

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Koselugo 10 mg σκληρά καψάκια

Koselugo 25 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Koselugo 10 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 10 mg σελουμετινίμπη (ως όξινη θεική).

Koselugo 25 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 25 mg σελουμετινίμπη (ως όξινη θεική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Koselugo 10 mg σκληρά καψάκια

Λευκό έως υπόλευκο, αδιαφανές, μεγέθους 4 (περίπου 14 mm x 5 mm) σκληρό καψάκιο, το οποίο έχει έναν κεντρικό σύνδεσμο και φέρει τυπωμένη την ένδειξη «SEL 10» με μαύρο μελάνι.

Koselugo 25 mg σκληρά καψάκια

Μπλε, αδιαφανές, μεγέθους 4 (περίπου 14 mm x 5 mm) σκληρό καψάκιο, το οποίο έχει έναν κεντρικό σύνδεσμο και φέρει τυπωμένη την ένδειξη «SEL 25» με μαύρο μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Koselugo ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία, των συμπτωματικών, μη χειρουργήσιμων πλεγματοειδών νευρινωμάτων (PN) σε παιδιατρικούς ασθενείς με νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1) ηλικίας 3 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με Koselugo πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενών με όγκους που σχετίζονται με NF1.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Koselugo είναι 25 mg/m² εμβαδού επιφάνειας σώματος (BSA), η οποία λαμβάνεται από του στόματος δύο φορές ημερησίως (περίπου κάθε 12 ώρες).

Η χορήγηση της δόσης εξατομικεύεται με βάση το BSA (mg/m²) και στρογγυλοποιείται στην πλησιέστερη εφικτή δόση των 5 mg ή 10 mg (έως τη μέγιστη εφάπαξ δόση των 50 mg). Μπορούν να

συνδυαστούν διαφορετικές περιεκτικότητες των καψακίων Koselugo, για να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Συνιστώμενη δόση με βάση το εμβαδόν επιφάνειας σώματος

Εμβαδόν επιφάνειας σώματος (BSA) ^a	Συνιστώμενη δόση
0,55 – 0,69 m ²	20 mg το πρωί και 10 mg στο βράδυ
0,70 – 0,89 m ²	20 mg δύο φορές ημερησίως
0,90 – 1,09 m ²	25 mg δύο φορές ημερησίως
1,10 – 1,29 m ²	30 mg δύο φορές ημερησίως
1,30 – 1,49 m ²	35 mg δύο φορές ημερησίως
1,50 – 1,69 m ²	40 mg δύο φορές ημερησίως
1,70 – 1,89 m ²	45 mg δύο φορές ημερησίως
≥ 1,90 m ²	50 mg δύο φορές ημερησίως

^a Η συνιστώμενη δόση για ασθενείς με BSA μικρότερο από 0,55 m² δεν έχει καθοριστεί.

Η θεραπεία με Koselugo πρέπει να συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος ή μέχρι την εξέλιξη των PN ή την ανάπτυξη μη αποδεκτής τοξικότητας. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών, συνεπώς, η συνεχιζόμενη θεραπεία στην ενηλικίωση πρέπει να βασίζεται στα οφέλη και τους κινδύνους για τον κάθε ασθενή, όπως εκτιμάται από τον ιατρό. Ωστόσο, η έναρξη της θεραπείας με Koselugo σε ενήλικες δεν είναι κατάλληλη.

Παραλειφθείσα δόση

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Koselugo, πρέπει να ληφθεί μόνο εάν μεσολαβούν περισσότερες από 6 ώρες από την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Έμετος

Εάν εμφανιστεί έμετος μετά τη χορήγηση του Koselugo, δεν πρέπει να ληφθεί επιπρόσθετη δόση. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Προσαρμογές της δόσης

Μπορεί να απαιτηθούν διακοπή και/ή μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της σελομετινίμης με βάση την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Οι συνιστώμενες μειώσεις της δόσης δίνονται στον Πίνακα 2 και ενδέχεται να απαιτείται η ημερήσια δόση να διαιρείται σε δύο χορηγήσεις διαφορετικής περιεκτικότητας ή η θεραπεία να χορηγείται ως εφάπαξ ημερήσια δόση.

Πίνακας 2. Συνιστώμενες μειώσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Εμβαδόν επιφάνειας σώματος (BSA)	Αρχική δόση Koselugo ^a (mg/δύο φορές ημερησίως)	Μείωση πρώτης δόσης (mg/δόση)		Μείωση δεύτερης δόσης (mg/δόση) ^b	
		Πρωί	Βράδυ	Πρωί	Βράδυ
0,55 – 0,69 m ²	20 mg το πρωί και 10 mg το βράδυ	10	10	10 mg άπαξ ημερησίως	
0,70 – 0,89 m ²	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m ²	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m ²	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m ²	40	30	30	25	20

Πίνακας 2. Συνιστώμενες μειώσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Εμβαδόν επιφάνειας σώματος (BSA)	Αρχική δόση Koselugo ^a (mg/δύο φορές ημερησίως)	Μείωση πρώτης δόσης (mg/δόση)		Μείωση δεύτερης δόσης (mg/δόση) ^β	
		Πρωί	Βράδυ	Πρωί	Βράδυ
1,70 – 1,89 m ²	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m ²	50	35	35	25	25

^a Με βάση το BSA, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

^β Να διακόπτετε μόνιμα τη θεραπεία σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να ανεχθούν το Koselugo μετά από δύο μειώσεις της δόσης.

Οι τροποποιήσεις της δόσης για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 33. Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Βαθμός CTCAE*	Συνιστώμενη τροποποίηση της δόσης
Βαθμός 1 ή 2 (ανεκτές – μπορούν να αντιμετωπιστούν με υποστηρικτική θεραπεία)	Συνέχιση της θεραπείας και παρακολούθηση, όπως ενδείκνυται κλινικά.
Βαθμός 2 (μη ανεκτές – δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με υποστηρικτική θεραπεία) ή Βαθμός 3	Διακοπή της θεραπείας έως τη μείωση της τοξικότητας σε βαθμό 0 ή 1 και μείωση δόσης κατά ένα επίπεδο κατά την επανέναρξη της θεραπείας (βλ. Πίνακα 2)
Βαθμός 4	Διακοπή της θεραπείας έως τη μείωση της τοξικότητας σε βαθμό 0 ή 1, μείωση δόσης κατά ένα επίπεδο κατά την επανέναρξη της θεραπείας (βλ. Πίνακα 2). Να εξετάζετε το ενδεχόμενο μόνιμης διακοπής.

* Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE)

Συμβουλές τροποποίησης της δόσης για μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF)

Σε περιπτώσεις ασυμπτωματικής μείωσης του LVEF ≥ 10 εκατοστιαίων μονάδων από την έναρξη και κάτω από το θεσμοθετημένο κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN), η θεραπεία με σελουμετινίμη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά έως την αποδρομή. Μόλις αποδράμει, η σελουμετινίμη πρέπει να μειωθεί κατά ένα επίπεδο δόσης κατά την επανέναρξη της θεραπείας (βλ. Πίνακα 2).

Σε ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν συμπτωματική μείωση LVEF ή βαθμού 3 ή 4 μείωση LVEF, η σελουμετινίμη πρέπει να διακόπτεται μόνιμα και πρέπει να πραγματοποιείται έγκαιρη παραπομπή σε καρδιολόγο (βλ. παράγραφο 4.4).

Συμβουλές τροποποίησης της δόσης για οφθαλμικές τοξικότητες

Η θεραπεία με σελουμετινίμη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED) ή κεντρική ορώδη αμφιβληστροειδοπάθεια (CSR) με μειωμένη οπτική οξύτητα έως την αποδρομή, να μειώνετε τη σελουμετινίμη κατά ένα επίπεδο δόσης κατά την επανέναρξη της θεραπείας (βλ. Πίνακα 2). Σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με RPED ή CSR χωρίς μειωμένη οπτική οξύτητα, η οφθαλμική εκτίμηση πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 3 εβδομάδες έως την αποδρομή. Σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας (RVO), η θεραπεία με σελουμετινίμη πρέπει να διακόπτεται μόνιμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Προσαρμογές δόσης για συγχρόνηση με αναστολείς CYP3A4 ή CYP2C19

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων CYP3A4 ή CYP2C19 και πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικών παραγόντων. Εάν ένας ισχυρός ή μέτριος

αναστολέας CYP3A4 ή CYP2C19 πρέπει να συγχωρηγηθεί, η συνιστώμενη μείωση της δόσης Koselugo έχει ως εξής:

- Εάν ένας ασθενής λαμβάνει επί του παρόντος 25 mg/m² δύο φορές ημερησίως, μειώστε τη δόση στα 20 mg/m² δύο φορές ημερησίως.
- Εάν ένας ασθενής λαμβάνει επί του παρόντος 20 mg/m² δύο φορές ημερησίως, μειώστε τη δόση στα 15 mg/m² δύο φορές ημερησίως (βλ. Πίνακα 4 και παράγραφο 4.5).

