

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Koselugo 10 mg tvrdé tobolky
Koselugo 25 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Koselugo 10 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje selumetinibum 10 mg (jako selumetinibi sulfas).

Koselugo 25 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje selumetinibum 25 mg (jako selumetinibi sulfas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Koselugo 10 mg tvrdé tobolky

Bílá až téměř bílá neprůhledná tvrdá tobolka velikosti 4 (přibližně 14 mm x 5 mm) se středovým pruhem a označená „SEL 10“ černým inkoustem.

Koselugo 25 mg tvrdé tobolky

Modrá neprůhledná tvrdá tobolka velikosti 4 (přibližně 14 mm x 5 mm) se středovým pruhem a označená „SEL 25“ černým inkoustem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Koselugo je v monoterapii indikován k léčbě symptomatických, neoperovatelných plexiformních neurofibromů (PN) u dětských pacientů s neurofibromatózou 1. typu (NF1) ve věku 3 a více let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Koselugo musí být zahájena lékařem se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou pacientů s nádory souvisejícími s NF1.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Koselugo je 25 mg/m² plochy tělesného povrchu (BSA) užívaná perorálně dvakrát denně (přibližně každých 12 hodin).

Dávkování je individuální podle BSA (mg/m²) a zaokrouhloeno na nejbližší dosažitelnou dávku 5 mg nebo 10 mg (až do maximální jednotlivé dávky 50 mg). K dosažení požadované dávky lze kombinovat různé síly tobolek Koselugo (tabulka 1).

Tabulka 1. Doporučená dávka na základě plochy tělesného povrchu

Povrch těla (BSA) ^a	Doporučená dávka
0,55 – 0,69 m ²	20 mg ráno a 10 mg večer
0,70 – 0,89 m ²	20 mg dvakrát denně
0,90 – 1,09 m ²	25 mg dvakrát denně
1,10 – 1,29 m ²	30 mg dvakrát denně
1,30 – 1,49 m ²	35 mg dvakrát denně
1,50 – 1,69 m ²	40 mg dvakrát denně
1,70 – 1,89 m ²	45 mg dvakrát denně
≥ 1,90 m ²	50 mg dvakrát denně

^a Doporučená dávka pro pacienty s BSA menší než 0,55 m² nebyla stanovena.

Léčba přípravkem Koselugo má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud nedojde k progresi PN nebo k rozvoji nepřijatelné toxicity. U pacientů nad 18 let jsou k dispozici pouze omezené údaje, proto má být pokračování léčby do dospělosti pro jednotlivého pacienta založeno na přínosech a rizicích podle posouzení lékařem. Nicméně, zahájení léčby přípravkem Koselugo u dospělých není vhodné.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Koselugo, má se dávka užít pouze v případě, že do další plánované dávky zbývá více než 6 hodin.

Zvracení

Pokud dojde po podání přípravku Koselugo ke zvracení, nemá se užít dodatečná dávka. Pacient má dále pokračovat v užívání podle plánu.

Úprava dávkování

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může dojít k přerušení a/ nebo snížení dávky nebo k trvalému vysazení selumetinibu (viz body 4.4 a 4.8). Doporučené snížení dávky je uvedeno v tabulce 2 a může vyžadovat, aby byla denní dávka rozdělena na dvě podání o různé síle nebo aby byla léčba podávána jednou denně.

Tabulka 2. Doporučené snížení dávek kvůli nežádoucím účinkům

Plocha povrchu těla (BSA)	Počáteční dávka přípravku Koselugo ^a (mg/dvakrát denně)	První snížení dávky (mg/dávka)		Druhé snížení dávky (mg/dávka) ^b	
		Ráno	Večer	Ráno	Večer
0,55 – 0,69 m ²	20 mg ráno a 10 mg večer	10	10	10 jednou denně	

Tabulka 2. Doporučené snížení dávek kvůli nežádoucím účinkům

Plocha povrchu těla (BSA)	Počáteční dávka přípravku Koselugo ^a (mg/dvakrát denně)	První snížení dávky (mg/dávka)		Druhé snížení dávky (mg/dávka) ^b	
		Ráno	Večer	Ráno	Večer
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
≥ 1,90 m ²	50	35	35	25	25

^a Na základě BSA, jak je uvedeno v tabulce 1.

^b Trvalé přerušení léčby u pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat přípravek Koselugo po dvou dávkových redukcích.

