

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Koselugo 10 mg твърди капсули

Koselugo 25 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Koselugo 10 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg селуметиниб (selumetinib) (като хидроген сулфат).

Koselugo 25 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg селуметиниб (selumetinib) (като хидроген сулфат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Koselugo 10 mg твърди капсули

Бяла до почти бяла, непрозрачна твърда капсула размер 4 (приблизително 14 mm x 5 mm), с ивица по средата и маркирана със “SEL 10” с черно мастило.

Koselugo 25 mg твърди капсули

Синя, непрозрачна твърда капсула размер 4 (приблизително 14 mm x 5 mm), с ивица по средата и маркирана със “SEL 25” с черно мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Koselugo като монотерапия е показан за лечение на симптоматични, неоперабилни плексиформни неврофиброми (plexiform neurofibroma, PN) при педиатрични пациенти с неврофиброматоза тип 1 (neurofibromatosis, NF1) на възраст 3 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Koselugo трябва да се започне от лекар с опит в диагностицирането и лечението на пациенти с тумори, свързани с NF1.

Дозировка

Препоръчителната доза Koselugo е 25 mg/m² телесна повърхност (body surface area, BSA), приемана перорално два пъти дневно (приблизително на всеки 12 часа).

Дозирането е индивидуално въз основа на BSA (mg/m²) и се закръгля към най-близката достижима доза от 5 mg или 10 mg (до максимална единична доза 50 mg). Koselugo капсули с

различно количество на активното вещество могат да се комбинират, за да се достигне желаната доза (таблица 1).

Таблица 1. Препоръчителна доза въз основа на телесната повърхност

Телесна повърхност (BSA) ^a	Препоръчителна доза
0,55 – 0,69 m ²	20 mg сутрин и 10 mg вечер
0,70 – 0,89 m ²	20 mg два пъти дневно
0,90 – 1,09 m ²	25 mg два пъти дневно
1,10 – 1,29 m ²	30 mg два пъти дневно
1,30 – 1,49 m ²	35 mg два пъти дневно
1,50 – 1,69 m ²	40 mg два пъти дневно
1,70 – 1,89 m ²	45 mg два пъти дневно
≥ 1,90 m ²	50 mg два пъти дневно

^a Препоръчителната доза при пациенти с BSA под 0,55 m² не е установена.

Лечението с Koselugo трябва да продължи докато се наблюдава клинична полза или до прогресия на PN или поява на неприемлива токсичност. Има ограничени данни при пациенти над 18 години. Поради това продължаване на лечението при възрастни трябва да се основава на ползите и рисковете за отделния пациент според оценката на лекаря. Започване на лечение с Koselugo при възрастни обаче не е подходящо.

Пропусната доза

Ако се пропусне доза Koselugo, тя трябва да се приеме само ако остават повече от 6 часа до следващата планирана доза.

Повръщане

Ако настъпи повръщане след приложението на Koselugo, не трябва да се приема допълнителна доза. Пациентът трябва да продължи със следващата планирана доза.

Коригиране на дозата

Може да се наложи прекъсване на лечението и/или намаление на дозата или окончателно преустановяване на селуметиниб въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост (вж. точки 4.4 и 4.8). Препоръчителното намаление на дозата е представено в таблица 2, като може да се наложи разделянето на дневната доза на два приема с различно количество на активното вещество или прилагане на лечението като единична дневна доза.

Таблица 2. Препоръчително намаление на дозата при нежелани реакции

Телесна повърхност (BSA)	Начална доза Koselugo ^a (mg/два пъти дневно)	Първо намаление на дозата (mg/доза)		Второ намаление на дозата (mg/доза) ^b	
		Сутрин	Вечер	Сутрин	Вечер
0,55 – 0,69 m ²	20 mg сутрин и 10 mg вечер	10	10	10 веднъж дневно	
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
1,70 – 1,89 m ²	45	35	30	25	20

Таблица 2. Препоръчително намаление на дозата при нежелани реакции

Телесна повърхност (BSA)	Начална доза Koselugo ^a (mg/два пъти дневно)	Първо намаление на дозата (mg/доза)		Второ намаление на дозата (mg/доза) ^b	
		Сутрин	Вечер	Сутрин	Вечер
≥ 1,90 m ²	50	35	35	25	25

^a Въз основа на BSA, както е показано в таблица 1.

^b Лечението трябва да се преустанови окончателно при пациенти, които не понасят Koselugo след две намаления на дозата.

Измененията на дозата за овладяване на нежеланите реакции, свързани с този лекарствен продукт, са представени в таблица 3.

Таблица 3. Препоръчителни изменения на дозата при нежелани реакции

Степен по СТСАЕ*	Препоръчително изменение на дозата
Степен 1 или 2 (поносими – могат да се овладеят с поддържащи грижи)	Продължете лечението и наблюдавайте както е клинично показано
Степен 2 (непоносими – не могат да се овладеят с поддържащи грижи) или Степен 3	Прекъснете лечение до достигане на токсичност степен 0 или 1 и намалете с едно дозово ниво при подновяване на терапията (вж. таблица 2)
Степен 4	Прекъснете лечението до достигане на токсичност степен 0 или 1, намалете с едно дозово ниво при подновяване на терапията (вж. таблица 2). Помислете за преустановяване.

* Общи терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, СТСАЕ)

Препоръки за изменение на дозата при намаление на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ)

При случаи на бессимптомно намаление на ЛКФИ ≥ 10 процентни точки спрямо изходното ниво и под институционалната долна граница на нормата (lower level of normal, LLN), лечението със селуметиниб трябва да се прекъсне до отзвучаване. След отзвучаване дозата на селуметиниб трябва да бъде намалена с едно дозово ниво при подновяване на терапията (вж. таблица 2).

При пациенти, които развият симптоматично намаление на ЛКФИ или намаление на ЛКФИ степен 3 или 4, селуметиниб трябва да се преустанови и да се направи незабавна консултация с кардиолог (вж. точка 4.4).

Препоръки за изменение на дозата при токсичност за очите

Лечението със селуметиниб трябва да се прекъсне при пациенти с диагностицирано отлепване на пигментния епител на ретината (retinal pigment epithelial detachment, RPED) или с централна серозна ретинопатия (central serous retinopathy, CSR) с намалена зрителна острота до отзвучаване; намалете селуметиниб с едно дозово ниво при подновяване на терапията (вж. таблица 2). При пациенти, диагностицирани с RPED или CSR без намалена зрителна острота, офталмологична оценка трябва да се провежда на всеки 3 седмици до отзвучаване. При пациенти, диагностицирани с ретинална венозна оклузия (retinal vein occlusion, RVO), лечението със селуметиниб трябва трайно да се преустанови (вж. точка 4.4).

Коригиране на дозата при едновременно приложение с инхибитори на CYP3A4 или CYP2C19
Съпътстващо приложение на мощни или умерени инхибитори на CYP3A4 или CYP2C19 не се препоръчва и трябва да се помисли за алтернативни средства. Ако трябва да се приложи едновременно мощен или умерен инхибитор на CYP3A4 или на CYP2C19, намалението на

препоръчителната доза Koselugo е както следва: Ако пациентът в момента приема 25 mg/m² два пъти дневно, дозата се намалява на 20 mg/m² два пъти дневно. Ако пациентът в момента приема 20 mg/m² два пъти дневно, дозата се намалява на 15 mg/m² два пъти дневно (вж. таблица 4 и точка 4.5).

Таблица 3. Препоръчителна доза за достигане на дозово ниво 20 mg/m² или 15 mg/m² два пъти дневно

Телесна повърхност	20 mg/m ² два пъти дневно (mg/доза)		15 mg/m ² два пъти дневно (mg/доза)	
	Сутрин	Вечер	Сутрин	Вечер
0,55 – 0,69 m ²	10	10	10 mg веднъж дневно	
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

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въз основа на клиничните изпитвания не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане или при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (end stage renal disease, ESRD) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Въз основа на клиничните изпитвания не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. При пациенти с умерено чернодробно увреждане началната доза трябва да бъде намалена до 20 mg/m² BSA два пъти дневно (вж. таблица 4). Koselugo е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).