Πίνακας 44. Συνιστώμενη δόση για την επίτευξη επιπέδου δόσης 20 mg/m² ή 15 mg/m² δύο φορές ημερησίως

Εμβαδόν επιφάνειας σώματος	20 mg/m ² δύο φορές ημερησίως (mg/δόση)		15 mg/m ² δύο φορές ημερησίως (mg/δόση)	
	Πρωί	Βράδυ	Πρωί	Βράδυ
0,55 – 0,69 m ²	10	10	10 mg άπαξ ημερησίως	
0,70 – 0,89 m ²	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	20	20	20	10
1,10 – 1,29 m ²	25	25	25	10
1,30 – 1,49 m ²	30	25	25	20
1,50 – 1,69 m ²	35	30	25	25
1,70 – 1,89 m ²	35	35	30	25
≥ 1,90 m ²	40	40	30	30

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση τις κλινικές δοκιμές, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε εκείνους με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση τις κλινικές δοκιμές, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η αρχική δόση πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία στα 20 mg/m² BSA, δύο φορές ημερησίως (βλ. Πίνακα 4). Το Koselugo αντενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Εθνικότητα

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση σε ενήλικες Ασιάτες, αν και υπάρχει σημαντική αλληλεπικάλυψη με άτομα δυτικής προέλευσης, όταν γίνεται διόρθωση για το σωματικό βάρος. Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή στην αρχική δόση για παιδιατρικούς Ασιάτες ασθενείς, ωστόσο αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Koselugo σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Koselugo προορίζεται για χρήση από του στόματος. Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Τα καψάκια δεν πρέπει να μασώνται, να διαλύονται ή να ανοίγονται, καθώς αυτό θα μπορούσε να επιδράσει στην απελευθέρωση του φαρμάκου και να επηρεάσει την απορρόφηση της σελουμετινίμης.

Το Koselugo δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση ή δεν επιθυμούν να καταπιούν το καψάκιο ολόκληρο. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για την ικανότητά τους να καταπιούν ένα καψάκιο πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία. Οι συνήθεις τεχνικές κατάποσης φαρμάκων αναμένεται να είναι επαρκείς για την κατάποση των καψακίων σελουμετινίμης. Για ασθενείς που έχουν δυσκολία στην κατάποση του καψακίου, η παραπομπή σε κατάλληλο επαγγελματία υγείας, όπως λογοθεραπευτής, θα μπορούσε να εξεταστεί για να προσδιορισθούν κατάλληλες μέθοδοι που μπορούν να προσαρμοστούν στον συγκεκριμένο ασθενή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF)

Έχουν αναφερθεί ασυμπτωματικές μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης στο 26% των παιδιατρικών ασθενών στη βασική κλινική δοκιμή. Ο διάμεσος χρόνος έως την αρχική εμφάνιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 232 ημέρες. Ένας μικρός αριθμός σοβαρών αναφορών μείωσης του LVEF που σχετίζονται με τη σελουμετινίμη έχει αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς, οι οποίοι συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα εκτεταμένης πρόσβασης (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεν έχουν μελετηθεί παιδιατρικοί ασθενείς με ιστορικό διαταραγμένης λειτουργίας της αριστερής κοιλίας ή LVEF κατά την έναρξη κάτω από το θεσμοθετημένο κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN). Το LVEF πρέπει να αξιολογείται με ηχοκαρδιογράφημα πριν από την έναρξη της θεραπείας για τον καθορισμό των τιμών έναρξης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με σελουμετινίμη, οι ασθενείς πρέπει να έχουν κλάσμα εξώθησης πάνω από το θεσμοθετημένο κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN).

Το LVEF πρέπει να αξιολογείται σε διαστήματα περίπου 3-μηνών ή συχνότερα, όπως ενδείκνυται κλινικά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η μείωση στο LVEF μπορεί να αντιμετωπιστεί εφαρμόζοντας διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Οφθαλμική τοξικότητα

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να αναφέρουν τυχόν νέες οπτικές διαταραχές. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις θамπής όρασης σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν σελουμετινίμη. Έχουν παρατηρηθεί μεμονωμένες περιπτώσεις RPED, CSR και RVO σε ενήλικες ασθενείς με πολλαπλούς τύπους όγκων που έλαβαν θεραπεία με μονοθεραπεία σελουμετινίμης και σε συνδυασμό με άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες και σε έναν μόνο παιδιατρικό ασθενή με αστροκύτωμα από τριχοειδή κύτταρα υπό μονοθεραπεία με σελουμετινίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

Σύμφωνα με την κλινική πρακτική, συνιστάται μια οφθαλμολογική εκτίμηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και οποιαδήποτε στιγμή κάποιος ασθενής αναφέρει νέες οπτικές διαταραχές. Σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με RPED ή CSR χωρίς μειωμένη οπτική οξύτητα, η οφθαλμική εκτίμηση πρέπει να διεξάγεται κάθε 3 εβδομάδες έως την αποδρομή. Εάν διαγνωστεί RPED ή CSR και επηρεαστεί η οπτική οξύτητα, η θεραπεία με σελουμετινίμη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να μειώνεται η δόση κατά την επανέναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν διαγνωστεί RVO, η θεραπεία με σελουμετινίμη πρέπει να διακοπεί μόνιμα (βλ. παράγραφο 4.2).

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ηπατικά ευρήματα

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ηπατικά ευρήματα, ειδικά αυξήσεις της AST και της ALT, μπορεί να προκύψουν με τη σελουμετινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων ήπατος πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της σελουμετινίμης και τουλάχιστον μηνιαίως κατά τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και, ακολούθως, όπως ενδείκνυται κλινικά. Τα μη

φυσιολογικά εργαστηριακά ηπατικά ευρήματα πρέπει να αντιμετωπίζονται με διακοπή της δόσης, μείωση ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας (βλ. Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Εξάνθημα δέρματος (συμπεριλαμβανομένου κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος και ομοιάζοντος με ακμή εξανθήματος), παρωνυχία και αλλαγή τριχών αναφέρθηκαν πολύ συχνά στη βασική κλινική μελέτη (βλ. παράγραφο 4.8). Ξηροδερμία, αλλαγή χρώματος τριχών, παρωνυχία και εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες παρατηρήθηκαν συχνότερα σε μικρότερα παιδιά (ηλικίας 3-11 ετών) και εξάνθημα ομοιάζον με ακμή παρατηρήθηκαν συχνότερα σε παιδιά μετά την εφηβεία (ηλικία 12-16 ετών).

Συμπλήρωμα βιταμίνης E

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να μη λαμβάνουν συμπληρωματική βιταμίνη E. Τα καψάκια Koselugo 10 mg περιέχουν 32 mg βιταμίνης E ως το έκδοχο, ηλεκτρική D-α-τοκοφερυλο πολυαιθυλενογλυκόλη 1000 (TPGS). Τα καψάκια Koselugo 25 mg περιέχουν 36 mg βιταμίνης E ως TPGS. Οι υψηλές δόσεις βιταμίνης E μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (π.χ. βαρφαρίνη ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ). Οι εκτιμήσεις των αντιπηκτικών, συμπεριλαμβανομένων του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου ή του χρόνου προθρομβίνης, πρέπει να διεξάγονται πιο συχνά για να διαπιστώνεται τότε απαιτείται προσαρμογή της δόσης των αντιπηκτικών ή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.5).

Κίνδυνος πνιγμονής

Η σελουμετινίμη διατίθεται ως καψάκιο, το οποίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Μερικοί ασθενείς, ιδίως παιδιά ηλικίας < 6 ετών, ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο πνιγμονής με ένα σκεύασμα καψακίου για αναπτυξιακούς, ανατομικούς ή ψυχολογικούς λόγους. Ως εκ τούτου, η σελουμετινίμη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι σε θέση ή δεν επιθυμούν να καταπιούν το καψάκιο ολόκληρο (βλ. παράγραφο 4.2).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το Koselugo δεν ενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε υγιείς ενήλικες (ηλικίας ≥ 18 ετών).

Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της σελουμετινίμης στο πλάσμα

Η συγχορήγηση με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (ιτρακοναζόλη 200 mg δύο φορές ημερησίως επί 4 ημέρες) αύξησε τη C_{max} της σελουμετινίμης κατά 19% (90% CI 4, 35) και την AUC κατά 49% (90% CI 40, 59) σε υγιείς ενήλικες.

Η συγχορήγηση με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2C19/μέτριο αναστολέα του CYP3A4 (φλουκοναζόλη 200 mg άπαξ ημερησίως επί 4 ημέρες) αύξησε τη C_{max} της σελουμετινίμης κατά 26% (90% CI 10, 43) και την AUC κατά 53% (90% CI 44, 63) σε υγιείς ενήλικες, αντίστοιχα.

Η ταυτόχρονη χρήση ερυθρομυκίνης (μέτριος αναστολέας του CYP3A4) ή φλουοξετίνης (ισχυρός αναστολέας των CYP2C19/CYP2D6) προβλέπεται ότι αυξάνει την AUC της σελουμετινίμης κατά ~30-40% και τη C_{max} κατά ~20%.

Η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κλαριθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ, από του στόματος κετοκοναζόλη) ή του CYP2C19 (π.χ. τικλοπιδίνη) πρέπει να αποφεύγεται.

Η συγχορήγηση με μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη και φλουκοναζόλη) και του CYP2C19 (π.χ. ομεπραζόλη) πρέπει να αποφεύγεται.

Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητα συμβάντα και η δόση της σελουμετινίμης πρέπει να μειώνεται (βλ. παράγραφο 4.2 και Πίνακας 4).

Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της σελουμετινίμης στο πλάσμα

Η συγχορήγηση με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 (ριφαμπικίνη 600 mg ημερησίως επί 8 ημέρες) μείωσε τη C_{max} της σελουμετινίμης κατά -26% (90% CI -17, -34) και την AUC κατά -51% (90% CI -47, -54).

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. φαινοϋίνη, ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, St. John's Wort) ή μέτριων επαγωγέων του CYP3A4 με το Koselugo πρέπει να αποφεύγεται.

Δραστικές ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθούν από τη σελουμετινίμη

In vitro, η σελουμετινίμη είναι αναστολέας του μεταφορέα οργανικών ανιόντων OAT3. Η πιθανότητα για κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των συγχωρηγούμενων υποστρωμάτων του OAT3 (π.χ. μεθοτρεξάτη και φουροσεμίδα) δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 5.2).

Το TPGS είναι ένας αναστολέας της P-gr *in vitro* και δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο να προκαλεί κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα της P-gr (π.χ., διγοξίνη ή φεξοφεναδίνη).

