir 90 ml de agua destilada o purificada al polvo en el frasco.
5. Colocar el tapón e invertir el frasco repetidamente durante 5 minutos como máximo hasta que se disuelva por completo. También puede agitar suavemente.
6. Separar el adaptador del frasco de la jeringa para uso oral. Retirar el tapón del frasco e insertar el adaptador del frasco en el cuello del frasco. Presionar con fuerza hasta que el adaptador del frasco quede completamente insertado. El adaptador del frasco debe quedar completamente a ras con el cuello del frasco.
7. Anotar la fecha de preparación en la caja. La solución caduca 35 días después de la preparación.
8. Informar al receptor sobre la dosis y la fecha en que se preparó la solución.

## INSTRUCCIONES DE USO

Pida al profesional sanitario o al farmacéutico que le enseñe cómo usar Spexotras correctamente. Siga exactamente las instrucciones de administración de Spexotras indicadas por el profesional sanitario o el farmacéutico.

Si tiene alguna duda sobre cómo usar Spexotras, consulte al profesional sanitario o al farmacéutico.

### SECCIÓN A ADMINISTRACIÓN CON LA JERINGA PARA USO ORAL



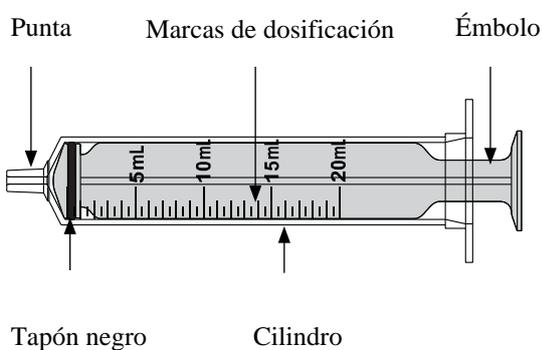
Para administrar Spexotras, necesitará:

- Adaptador del frasco (ya insertado en el cuello del frasco)
- Solución en el frasco
- Jeringa para uso oral

En caso de derrame o contacto de la solución de Spexotras con la piel o los ojos, siga la información que figura en la sección “LIMPIEZA DE DERRAMES”.

Lávese y séquese las manos antes de administrar Spexotras.

#### Partes de la jeringa reutilizable para uso oral

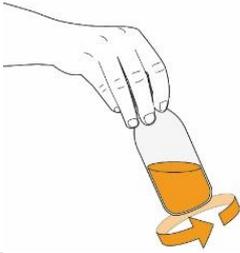
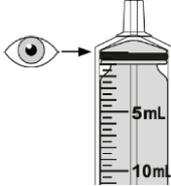
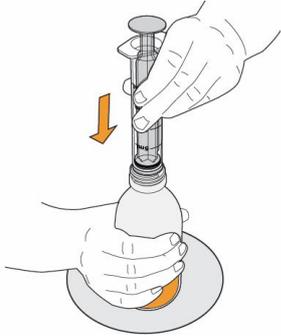


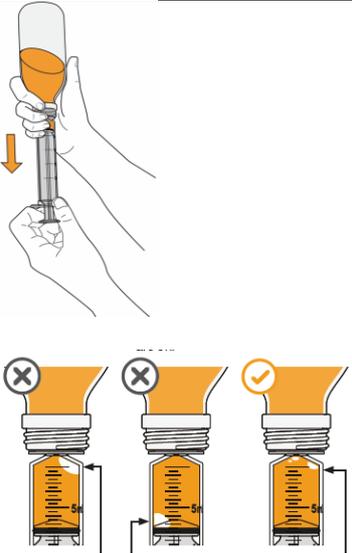
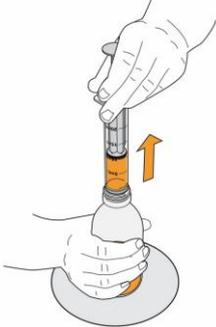
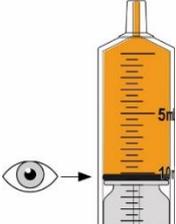
1

Compruebe la fecha de preparación de la solución en la caja.