Úpravy dávky kvůli zvládnutí nežádoucích účinků spojených s tímto léčivým přípravkem jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3. Doporučené úpravy dávky kvůli nežádoucím účinkům

Stupeň CTCAE*	Doporučená úprava dávky
Stupeň 1 nebo 2 (tolerovatelné - lze zvládnout podpůrnou léčbou)	Pokračujte v léčbě a sledujte, jak je klinicky indikováno.
Stupeň 2 (netolerovatelné – nelze zvládnout podpůrnou léčbou) nebo Stupeň 3	Přerušete léčbu, dokud není dosažena toxicita stupně 0 nebo 1, a po obnovení léčby snižte dávku o jednu úroveň (viz tabulka 2).
Stupeň 4	Přerušete léčbu, dokud není dosažena toxicita stupně 0 nebo 1, po obnovení léčby snižte dávku o jednu úroveň (viz tabulka 2). Zvažte ukončení léčby.

* Společná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (CTCAE)

Doporučení pro úpravu dávky kvůli snížení ejekční frakce levé komory (LVEF)

V případech asymptomatického snížení LVEF o ≥ 10 procentních bodů od výchozí hodnoty a pod institucionální nižší hladinu normálu (LLN) má být léčba selumetinibem přerušena až do vyřešení. Při obnovení léčby má být dávka selumetinibu snížena o jednu úroveň (viz tabulka 2).

U pacientů, u kterých dojde k symptomatickému snížení LVEF nebo ke snížení LVEF stupně 3 nebo 4, je třeba vysadit selumetinib a neprodleně provést kardiologické vyšetření (viz bod 4.4).

Doporučení pro úpravu dávky kvůli oční toxicitě

Léčba selumetinibem má být přerušena u pacientů, kterým bylo diagnostikováno odchlípení pigmentového epitelu sítnice (RPED) nebo centrální serózní retinopatie (CSR) se sníženou zrakovou ostrostí; při obnovení léčby po vymizení příznaků se má dávka selumetinibu snížit o jednu úroveň (viz tabulka 2). U pacientů s diagnostikovaným RPED nebo CSR bez snížení zrakové ostrosti má být

prováděno oftalmologické vyšetření každé 3 týdny až do vyřešení. U pacientů s diagnostikovanou retinální venózní okluzí (RVO) má být léčba selumetinibem trvale ukončena (viz bod 4.4).

Úpravy dávky při současném podávání s inhibitory CYP3A4 nebo CYP2C19

Současné užívání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 nebo CYP2C19 se nedoporučuje a je třeba zvážit alternativní léčbu. Pokud je třeba současně podávat silný nebo středně silný inhibitor CYP3A4 nebo CYP2C19, doporučuje se snížit dávku přípravku Koselugo takto: Pokud pacient v současné době užívá 25 mg/m² dvakrát denně, dávka se sníží na 20 mg/m² dvakrát denně. Pokud pacient v současné době užívá 20 mg/m² dvakrát denně, dávka se sníží na 15 mg/m² dvakrát denně (viz tabulka 4 a bod 4.5).

Tabulka 4. Doporučená dávka k dosažení dávky 20 mg/m² nebo 15 mg/m² dvakrát denně

Plocha povrchu těla	20 mg/m ² dvakrát denně (mg/dávka)		15 mg/m ² dvakrát denně (mg/dávka)	
	Ráno	Večer	Ráno	Večer
0,55 – 0,69 m ²	10	10	10 mg jednou denně	
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

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Na základě klinických studií se nedoporučuje úprava dávky u pacientů s lehkou, středně těžkou, těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v terminálním stadiu poruchy funkce ledvin (ESRD) (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Na základě klinických studií se nedoporučuje úprava dávky u pacientů s lehkou poruchou funkce jater. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater má být počáteční dávka snížena na 20 mg/m² BSA, dvakrát denně (viz tabulka 4). Přípravek Koselugo je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

Etnický původ

Zvýšená systémová expozice byla pozorována v dospělé asijské populaci, i když při korekci na tělesnou hmotnost dochází ke značné shodě se západní populací. U pediatrických asijských pacientů se nedoporučuje žádná specifická úprava počáteční dávky, nicméně u těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Koselugo u dětí do 3 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Koselugo je určen k perorálnímu podání. Má být užíván na prázdný žaludek, bez jídla a pití, kromě vody, 2 hodiny před podáním a 1 hodinu po podání (viz body 4.5 a 5.2).