Η επίδραση της σελουμετινίμης στην έκθεση των από του στόματος αντισυλληπτικών δεν έχει αξιολογηθεί. Επομένως, πρέπει να συνιστάται η χρήση μιας πρόσθετης μεθόδου φραγμού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.6).

Επίδραση των παραγόντων μείωσης γαστρικού οξέος στη σελουμετινίμη

Τα καψάκια σελουμετινίμης δεν επιδεικνύουν διαλυτοποίηση εξαρτώμενη από το pH. Το Koselugo μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με παράγοντες τροποποίησης του γαστρικού pH (δηλαδή, ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) χωρίς περιορισμούς, εκτός από την ομεπραζόλη που είναι αναστολέας του CYP2C19.

Βιταμίνη E

Τα καψάκια Koselugo περιέχουν βιταμίνη E ως το έκδοχο TPGS. Επομένως, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη συμπληρωματικής βιταμίνης E και οι εκτιμήσεις των αντιπηκτικών πρέπει να πραγματοποιούνται συχνότερα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενώ λαμβάνουν Koselugo. Συνιστάται να πραγματοποιείται τεστ εγκυμοσύνης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες ασθενείς (με αναπαραγωγική ικανότητα) πρέπει να συμβουλευονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με Koselugo. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η σελουμετινίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, επομένως στις γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να συστήνεται η προσθήκη μιας μεθόδου φραγμού (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση σελουμετινίμης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων εμβρυϊκού θανάτου, δομικών ανωμαλιών και μειωμένων εμβρυϊκών βαρών (βλ. παράγραφο 5.3). Το Koselugo δεν πρέπει να

χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία χωρίς τη χρήση αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν μια γυναίκα ασθενής ή μια γυναίκα σύντροφος ενός άνδρα ασθενούς που λαμβάνει Koselugo μείνει έγκυος, πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σελουμετινίμη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η σελουμετινίμη και ο ενεργός μεταβολίτης της απεκκρίνονται στο γάλα θηλαζόντων ποντικών (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί, επομένως, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Koselugo.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την επίδραση του Koselugo στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Η σελουμετινίμη δεν επηρέασε τη γονιμότητα και την απόδοση ζευγαρώματος σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς, αν και παρατηρήθηκε μείωση της εμβρυϊκής επιβίωσης στους θηλυκούς ποντικούς (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Koselugo μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί κόπωση, εξασθένηση και οπτικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σελουμετινίμη και οι ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα, πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας της μονοθεραπείας με σελουμετινίμη σε παιδιατρικούς ασθενείς με NF1, οι οποίοι έχουν μη χειρουργήσιμα PN, έχει προσδιοριστεί μετά από εκτίμηση της ασφάλειας συνδυασμένου πληθυσμού 74 παιδιατρικών ασθενών (20-30 mg/m² δύο φορές ημερησίως). Αυτή η παιδιατρική «ομάδα» ασθενών περιλάμβανε 50 ασθενείς στο Στρώμα 1 της Φάσης II της μελέτης SPRINT, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με σελουμετινίμη 25 mg/m² δύο φορές ημερησίως (βασικό σύνολο δεδομένων), και 24 ασθενείς στη Φάση I της μελέτης SPRINT, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με σελουμετινίμη 20 έως 30 mg/m² δύο φορές ημερησίως (μελέτη εύρεσης δόσης). Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας μεταξύ της Φάσης I της μελέτης SPRINT και του Στρώματος 1 της Φάσης II της μελέτης SPRINT. Αυτό το προφίλ ασφάλειας τεκμηριώθηκε επίσης από μια ομάδα δεδομένων ασφαλείας από 7 μελέτες χορηγούμενες από την AstraZeneca σε ενήλικες ασθενείς με πολλαπλούς τύπους όγκων (N = 347), οι οποίοι έλαβαν 75 έως 100 mg δύο φορές ημερησίως.

Στην παιδιατρική ομάδα, η διάμεση συνολική διάρκεια της θεραπείας με σελουμετινίμη παιδιατρικών ασθενών με NF1, οι οποίοι είχαν PN, ήταν 55 μήνες (εύρος: < 1 έως 97 μήνες), το 61% των ασθενών εκτέθηκαν σε θεραπεία με σελουμετινίμη για > 48 μήνες και 16% για > 72 μήνες. Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 2 έως 11 ετών (N = 45) είχαν υψηλότερη επίπτωση των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας 12 έως 18 ετών (N = 29): υπολευκωματιναιμία, ξηροδερμία, πυρεξία, αλλαγή χρώματος τριχών, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες και παρωνυχία.

Στην παιδιατρική ομάδα (N = 74, περιλαμβάνονται 50 ασθενείς από το βασικό σύνολο δεδομένων του Στρώματος 1 της Φάσης II της μελέτης SPRINT και 24 ασθενείς από το υποστηρικτικό σύνολο δεδομένων της Φάσης I της μελέτης SPRINT), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού (επίπτωση ≥ 45%) ήταν έμετος (86%), διάρροια (81%), κρεατινοφωσφοκίνηση αίματος αυξημένη (77%), ναυτία (77%), ξηροδερμία (65%), πυρεξία (61%), δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή (61%), συμβάντα εξασθένησης (59%), παρωνυχία (57%), στοματίτιδα (55%), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (54%), εξανθήματα μη-ομοιάζοντα με ακμή (53%), υπολευκωματιναιμία (51%) και ασπαρτική

αμινοτρανσφεράση αυξημένη (51%). Παύσεις της δόσης και μειώσεις λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων αναφέρθηκαν στο 82% και το 39% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που οδήγησαν σε τροποποίηση της δόσης (διακοπή της δόσης ή μείωση της δόσης) της σελουμετινίμπης ήταν έμετος (32%), παρωνυχία (23%), ναυτία (19%), διάρροια (15%) και πυρεξία (11%). Μόνιμη διακοπή λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων αναφέρθηκε στο 12% των ασθενών. Αναφέρθηκαν οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: διάρροια (3%), αναιμία (3%), πυρεξία (3%), κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη (3%), κρεατινίνη αίματος αυξημένη (1%), οίδημα περιφερικό (1%) και έμετος (1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 5 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ταυτοποιήθηκαν στον παιδιατρικό πληθυσμό με NF1, οι οποίοι έχουν μη χειρουργήσιμα PN και σε ενήλικες ασθενείς (βλ. υποσημείωση στον Πίνακα 5). Η συχνότητα καθορίζεται από την παιδιατρική ομάδα (N = 74), στην οποία περιλαμβάνονται 50 ασθενείς από το βασικό σύνολο δεδομένων του Στρώματος 1 της Φάσης II της μελέτης SPRINT και 24 ασθενείς από το υποστηρικτικό σύνολο δεδομένων της Φάσης I της μελέτης SPRINT. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) στο MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι προτιμώμενοι όροι ταξινομούνται κατά φθίνουσα συχνότητα και, ακολούθως, κατά φθίνουσα σοβαρότητα. Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών.

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν στην παιδιατρική ομάδα (βασική στο Στρώμα 1 της Φάσης II της μελέτης SPRINT [N = 50] και υποστηρικτική στη Φάση I της μελέτης SPRINT [N = 24]) και σε άλλες αναγνωρισμένες κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς (N = 347)^{††}

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA	Όρος MedDRA	Συνολική Συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί κατά CTCAE) NF1 παιδιατρική ομάδα [†] (N = 74)	Συχνότητα Βαθμού 3 κατά CTCAE και Άνω [†] NF1 παιδιατρική ομάδα [†] (N = 74)
Οφθαλμικές διαταραχές	Όραση θαμπή [^]	Πολύ συχνές (15%)	-
	Αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED)/ Κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια (CSR)* ^{††}	Όχι συχνές (0,6%)	-
	Απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας (RVO)* ^{††}	Όχι συχνές (0,3%)	-
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια*	Συχνές (8%)	-
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος [^]	Πολύ συχνές (86%)	Συχνές (9%)
	Διάρροια [^]	Πολύ συχνές (81%)	Πολύ συχνές (15%)

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν στην παιδιατρική ομάδα (βασική στο Στρώμα 1 της Φάσης II της μελέτης SPRINT [N = 50] και υποστηρικτική στη Φάση I της μελέτης SPRINT [N = 24]) και σε άλλες αναγνωρισμένες κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς (N = 347)^{††}

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA	Όρος MedDRA	Συνολική Συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί κατά CTCAE) NF1 παιδιατρική ομάδα [‡] (N = 74)	Συχνότητα Βαθμού 3 κατά CTCAE και Άνω [†] NF1 παιδιατρική ομάδα [‡] (N = 74)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ναυτία [^]	Πολύ συχνές (77%)	Συχνές (3%)
	Στοματίτιδα [^]	Πολύ συχνές (55%)	Συχνές (1%)
	Ξηροστομία	Συχνές (5%)	-
	Ξηροδερμία	Πολύ συχνές (65%)	Συχνές (1%)
	Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή [^] *	Πολύ συχνές (61%)	Συχνές (4%)
	Παρωνυχία [^]	Πολύ συχνές (57%)	Πολύ συχνές (14%)
	Εξανθήματα μη-ομοιάζοντα με ακμή [^] *	Πολύ συχνές (53%)	Συχνές (3%)
Γενικές διαταραχές	Αλλαγή τριχών [^] *	Πολύ συχνές (39%)	-
	Πυρεξία	Πολύ συχνές (61%)	Συχνές (8%)
	Συμβάντα εξασθένησης*	Πολύ συχνές (59%)	-
	Περιφερικό οίδημα*	Πολύ συχνές (31%)	-
Παρακλινικές εξετάσεις	Οίδημα προσώπου*	Συχνές (8%)	-
	CPK αίματος αυξημένη [^]	Πολύ συχνές (77%)	Συχνές (9%)
	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη*	Πολύ συχνές (54%)	Συχνές (3%)
	Υπολευκωματιναιμία	Πολύ συχνές (51%)	-
	AST αυξημένη	Πολύ συχνές (51%)	Συχνές (1%)
	ALT αυξημένη	Πολύ συχνές (39%)	Συχνές (3%)
	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Πολύ συχνές (32%)	Συχνές (1%)
	Κλάσμα εξώθησης μειωμένο [^]	Πολύ συχνές (28%)	Συχνές (1%)
	Αυξημένη αρτηριακή πίεση *	Πολύ συχνές (18%)	-

Σύμφωνα με την έκδοση 4.03 των Συνήθων Κριτηρίων Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο.