**No** administre Spexotras si han transcurrido más de 35 días desde la preparación de la solución.

**Nota:** La fecha de caducidad impresa en el lado derecho de la etiqueta del frasco **NO** corresponde a la de la solución. Esta fecha de caducidad impresa aplica únicamente al polvo antes de que el farmacéutico lo reconstituya en una solución.

|   |  |
|---|--|
| <p>2</p> <p>Agite suavemente el frasco en círculos durante 30 segundos para mezclar la solución.</p> <p>Si aparece espuma, deje reposar el frasco hasta que desaparezca la espuma.</p>  |    |
| <p>3</p> <p>Quite el tapón a prueba de niños, presionándolo hacia abajo y girándolo en sentido contrario a las agujas del reloj.</p>  |  |
| <p>4</p> <p>Compruebe si el adaptador del frasco ya está insertado en el cuello del frasco.</p> <p>Si no está insertado, póngase en contacto con su farmacéutico.</p>   |    |
| <p>5</p> <p>Empuje el émbolo hacia abajo en la jeringa oral hasta el final para eliminar todo el aire del interior.</p>   |    |
| <p>6</p> <p>Coloque el frasco sobre una superficie plana y manténgalo en posición vertical.</p> <p>Introduzca la punta de la jeringa para uso oral en la abertura del adaptador del frasco.</p> <p>Asegúrese de que la jeringa para uso oral está bien conectada.</p> <p><b>IMPORTANTE:</b> Debido a la presión del aire, el émbolo puede moverse por sí mismo cuando mida su dosis durante el Paso 7. Sujete el émbolo para evitar que se mueva.</p> |  |

|   |   |
|---|---|
| <p>7</p> <p>Gire cuidadosamente el frasco boca abajo y tire del émbolo para medir su dosis. Con la punta hacia arriba, la <b>parte superior</b> del tapón negro debe alinearse con la dosis prescrita.</p> <p>Si aparecen grandes burbujas de aire en la jeringa, como se muestra en las imágenes, vuelva a introducir el medicamento en el frasco y extraiga de nuevo su dosis. Siga haciendo esto hasta que no haya burbujas grandes de aire. Se aceptan pequeñas burbujas de aire.</p> |  <p>Burbuja de aire grande      Pequeñas burbujas de aire</p> |
| <p>8</p> <p>Continúe sujetando el émbolo en su lugar, de la vuelta al frasco y colóquelo sobre una superficie plana. Saque la jeringa oral del frasco tirando suavemente hacia arriba.</p>  |    |
| <p>9</p> <p>Vuelva a comprobar que la <b>parte superior</b> del tapón negro se encuentra a la dosis prescrita. Si no es así, repita los Pasos 6 a 8.</p> <p>Si la administración se realiza mediante la jeringa para uso oral, continúe con el Paso 10.</p> <p>Si se administra a través de una sonda de alimentación, vaya a la “SECCIÓN B”.</p>   |    |
| <p>10</p> <p>Coloque el extremo de la jeringa para uso oral dentro de la boca con la punta tocando el interior de cualquiera de las mejillas.</p> <p>Presione lentamente el émbolo hasta el fondo para administrar la dosis completa.</p> <p><b>ADVERTENCIA:</b> Administrar Spexotras directamente en la garganta o empujar el émbolo demasiado rápido puede causar asfixia.</p>   |   |

|  |  |
|--|--|
| <p>11</p> <p>Compruebe que no queda Spexotras en la jeringa para uso oral.</p> <p>Si queda algo de solución en la jeringa para uso oral, adminístrela.</p> <p><b>Nota:</b> Si su dosis es mayor que la capacidad de la jeringa para uso oral, repita la administración hasta administrar el volumen total.</p> |  |
| <p>12</p> <p>Vuelva a colocar el tapón en el frasco y gírelo en el sentido de las agujas del reloj para cerrarlo.</p> <p>Asegúrese de que el tapón esté bien sujeto al frasco.</p> <p><b>No retire</b> el adaptador del frasco.</p>  |  |
| <p>13</p> <p>Limpiar la jeringa para uso oral siguiendo las instrucciones de la “SECCIÓN C”, a continuación conserve la solución y la jeringa para uso oral de acuerdo con las instrucciones de la sección “CONSERVACIÓN”.</p>   |  |