Tobolky se polykají celé a zapíjejí se vodou. Tobolky se nesmí kousat, rozpouštět ani otevírat, protože by to mohlo zhoršit uvolňování léčiva a ovlivnit absorpci selumetinibu.

Přípravek Koselugo se nemá podávat pacientům, kteří nejsou schopni nebo nechtějí polykat celou tobolku. U pacientů má být před zahájením léčby posouzena jejich schopnost polykat tobolku. Očekává se, že k polykání tobolek selumetinibu budou dostatečné standardní techniky polykání. U pacientů, kteří mají potíže s polykáním tobolky, lze zvážit doporučení k příslušnému odborníkovi, jako je logoped a foniatr, aby identifikovali vhodné metody, které lze přizpůsobit konkrétnímu pacientovi.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na selumetinib nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Těžká porucha funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF)

V pivotní klinické studii bylo u 22 % pediatrických pacientů hlášeno asymptomatické snížení ejekční frakce. Střední doba do počátečního nástupu těchto nežádoucích účinků byla 226 dnů.

U pediatrických pacientů, kteří se účastnili rozšířeného přístupového programu (expanded access program), bylo hlášeno malé množství závažných hlášení týkajících se snížení LVEF související se selumetinibem (viz bod 4.8).

Pediatrickí pacienti s anamnézou zhoršené funkce levé komory nebo výchozí LVEF pod institucionální LLN nebyli studováni. Před zahájením léčby má být LVEF vyhodnoceno echokardiogramem, aby se stanovily výchozí hodnoty. Před zahájením léčby selumetinibem mají mít pacienti ejekční frakci nad institucionální LLN.

LVEF má být během léčby hodnoceno přibližně ve 3měsíčních intervalech nebo častěji, jak je klinicky indikováno. Snížení LVEF lze zvládnout přerušením léčby, snížením dávky nebo ukončením léčby (viz bod 4.2).

Oční toxicita

Pacienty je třeba poučit, aby hlásili jakékoli nové poruchy zraku. U pediatrických pacientů užívajících selumetinib bylo jako nežádoucí účinek hlášeno rozmazané vidění. Byly pozorovány ojedinělé případy RPED, CSR a RVO u dospělých pacientů s více typy nádorů léčených monoterapií selumetinibem i v kombinaci s jinými protinádorovými látkami a u jednoho pediatrického pacienta s pilocytickým astrocytmem léčeného selumetinibem v monoterapii (viz bod 4.8).

V souladu s klinickou praxí se doporučuje oftalmologické zhodnocení před zahájením léčby a kdykoli pacient hlásí nové poruchy zraku. U pacientů s diagnostikovanou RPED nebo CSR bez snížené zrakové ostrosti má být oftalmologické vyšetření prováděno každé 3 týdny až do vymizení. Pokud je diagnostikován RPED nebo CSR a je ovlivněna zraková ostrost, má být léčba selumetinibem přerušena a dávka má být po obnovení léčby snížena (viz bod 4.2). Pokud je diagnostikována RVO, má být léčba selumetinibem trvale ukončena (viz bod 4.2).

Abnormality jaterních testů

U selumetinibu se mohou objevit abnormality laboratorních hodnot jaterních testů, zejména zvýšení AST a ALT (viz bod 4.8). Laboratorní hodnoty jaterních testů mají být sledovány před zahájením léčby selumetinibem a nejméně jednou měsíčně během prvních 6 měsíců léčby a poté, jak je klinicky indikováno. Abnormality jaterních testů je třeba léčit přerušením dávky, snížením dávky nebo ukončením léčby (viz tabulka 2 v bodu 4.2).

Poruchy kůže a podkožní tkáně

V pivotní klinické studii byly velmi často hlášeny kožní vyrážky (včetně makulopapulózní vyrážky a akneformní vyrážky), paronychie a změny vlasů (viz bod 4.8). Pustulózní vyrážka, změny barvy vlasů a suchá kůže byly častěji pozorovány u mladších dětí (ve věku 3–11 let) a akneformní vyrážka byly častěji pozorovány u postpubertálních dětí (ve věku 12–16 let).