CPK = κρεατινοφωσφοκινάση, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT = αμινοτρανσφεράση της αλανίνης.

[^] Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

[†] Όλες οι αντιδράσεις ήταν βαθμού 3 κατά CTCAE, εκτός από ένα συμβάν βαθμού 4 κατά CTCAE CPK αίματος αυξημένης και βαθμού 4 κατά CTCAE κρεατινίνης αίματος αυξημένης. Δεν υπήρξαν θάνατοι.

†† Ανεπιθύμητες ενέργειες που ταυτοποιήθηκαν από την εμπειρία άλλης κλινικής δοκιμής σε ενήλικες ασθενείς (N = 347), με πολλαπλούς τύπους όγκων, που έλαβαν θεραπεία με σελουμετινίμη (75 mg δύο φορές ημερησίως). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό με NF1 που έχουν μη χειρουργήσιμα PN.

‡ Παιδιατρική ομάδα (N = 74) στρογγυλοποιημένο ποσοστό στο πλησιέστερο δεκαδικό.

* Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου με βάση την ομαδοποίηση μεμονωμένων προτιμώμενων όρων (PT):

Συμπτώματα εξασθένισης: εξασθένιση, κόπωση

CSR/RPED: Αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου της ωχράς κηλίδας του αμφιβληστροειδούς, χοριορετινοπάθεια

Δύσπνοια: δύσπνοια μετά κόπωσης, δύσπνοια, δύσπνοια σε κατάσταση ηρεμίας

Οίδημα προσώπου: οίδημα προσώπου, περικογχικό οίδημα

Αιμοσφαιρίνη μειωμένη: αναιμία, αιμοσφαιρίνη μειωμένη

Αλλαγή τριχών: αλωπεκία, αλλαγή χρώματος τριχών

Αυξημένη αρτηριακή πίεση: αρτηριακή πίεση αυξημένη, υπέρταση

Περιφερικό οίδημα: οίδημα περιφερικό, οίδημα, εντοπισμένο οίδημα, περιφερική διόγκωση

Εξάνθημα (μη-ομοιάζοντα με ακμή): εξάνθημα κνησμών, εξάνθημα κηλιδωμένα, εξάνθημα κηλιδωμένα, εξάνθημα κηλιδωμένα

RVO: αγγειακή διαταραχή του αμφιβληστροειδούς, απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας, θρόμβωση

αμφιβληστροειδικής φλέβας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF)

Στη μελέτη SPRINT, στο Στρώμα 1 της Φάσης II, αναφέρθηκε μείωση του LVEF (προτιμώμενος όρος: κλάσμα εξώθησης μειωμένο) σε 13 (26%) ασθενείς, όλες οι περιπτώσεις ήταν βαθμού 2, ασυμπτωματικές και δεν οδήγησαν σε μόνιμη διακοπή της δόσης· μία περίπτωση (2%) οδήγησε σε παύσεις δόσης και μετά μείωση. Από τους 13 ασθενείς, 11 ασθενείς ανέκαμψαν και για 2 ασθενείς δεν αναφέρθηκε η έκβαση. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της μείωσης του LVEF ήταν 232 ημέρες (διάμεση διάρκεια 252 ημέρες). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μείωσης του LVEF αναφέρθηκαν ως μειώσεις από την έναρξη ($\geq 10\%$ μείωση), αλλά θεωρήθηκε ότι παραμένουν στο φυσιολογικό εύρος. Οι ασθενείς με LVEF χαμηλότερο από το θεσμοθετημένο κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) κατά την έναρξη δεν συμπεριλήφθηκαν στη βασική μελέτη. Επιπλέον, ένας μικρός αριθμός από σοβαρές περιπτώσεις μείωσης του LVEF που σχετίζονται με τη σελουμετινίμη αναφέρθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετείχαν στο πρόγραμμα εκτεταμένης πρόσβασης. Για κλινική αντιμετώπιση της μείωσης του LVEF (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Οφθαλμική τοξικότητα

Στη μελέτη SPRINT, στο Στρώμα 1 της Φάσης II, αναφέρθηκαν βαθμού 1 και 2 ανεπιθύμητες ενέργειες θαμπής όρασης σε 7 (14%) ασθενείς. Δύο ασθενείς χρειάστηκαν διακοπή της δόσης. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν χωρίς μείωση της δόσης. Για κλινική αντιμετώπιση νέων οπτικών διαταραχών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επιπλέον, αναφέρθηκε ένα μόνο περιστατικό RPED σε παιδιατρικό ασθενή που έλαβε μονοθεραπεία σελουμετινίμης (25 mg/m^2 δύο φορές ημερησίως) για αστροκύτωμα από τριχοειδή κύτταρα που περιλάμβανε την οπτική οδό σε παιδιατρική μελέτη εξωτερικής χορηγίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παρωνυχία

Στη μελέτη SPRINT, στο Στρώμα 1 της Φάσης II, αναφέρθηκε παρωνυχία σε 28 (56%) ασθενείς, ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της ανεπιθύμητης αντίδρασης παρωνυχίας μέγιστου βαθμού ήταν 423 ημέρες και η διάμεση διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 51 ημέρες. Η πλειονότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν βαθμού 1 ή 2 και αντιμετωπίστηκαν με υποστηρικτική ή συμπτωματική θεραπεία και/ή τροποποίηση της δόσης. Συμπτώματα βαθμού ≥ 3 ανέκυψαν σε 4 (8%) ασθενείς. Σε δέκα ασθενείς (3 με ανεπιθύμητη ενέργεια μέγιστου βαθμού 3 και 7 με ανεπιθύμητη ενέργεια μέγιστου βαθμού 2) έλαβε χώρα διακοπή της δόσης σελουμετινίμης για ανεπιθύμητες ενέργειες παρωνυχίας, από τους οποίους σε 5 έλαβε χώρα διακοπή της δόσης ακολουθούμενη από μείωση της δόσης (2 ασθενείς χρειάστηκαν δεύτερη μείωση της δόσης). Σε έναν ασθενή (2%) το συμβάν οδήγησε σε μόνιμη διακοπή.

Αύξηση της φωσφοκινάσης κρεατίνης αίματος (CPK)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αύξησης CPK αίματος ανέκυψαν σε 39 (78%) ασθενείς στη μελέτη SPRINT, στο Στρώμα 1 της Φάσης II. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της αύξησης CPK μέγιστου βαθμού ήταν 112 ημέρες και η διάμεση διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 153 ημέρες. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν βαθμού 1 ή 2 και υποχώρησαν χωρίς αλλαγή στη δόση της σελουμετινίμης. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 ανέκυψαν σε 3 (6%) ασθενείς. Μια ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 4 οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας, ακολουθούμενη από μείωση της δόσης.

Γαστρεντερικές τοξικότητες

Στη μελέτη SPRINT, στο Στρώμα 1 της Φάσης II, έμετος (43 ασθενείς, 86%, διάμεση διάρκεια 3 ημέρες), διάρροια (37 ασθενείς, 74%, διάμεση διάρκεια 6 ημέρες), ναυτία (36 ασθενείς, 72%, διάμεση διάρκεια 15 ημέρες) και στοματίτιδα (26 ασθενείς, 52%, διάμεση διάρκεια 27 ημέρες) ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες γαστρεντερικές αντιδράσεις. Η πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων ήταν βαθμού 1 ή 2 και δεν απαιτήσαν παύσεις της δόσης ή μειώσεις της δόσης.

Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 για διάρροια (8 ασθενείς, 16%), ναυτία (2 ασθενείς, 4%) και έμετος (4 ασθενείς, 8%). Για έναν ασθενή, η διάρροια οδήγησε σε μείωση της δόσης και επακόλουθη μόνιμη διακοπή. Δεν απαιτήθηκε μείωση ή μόνιμη διακοπή της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες ναυτίας, εμέτου ή στοματίτιδας.

Δερματικές τοξικότητες

Στη μελέτη SPRINT, στο Στρώμα 1 της Φάσης II, παρατηρήθηκε δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή σε 28 (56%) ασθενείς (διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση 43 ημέρες, διάμεση διάρκεια 202 ημερών για το συμβάν μέγιστου βαθμού κατά CTCAE). Η πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων ήταν βαθμού 1 ή 2, παρατηρήθηκαν σε ασθενείς μετά την εφηβεία (> 12 ετών) και δεν απαιτήσαν παύσεις της δόσης ή μειώσεις. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 αναφέρθηκαν σε 3 (6%) ασθενείς.

Άλλα (μη ομοιάζοντα με ακμή) εξανθήματα παρατηρήθηκαν σε 27 (54%) ασθενείς στη βασική μελέτη και ήταν κυρίως βαθμού 1 ή 2.