Етническа принадлежност

Повишена системна експозиция е наблюдавана при възрастни участници от азиатски произход, въпреки че има значително припокриване с участници от западните държави при коригиране за телесно тегло. Не се препоръчва специално коригиране на началната доза при педиатрични пациенти от азиатски произход. Такива пациенти обаче трябва да се наблюдават внимателно за нежелани събития (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Koselugo при деца под 3-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Koselugo е предназначен за перорално приложение. Той трябва да се приема на празен стомах без прием на храна или напитки, освен вода, 2 часа преди и 1 час след приложението (вж. точки 4.5 и 5.2).

Капсулите трябва да се гълтат цели с вода. Капсулите не трябва да се дъвчат, разтварят или отварят, защото това би могло да попречи на освобождаването на лекарството и да повлияе абсорбцията на селуметиниб.

Koselugo не трябва да се прилага при пациенти, които не могат или не желаят да гълтат капсулата цяла. Способността на пациентите за преглъщане на капсулата трябва да се оцени преди започване на лечението. Очаква се стандартните техники за гълтане на лекарство да бъдат достатъчни за гълтане на селуметиниб капсули. При пациенти със затруднение при гълтане на капсулата трябва да се помисли за насочването им към подходящ медицински специалист, като напр. логопед, за намиране на подходящи методи, които може да се приспособят към конкретния пациент.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Намаление на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ)

Безсимптомно намаление на фракцията на изтласкване се съобщава при 22% от педиатричните пациенти в основното клинично изпитване. Медианата на времето до началото на тези нежелани реакции е 226 дни. Малък брой сериозни съобщения на намаление на ЛКФИ, свързано със селуметиниб, са докладвани при педиатрични пациенти, които участват в програма за разширен достъп (вж. точка 4.8).

Педиатрични пациенти с анамнеза за увредена левокамерна функция или институционалната изходна стойност на ЛКФИ под LLN не са проучвани. ЛКФИ трябва да се оценява чрез ехокардиограма преди започване на лечението, за да се установят изходните стойности. Преди започване на лечение със селуметиниб пациентите трябва да имат фракция на изтласкване над институционалната LLN.

ЛКФИ трябва да се оценява на приблизително 3-месечни интервали или по-често по време на лечението както е клинично показано. Намаление на ЛКФИ може да се овладее с прекъсване на лечението, намаление на дозата или преустановяване на лечението (вж. точка 4.2).

Токсичност за очите

Пациентите трябва да се съветват да съобщават за всички нови зрителни нарушения. Има съобщения на нежелани реакции със замъглено зрение при педиатрични пациенти, получаващи селуметиниб. Наблюдавани са отделни случаи на RPED, CSR и RVO при възрастни пациенти с редица видове тумори, получаващи монотерапия със селуметиниб и в комбинация с други противоракови средства, и при един педиатричен пациент с пилоцитен астроцитом на монотерапия със селуметиниб (вж. точка 4.8).

В съответствие с клиничната практика се препоръчва провеждане на офталмологична оценка преди започване на лечение и по всяко време, когато пациентът съобщи за нови зрителни нарушения. При пациенти, диагностицирани с RPED или CSR без намалена зрителна острота, офталмологична оценка трябва да се провежда на всеки 3 седмици до отзвучаване. Ако се диагностицират RPED или CSR и зрителната острота е засегната, терапията със селуметиниб трябва да се прекъсне и дозата да се намали при подновяване на лечението (вж. точка 4.2). Ако се диагностицира RVO, лечението със селуметиниб трябва трайно да се преустанови (вж. точка 4.2).

Лабораторни отклонения в чернодробните показатели

При лечение със селуметиниб може да възникнат лабораторни отклонения в чернодробните показатели, по-специално повишение на AST и ALT (вж. точка 4.8). Чернодробните лабораторни показатели трябва да се проследяват преди започване на селуметиниб и най-малко веднъж месечно по време на първите 6 месеца на лечение, и след това както е клинично показано. Лабораторни отклонения в чернодробните показатели трябва да се овладеят с

прекъсване на дозата, намаление на дозата или преустановяване на лечението (вж. таблица 2 в точка 4.2).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Кожен обрив (включително макулопапулозен обрив и акнеiformен обрив), паронихия и промени на косата се съобщават много често в основното клинично проучване (вж. точка 4.8). Пустулозен обрив, промени в цвета на косата и сухота на кожата се наблюдават по-често при по-малки деца (възраст 3-11 години), а акнеiformен обрив се наблюдава по-често при деца в пубертета (възраст 12-16 години).

Добавяне на витамин Е

Пациентите трябва да се съветват да не приемат добавки с витамин Е. Koselugo 10 mg капсули съдържа 32 mg витамин Е като помощното вещество D-алфа-токоферил полиетиленгликол 1000 сукцинат (TPGS). Koselugo 25 mg капсули съдържа 36 mg витамин Е като TPGS. Високите дози витамин Е може да повишат риска от кървене при пациентите, приемащи едновременно антикоагуланти или тромбоцитни антиагреганти (напр. варфарин или ацетилсалицилова киселина). Оценки на антикоагулантния ефект, включително международно нормализирано съотношение или протромбиново време, трябва да се провеждат по-често, за да се установи кога ще бъде необходимо коригиране на дозата на антикоагулантите или на тромбоцитните антиагреганти (вж. точка 4.5).

Риск от задавяне

Селуметиниб се предлага под формата на капсула, която трябва да се глътне цяла. Някои пациенти, по-специално деца < 6-годишна възраст, може да бъдат изложени на риск от задавяне с капсулата поради причини, свързани с развитието, анатомични или психологически причини. Поради това селуметиниб не трябва да се прилага при пациенти, които не могат или не желаят да глътат капсулата цяла (вж. точка 4.2).

Жени с детероден потенциал

Koselugo не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при здрави възрастни (на възраст ≥ 18 години).

Активни вещества, които могат да повишат плазмените концентрации на селуметиниб

Едновременното приложение с мощен инхибитор на CYP3A4 (200 mg итраконазол два пъти дневно в продължение на 4 дни) повишава C_{max} на селуметиниб с 19% (90% CI 4, 35) и AUC с 49% (90% CI 40, 59) при здрави възрастни.

Едновременното приложение с мощен инхибитор на CYP2C19/умерен инхибитор на CYP3A4 (200 mg флуконазол веднъж дневно в продължение на 4 дни) повишава съответно C_{max} на селуметиниб с 26% (90% CI 10, 43) и AUC с 53% (90% CI 44, 63) при здрави възрастни.

Прогнозира се, че съпътстващо приложение на еритромицин (умерен инхибитор на CYP3A4) или флуоксетин (мощен инхибитор на CYP2C19/CYP2D6) ще повиши AUC на селуметиниб с ~30-40% и C_{max} с ~20%.

Едновременното приложение с лекарствени продукти, които са мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кларитромицин, сок от грейпфрут, перорален кетоконазол) или на CYP2C19 (напр. тиклопидин), трябва да се избягва. Едновременното приложение с лекарствени продукти, които са умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. еритромицин и флуконазол) и на CYP2C19 (напр. омепразол), трябва да се избягва. Ако едновременното приложение не може да се избегне,

пациентите трябва внимателно да се наблюдават за нежелани събития и дозата на селуметиниб трябва да се намали (вж. точка 4.2 и таблица 4).

Активни вещества, които могат да намалят плазмените концентрации на селуметиниб
Едновременното приложение с мощен индуктор на CYP3A4 (600 mg рифампицин дневно в продължение на 8 дни) намалява C_{max} на селуметиниб с -26% (90% CI -17, -34) и AUC с -51% (90% CI -47, -54).