Suplementace vitamínu E

Pacienti mají být poučeni, aby neužívali žádný doplňkový vitamin E. Přípravek Koselugo 10 mg tobolky obsahují 32 mg vitamínu E jako pomocnou látku, tokofersolan (D-alfa-tokoferyl polyethylenglykol 1000 sukcinát, TPGS). Přípravek Koselugo 25 mg tobolky obsahují 36 mg vitamínu E jako TPGS. Vysoké dávky vitamínu E mohou zvýšit riziko krvácení u pacientů užívajících současně antikoagulantia nebo antiagregační léčivé přípravky (např. warfarin nebo kyselina acetylsalicylová). Hodnocení antikoagulantů, včetně mezinárodního normalizovaného poměru nebo protrombinového času, mají být prováděna častěji, aby se zjistilo, kdy je nutná úprava dávek antikoagulantů nebo antiagregačních léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Nebezpečí udušení

Selumetinib je dostupný ve formě tobolek, které se musí polykat celé. Někteří pacienti, zejména děti do 6 let, mohou být vystaveni riziku udušení tobolkou z důvodu vývojových, anatomických nebo psychologických. Selumetinib proto nemá být podáván pacientům, kteří nejsou schopni nebo nechťejí polykat tobolku celou (viz bod 4.2).

Ženy ve fertilním věku

Koselugo se nedoporučuje u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakční studie byly provedeny pouze u zdravých dospělých (ve věku ≥ 18 let).

Léčivé látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace selumetinibu

Současné podávání se silným inhibitorem CYP3A4 (200 mg itraconazolu dvakrát denně po dobu 4 dnů) zvýšilo u zdravých dospělých jedinců C_{\max} selumetinibu o 19 % (90% CI 4, 35) a AUC o 49 % (90% CI 40, 59).

Současné podávání se silným inhibitorem CYP2C19/středně silným inhibitorem CYP3A4 (200 mg flukonazolu jednou denně po dobu 4 dnů) zvýšilo u zdravých dospělých jedinců C_{\max} selumetinibu o 26 % (90% CI 10, 43) a AUC o 53 % (90% CI 44, 63).

Předpokládá se, že současné užívání erythromycinu (středně silný inhibitor CYP3A4) nebo fluoxetinu (silný inhibitor CYP2C19 / CYP2D6) zvýší AUC selumetinibu o ~30-40 % a C_{\max} o ~20 %.

Je třeba se vyvarovat současného podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4 (např. klarithromycin, grapefruitový džus, perorální ketokonazol) nebo CYP2C19 (např. tiklopidin). Je třeba se vyvarovat současného podávání s léčivými přípravky, které jsou středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. erythromycin a flukonazol) a CYP2C19 (např. omeprazol). Pokud je souběžné podávání nevyhnutelné, pacienti mají být pečlivě sledováni ohledně nežádoucích účinků a dávka selumetinibu má být snížena (viz bod 4.2 a tabulka 4).

Léčivé látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace selumetinibu

Současné podávání se silným induktorem CYP3A4 (600 mg rifampicinu denně po dobu 8 dnů) snížilo C_{\max} selumetinibu o -26 % (90% CI 17, 34) a AUC o -51 % (90% CI 47, 54).

Je třeba se vyvarovat současného užívání silných induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, rifampicin, karbamazepin, třezalka tečkovaná) nebo středně silných induktorů CYP3A4 s přípravkem Koselugo.

Léčivé látky, jejichž plazmatické koncentrace může selumetinib změnit

In vitro je selumetinib inhibitorem OAT3. Potenciál klinicky relevantního účinku na farmakokinetiku současně podávaných substrátů OAT3 (např. methotrexát a furosemid) nelze vyloučit (viz bod 5.2).

TPGS je inhibitor P-gp *in vitro* a nelze vyloučit, že může způsobit klinicky relevantní lékové interakce se substráty P-gp (např. digoxin nebo fexofenadin).

Účinek selumetinibu na expozici perorálním kontraceptivům nebyl hodnocen. Proto má být ženám užívajícím hormonální antikoncepci doporučeno použití další bariérové metody (viz bod 4.6).

Účinek látek snižujících žaludeční kyselinu na selumetinib

Selumetinibové tobolky nevykazují rozpouštění závislé na pH. Přípravek Koselugo lze bez omezení užívat současně s látkami upravujícími žaludeční pH (tj. antagonisty H₂ receptorů a inhibitory protonové pumpy), s výjimkou omeprazolu, který je inhibitorem CYP2C19.

Vitamin E

Tobolky Koselugo obsahují vitamin E jako pomocnou látku TPGS. Pacienti se proto mají vyvarovat užívání doplňkového vitamínu E a antikoagulační vyšetření má být prováděno častěji u pacientů užívajících současně antikoagulační nebo antiagregační léčivé přípravky (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby během léčby přípravkem Koselugo zabránily otěhotnění. U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby doporučuje provést těhotenský test.