|   |  |
|---|--|
| <p><b>SECCIÓN B ADMINISTRACIÓN POR SONDA DE ALIMENTACIÓN</b></p>  |  |
| <p>Por favor, siga esta sección <b>solo</b> si va a administrar Spexotras a través de una sonda de alimentación.</p> <p>Para administrar a través de una sonda de alimentación, lea la siguiente información y pase al Paso 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La solución es adecuada para la administración a través de una sonda de alimentación.</li> <li>• Utilizar una sonda de alimentación nasogástrica (NG) o gástrica (G) con un tamaño <b>mínimo</b> de 4 calibre francés.</li> <li>• Utilice siempre la jeringa para uso oral de 20 ml incluida en este envase para administrar Spexotras.</li> <li>• Puede necesitar un adaptador ENFIT (no incluido en el envase) para conectar la jeringa para uso oral de 20 ml a la sonda de alimentación.</li> </ul> |  |
| <p>1</p> <p>Lave la sonda de alimentación de acuerdo con las instrucciones del fabricante inmediatamente antes de administrar Spexotras.</p>  |  |
| <p>2</p> <p>Siga los Pasos 1 a 9 de la “SECCIÓN A”, luego continúe con el Paso 3 de esta sección.</p>   |  |

3

Conecte la jeringa para uso oral de 20 ml que contiene Spexotras a la sonda de alimentación. Puede necesitar un adaptador ENFIT para conectar la jeringa para uso oral a la sonda de alimentación.

4

Aplique una presión constante para dispensar la solución a la sonda de alimentación.

5

Compruebe que no queda Spexotras en la jeringa para uso oral. Si queda algo de solución en la jeringa para uso oral, adminístrela.

6

Vuelva a lavar la sonda de alimentación de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

7

Vaya a la “SECCIÓN C” para la limpieza.

## **SECCIÓN C LIMPIEZA**

Para evitar el contacto de Spexotras con otros utensilios de cocina, limpie siempre la jeringa para uso oral separada de los otros utensilios de cocina.

Limpieza de la jeringa para uso oral:

1. Llene un vaso con agua tibia y jabón.
2. Coloque la jeringa para uso oral en el vaso con agua tibia jabonosa.
3. Introduzca agua en la jeringa para uso oral y vacíela de nuevo de 4 a 5 veces.
4. Separe el émbolo del cilindro.
5. Enjuague el vaso, el émbolo y el cilindro con agua tibia del grifo.
6. Deje el émbolo y el cilindro sobre una superficie seca para que se sequen al aire antes del siguiente uso.

## **LIMPIEZA DE DERRAMES**

Si Spexotras entra en contacto con su piel, lave bien la zona con agua y jabón. Si Spexotras entra en sus ojos, enjuáguelos con agua.

Siga estos pasos si se derrama algo de solución de solución de Spexotras:

1. Póngase guantes de plástico.
2. Absorba la solución por completo utilizando un material absorbente, como toallas de papel.
3. Coloque el material absorbente en una bolsa de plástico sellable.
4. Limpie con una toallita con alcohol todas las superficies expuestas a la solución.
5. Coloque los guantes y las toallitas en la misma bolsa de plástico y séllela.
6. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de la bolsa de plástico.
7. Lávese bien las manos con agua y jabón.

## **CONSERVACIÓN**

Mantenga la solución de Spexotras y la jeringa para uso oral fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar la solución en posición vertical, en la caja proporcionada con el tapón perfectamente cerrado.

Conservar por debajo de 25 °C. **No** congelar.

Conserve la jeringa para uso oral en la caja proporcionada junto con la solución de Spexotras.