Съпътстващо приложение на мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, рифампицин, карбамазепин, жълт кантарион) или на умерени индуктори на CYP3A4 с Koselugo трябва да се избягва.

Активни вещества, чиито плазмени концентрации може да се променят от селуметиниб
Селуметиниб е инхибитор на OAT3 *in vitro*. Потенциалът за клинично значим ефект върху фармакокинетиката на едновременно прилагани субстрати на OAT3 (напр. метотрексат и фуросемид) не може да се изключи (вж. точка 5.2).

TPGS е инхибитор на P-*gp in vitro* и не може да се изключи, че той може да причини клинично значими лекарствени взаимодействия със субстрати на P-*gp* (напр. дигоксин или фексофенадин).

Ефектът на селуметиниб върху експозицията на пероралните контрацептиви не е оценяван. Поради това трябва да се препоръча употреба на допълнителен бариерен метод при жени, използващи хормонални контрацептиви (вж. точка 4.6).

Ефект на средствата, намаляващи стомашната киселинност, върху селуметиниб
Селуметиниб капсули не показва зависимо от pH разтваряне. Koselugo може да се използва без ограничения едновременно със средства, изменящи стомашното pH (т.е. H₂-рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа), с изключение на омепразол, който е инхибитор на CYP2C19.

Витамин E

Koselugo капсули съдържат витамин E като помощното вещество TPGS. Поради това пациентите трябва да избягват да приемат добавки с витамин E и оценки на антикоагулантния ефект, трябва да се извършват по-често при пациентите, приемащи едновременно антикоагулант или антитромбоцитни лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да се съветват да избягват забременяване, докато получават Koselugo. Препоръчва се преди започване на лечение да се извърши тест за бременност при жени с детероден потенциал.

Пациентите и от мъжки, и от женски пол (с детероден потенциал) трябва да се съветват да използват ефективна контрацепция по време на и в продължение на най-малко 1 седмица след завършване на лечението с Koselugo. Не може да се изключи намаление на ефективността на пероралните контрацептиви от селуметиниб, поради това на жените, които използват хормонални контрацептиви, трябва да се препоръча да добавят бариерен метод (вж. точка 4.5).

Бременност

Липсват данни от употребата на селуметиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително ембриофетална смърт, структурни дефекти и понижено фетално тегло (вж. точка 5.3). Koselugo не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция (вж. точка 4.4).

Ако пациентка или партньорка на пациент, получаващ Koselugo, забременее, тя трябва да е уведомена за потенциалния риск зафетуса .

Кърмене

Не е известно дали селуметиниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата при хора. Селуметиниб и неговият активен метаболит се екскретират в млякото на мишки в период на лактация (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето, поради това кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Koselugo.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Koselugo върху фертилитета при хора. Селуметиниб не повлиява фертилитета и чифтосването при мъжки и женски мишки, въпреки че е наблюдавано намаление на преживяемостта на ембрионите при женски мишки (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Koselugo може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. По време на лечението със селуметиниб се съобщават умора, астения и зрителни нарушения и пациентите, които получат тези симптоми, трябва да внимават, когато шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност при монотерапия със селуметиниб при педиатрични пациенти с NF1, които имат неоперабилен PN, е определен след оценка на сборната популация за безопасност от 74 педиатрични пациенти (20-30 mg/m² два пъти дневно). Този педиатричен пул от пациенти се състои от 50 пациенти в SPRINT фаза II страта I, лекувани със селуметиниб 25 mg/m² два пъти дневно (основна група), и от 24 пациенти в SPRINT фаза I, лекувани с 20 до 30 mg/m² селуметиниб два пъти дневно (проучването за установяване на дозата). Няма клинично значими разлики в профила на безопасност между SPRINT фаза I и SPRINT фаза II страта I. Този профил на безопасност се подкрепя и от пул от данни за безопасност от 7 проучвания, спонсорирани от AstraZeneca, при възрастни пациенти с редица видове тумори (N = 347), които получават 75 до 100 mg два пъти дневно.

В педиатричния пул медианата на общата продължителност на лечение със селуметиниб на педиатричните пациенти с NF1, които имат PN, е 28 месеца (диапазон: < 1 до 71 месеца), 23% от пациентите са с експозиция на селуметиниб в продължение на > 48 месеца. Пациентите на възраст ≥ 2 до 11 години (N = 45) имат по-висока честота на следните нежелани лекарствени реакции (НЛР) в сравнение с пациентите на възраст 12 до 18 години (N = 29): хипоалбуминемия, сухота на кожата, пирексия, промени на цвета на косата.

В педиатричния пул (N =74), включващ набор от данни от 50 пациенти от основната SPRINT фаза II страта I и набор от данни от 24 пациенти от поддържащата SPRINT фаза I, най-честите нежелани реакции от всяка степен (честота ≥ 45%) са повръщане (82%), обрив (80%), повишена креатин фосфокиназа в кръвта (76%), диария (77%), гадене (73%), астенични събития (59%), сухота на кожата (58%), пирексия (57%), акнеиформен обрив (54%), хипоалбуминемия (50%), повишена аспартат аминотрансфераза (50%) и паронихия (45%). Прекъсване и намаляване на дозата поради нежелани събития се съобщава съответно при 78% и 32% от пациентите. Най-често съобщаваните НЛР, водещи до изменение на дозата (прекъсване на дозата или намаление на дозата) на селуметиниб, са повръщане (26%), паронихия (16%), диария (15%) и гадене (11%). Окончателно преустановяване поради нежелани събития се съобщава при 12% от пациентите. Съобщават се следните сериозни нежелани реакции: диария (3%), анемия (3%) пирексия (3%), повишена СРК в кръвта (3%), повишен креатинин в кръвта (1%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 5 са представени нежеланите реакции, установени при педиатричната популация с NF1 и неоперабилен PN и при възрастни пациенти (вж. бележката под таблица 5). Честотата е определена от педиатричния пул (N = 74); включващ набор от данни от 50 пациенти от основната SPRINT фаза II страта I и набор от данни от 24 пациенти от поддържащата SPRINT фаза I. Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) са организирани по системо-органен клас (СОК) по MedDRA. В рамките на всеки СОК предпочитаните термини са представени по реда на намаляваща честота и след това по реда на намаляваща сериозност. Честотата на възникване на нежеланите реакции е определена като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка), включително отделни съобщения.

Таблица 5. Нежелани лекарствени реакции, съобщени в педиатричния пул (основната SPRINT фаза II страта I [N = 50] и поддържащата SPRINT фаза I [N = 24]), и в други клинични изпитвания при възрастни пациенти (N = 347) ^{††}

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Обща честота (всички степени по СТСАЕ) NF1 педиатричен пул [‡] (N = 74)	Честота на степен 3 по СТСАЕ и по-висока [†] NF1 педиатричен пул [‡] (N = 74)
Нарушения на очите	Замъглено зрение [^]	Чести (9%)	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея*	Чести (5%)	-
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане [^]	Много чести (82%)	Чести (8%)
	Диария [^]	Много чести (77%)	Много чести (15%)
	Гадене [^]	Много чести (73%)	Чести (1%)
	Стоматит [^]	Много чести (38%)	Чести (1%)
	Сухота в устата	Чести (5%)	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ^{^*}	Много чести (80%)	Чести (5%)
	Сухота на кожата	Много чести (58%)	-
	Акнеiformен обрив ^{^*}	Много чести (54%)	Чести (3%)
	Паронихия [^]	Много чести (45%)	Чести (5%)
	Промени на косата ^{^*}	Много чести (39%)	-
Общи нарушения	Астенични събития*	Много чести (59%)	-
	Пирексия	Много чести (57%)	Чести (8%)
	Периферен оток*	Много чести (12%)	-
	Оток на лицето*	Чести (7%)	-
Изследвания	Повишена СРК в кръвта [^]	Много чести (76%)	Чести (9%)