Pacienti mužského a ženského pohlaví (s reprodukčním potenciálem) mají být poučeni, aby používali účinnou antikoncepci během a alespoň 1 týden po ukončení léčby přípravkem Koselugo. Nelze vyloučit, že selumetinib může snížit účinnost perorálních kontraceptiv, proto má být ženám, které užívají hormonální antikoncepci, doporučeno přidat bariérovou metodu (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o podávání selumetinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně embryofetálního úmrtí, strukturálních vad a snížené tělesné hmotnosti plodu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Koselugo se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pokud pacientka nebo partnerka pacienta mužského pohlaví, která(ý) užívá přípravek Koselugo, otěhotní, má být poučena o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se selumetinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Selumetinib a jeho aktivní metabolit jsou vylučovány do mléka kojících myší (viz bod 5.3). Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, proto má být kojení během léčby přípravkem Koselugo přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Koselugo na lidskou plodnost. Selumetinib neměl žádný vliv na fertilitu a schopnost páření u samců a samic myší, i když u samic myší bylo pozorováno snížení embryonálního přežití (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Koselugo může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Během léčby selumetinibem byla hlášena únava, astenie a poruchy zraku a pacienti, u kterých se tyto příznaky objeví, mají při řízení nebo obsluze strojů postupovat opatrně.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil monoterapie selumetinibem u pediatrických pacientů s NF1, kteří mají neoperovatelný PN, byl stanoven po vyhodnocení kombinované bezpečnostní populace 74 pediatrických pacientů (20–30 mg/m² dvakrát denně). Tento pediatrický „pool“ pacientů zahrnoval 50 pacientů ve studii SPRINT fáze II stratum I, léčených selumetinibem 25 mg/m² dvakrát denně (pivovní soubor údajů) a 24 pacientů ve studii SPRINT fáze I léčených 20 až 30 mg/m² selumetinibu dvakrát denně (studie pro zjištění dávky). Mezi SPRINT fázemi I a SPRINT fází II stratum I nebyly žádné klinicky relevantní rozdíly v bezpečnostním profilu. Tento bezpečnostní profil byl doložen také souborem bezpečnostních údajů ze 7 studií sponzorovaných společností AstraZeneca u dospělých pacientů s více typy nádorů (n = 347), kteří dostávali 75 až 100 mg dvakrát denně).

V pediatrickém souboru byl medián celkové doby trvání léčby selumetinibem u pediatrických pacientů s NF1, kteří měli PN, 28 měsíců (rozmezí: < 1 až 71 měsíců), 23 % pacientů bylo vystaveno léčbě selumetinibem po dobu > 48 měsíců. Pacienti ve věku ≥ 2 až 11 let (n = 45) měli vyšší výskyt následujících nežádoucích účinků ve srovnání s pacienty ve věku 12 až 18 let (n = 29): hypoalbuminemie, suchá kůže, pyrexie, změny barvy vlasů.

V pediatrickém souboru (n = 74; zahrnuje 50 pacientů z pivovního souboru dat studie SPRINT fáze II stratum I a 24 pacientů z podpůrného souboru dat studie SPRINT fáze I) byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně (výskyt ≥ 45 %) zvracení (82 %), vyrážka (80 %), zvýšená kreatinfosfokináza v krvi (76 %), průjem (77 %), nauzea (73 %), astenické příhody (59 %), suchá kůže (58 %), horečka (57 %), akneformní vyrážka (54 %), hypalbuminemie (50 %), zvýšení aspartátaminotransferázy (50 %) a paronychie (45 %). Přerušování podávání a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo hlášeno u 78 %, respektive 32 % pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k úpravě dávky (přerušování dávky nebo snížení dávky) selumetinibu byly zvracení (26 %), paronychie (16 %), průjem (15 %) a nauzea (11 %). Trvalé vysazení z důvodu nežádoucích účinků bylo hlášeno u 12 % pacientů. Byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky: průjem (3 %), anémie (3 %), horečka (3 %), zvýšení CPK v krvi (3 %), zvýšení kreatininu v krvi (1 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 5 uvádí nežádoucí účinky identifikované u pediatrické populace s NF1, která má neoperabilní PN a u dospělých pacientů (viz poznámka pod tabulkou 5). Četnost je určena z pediatrického souboru (n = 74); zahrnuje 50 pacientů z pivovního souboru dat studie SPRINT fáze II stratum I a 24 pacientů z podpůrného souboru dat studie SPRINT fáze I. Nežádoucí účinky jsou organizovány podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou upřednostňované termíny uspořádány podle klesající frekvence a poté podle klesající závažnosti. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000); velmi vzácné (< 1/10000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit), včetně ojedinělých hlášení.