Αλλαγή τριχών

Στη μελέτη SPRINT, στο Στρώμα 1 της Φάσης II, οι 16 (32%) από τους ασθενείς εμφάνισαν αλλαγή τριχών (αναφέρθηκαν ως ανοιχτή απόχρωση τριχών [προτιμώμενος όρος: αλλαγή χρώματος τριχών] σε 12 ασθενείς (24%) και αραίωση τριχών [προτιμώμενος όρος: αλωπεκία] σε 12 ασθενείς (24%))· σε 8 ασθενείς (16%) αναφέρθηκαν αμφοτέρως αλωπεκία και αλλαγή χρώματος τριχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Όλες οι περιπτώσεις ήταν βαθμού 1 και δεν απαιτήσαν διακοπή της δόσης ή μείωση της δόσης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να λαμβάνουν υποστηρικτική θεραπεία με κατάλληλη παρακολούθηση, όπως απαιτείται. Η διύλιση δεν είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EE04

Μηχανισμός δράσης

Η σελουμετινίμπη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των ενεργοποιημένων από μιτογόνο πρωτεϊνικών κινασών 1 και 2 (MEK 1/2). Η σελουμετινίμπη αναστέλλει τη δραστηριότητα των MEK και της οδού RAF-MEK-ERK. Επομένως, η αναστολή των MEK μπορεί να αναστείλει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, στα οποία ενεργοποιείται η οδός RAF-MEK-ERK.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του Koselugo εκτιμήθηκε σε μια ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική, μελέτη μονού σκέλους (SPRINT) Φάσης II, Στρώματος 1 με 50 παιδιατρικούς ασθενείς με NF1 με μη χειρουργήσιμα PN που προκαλούσε σημαντική νοσηρότητα. Το μη χειρουργήσιμα PN ορίστηκαν ως PN που δεν μπορούσαν να αφαιρεθούν πλήρως χειρουργικά χωρίς κίνδυνο σημαντικής νοσηρότητας λόγω του εγκλεισμού ή της εγγύτητας με ζωτικές δομές, της διεισδυτικότητας ή της υψηλής αγγείωσης των PN. Οι ασθενείς αποκλείστηκαν για τις ακόλουθες οφθαλμικές τοξικότητες: οποιοδήποτε τρέχον ή παρελθόν ιστορικό CSR, τρέχον ή παρελθόν ιστορικό RVO, γνωστή ενδοφθάλμια πίεση > 21 mmHg (ή ανώτερο όριο φυσιολογικής προσαρμοσμένης βάση ηλικίας) ή μη ελεγχόμενο γλαύκωμα. Οι ασθενείς έλαβαν 25 mg/m² (BSA) δύο φορές ημερησίως επί 28 ημέρες (1 κύκλος θεραπείας), σε ένα συνεχές πρόγραμμα χορήγησης δόσης. Η θεραπεία διακόπτονταν, εάν ένας ασθενής δεν είχε πλέον κλινικό όφελος, εμφάνιζε μη αποδεκτή τοξικότητα ή εξέλιξη των PN ή κατά την κρίση του ερευνητή.

Τα PN-στόχος, τα PN που προκαλούσαν σημαντικά κλινικά συμπτώματα ή επιπλοκές (νοσηρότητες σχετιζόμενες με PN) αξιολογήθηκαν ως προς το ποσοστό ανταπόκρισης, χρησιμοποιώντας κεντρική αναγνώριση της ανάλυσης της ογκομετρικής εικόνας της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) σύμφωνα με τα κριτήρια Εκτίμησης Ανταπόκρισης στην Νευροϊνωμάτωση και Σβανωμάτωση (REiNS). Η ανταπόκριση όγκου εκτιμήθηκε κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας μετά από κάθε 4 κύκλους επί 2 χρόνια και, στη συνέχεια, κάθε 6 κύκλους.

Οι ασθενείς είχαν ογκομετρικές MRI εκτιμήσεις των PN και αξιολογήσεις των κλινικών εκβάσεων, οι οποίες περιλάμβαναν λειτουργικές αξιολογήσεις και εκβάσεις που αναφέρθηκαν από ασθενείς.

Κατά την εγγραφή, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 10,2 έτη (εύρος: 3,5 έως 17,4 έτη), το 60% ήταν άρρενες και το 84% ήταν Καυκάσιοι.

Ο διάμεσος όγκος PN-στόχος κατά την έναρξη ήταν 487,5 ml (εύρος: 5,6-3.820 ml). Οι σχετιζόμενες με PN νοσηρότητες που υπήρχαν σε $\geq 20\%$ των ασθενών περιλάμβαναν παραμόρφωση, κινητική δυσλειτουργία, άλγος, δυσλειτουργία των αεραγωγών, οπτική έκπτωση και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης/του εντέρου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), που ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών με πλήρη ανταπόκριση (ορίζεται ως εξαφάνιση του PN-στόχου) ή επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση (ορίζεται ως $\geq 20\%$ μείωση στον όγκο PN, επιβεβαιωμένη σε μεταγενέστερη αξιολόγηση όγκου εντός 3-6 μηνών), με βάση κεντρική εξέταση του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI). Επίσης, αξιολογήθηκε η διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρέχονται βάσει αποκοπής δεδομένων του Μαρτίου 2021, εκτός εάν αναφέρονται διαφορετικά.

Πίνακας 6. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από το Στρώμα 1 της Φάσης II της μελέτης SPRINT

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	SPRINT (N = 50)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης^{a,β}	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, % (95% CI)	34 (68%) (53,3 - 80,5)
Πλήρης ανταπόκριση	0
Επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση, n (%) ^b	34 (68%)
Διάρκεια της ανταπόκρισης	
DoR $\geq$ 12 μήνες, n (%)	31 (91,2%)
DoR $\geq$ 24 μήνες, n (%)	26 (76,5%)
DoR $\geq$ 36 μήνες, n (%)	21 (61,8%)

CI – διάστημα εμπιστοσύνης, DoR – διάρκεια της ανταπόκρισης.

^a Για τις ανταποκρίσεις απαιτούνταν επιβεβαίωση τουλάχιστον 3 μήνες μετά την εκπλήρωση των κριτηρίων για την πρώτη μερική ανταπόκριση.

^b Πλήρης ανταπόκριση: εξάλειψη της βλάβης-στόχου, μερική ανταπόκριση: μείωση στον όγκο PN- στόχο κατά $\geq$ 20% σε σύγκριση με την έναρξη.

Μια ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση της ανταπόκρισης όγκου σύμφωνα με τα κριτήρια REiNS (αποκοπής δεδομένων Ιουνίου 2018) είχε ως αποτέλεσμα ORR 44% (95% CI: 30,0, 58,7).

Ο διάμεσος χρόνος για την έναρξη της ανταπόκρισης ήταν 7,2 μήνες (εύρος 3,3 μήνες έως 3,2 έτη). Ο διάμεσος (ελάχιστος-μέγιστος) χρόνος έως τη μέγιστη συρρίκνωση του PN από την έναρξη ήταν 15,1 μήνες (εύρος: 3,3 μήνες έως 5,2 έτη). Η διάρκεια DoR από την έναρξη της ανταπόκρισης δεν επιτεύχθηκε, κατά τη χρονική στιγμή της αποκοπής των δεδομένων ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 41,3 μήνες. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη της θεραπείας έως την εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν επιτεύχθηκε.

Κατά τη χρονική στιγμή της αποκοπής των δεδομένων ή της τελευταίας σάρωσης κατά τη θεραπεία για ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία, 25 (50%) ασθενείς παρέμειναν σε επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση, 1 (2%) είχαν μη επιβεβαιωμένες μερικές ανταποκρίσεις, 12 (24%) είχαν σταθερή νόσο και 10 (20%) είχαν εξελισσόμενη νόσο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Koselugo σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην NF1 με PN (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Στη συνιστώμενη δόση των 25 mg/m² δύο φορές ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 3 έως $\leq$ 18 ετών), η γεωμετρική μέση (συντελεστής διακύμανσης [CV%]) μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) ήταν 731 (62%) ng/ml και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα (AUC₀₋₁₂) μετά την πρώτη δόση ήταν 2.009 (35%) ng·h/ml. Παρατηρήθηκε ελάχιστη συσσώρευση ~ 1,1 φορές στη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από χορήγηση δόσης δύο φορές ημερησίως.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς, σε επίπεδο δόσης 25 mg/m², η σελουμετινίμη έχει φαινόμενη από στόματος κάθαρση 8,8 l/h, μέσο φαινόμενο όγκο κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση 78 l και μέσο χρόνο ημίσειας ζωής ~ 6,2 ώρες.

Απορρόφηση

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η μέση απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της σελουμετινίμπης ήταν 62%. Μετά από χορήγηση δόσης από του στόματος, η σελουμετινίμπη απορροφάται ταχέως, παράγοντας μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση (t_{max}) μεταξύ 1-1,5 ωρών μετά τη δόση.

Επίδραση της τροφής

Σε ξεχωριστές κλινικές μελέτες, σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένες συμπαγείς κακοήθειες με μια δόση 75 mg, η συγχορήγηση της σελουμετινίμπης με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα μέση μείωση της C_{max} κατά 50% και 62% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Η μέση AUC της σελουμετινίμπης μειώθηκε κατά 16% και 19%, αντίστοιχα, και ο χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης (t_{max}) καθυστέρησε κατά περίπου 1,5 μέχρι 3 ώρες (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε υγιή ενήλικα άτομα με μια δόση 50 mg, η συγχορήγηση της σελουμετινίμπης με ένα γεύμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα 60% χαμηλότερη C_{max} σε σύγκριση με τη χορήγηση νηστείας. Η AUC της σελουμετινίμπης μειώθηκε κατά 38% και ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης (t_{max}) καθυστέρησε κατά περίπου 0,9 ώρες (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε έφηβους ασθενείς με NF1 και μη χειρουργήσιμα PN οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με πολλαπλές δόσεις των 25 mg/m² δύο φορές την ημέρα, η συγχορήγηση της σελουμετινίμπης με ένα γεύμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα 24% χαμηλότερη C_{max} σε σύγκριση με τη χορήγηση νηστείας. Η AUC της σελουμετινίμπης μειώθηκε κατά 8% και η t_{max} καθυστέρησε κατά περίπου 0,57 ώρες (βλ. παράγραφο 4.2).