Таблица 5. Нежелани лекарствени реакции, съобщени в педиатричния пул (основната SPRINT фаза II страта I [N = 50] и поддържащата SPRINT фаза I [N = 24]), и в други клинични изпитвания при възрастни пациенти (N = 347)^{††}

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Обща честота (всички степени по СТСАЕ) NF1 педиатричен пул [‡] (N = 74)	Честота на степен 3 по СТСАЕ и по-висока [†] NF1 педиатричен пул [‡] (N = 74)
	Хипоалбуминемия	Много чести (50%)	-
	Повишена AST	Много чести (50%)	Чести (1%)
	Понижен хемоглобин*	Много чести (45%)	Чести (3%)
	Повишена ALT	Много чести (36%)	Чести (3%)
	Повишен креатинин в кръвта	Много чести (28%)	Чести (1%)
	Намалена фракция на изтласкване [^]	Много чести (23%)	Чести (1%)
	Повишено кръвно налягане*	Много чести (16%)	-
Нарушения на очите	Отлепване на пигментния епител на ретината (RPED)/централна серозна ретинопатия (CSR)* ^{††}	Нечести (0,6%)	
	Ретинална венозна оклузия (RVO)* ^{††}	Нечести (0,3%)	

По СТСАЕ на Националния онкологичен институт версия 4.03

СРК = креатин фосфокиназа; AST = аспаргат аминотрансфераза; ALT = аланин аминотрансфераза.

[^] Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“

[†] Всички реакции са степен 3 по СТСАЕ с изключение на едно събитие степен 4 по СТСАЕ на повишена СРК в кръвта и едно събитие степен 4 по СТСАЕ на повишен креатинин в кръвта. Няма смъртни случаи.

^{††} Установени НЛР от друго клинично изпитване при възрастни пациенти (N = 347) с редица видове тумори, получаващи лечение със селуметиниб (75 mg два пъти дневно). Тези НЛР не се съобщават в педиатричната популация с NF1, с неоперабилен PN.

*НЛР въз основа на групиране на отделните предпочитани термини (ПТ):

Астенични събития: астения, умора,

CSR/RPED: Отлепване на пигментния епител на ретината в областта на макулата, хориоретинопатия

Диспнея: диспнея при усилие, диспнея, диспнея при покой

Оток на лицето: оток на лицето, периорбитален оток

Понижен хемоглобин: анемия, понижен хемоглобин

Промени на косата: алопеция, промяна на цвета на косата

Повишено кръвно налягане: повишено кръвно налягане, хипертония

Периферен оток: периферен оток, оток

Обрив (акнеiformен): акнеiformен дерматит

Обрив: акнеiformен дерматит, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, обрив, еритематозен обрив, макулозен обрив

RVO: съдово нарушение на ретината, ретинална венозна оклузия, ретинална венозна тромбоза

Описание на избрани нежелани реакции

Намаление на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ)

В SPRINT, фаза II страта I, намаление на ЛКФИ (ПТ: намалена фракция на изтласкване) се съобщава при 11 (22%) пациенти; всички случаи са степен 2, безсимптомни и не водят до

прекъсване на приема, намаление на дозата или преустановяване на лечението. От 11-те пациенти 6 пациенти са се възстановили, а за 5 пациенти изходът не се съобщава. Медианата на времето до първа поява на намаление на ЛКФИ е 226 дни (медиана на продължителността 78 дни). Повечето нежелани реакции с намаление на ЛКФИ се съобщават като намаление спрямо изходното ниво ($\geq 10\%$ намаление), но се счита, че остават в нормалния диапазон. Пациенти с ЛКФИ под LLN на институционалното изходно ниво не са включвани в основното проучване. Освен това се съобщават 2 сериозни случая на намаление на ЛКФИ, свързани със селуметиниб, при педиатрични пациенти, които участват в програма за разширен достъп. За клиничното овладяване на намалението на ЛКФИ вижте точки 4.2 и 4.4.

Токсичност за очите

В SPRINT, фаза II страта I, нежелани реакции със замъглено зрение степен 1 и 2 се съобщават при 4 (8%) пациенти. При двама пациенти се е наложило прекъсване на дозата. Всички нежелани реакции са овладени без намаление на дозата. За клиничното овладяване на нови зрителни нарушения вижте точки 4.2 и 4.4.

В допълнение, във външно спонсорирано педиатрично проучване се съобщава едно събитие на RPED, засягащо оптичния път, при педиатричен пациент, получаващ монотерапия със селуметиниб (25 mg/m^2 два пъти дневно) за пилочитен астроцитом (вж. точки 4.2 и 4.4).

Паронихия

В SPRINT, фаза II страта I, паронихия се съобщава при 23 (46%) пациенти, медианата на времето до първата поява на нежелана реакция с паронихия в максимална степен е 306 дни и медианата на продължителността на нежеланите реакции е 96 дни. Повечето от тези нежелани реакции са степен 1 или 2 и са лекувани с поддържаща или симптоматична терапия и/или изменение на дозата. Събития степен ≥ 3 възникват при трима (6%) пациенти. При седем пациенти (3 с нежелана реакция с максимална степен 3 и четирима с нежелана реакция с максимална степен 2) приложението на селуметиниб е прекъснато поради нежелани реакции на паронихия, при 3 от които прекъсването на приема е последвано от намаление на дозата (при 2 пациенти е необходимо второ намаление на дозата). При един пациент (2%) събитието е довело до преустановяване на лечението.

Повишение на креатин фосфокиназата (СРК) в кръвта

Нежелани реакции с повишение на СРК в кръвта възникват при 76% от пациентите в SPRINT, фаза II страта I. Медианата на времето до първата поява на повишение на СРК в максимална степен е 106 дни и медианата на продължителността на нежеланите реакции е 126 дни. Повечето нежелани реакции са степен 1 или 2 и отзвучават без промяна на дозата на селуметиниб. Нежелани реакции степен ≥ 3 възникват при трима (6%) пациенти. Една нежелана реакция степен 4 е довела до прекъсване на лечението, последвано от намаление на дозата.

Стомашно-чревна токсичност

В SPRINT, фаза II страта I, повръщане (41 пациенти, 82%, медиана на продължителност 3 дни), диария (35 пациенти, 70%, медиана на продължителност 5 дни), гадене (33 пациенти, 66%, медиана на продължителност 16 дни) и стоматит (25 пациенти, 50%, медиана на продължителност 12 дни) са най-често съобщаваните стомашно-чревни (СЧ) реакции. Повечето от тези случаи са степен 1 или 2 и не налагат прекъсване на дозата или намаление на дозата.

Нежелани реакции степен 3 се съобщават за диария (8 пациенти, 16%), гадене (1 пациент, 2%), и повръщане (3 пациенти, 6%). При един пациент диария е довела до намаление на дозата и последващо преустановяване на лечението. Не се налага намаление на дозата или преустановяване на лечението при нежелани реакции с гадене, повръщане или стоматит.

Кожна токсичност

В SPRINT, фаза II страта I, акнеиформен обрив е наблюдаван при 25 (50%) пациенти (медиана на времето до началото 13 дни; медиана на продължителността 60 дни за събитието с максимална степен по СТСАЕ). Повечето от тези случаи са степен 1 или 2, наблюдавани са при

пациенти в пубертета (> 12 години) и не налагат прекъсване или намаление на дозата. Нежелани реакции степен 3 се съобщават при 4%.

Други (неакнеиформени) обриви са наблюдавани при 35 (70%) пациенти в основното проучване и са предимно степен 1 или 2.