Tabulka 5. Nežádoucí účinky hlášené z pediatrického souboru (pivovní studie SPRINT fáze II stratum I (n = 50) a podpůrného souboru studie SPRINT fáze I (n = 24)) a z dalších identifikovaných klinických studií u dospělých pacientů (n = 347) ^{††}

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Terminologie MedDRA	Celková frekvence (Všechny stupně CTCAE) Pediatrický soubor NF1 [‡] (n = 74)	Frekvence CTCAE stupně 3 a více [†] Pediatrický soubor NF1 [‡] (n = 74)
Poruchy oka	Rozmazané vidění [^]	Časté (9 %)	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost*	Časté (5 %)	-
Gastrointestinální poruchy	Zvracení [^]	Velmi časté (82 %)	Časté (8 %)

Tabulka 5. Nežádoucí účinky hlášené z pediatrického souboru (pivovní studie SPRINT fáze II stratum 1 (n = 50) a podpůrného souboru studie SPRINT fáze I (n = 24)) a z dalších identifikovaných klinických studií u dospělých pacientů (n = 347) ††

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Terminologie MedDRA	Celková frekvence (Všechny stupně CTCAE) Pediatrický soubor NF1‡ (n = 74)	Frekvence CTCAE stupně 3 a více† Pediatrický soubor NF1‡ (n = 74)
	Průjem [^]	Velmi časté (77 %)	Velmi časté (15 %)
	Nauzea [^]	Velmi časté (73 %)	Časté (1 %)
	Stomatitida [^]	Velmi časté (38 %)	Časté (1 %)
	Sucho v ústech	Časté (5 %)	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka [^] *	Velmi časté (80 %)	Časté (5 %)
	Suchá kůže	Velmi časté (58 %)	-
	Acneformní vyrážka [^] *	Velmi časté (54 %)	Časté (3 %)
	Paronychie [^]	Velmi časté (45 %)	Časté (9 %)
	Změny vlasů [^] *	Velmi časté (39 %)	-
Celkové poruchy	Astenické příhody*	Velmi časté (59 %)	-
	Horečka	Velmi časté (57 %)	Časté (8%)
	Periferní otok*	Velmi časté (12 %)	-
	Otok obličeje*	Časté (7 %)	-
Vyšetření	Zvýšené CPK v krvi [^]	Velmi časté (76 %)	Časté (9 %)
	Hypalbuminemie	Velmi časté (50 %)	-
	Zvýšené AST	Velmi časté (50 %)	Časté (1 %)
	Snížený hemoglobin*	Velmi časté (45 %)	Časté (3 %)
	Zvýšené ALT	Velmi časté (36 %)	Časté (3 %)
	Zvýšený kreatinin v krvi	Velmi časté (28 %)	Časté (1 %)
	Snížená ejekční frakce [^]	Velmi časté (23 %)	Časté (1 %)
	Zvýšený krevní tlak*	Velmi časté (16 %)	-
Poruchy oka	Odchlípení pigmentového epitelu sítnice (RPED)/Centrální serózní retinopatie (CSR)* ††	Méně časté (0,6 %)	-
	Okluze retinální žíly (RVO)* ††	Méně časté (0,3 %)	-

Podle National Cancer Institute CTCAE verze 4.03

CPK = kreatininfosfokináza; AST = aspartátanimotransferáza; ALT = alaninaminotransferáza.

[^] Viz Popis vybraných nežádoucích účinků

[†] Všechny nežádoucí účinky byly stupně 3 podle CTCAE, s výjimkou jedné příhody zvýšení CPK v krvi stupně 4 podle CTCAE, a jedné příhody zvýšení kreatininu v krvi stupně 4 podle CTCAE. Nedošlo k žádným úmrtím.

^{††} Zkušenosti s identifikovanými nežádoucími účinky z jiných klinických studií u dospělých pacientů (n = 347) s více typy nádorů léčených selumetinibem (75 mg dvakrát denně). Tyto nežádoucí účinky nebyly hlášeny u pediatrické populace s NF1, která má neoperovatelný PN.