Μια πληθυσμιακή ανάλυση PK η οποία περιλάμβανε παιδιά και έφηβους ασθενείς με NF1 και μη χειρουργήσιμα PN, ενήλικες ασθενείς με προχωρημένες συμπαγείς κακοήθειες και υγιή ενήλικα άτομα τα οποία ελήφθησαν από 15 μελέτες, έδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση με γεύμα χαμηλής ή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα μέση μείωση στην έκθεση (AUC) στη σελουμετινίμπη σε σύγκριση με τη χορήγηση νηστείας (23,1% και 20,7%, αντίστοιχα) η οποία δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

Κατανομή

Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής της σελουμετινίμπης στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε εύρος 20 έως 30 mg/m² κυμαινόταν από 78 έως 171 l σε παιδιατρικούς ασθενείς, υποδηλώνοντας μέτρια κατανομή στον ιστό.

In vitro η σύνδεση με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα είναι 98,4% στους ανθρώπους. Η σελουμετινίμπη συνδέεται κυρίως με τη λευκοματίνη ορού (96,1%) από ότι με την α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη (<35%).

Βιομετασχηματισμός

In vitro, η σελουμετινίμπη υφίσταται μεταβολικές αντιδράσεις φάσης 1, συμπεριλαμβανομένης της οξείδωσης της πλευρικής αλυσίδας, της N-απομεθυλίωσης και της απώλειας της πλευρικής αλυσίδας για σχηματισμό μεταβολιτών αμιδίου και οξέος. Το CYP3A4 είναι η κυρίαρχη ισομορφή που είναι υπεύθυνη για τον οξειδωτικό μεταβολισμό της σελουμετινίμπης, με τα CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 και CYP3A5 να εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. *In vitro* μελέτες καταδεικνύουν ότι η σελουμετινίμπη υφίσταται επίσης άμεσες μεταβολικές αντιδράσεις φάσης 2 για τον σχηματισμό συζευγμένων γλυκουρονιδίων που περιλαμβάνουν κυρίως τα ένζυμα UGT1A1 και UGT1A3. Η γλυκουρονιδίωση είναι μια σημαντική οδός αποβολής για τους μεταβολίτες της σελουμετινίμπης φάσης 1 που περιλαμβάνουν αρκετές ισομορφές UGT.

Μετά από χορήγηση από στόματος δόσης ¹⁴C- σελουμετινίμπης σε υγιείς άρρενες, η αμετάβλητη σελουμετινίμπη (~ 40% της ραδιενέργειας) με άλλους μεταβολίτες, συμπεριλαμβανομένου του γλυκουρονιδίου του μεταβολίτη ιμιδαζοϊνδαζόλης (M2, 22%), του γλυκουρονιδίου της σελουμετινίμπης (M4, 7%), της N-απομεθυλο σελουμετινίμπης (M8, 3%), και του N-απομεθυλο

καρβοξυλικού οξέος (M11, 4%) αντιπροσώπευαν την πλειονότητα της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας στο ανθρώπινο πλάσμα. Η N-απομεθυλο σελουμετινίμη αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 10% των επιπέδων της σελουμετινίμης στο ανθρώπινο πλάσμα, αλλά είναι περίπου 3 έως 5 φορές πιο δραστική από τη μητρική ένωση, συμβάλλοντας περίπου στο 21% έως 35% της συνολικής φαρμακολογικής δραστικότητας.

Αλληλεπιδράσεις

In vitro, η σελουμετινίμη δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 και CYP2E1. *In vitro*, η σελουμετινίμη δεν είναι επαγωγέας των CYP1A2 και CYP2B6. Η σελουμετινίμη είναι επαγωγέας του CYP3A4 *in vitro*, ωστόσο αυτό δεν αναμένεται να είναι κλινικά σχετικό.

In vitro, η σελουμετινίμη αναστέλλει τις UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 και UGT1A9, ωστόσο αυτές οι επιδράσεις δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές.

Αλληλεπιδράσεις με μεταφορικές πρωτεΐνες

Με βάση *in vitro* μελέτες, η σελουμετινίμη είναι υπόστρωμα για τους μεταφορείς BCRP και P-gp, αλλά είναι απίθανο να υπόκειται σε κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η σελουμετινίμη δεν αναστέλλει την πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP), την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp), τους OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 και MATE2K στη συνιστώμενη παιδιατρική δόση. Δεν μπορεί να αποκλειστεί μια κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των συγχωρηγούμενων υποστρωμάτων του OAT3.

Αποβολή

Σε υγιή ενήλικα άτομα, μετά από εφάπαξ από στόματος δόση 75 mg ραδιοσημασμένης σελουμετινίμης, το 59% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (19% αμετάβλητη), ενώ το 33% της χορηγούμενης δόσης (<1% ως μητρική ένωση) ανευρέθηκε στα ούρα με τη συλλογή δείγματος 9 ημερών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση σε σελουμετινίμη 50 mg από στόματος διερευνήθηκε σε ενήλικα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (n = 11) και σε άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) (n = 12). Η ομάδα ESRD εμφάνισε 16% και 28% χαμηλότερες C_{max} και AUC, αντίστοιχα, με το κλάσμα της μη δεσμευμένης σελουμετινίμης να είναι 35% υψηλότερο σε άτομα με ESRD. Ως αποτέλεσμα, οι αναλογίες C_{max} και AUC της μη δεσμευμένης ένωσης ήταν 0,97 και 1,13 στην ομάδα ESRD, σε σύγκριση με την ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Μια μικρή αύξηση, περίπου 20% στην AUC, στην αναλογία του N-απομεθυλο μεταβολίτη προς τη μητρική ένωση ανιχνεύθηκε στην ομάδα ESRD σε σύγκριση με την ομάδα με φυσιολογική λειτουργία. Καθώς η έκθεση σε άτομα με ESRD ήταν παρόμοια με αυτή σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, δεν διεξήχθησαν έρευνες σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να έχει σημαντική επίδραση στην έκθεση σε σελουμετινίμη (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n = 8) και ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A, n = 8) χορηγήθηκε δόση σελουμετινίμης 50 mg, σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B, n = 8) χορηγήθηκε δόση 50 ή 25 mg και σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, n = 8) χορηγήθηκε δόση 20 mg. Η AUC της συνολικής κανονικοποιημένης δόσης σελουμετινίμης και η AUC της μη δεσμευμένης ένωσης ήταν 86% και 69% αντίστοιχα, σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με τις τιμές AUC για άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η έκθεση σε σελουμετινίμη (AUC) ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια (Child-Pugh B) και σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία, οι τιμές AUC συνολικής και μη δεσμευμένης ένωσης ήταν 159% και 141% (Child-Pugh B) και 157% και 317% (Child-Pugh C), αντίστοιχα, των ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Υπήρχε μια τάση χαμηλότερης δέσμευσης με τις πρωτεΐνες σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αν και η δέσμευση με τις πρωτεΐνες παρέμενε > 99% (βλ. παράγραφο 4.3).

Εθνικότητα

Μετά από εφάπαξ δόση, η έκθεση σε σελουμετινίμη φαίνεται να είναι υψηλότερη σε Ιάπωνες, μη Ιάπωνες-Ασιάτες και Ινδούς υγιείς ενήλικες σε σύγκριση με ενήλικες δυτικής προέλευσης, ωστόσο, υπάρχει σημαντική αλληλεπικάλυψη με άτομα δυτικής προέλευσης, όταν γίνεται διόρθωση για το σωματικό βάρος ή το BSA (βλ. παράγραφο 4.2).

Ενήλικες ασθενείς (ηλικίας > 18 ετών)

Οι PK παράμετροι σε ενήλικα υγιή άτομα και σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένες συμπαγείς κακοήθειες είναι παρόμοιες με εκείνες στους παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 3 έως ≤ 18 ετών) με NF1.

Σε ενήλικες ασθενείς, η C_{max} και η AUC αυξήθηκαν αναλογικά με τη δόση σε ένα εύρος δόσεων 25 mg έως 100 mg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γονοτοξικότητα

Η σελουμετινίμη ήταν θετική στη δοκιμασία μικροπυρήνων σε ποντικό μέσω ενός ανευπλοειδικού τρόπου δράσης. Η ελεύθερη μέση έκθεση (C_{max}) στο επίπεδο χωρίς παρατηρούμενη επίδραση (NOEL) ήταν περίπου 27 φορές μεγαλύτερη από την κλινική ελεύθερη έκθεση στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) των 25 mg/m².