Промени на косата

В SPRINT, фаза II страта I, 32% от пациентите получават промени на косата (съобщават се като изсветляване на косата [ПТ: промени на цвета на косата] при 11 пациенти (22%) и изтъняване на косата [ПТ: алопеция]) при 12 пациенти (24%); при 7 пациенти (14%) се съобщава и за алопеция, и за промени на цвета на косата по време на лечението. Всички случаи са степен 1 и не налагат прекъсване на дозата или намаление на дозата.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозиране. Ако настъпи предозиране, пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на нежелани реакции и да се лекуват с поддържащи грижи, с подходящо проследяване при необходимост. Диализата не е ефективна за лечение на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитор на протеинкиназата, АТС код: L01EE04

Механизъм на действие

Селуметиниб е селективен инхибитор на митоген-активирана протеинкиназа, кинази 1 и 2 (mitogen activated protein kinase, MEK 1/2). Селуметиниб блокира активността на MEK и пътя RAF-MEK-ERK. Поради това инхибирането на MEK може да блокира пролиферацията и преживяемостта на туморните клетки, при които пътят RAF-MEK-ERK е активиран.

Клинична ефикасност

Ефикасността на Koselugo е оценена в открито, многоцентрово проучване с едно рамо (SPRINT) фаза II страта 1 при 50 педиатрични пациенти с неоперабилен PN при NF1, който е причина за значителна морбидност. Неоперабилният PN се дефинира като PN, който не може да се отстрани напълно оперативно без риск от значителна морбидност поради капсулирането му във или в непосредствена близост до жизнено важни структури, инвазивност или изразена васкуларност на PN. Пациентите са изключени при наличие на следните форми на токсичност за очите: всяка текуща или предишна анамнеза за CSR, текуща или предишна анамнеза за RVO, известно вътреочно налягане > 21 mmHg (или горната граница на нормата, коригирана по възраст), или неконтролирана глаукома. Пациентите получават 25 mg/m² (BSA) два пъти дневно в продължение на 28 дни (1 цикъл на лечение) по схема на непрекъснато приложение. Лечението се преустановява, ако пациентът вече не получава клинична полза, при поява на неприемлива токсичност, при прогресия на PN или по преценка на изследователя.

Таргетният PN - PN, причиняващ значителни клинични симптоми или усложнения (морбидност, свързана с PN), се оценява за степен на отговор при прилагане на централно

интерпретиран анализ на волуметричен ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) по критериите на „Оценка на отговора при неврофиброматоза и шваноматоза“ (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis, REiNS). Туморният отговор е оценяван на изходно ниво и в хода на лечението след всеки 4 цикъла в продължение на 2 години, а след това на всеки 6 цикъла.

Пациентите имат волуметрични оценки на таргетния PN чрез ЯМР и оценки на клиничния резултат, които включват функционални оценки и резултати, съобщени от пациента.

Медианата на възрастта на пациентите е 10,2 години (диапазон: 3,5 до 17,4 години), 60% са от мъжки пол и 84% са от европейската раса.

Медианата на обема на таргетния PN на изходно ниво е 487,5 ml (диапазон: 5,6 - 3820 ml). Морбидността, свързана с PN, при $\geq 20\%$ от пациентите включва обезобразяване, моторна дисфункция, болка, дисфункция на дихателните пътища, зрително увреждане и дисфункция на пикочния мехур/червата.

Първичната крайна точка за ефикасност е степен на обективен отговор (objective response rate, ORR), определена като процента пациенти с пълен отговор (определен като изчезване на таргетния PN) или потвърден частичен отговор (определен като $\geq 20\%$ намаление на обема на PN, потвърдено при последваща оценка на тумора в рамките на 3-6 месеца), въз основа на централизиран преглед на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI). Оценявана е и продължителността на отговора (DoR).

Резултатите за ефикасност са дадени в Таблица 6.

Таблица 6. Резултати за ефикасност от SPRINT фаза II страта 1

Показател за ефикасност	SPRINT (N = 50)
Степен на обективен отговор^{a, б}	
Степен на обективен отговор, % (95% CI)	33 (66%) (51,2 – 78,8)
Пълен отговор	0
Потвърден частичен отговор, n (%) ^б	33 (66%)
Продължителност на отговора	
DoR ≥ 12 месеца, n (%)	27 (82%)

CI - доверителен интервал, DoR – продължителност на отговора.

^a Отговорите трябва да се потвърждават най-малко 3 месеца след постигане на критериите за първи частичен отговор.

^б Пълен отговор: изчезване на таргетната лезия; частичен отговор: намаляване на обема на таргетния PN с $\geq 20\%$ в сравнение с изходното ниво.

Независим централизиран преглед на туморния отговор по критериите на REiNS води до ORR 44% (95% CI: 30,0; 58,7).

Медианата на времето до началото на отговора е 7,2 месеца (диапазон 3,3 месеца до 1,6 години). Медианата (мин-макс) на времето до максималното свиване на PN спрямо изходното ниво е 14,6 месеца (3,3 месеца до 2,7 години). Медианата на DoR от началото на отговора не е достигната; към времето на заключване на данните медианата на времето на проследяване е 22,1 месеца. Медианата на времето от започване на лечението до прогресия на заболяването в хода на лечението не е достигната.

Към времето на заключване на данните 28 (56%) пациенти остават с потвърден частичен отговор, 2 (4%) имат непотвърден частичен отговор, 15 (30%) имат стабилно заболяване и 3 (6%) имат прогресирало заболяване.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Koselugo в една или повече подгрупи на педиатричната популация при NF1 PN (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

В препоръчителната доза 25 mg/m^2 два пъти дневно при педиатрични пациенти (3 до ≤ 18 години) средната геометрична стойност (коефициент на вариация [CV%]) на максималната плазмена концентрация (C_{max}) е 731 (62%) ng/ml, а стойността на площта под кривата концентрация-време (AUC_{0-12}) след първата доза е 2009 (35%) ng·h/ml. Наблюдавано е минимално кумулиране $\sim 1,1$ пъти в стационарно състояние след приложение два пъти дневно.

При педиатрични пациенти при доза 25 mg/m^2 селуметиниб има привиден перорален клирънс 8,8 l/h, среден привиден обем на разпределение в стационарно състояние 78 l и среден елиминационен полуживот $\sim 6,2$ часа.

Абсорбция

При здрави възрастни участници средната абсолютна перорална бионаличност на селуметиниб е 62%.

След перорално приложение селуметиниб бързо се абсорбира, като пикът на плазмените концентрации (T_{max}) в стационарно състояние е между 1-1,5 часа след приложението.

Ефект на храната

В отделни клинични проучвания при здрави възрастни участници и при възрастни пациенти с авансирани солидни злокачествени заболявания едновременното приложение на селуметиниб в доза 75 mg с храна с високо съдържание на мазнини води до средно намаление на C_{max} съответно 50% и 62% в сравнение с приложението на гладно. Средната AUC на селуметиниб е намалена съответно с 16% и 19%, а времето за достигане на максимална концентрация (T_{max}) е удължено с приблизително 1,5 до 3 часа (вж. точка 4.2).

При здрави възрастни участници едновременното приложение на селуметиниб в доза 50 mg с храна с ниско съдържание на мазнини води до 60% по-ниска C_{max} в сравнение с приложението на гладно. AUC на селуметиниб е намалена с 38%, а времето за достигане на максимална концентрация (T_{max}) е удължено с приблизително 0,9 часа (вж. точка 4.2).

Разпределение

Средният привиден обем на разпределение на селуметиниб в стационарно състояние при 20 до 30 mg/m^2 варира от 78 до 171 l при педиатрични пациенти, което показва умерено разпределение в тъканите.

Свързването с плазмените протеини *in vitro* е 98,4% при хора. Селуметиниб се свързва предимно със серумния албумин (96,1%), а не с α -1 киселия гликопротеин (< 35%).

Биотрансформация

In vitro селуметиниб се подлага на фаза I метаболитни реакции, включително окисление на страничната верига, N-деметиране и загуба на страничната верига с образуване на amidни и кисели метаболити. CYP3A4 е преобладаващата изоформа, отговорна за оксидативния метаболизъм на селуметиниб, като CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 и CYP3A5 участват в по-малка степен. Проучванията *in vitro* показват, че селуметиниб е подложен също и директно на фаза II метаболитни реакции, като се образуват глюкуронидни конюгати предимно с участието на

ензимите UGT1A1 и UGT1A3. Глюкуронирането е съществен път на елиминиране на метаболитите на селуметиниб от фаза 1, при което участват няколко изоформи на UGT.