[‡] Procento pediatrických pacientů (n = 74) zaokrouhleno na nejbližší desetinné místo.

*Nežádoucí účinky na základě skupiny jednotlivých preferovaných termínů:

Astenické příhody: astenie, únava

CSR/RPED: ochlívění makulárního pigmentového epitelu sítnice, chorioretinopatie

Dušnost: námahová dušnost, dušnost, klidová dušnost

Otok obličeje: otok obličeje, periorbitální edém

Snížená hladina hemoglobinu: anemie, snížená hladina hemoglobinu

Změny vlasů: alopecie, změna barvy vlasů

Zvýšený tlak krve: zvýšený tlak krve, hypertenze

Periferní edém: periferní edém, edém

Vyrážka (akneformní): akneformní dermatitida

Vyrážka: akneformní dermatitida, makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka, vyrážka, erytematózní vyrážka, makulózní vyrážka
RVO: vaskulární porucha sítnice, okluze retinální žíly, trombóza retinální žíly

Popis vybraných nežádoucích účinků

Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF)

Ve studii SPRINT, fáze II stratum 1, bylo snížení LVEF (preferovaný termín: pokles ejekční frakce) hlášeno u 11 (22 %) pacientů; všechny případy byly stupně 2, asymptomatické a nevedly k přerušení podávání, snížení dávek nebo ukončení léčby. Z 11 pacientů se 6 pacientů uzdravilo a u 5 pacientů nebyl výsledek hlášen. Medián doby do prvního výskytu snížení LVEF byl 226 dnů (medián trvání 78 dní). Většina nežádoucích účinků na snížení LVEF byla hlášena jako snížení oproti výchozím hodnotám (snížení o $\geq 10\%$), ale mělo se za to, že zůstávají v normálním rozmezí. Pacienti s LVEF nižší než základní LLN na počátku studie nebyli zahrnuti do pivoťní studie. Kromě toho byly u pediatrických pacientů, kteří se účastnili rozšířeného přístupového programu (expanded access program), hlášeny 2 závažné případy snížení LVEF spojené se selumetinibem. Informace o klinické léčbě snížení LVEF, viz body 4.2 a 4.4.

Oční toxicita

Ve studii SPRINT, fáze II stratum 1, byly nežádoucí účinky stupně 1 a 2 rozmazaného vidění hlášeny u 4 (8 %) pacientů. Dva pacienti vyžadovali přerušení dávky. Všechny nežádoucí účinky byly zvládnuty bez snížení dávky. Informace o klinické léčbě nových poruch zraku viz body 4.2 a 4.4.

Navíc byla u externě sponzorované pediatrické studie hlášena jedna příhoda RPED u pediatrického pacienta užívajícího monoterapii selumetinibem (25 mg/m² dvakrát denně) kvůli pilocytickému astrocytomu zahrnujícímu optickou dráhu (viz body 4.2 a 4.4).

Paronychie

Ve studii SPRINT, fáze II stratum 1, byla paronychie hlášena u 23 (46 %) pacientů, medián doby do prvního nástupu nežádoucího účinku paronychie maximálního stupně byl 306 dní a medián trvání nežádoucích účinků byl 96 dnů. Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně 1 nebo 2 a byla léčena podpurnou nebo symptomatickou terapií a/nebo úpravou dávky. Příhody stupně ≥ 3 se vyskytly u tří (6 %) pacientů. U sedmi pacientů (3 s nežádoucím účinkem maximálního stupně 3 a 4 s maximálním nežádoucím účinkem stupně 2) došlo k přerušení dávky selumetinibu pro nežádoucí účinky paronychie, z nichž u 3 došlo k přerušení dávky s následným snížením dávky (2 pacienti vyžadovali druhé snížení dávky). U jednoho pacienta (2 %) vedla událost k ukončení léčby.

Zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK) v krvi

Nežádoucí účinky zvýšení CPK v krvi se vyskytly u 76 % pacientů ve studii SPRINT, fáze II stratum 1. Medián doby do prvního nástupu zvýšení CPK maximálního stupně byl 106 dní a medián doby trvání nežádoucích účinků byl 126 dnů. Většina nežádoucích účinků byla stupně 1 nebo 2 a odezněla beze změny dávky selumetinibu. Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 se vyskytly u tří (6 %) pacientů. Nežádoucí účinek stupně 4 vedl k přerušení léčby a následnému snížení dávky.