Καρκινογένεση

Η σελουμετινίμη δεν ήταν καρκινογόνος σε αρουραίους ή διαγονιδιακούς ποντικούς.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς, αρουραίους και πιθήκους, οι κύριες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν μετά την έκθεση σε σελουμετινίμη ήταν στο δέρμα, στον γαστρεντερικό σωλήνα και στα οστά. Εμφελκίδες που σχετίζονται με μικροσκοπικές διαβρώσεις και εξέλκωση σε ελεύθερη έκθεση παρόμοια με την κλινική έκθεση (ελεύθερη AUC) στη MRHD παρατηρήθηκαν σε αρουραίους. Ευρήματα φλεγμονώδους και ελκώδους γαστρεντερικού σωλήνα που σχετίζονται με δευτερεύουσες μεταβολές στο ήπαρ και το λεμφοδίκτυο σύστημα σε ελεύθερες εκθέσεις περίπου 28 φορές την κλινική ελεύθερη έκθεση στη MRHD παρατηρήθηκε σε ποντικούς. Δυσπλασία πλάκας ανάπτυξης (επιφυσικής) παρατηρήθηκε σε αρσενικούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε δόση σελουμετινίμης έως 3 μήνες σε ελεύθερη έκθεση 11 φορές την κλινική ελεύθερη έκθεση στη MRHD. Τα ευρήματα στον γαστρεντερικό σωλήνα έδειξαν στοιχεία αναστρεψιμότητας έπειτα από μια περίοδο ανάνηψης. Η αναστρεψιμότητα για τις τοξικότητες δέρματος και τις επιφυσικές δυσπλασίες δεν εκτιμήθηκε. Παρατηρήθηκε αγγειακή διόγκωση του σπληνίου του σώματος του μυός του βολβοκαρβονίου σε αρσενικούς ποντικούς σε μια μελέτη 26 εβδομάδων με δόση 40 mg/kg/ημέρα (28 φορές την ελεύθερη AUC στους ανθρώπους στο MRHD) οδηγώντας σε σημαντική απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος καθώς και φλεγμονή και αιμορραγία του αυλού της ουρήθρας η οποία οδηγεί σε πρόωρο θάνατο στους αρσενικούς ποντικούς.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Μελέτες αναπτυξιακής και αναπαραγωγικής τοξικότητας πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς. Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε σε αρσενικούς ποντικούς σε έως και 40 mg/kg/ημέρα (που αντιστοιχεί σε 22 φορές την ελεύθερη AUC σε ανθρώπους στη MRHD). Στους θηλυκούς ποντικούς, η απόδοση του ζευγαρώματος και η γονιμότητα δεν επηρεάστηκαν σε έως και 75 mg/kg/ημέρα, αλλά παρατηρήθηκε αναστρέψιμη μείωση του αριθμού των ζωντανών εμβρύων σε αυτό το επίπεδο δόσης, το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) για επιδράσεις στην αναπαραγωγική απόδοση ήταν 5 mg/kg/ημέρα (περίπου 3,5 φορές την ελεύθερη AUC στους ανθρώπους στη MRHD). Μια σχετιζόμενη με τη θεραπεία αύξηση στην επίπτωση εξωτερικών δυσπλασιών (ανοιχτός οφθαλμός, λυκόστομα) αναφέρθηκε απουσία μητρικής τοξικότητας σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε > 5 mg/kg/ημέρα και στη μελέτη προ- και μετά- γεννητικής ανάπτυξης σε ≥ 1 mg/kg/ημέρα (που αντιστοιχεί σε 0,4 φορές την ελεύθερη C_{max} στους ανθρώπους στη MRHD). Οι

άλλες σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μη τοξικά επίπεδα δόσης για τη μητέρα σε αυτές τις μελέτες συνίσταντο σε εμβρυϊκή θνησιμότητα και μειωμένο βάρος εμβρύου σε ≥ 25 mg/kg/ημέρα (που αντιστοιχεί σε 22 φορές την ελεύθερη AUC στους ανθρώπους στη MRHD), μειώσεις στη μετά-γεννητική ανάπτυξη των νεογέννητων και κατά τον απογαλακτισμό, ένας μικρότερος αριθμός νεογέννητων πληρούσε το κριτήριο της συστολής της κόρης στα 15 mg/kg/ημέρα (που αντιστοιχεί στο 3,6 φορές την ελεύθερη C_{max} στους ανθρώπους στη MRHD). Η σελουμετινίμη και ο ενεργός μεταβολίτης της απεκκρίθηκαν στο γάλα των θηλαζόντων ποντικών σε συγκεντρώσεις περίπου ίδιες με αυτές στο πλάσμα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Τοκοφερσολάνη (Βιταμίνη Ε ηλεκτρικός εστέρας πολυαιθυλενογλυκόλης /ηλεκτρική D-αλφα-τοκοφερυλο πολυαιθυλενογλυκόλη)

Κέλυφος καψακίου

Koselugo 10 mg σκληρά καψάκια

Υπρομελλόζη (E464)

Καρραγενάνη (E407)

Κάλιο χλωριούχο (E508)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Κηρός καρναούβης (E903)

Koselugo 25 mg σκληρά καψάκια

Υπρομελλόζη (E464)

Καρραγενάνη (E407)

Κάλιο χλωριούχο (E508)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Λάκα αργιούχου ινδικοκαρμίνιου (E132)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Κηρός καρναούβης (E903)

Άμυλο αραβοσίτου

Μελάνι εκτύπωσης

Koselugo 10 mg σκληρά καψάκια

Κόμμεα λάκκας, πρότυπη ουσία (E904)

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Προπυλενογλυκόλη (E1520)

Υδροξείδιο αμμωνίου (E527)

Koselugo 25 mg σκληρά καψάκια

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Λάκα αργιούχου ινδικοκαρμίνιου (E132)

Κηρός καρναούβης (E903)

Κόμμεα λάκκας, πρότυπη ουσία (E904)

Μονοελαϊκός εστέρας γλυκερόλης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Koselugo 10 mg σκληρά καψάκια

Πλαστική φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με άσπρο πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο.

Koselugo 25 mg σκληρά καψάκια

Πλαστική φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με μπλε πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο.

Κάθε φιάλη περιέχει 60 σκληρά καψάκια και ένα ξηραντικό από πήγμα οξειδίου του πυριτίου. Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να μην αφαιρούν το ξηραντικό από την φιάλη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1552/001 10 mg σκληρά καψάκια

EU/1/21/1552/002 25 mg σκληρά καψάκια

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουνίου 2021

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Μαΐου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén, Astraallén
SE-152 57, Södertälje
Σουηδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περιήληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): προκειμένου να επιβεβαιωθεί η μακροχρόνια ασφάλεια της σελουμετινίμης στη θεραπεία των συμπτωματικών, μη χειρουργήσιμων PN σε παιδιατρικούς ασθενείς με NF1 ηλικίας 3 ετών και άνω, ο αιτών θα διεξαγάγει και θα υποβάλει τα αποτελέσματα μιας μη παρεμβατικής PASS σε ασθενείς με NF1 στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί τουλάχιστον μία δόση σελουμετινίμης και ηλικίας 3 έως ≤18 ετών κατά την έναρξη της θεραπείας με σελουμετινίμη. Θα παρακολουθηθεί προοπτικά μια κοόρτη ασθενών ηλικίας ≥8 ετών (και πριν από την επίτευξη του Tanner Stage V [βαθμολογία σεξουαλικής ωριμότητας]). Η έκθεση κλινικής μελέτης θα υποβληθεί μέχρι:	31/03/2028

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Koselugo 10 mg σκληρά καψάκια
σελουμετινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 10 mg σελουμετινίμπης (ως όξινη θειική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αφαιρείτε το ξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1552/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

koselugo 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Koselugo 10 mg σκληρά καψάκια
σελουμετινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 10 mg σελουμετινίμπης (ως όξινη θεική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αφαιρείτε το ξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1552/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Koselugo 25 mg σκληρά καψάκια
σελουμετινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 25 mg σελουμετινίμπης (ως όξινη θειική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αφαιρείτε το ξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1552/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

koselugo 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Koselugo 25 mg σκληρά καψάκια
σελουμετινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 25 mg σελουμετινίμπης (ως όξινη θεική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αφαιρείτε το ξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1552/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Koselugo 10 mg σκληρά καψάκια
Koselugo 25 mg σκληρά καψάκια
σελουμετινίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Koselugo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Koselugo
3. Πώς να πάρετε το Koselugo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Koselugo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Koselugo και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Koselugo και πώς δρα

Το Koselugo περιέχει τη δραστική ουσία σελουμετινίμη.

Η σελουμετινίμη είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται αναστολέας MEK. Δρα αναστέλλοντας ορισμένες πρωτεΐνες, οι οποίες εμπλέκονται στην ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.

Το Koselugo αναμένεται να συρρικνώσει το μέγεθος των όγκων που αναπτύσσονται κατά μήκος των νεύρων, που ονομάζονται πλεγματοειδή νευρινώματα.

Αυτοί οι όγκοι προκαλούνται από μια γενετική κατάσταση που ονομάζεται νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1).

Ποια είναι η χρήση του Koselugo

Το Koselugo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω με πλεγματοειδή νευρινώματα που δεν μπορούν να αφαιρεθούν εντελώς με χειρουργική επέμβαση.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς δρα το Koselugo ή γιατί σας έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Koselugo

Μην πάρετε το Koselugo:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σελουμετινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή ηπατοπάθεια

Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Koselugo.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Koselugo:

- εάν έχετε προβλήματα με τα μάτια
- εάν έχετε προβλήματα με την καρδιά
- εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ
- εάν παίρνετε συμπληρώματα που περιέχουν βιταμίνη E
- εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε το καψάκιο ολόκληρο

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε σίγουροι), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προβλήματα με τα μάτια

Το Koselugo μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στα μάτια (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν έχετε θαμπή όραση ή άλλες μεταβολές στην όρασή σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας πρέπει να εξετάσει τα μάτια σας, εάν έχετε νέα ή επιδεινούμενα προβλήματα με την όρασή σας, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Προβλήματα με την καρδιά

Το Koselugo μπορεί να μειώσει την ποσότητα του αίματος που αντλείται από την καρδιά σας (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Ο γιατρός σας θα ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί η καρδιά σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Koselugo.

Προβλήματα με το ήπαρ

Το Koselugo μπορεί να αυξήσει την ποσότητα ορισμένων ηπατικών ενζύμων στο αίμα σας (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας.

Συμπληρωματική βιταμίνη E

Τα καψάκια Koselugo περιέχουν βιταμίνη E που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας σας. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όπως:

- ακετυλοσαλικυλικό οξύ (επίσης γνωστό ως ασπιρίνη) για τον πόνο και τη φλεγμονή
- αντιπηκτικά φάρμακα (αραιωτικά αίματος), όπως βαρφαρίνη ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αποφυγή σχηματισμού θρόμβων αίματος
- συμπληρώματα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας σας, όπως βιταμίνη E.

Δυσκολία στην κατάποση καψακίων

Συζητήστε με τον γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε δυσκολίες στην κατάποση ολόκληρων των καψακίων (βλ. παράγραφο 3 «Πώς να πάρετε το Koselugo»).