След перорално приложение на ¹⁴C-селуметиниб на здрави мъже повечето от циркулиращата радиоактивност в човешката плазма се пада на непроменения селуметиниб (~40% от радиоактивността) с други метаболити, включително глюкуронид на имидазоиндазоловия метаболит (M2; 22%), глюкуронид на селуметиниб (M4; 7%), N-деметил селуметиниб (M8; 3%) и N-деметил карбоксилна киселина (M11; 4%). N-деметил селуметиниб представлява под 10% от нивата на селуметиниб в плазмата при хора, но е приблизително 3 до 5 пъти по-мошен от основното съединение, като допринася за около 21% до 35% от общата фармакологична активност.

Взаимодействия

In vitro селуметиниб не е инхибитор на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 и CYP2E1. *In vitro* селуметиниб не е индуктор на CYP1A2 и CYP2B6. Селуметиниб е индуктор на CYP3A4 *in vitro*, но не се очаква клинична значимост.

In vitro селуметиниб инхибира UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 и UGT1A9 обаче не се очаква тези ефекти да бъдат клинично значими.

Взаимодействия с транспортните протеини

Въз основа на проучвания *in vitro* селуметиниб е субстрат на BCRP и P-gp транспортерите, но е малко вероятно да бъде обект на клинично значими лекарствени взаимодействия. Проучвания *in vitro* показват, че в препоръчителната педиатрична доза селуметиниб не инхибира протеина за резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), P-гликопротеина (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 и MATE2K. Клинично значим ефект върху фармакокинетиката на едновременно прилагани субстрати на OAT3 не може да се изключи.

Елиминиране

След единично перорално прилагане на доза 75 mg изотопно маркиран селуметиниб на здрави възрастни участници 59% от дозата се открива във фекалиите (19% непроменен), а 33% от приложената доза (< 1% като основно съединение) се открива в урината около 9 дни след вземане на пробата.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Експозиция на 50 mg перорален селуметиниб е изследвана при възрастни участници с нормална бъбречна функция (n = 11) и участници с ESRD (n = 12). В групата с ESRD се установяват 16% и 28% по-ниски стойности съответно на C_{max} и AUC, като фракцията на несвързания селуметиниб е 35% по-висока при участници с ESRD. В резултат на това съотношенията на C_{max} и AUC на несвързаното вещество са 0,97 и 1,13 в групата с ESRD в сравнение с групата с нормална бъбречна функция. Слабо повишение, приблизително 20% AUC, на съотношението на N-деметил метаболита и основното съединение се открива в групата с ESRD в сравнение с група с нормална бъбречна функция. Тъй като експозицията при участници с ESRD е подобна на тази при хората с нормална бъбречна функция, не са провеждани изследвания при участници с лека, умерена или тежко увредена бъбречна функция. Очаква се, че бъбречното увреждане няма да повлияе значимо експозицията на селуметиниб (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

На възрастни участници с нормална чернодробна функция (n = 8) и леко чернодробно увреждане (Child-Pugh A, n = 8) е приложен 50 mg селуметиниб, на участници с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B, n = 8) е приложена доза 50 или 25 mg, а на участници с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C, n = 8) е приложена доза 20 mg. AUC, нормализирана за обща доза селуметиниб, и AUC на несвързаното вещество са съответно 86% и 69% при пациенти с леко чернодробно увреждане в сравнение със стойностите на AUC при участници с нормална чернодробна функция. Експозицията на селуметиниб (AUC) е по-висока

при пациенти с умерено (Child-Pugh B) и тежко (Child-Pugh C) чернодробно увреждане; стойностите на общата AUC и AUC на несвързаното вещество са съответно 159% и 141% (Child-Pugh B) и 157% и 317% (Child-Pugh C) в сравнение с участници с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2). Наблюдава се тенденция за по-ниска степен на свързване с протеините при участници с тежко чернодробно увреждане, въпреки че то остава > 99% (вж. точка 4.3).

Етническа принадлежност

След единична доза експозицията на селуметиниб изглежда е по-висока при здрави възрастни участници от японски, неяпонски азиатски и индийски произход в сравнение с възрастни участници в западните държави, но има значително припокриване с участниците в западните държави при коригиране за телесно тегло или BSA (вж. точка 4.2).

Възрастни пациенти (> 18 години)

ФК показатели при възрастни здрави участници и възрастни пациенти с авансирани солидни злокачествени заболявания са подобни на показателите при педиатричните пациенти (3 до ≤ 18 години) с NF1.

При възрастни пациенти C_{max} и AUC се повишават пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 25 mg до 100 mg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Генотоксичност

Селуметиниб дава положителен резултат при микронуклеарен тест при мишки чрез анеугенен механизъм. Средна експозиция (C_{max}) на несвързаното вещество при нивото без наблюдаван ефект (no observed effect level, NOEL) е приблизително 27 пъти по-висока от клиничната експозиция на несвързаното вещество при максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) 25 mg/m².

Канцерогенност

Селуметиниб не е канцерогенен при плъхове или трансгенни мишки.

Токсичност при многократно прилагане

В проучвания за токсичност при многократно прилагане при мишки, плъхове и маймуни основните ефекти, наблюдавани след експозиция на селуметиниб, са от страна на кожата, СЧ тракт и костите. При плъхове са наблюдавани струпей, свързани с микроскопски ерозии и улцерация, при експозиция на несвързаното вещество, сходна с клиничната експозиция (AUC на несвързаното вещество) при MRHD. При мишки са наблюдавани възпалителни и улцерозни находки в СЧ тракт, свързани с вторични промени в черния дроб и лимфоретикуларната система, при експозиция на несвързаното вещество, приблизително 28 пъти по-висока от клиничната експозиция на несвързаното вещество при MRHD. Наблюдавана е дисплазия на растежните плочки (физите) при мъжки плъхове, третирани до 3 месеца със селуметиниб, при експозиция на несвързаното вещество 11 пъти над клиничната експозиция на несвързаното вещество при MRHD. Находките в СЧ тракт показват данни за обратимост след възстановителен период. Обратимостта на кожната токсичност и физарната дисплазия не е оценявана. Наблюдавано е васкуларно препълване на корпус кавернозум и увеличаване на булбокавернозния мускул при мъжки мишки в едно 26-седмично проучване с доза 40 mg/kg/ден (28 пъти над AUC на несвързаното вещество при хора при MRHD), което води до значителна обструкция на пикочните пътища, както и до възпаление и луминален кръвоизлив в уретрата, водещи до ранна смърт при мъжки мишки.

Репродуктивна токсичност

Проведени са проучвания за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност при мишки. Фертилитетът не е засегнат при мъжки мишки при доза до 40 mg/kg/ден (съответстваща на 22 пъти AUC на несвързаното вещество при хора при MRHD). При женските чифтосването и фертилитетът не са засегнати при доза до 75 mg/kg/ден, но е наблюдавано обратимо намаление

на броя на живите фетуси при това дозово ниво; NOAEL за ефектите върху репродуктивната функция е 5 mg/kg/ден (приблизително 3,5 пъти над AUC на несвързаното вещество при хора при MRHD). Съобщава се за свързано с лечението повишение на честотата на външни малформации (отворено око, цепнато небце) при липса на токсичност за майката в проучвания за ембриофеталното развитие в доза > 5 mg/kg/ден, и в проучване за пре- и постнаталното развитие в доза ≥ 1 mg/kg/ден (съответстваща на 0,4 пъти C_{max} на несвързаното вещество при хора при MRHD). Другите свързани с лечението ефекти в тези проучвания, наблюдавани при нетоксични за майката дозови нива, се състоят в ембрионален леталитет и понижено фетално тегло при ≥ 25 mg/kg/ден (съответстваща на 22 пъти AUC на несвързаното вещество при хора при MRHD), забавяне на постнаталния растеж на малките, а при отбиването по-малък брой малки, третирани с 15 mg/kg/ден (съответстваща на 3,6 пъти C_{max} на несвързаното вещество при хора при MRHD), отговарят на критерия за констрикция на зеницата. Селуметиниб и активният му метаболит се екскретират в млякото на мишки в период на лактация в концентрации приблизително същите като тези в плазмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Витамин Е полиетиленгликол сукцинат (D α -токоферил полиетиленгликол сукцинат)

Състав на капсулата

Koselugo 10 mg твърди капсули

Хипромелоза (E464)

Карагенан (E407)

Калиев хлорид (E508)

Титанов диоксид (E171)

Карнаубски восък (E903)

Koselugo 25 mg твърди капсули

Хипромелоза (E464)

Карагенан (E407)

Калиев хлорид (E508)

Титанов диоксид (E171)

Индигокармин алуминиев лак (E132)

Жълт железен оксид (E172)

Карнаубски восък (E903)

Царевично нишесте

Печатно мастило

Koselugo 10 mg твърди капсули

Шеллак гланц, стандартен (E904)

Черен железен оксид (E172)

Пропиленгликол (E1520)

Амониев хидроксид (E527)

Koselugo 25 mg твърди капсули

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Индигокармин алуминиев лак (E132)

Карнаубски восък (E903)

Шеллак, стандартен (E904)

Глицерол моноолеат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 °С.

Съхранявайте в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина и влага.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Koselugo 10 mg твърди капсули

Пластмасова бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца бяла запушалка от полипропилен.

Koselugo 25 mg твърди капсули

Пластмасова бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца синя запушалка от полипропилен.

Всяка бутилка съдържа 60 твърди капсули и сушител силикагел. Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не отстраняват сушителя от бутилката.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1552/001 10 mg твърди капсули

EU/1/21/1552/002 25 mg твърди капсули

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юни 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Global External Sourcing (GES)
Astraallén
Gärtunaporten (B674:5)
151 85, Södertälje
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>За потвърждаване на ефикасността и безопасността на селуметиниб при лечение на симптоматични, неоперабилни плексиформени неврофиброми (PN) при педиатрични пациенти с неврофиброматоза тип 1 (NF1) на възраст 3 и повече години, заявителят ще предостави резултатите от по-продължително проследяване на пациентите от проучването SPRINT фаза II страта 1 с дата на заключване на данните 31 март 2021 г. Докладът от клиничното проучване ще бъде представен до:</p>	10/05/2022
<p>За потвърждаване на ефикасността и безопасността на селуметиниб при лечение на симптоматични, неоперабилни плексиформени неврофиброми (PN) при педиатрични пациенти с неврофиброматоза тип 1 (NF1) на възраст 3 и повече години, заявителят ще предостави резултатите от по-продължително проследяване на пациентите от проучването SPRINT фаза I с дата на заключване на данните 27 февруари 2021 г. Докладът от клиничното проучване ще бъде представен до:</p>	10/05/2022
<p>Неинтервенционално постмакетингово проучване за безопасност (PASS): за потвърждаване на дългосрочната безопасност на селуметиниб при лечение на симптоматични, неоперабилни плексиформени неврофиброми (PN) при педиатрични пациенти с неврофиброматоза тип 1 (NF1) на възраст 3 и повече години, заявителят ще проведе и представи резултатите от неинтервенционално PASS при пациенти с NF1, на които е предписано поне една доза селуметиниб и са на възраст от 3 до ≤ 18 години в началото на лечението със селуметиниб. Проспективно ще бъде следена кохорта от пациенти на възраст ≥ 8 години (и преди достигането на стадий V по Tanner [оценка на половата зрялост]). Докладът от клиничното проучване ще бъде представен до:</p>	31/03/2028

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Koselugo 10 mg твърди капсули
селуметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg селуметиниб (като водороден сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не отстранявайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C.
Съхранявайте в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1552/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

koselugo 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Koselugo 10 mg твърди капсули
селуметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg селуметиниб (като водороден сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не отстранявайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C.
Съхранявайте в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1552/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Koselugo 25 mg твърди капсули
селуметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg селуметиниб (като водороден сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не отстранявайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C.
Съхранявайте в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1552/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

koselugo 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Koselugo 25 mg твърди капсули
селуметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg селуметиниб (като водороден сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не отстранявайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C.
Съхранявайте в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1552/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Koselugo 10 mg твърди капсули **Koselugo 25 mg твърди капсули** селуметиниб (selumetinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Koselugo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Koselugo
3. Как да приемате Koselugo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Koselugo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Koselugo и за какво се използва

Какво представлява Koselugo и как действа

Koselugo съдържа активното вещество селуметиниб.

Селуметиниб е вид лекарство, наречено инхибитор на MEK. То действа като блокира определени белтъци, които участват в растежа на туморните клетки.

От Koselugo се очаква да смали туморите, които растат по дължината на нервите, наречени плексиформени неврофиброми.

Тези тумори се причиняват от генетично заболяване, наречено неврофиброматоза тип 1 (NF1).

За какво се използва Koselugo

Koselugo се използва за лечение на деца на възраст 3 и повече години с плексиформени неврофиброми, които не могат напълно да се отстранят чрез операция.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с действието на Koselugo или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Koselugo

Не приемайте Koselugo:

- ако сте алергични към селуметиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате тежко чернодробно заболяване

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Koselugo.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди и по време на лечение с Koselugo:

- ако имате проблеми с очите
- ако имате проблеми със сърцето
- ако имате проблеми с черния дроб
- ако приемате добавки, съдържащи витамин Е
- ако не можете да гълтате капсулата цяла

Ако някое от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство.

Проблеми с очите

Koselugo може да причини проблеми с очите (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите замъглено зрение или някакви други промени на зрението по време на лечението. Вашият лекар трябва да прегледа очите Ви, ако имате някакви нови или влошаващи се проблеми със зрението, докато приемате това лекарство.

Проблеми със сърцето

Koselugo може да намали количеството кръв, което се изпомпва от сърцето (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Вашият лекар ще провери колко добре функционира сърцето Ви преди и по време на лечението Ви с Koselugo.

Проблеми с черния дроб

Koselugo може да повиши количеството на някои чернодробни ензими в кръвта (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”). Вашият лекар ще направи кръвни изследвания преди и по време на лечение, за да провери как функционира черният Ви дроб.

Добавки с витамин Е

Koselugo капсули съдържат витамин Е, който може да повиши риска от кървене. Това означава, че трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате други лекарства, които повишават риска от кървене, като напр.:

- ацетилсалицилова киселина (също известна като аспирин) при болка и възпаление
- антикоагулантни лекарства (разреждащи кръвта), като напр. варфарин или други лекарства, използвани за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци
- добавки, които могат да повишат риска от кървене, като напр. витамин Е

Затруднено гълтане на капсулите

Говорете с Вашия лекар, ако мислите, че може да имате затруднение при преглъщането на капсулите цели (вижте точка 3 „Как да приемате Koselugo“).

Проблеми с кожата, ноктите и косата

Koselugo може да причини кожен обрив, инфекция на ноктите и изтъняване или промени в цвета на косата (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Кажете на Вашия лекар, ако някои от тези симптоми Ви безпокоят по време на лечението.

Деца под 3 години

Не давайте Koselugo на деца под 3-годишна възраст. Това е така, защото той не е проучен в тази възрастова група.

Други лекарства и Koselugo

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва билкови лекарства, добавки и лекарства, получени без рецепта.