Προβλήματα με το δέρμα, τα νύχια και τα μαλλιά

Το Koselugo μπορεί να προκαλέσει εξάνθημα δέρματος, λοίμωξη των ονύχων ή αραιώση μαλλιών ή αλλαγές στο χρώμα των μαλλιών (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά τα συμπτώματα σας ενοχλεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παιδιά κάτω των 3 ετών

Μη χορηγείτε το Koselugo σε παιδιά κάτω των 3 ετών. Αυτό συμβαίνει, επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Koselugo

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φυτικά φάρμακα, συμπληρώματα και φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

Το Koselugo μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Koselugo. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- κλαριθρομυκίνη ή ερυθρομυκίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
- καρβαμαζεπίνη ή φαινοτοΐνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων και επιληψίας)
- διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας)
- φεξοφεναδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της αλλεργίας)
- φλουκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
- κετοκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing)
- φουροσεμίδα (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατακράτησης υγρών αυξάνοντας την ποσότητα των ούρων που ουρείτε)
- μεθοτρεξάτη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου, ψωρίασης ή ρευματοειδούς αρθρίτιδας)
- ομεπραζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παλινδρόμησης οξέος ή έλκους στομάχου)
- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης (TB) και κάποιων άλλων βακτηριακών λοιμώξεων)
- St. John's wort (Υπερικόν το διάτρητον), ένα φυτικό φάρμακο (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ήπιας κατάθλιψης και άλλων παθήσεων)
- τικλοπιδίνη (χρησιμοποιείται για να αποτρέψει τον σχηματισμό θρόμβων αίματος)

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιοδήποτε από τα παραπάνω ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

Το Koselugo με τροφή και ποτό

Μην πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ, ενώ παίρνετε το Koselugo, επειδή μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης του φαρμάκου.

Κύηση – πληροφορίες για γυναίκες

Το Koselugo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μπορεί να βλάψει ένα αγέννητο μωρό.

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα μπορούσε να σας ζητήσει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν είστε σε θέση να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιήσετε αποτελεσματική αντισύλληψη. Βλ. «Αντισύλληψη - πληροφορίες για γυναίκες και άνδρες» παρακάτω.

Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Κύηση – πληροφορίες για άνδρες

Εάν η σύντροφός σας μείνει έγκυος, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Αντισύλληψη - πληροφορίες για γυναίκες και άνδρες

Εάν είστε σεξουαλικά ενεργοί, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση. Δεν είναι γνωστό εάν το

Koselugo μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα ορμονικά αντισυλληπτικά. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε ορμονικό αντισυλληπτικό, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει την προσθήκη μιας μη ορμονικής μεθόδου ελέγχου αντισύλληψης.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε, εάν παίρνετε το Koselugo. Δεν είναι γνωστό εάν το Koselugo περνά στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Koselugo μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα, εάν αισθάνεστε κουρασμένοι ή εάν έχετε προβλήματα με την όρασή σας (όπως θαμπή όραση).

3. Πώς να πάρετε το Koselugo

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς βάσει του ύψους και του βάρους σας. Ο γιατρός θα σας πει πόσα καψάκια Koselugo να πάρετε.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια χαμηλότερη δόση εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ σας (ηπατική δυσλειτουργία).

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει την δόση σας εάν έχετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ παίρνετε το Koselugo (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες») ή ο γιατρός μπορεί να διακόψει τη θεραπεία ή να την σταματήσει μόνιμα.

Πώς να το πάρετε

- Πάρτε το Koselugo δύο φορές την ημέρα, με διαφορά περίπου 12 ωρών, με ή χωρίς τροφή.
- Καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα με νερό.
- Μη μασάτε, διαλύετε ή ανοίγετε τα καψάκια.
- Εάν έχετε ή νομίζετε ότι μπορεί να έχετε δυσκολία στην κατάποση ολόκληρων καψακίων, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Εάν είστε αδιάθετοι

Εάν είστε αδιάθετοι (έμετος) οποιαδήποτε στιγμή μετά τη λήψη του Koselugo, μην πάρετε επιπρόσθετη δόση. Πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική ώρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Koselugo από την κανονική

Εάν έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση Koselugo από την κανονική, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Koselugo

Το τι θα κάνετε, εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση Koselugo, εξαρτάται από το πόσο χρονικό διάστημα μεσολαβεί μέχρι την επόμενη δόση σας.

- Εάν μεσολαβούν περισσότερες από 6 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας, πάρτε την παραληφθείσα δόση. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική ώρα.
- Εάν μεσολαβούν λιγότερες από 6 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας, αγνοήστε την παραληφθείσα δόση. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια χρονική στιγμή) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Koselugo

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Koselugo, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Προβλήματα στα μάτια (όραση)

Το Koselugo μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στα μάτια. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε θαμπή όραση (μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) ή οποιεσδήποτε άλλες μεταβολές στην όρασή σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ή να σας παραπέμψει σε ειδικό, εάν εμφανίσετε συμπτώματα που περιλαμβάνουν:

- θαμπή όραση
- απώλεια όρασης
- σκούρες κηλίδες στην όρασή σας (μυοψία)
- άλλες μεταβολές στην όρασή σας (όπως μειωμένη όραση)

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παραπάνω.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αδιαθεσία (έμετος), αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- διάρροια
- φλεγμονή του στόματος (στοματίτιδα)
- προβλήματα στο δέρμα και τα νύχια – τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ξηρό δέρμα, εξάνθημα, ερυθρότητα γύρω από τα νύχια
- αραίωση τριχών (αλωπεκία), αλλαγή χρώματος τριχών
- αίσθημα κόπωσης, αδυναμίας ή έλλειψης ενέργειας
- πυρετός (πυρεξία)
- πρήξιμο των χεριών ή των ποδιών (περιφερικό οίδημα)
- ελαφρά μείωση της ποσότητας αίματος που αντλεί η καρδιά (κλάσμα εξώθησης μειωμένο) τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια ή πρήξιμο στα κάτω άκρα, τους αστραγάλους ή στα πόδια σας
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- μειωμένο επίπεδο λευκωματίνης, μια σημαντική πρωτεΐνη στο αίμα (φαίνεται στις εξετάσεις αίματος)
- μειωμένη αιμοσφαιρίνη, η πρωτεΐνη που μεταφέρει το οξυγόνο στα ερυθροκύτταρα (φαίνεται στις εξετάσεις αίματος)
- αύξηση των ενζύμων (φαίνεται στις εξετάσεις αίματος) που υποδηλώνει επιβάρυνση στο ήπαρ, νεφρικό τραυματισμό ή μυϊκή βλάβη

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- ξηροστομία
- πρήξιμο του προσώπου (οίδημα προσώπου)
- δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Koselugo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Koselugo

Η δραστική ουσία είναι η σελουμετινίμη. Κάθε σκληρό καψάκιο Koselugo 10 mg περιέχει 10 mg σελουμετινίμης (ως όξινη θεική). Κάθε σκληρό καψάκιο Koselugo 25 mg περιέχει 25 mg σελουμετινίμης (ως όξινη θεική).

Τα άλλα συστατικά στα σκληρά καψάκια Koselugo 10 mg είναι:

- πλήρωση καψακίου: βιταμίνη Ε ηλεκτρικός εστέρας πολυαιθυλενογλυκόλης (ηλεκτρική D-αλφα-τοκοφερυλο πολυαιθυλενογλυκόλη).
- κέλυφος καψακίου: υπρομελλόζη (E464), καρραγενάνη (E407), κάλιο χλωριούχο (E508), τιτανίου διοξείδιο (E171), κηρός καρναούβης (E903).
- μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, πρότυπη ουσία (E904), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), προπυλενογλυκόλη (E1520), υδροξείδιο αμμωνίου (E527).

Τα άλλα συστατικά στα σκληρά καψάκια Koselugo 25 mg είναι:

- πλήρωση καψακίου: βιταμίνη Ε ηλεκτρικός εστέρας πολυαιθυλενογλυκόλης (ηλεκτρική D-αλφα-τοκοφερυλο πολυαιθυλενογλυκόλη).
- κέλυφος καψακίου: υπρομελλόζη (E464), καρραγενάνη (E407), κάλιο χλωριούχο (E508), τιτανίου διοξείδιο (E171), λάκα αργιούχου ινδικοκαρμίνιου (E132), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), κηρός καρναούβης (E903), άμυλο αραβοσίτου.
- μελάνι εκτύπωσης: σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), λάκα αργιούχου ινδικοκαρμίνιου (E132), κηρός καρναούβης (E903), κόμμεα λάκκας, πρότυπη ουσία (E904), μονοελαϊκός εστέρας γλυκερόλης.

Εμφάνιση του Koselugo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το σκληρό καψάκιο Koselugo 10 mg είναι λευκό έως υπόλευκο, αδιαφανές, σκληρό καψάκιο, το οποίο έχει έναν κεντρικό σύνδεσμο και φέρει τυπωμένη την ένδειξη «SEL 10» με μαύρο μελάνι.

Το σκληρό καψάκιο Koselugo 25 mg είναι μπλε, αδιαφανές, σκληρό καψάκιο, το οποίο έχει έναν κεντρικό σύνδεσμο και φέρει τυπωμένη την ένδειξη «SEL 25» με μαύρο μελάνι.

Το Koselugo διατίθεται σε λευκές πλαστικές φιάλες, σφραγισμένες με λευκό (10 mg) ή μπλε (25 mg) πώμα ασφαλείας για παιδιά, που περιέχουν 60 σκληρά καψάκια και ένα ξηραντικό από πήγμα οξειδίου του πυριτίου. Μην αφαιρείτε το ξηραντικό από την φιάλη και μην το καταπιείτε.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén, Astraallén
SE-152 57 Södertälje
Σουηδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Tel: +32 800 200 31

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 800 200 31

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

Alexion Pharma Spain, S.L.
Tel: +34 93 272 30 05

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

Alexion Pharma France SAS
Tél: +33 1 47 32 36 21

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>