Koselugo може да повлияе начина, по който някои други лекарства действат. Също така някои други лекарства може да повлияят начина, по който Koselugo действа. Кажете на Вашия лекар, ако приемате някои от следните лекарства:

- кларитромицин или еритромицин (използвани за лечение на бактериални инфекции)
- карбамазепин или фенитоин (използвани за лечение на гърчове и епилепсия)
- дигоксин (използван за лечение на сърдечна недостатъчност)
- фексофенадин (използван за лечение на симптоми на алергия)
- флуконазол или итраконазол (използвани за лечение на гъбични инфекции)
- кетоконазол (използван за лечение на синдрома на Къшинг)
- фуросемид (използван за лечение на задръжка на течности, чрез увеличаване на количеството отделена урина)
- метотрексат (използван за лечение на някои видове рак, псориазис или ревматоиден артрит)
- омепразол (използван за лечение на киселинен рефлукс или стомашна язва)
- рифампицин (използван за лечение на туберкулоза (ТБ) и при някои други бактериални инфекции)
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билково лекарство (използвано за лечение на лека депресия и други заболявания)
- тиклопидин (използван за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци)

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали някои от горните или някои други лекарства, дори лекарства, които се отпускат без рецепта.

Koselugo с храна и напитки

Не пийте сок от грейпфрут, докато приемате Koselugo, защото той може да повлияе начина, по който лекарството действа.

Бременност – информация за жени

Koselugo не се препоръчва по време на бременност. Той може да увреди нероденото бебе.

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Вашият лекар може да поиска да направите тест за бременност преди започване на лечението.

Не трябва да забременявате, докато приемате това лекарство. Ако сте в състояние да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция. Вижте „Контрацепция - информация за жени и мъже“ по-долу.

Ако забременеете по време на лечението, кажете веднага на Вашия лекар.

Бременност – информация за мъже

Ако Вашата партньорка забременее, докато приемате това лекарство, кажете веднага на Вашия лекар.

Контрацепция – информация за жени и мъже

Ако сте сексуално активни, трябва да използвате ефективна контрацепция, докато приемате това лекарство и в продължение на най-малко 1 седмица след последната доза. Не е известно

дали Koselugo може да повлияе действието на хормоналните контрацептиви. Моля, кажете на Вашия лекар, ако приемате хормонален контрацептив, тъй като той може да препоръча добавянето на нехормонален метод за предпазване от забременяване.

Кърмене

Не кърмете, ако приемате Koselugo. Не е известно дали Koselugo преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Koselugo може да причини нежелани реакции, които влияят на способността за шофиране и работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате уморени или ако имате проблеми със зрението (като напр. замъглено зрение).

3. Как да приемате Koselugo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Вашият лекар ще изчисли правилната доза за Вас, въз основа на Вашата височина и тегло. Лекарят ще Ви каже колко капсули Koselugo да приемате.

Вашият лекар може да предпише по-ниска доза, ако имате проблеми с черния дроб (чернодробно увреждане).

Ако имате някои нежелани реакции, докато приемате Koselugo (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“), Вашият лекар може да намали Вашата доза, да прекъсне или да прекрати окончателно лечението Ви.

Как да го приемате

- Приемайте Koselugo два пъти на ден през около 12 часа.
- Приемайте капсулите на празен стомах.
Това означава, че:
 - трябва да изчакате най-малко 2 часа преди да приемете Koselugo след хранене и
 - след прием на Koselugo трябва да изчакате най-малко 1 час преди да ядете.
- Гълтайте капсулите цели с вода.
- Не дъвчете, не разтваряйте и не отваряйте капсулите.
- Ако имате или мислите, че може да имате затруднение при гълтането на капсулите цели, говорете с Вашия лекар преди началото на лечението.

Ако повърнете

Ако повърнете по което и да е време след приема на Koselugo, не вземайте допълнителна доза. Вземете следващата доза в обичайното време.

Ако сте приели повече от необходимата доза Koselugo

Ако сте приели повече от необходимата доза Koselugo, свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Koselugo

Какво трябва да направите, ако забравите да приемете доза Koselugo, зависи от времето, което остава до следващата Ви доза.

- Ако остават повече от 6 часа до следващата Ви доза, приемете пропуснатата доза. След това приемете следващата доза в обичайното време.
- Ако остават по-малко от 6 часа до следващата Ви доза, не приемайте пропуснатата доза. След това приемете следващата доза в обичайното време.

Не вземайте двойна доза (две дози едновременно), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Koselugo

Не спирайте приема на Koselugo, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции

Проблеми с очите (зрението)

Koselugo може да причини проблеми с очите. Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите замъглено зрение (честа нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 10 души) или някакви други промени на зрението по време на лечението. Вашият лекар може да поиска да спрете приема на това лекарство или да Ви насочи за консултация към специалист, ако получите симптоми, които включват:

- замъглено зрение
- загуба на зрение
- тъмни петна в зрителното поле (плаващи мътнини)
- други промени в зрението (като напр. намалено зрение)

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от горните сериозни нежелани реакции.

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повръщане, гадене
- диария
- възпаление на устата (стоматит)
- проблеми с кожата и ноктите - признаците може да включват сухота на кожата, обрив, зачервяване около ноктите
- изтъняване на косата (алопеция), промяна на цвета на косата
- усещане за умора, слабост или липса на енергия
- повишена температура (пирексия)
- подуване на дланите или стъпалата (периферен оток)
- леко намаление на количеството кръв, което сърцето изпомпва (намалена фракция на изтласкване), признаците могат да включват задух или подуване на краката, глезените или стъпалата
- високо кръвно налягане (хипертония)
- понижен албумин, основен белтък, произвеждан от черния дроб (установява се чрез изследване на кръвта)
- понижен хемоглобин, белтъкът в червените кръвни клетки, който пренася кислород (установява се чрез изследване на кръвта)
- повишени ензими (установява се чрез изследване на кръвта), които предполагат стрес за черния дроб, бъбречно увреждане или мускулно разпадане.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- сухота в устата

- подуване на лицето (оток на лицето)
- недостиг на въздух (диспнея)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Koselugo

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30 °C.

Съхранявайте в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина и влага.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Koselugo

Активното вещество е селуметиниб. Всяка твърда капсула Koselugo 10 mg съдържа 10 mg селуметиниб (като водороден сулфат). Всяка твърда капсула Koselugo 25 mg съдържа 25 mg селуметиниб (като водороден сулфат).

Другите съставки в Koselugo 10 mg твърди капсули са:

- Капсулно съдържимо: витамин Е полиетилен гликол сукцинат (D α-токоферил полиетилен гликол сукцинат).
- Състав на капсулата: хипромелоза (E464), карагенан (E407), калиев хлорид (E508), титанов диоксид (E171), карнаубски восък (E903).
- печатно мастило: шеллак стандарт (E904), черен железен оксид (E172), пропилен гликол (E1520) амониев хидроксид (E527).

Другите съставки в Koselugo 25 mg твърди капсули са:

- Капсулно съдържимо: витамин Е полиетилен гликол сукцинат (D α-токоферил полиетилен гликол сукцинат).
- Състав на капсулата: хипромелоза (E464), карагинин (E407), калиев хлорид (E508), титанов диоксид (E171), индигокармин алуминиев лак (E132), жълт железен оксид (E172), карнаубски восък (E903), царевично нишесте.
- печатно мастило: червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), индигокармин алуминиев лак (E132), карнаубски восък (E903), шеллак, стандарт (E904), глицерол моноолеат.

Как изглежда Koselugo и какво съдържа опаковката

Koselugo 10 mg твърда капсула е бяла до почти бяла, непрозрачна твърда капсула с ивица по средата и маркирана със “SEL 10” с черно мастило.

Koselugo 25 mg твърда капсула е синя, непрозрачна твърда капсула с ивица по средата и маркирана със “SEL 25” с черно мастило.

Koselugo се предоставя в бели пластмасови бутилки с бяла (10 mg) или синя (25 mg) защитена от деца запушалка, съдържащи 60 твърди капсули и сушител силикагел. Не премахвайте сушителя от бутилката и не го поглъщайте.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca AB
Global External Sourcing (GES)
Astraallén
Gärtunaporten
SE-151 85 Södertälje
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

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

Свързани Лекарство Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

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

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Ограничени
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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>