Gastrointestinální toxicita

Ve studii SPRINT, fáze II stratum 1 byly nejčastěji hlášenými gastrointestinálními nežádoucími účinky zvracení (41 pacientů, 82 %, medián trvání 3 dny), průjem (35 pacientů, 70 %, medián trvání 5 dnů), nauzea (33 pacientů, 66 %, medián trvání 16 dnů) a stomatitida (25 pacientů, 50 %, medián trvání 12 dnů). Většina z těchto případů byla stupně 1 nebo 2 a nevyžadovala žádné přerušení dávky ani snížení dávky.

Nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny u průměru (8 pacientů, 16 %), nauzey (1 pacient, 2 %) a zvracení (3 pacienti, 6 %). U jednoho pacienta vedl průjem ke snížení dávky a následnému vysazení. U nežádoucích účinků nauzey, zvracení nebo stomatitidy nebylo nutné snížit dávku ani ukončit léčbu.

Kožní toxicita

Ve studii SPRINT, fáze II stratum 1, byla akneformní vyrážka pozorována u 25 (50 %) pacientů (medián doby do nástupu 13 dnů; medián trvání 60 dní pro maximální stupeň stupně CTCAE). Většina z těchto případů byla stupně 1 nebo 2, pozorovaná u pacientů po pubertě (> 12 let) a nevyžadovala žádné přerušení nebo snížení dávky. Nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny u 4 % pacientů.

Další (neakneiformní) vyrážky byly pozorovány u 35 (70%) pacientů v pivotní studii a byly převážně stupně 1 nebo 2.

Změny vlasů

Ve studii SPRINT, fáze II stratum 1, došlo u 32 % pacientů ke změnám vlasů (hlášeno jako zesvětlení vlasů [preferovaný termín: změny barvy vlasů] u 11 pacientů (22 %) a řídnutí vlasů [preferovaný termín: alopecie] u 12 pacientů (24 %)); u 7 pacientů (14 %) byly během léčby hlášeny jak alopecie, tak změny barvy vlasů. Všechny případy byly stupně 1 a nevyžadovaly přerušení dávky ani snížení dávky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování. Pokud dojde k předávkování, pacienti mají být pečlivě sledováni ohledně známek a příznaků nežádoucích účinků a mají být léčeni podpůrnou léčbou a podle potřeby vhodně sledováni. Dialýza není při léčbě předávkování účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EE04

Mechanismus účinku

Selumetinib je selektivní inhibitor mitogenem aktivované proteinkinázy kinázy 1 a 2 (MEK 1/2). Selumetinib blokuje aktivitu MEK a dráhu RAF-MEK-ERK. Proto může inhibice MEK blokovat proliferaci a přežití nádorových buněk, ve kterých je aktivována dráha RAF-MEK-ERK.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Koselugo byla hodnocena v otevřené multicentrické studii s jedním ramenem (SPRINT) fáze II stratum 1 u 50 pediatrických pacientů s NF1 s neoperabilním PN, které způsobovaly významnou morbiditu. Neoperabilní PN byl definován jako PN, který nemohl být chirurgicky zcela odstraněn bez rizika podstatné morbidity kvůli zapouzdření nebo těsné blízkosti životně důležitých struktur, invazivnosti nebo vysoké vaskularitě PN. Pacienti byli vyloučeni kvůli následující oční toxicitě: jakákoli současná nebo minulá anamnéza CSR, současná nebo minulá anamnéza RVO, známý nitrooční tlak > 21 mm Hg (nebo horní hranice normálu upravená podle věku) nebo nekontrolovaný glaukom. Pacienti dostávali 25 mg/m² (BSA) dvakrát denně po dobu 28 dnů (1 léčebný cyklus) v kontinuálním dávkovacím režimu. Léčba byla přerušena, pokud pacient již neměl klinický přínos, zaznamenal nepřijatelnou toxicitu nebo progresi PN, nebo dle uvážení zkoušejícího.

Cílový PN, PN, který způsobil relevantní klinické příznaky nebo komplikace (morbidity související s PN), byl hodnocen výskytem odpovědi pomocí centrálně odečtené analýzy volumetrického

zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) podle kritérií hodnocení odpovědi u neurofibromatózy a schwannomatózy (REiNS – Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis). Odpověď nádoru byla hodnocena na začátku léčby a během léčby po každých 4 cyklech po dobu 2 let a poté každých 6 cyklů.

Pacienti měli cílová volumetrická hodnocení PN prostřednictvím MRI a hodnocením klinických výsledků, která zahrnovala funkční hodnocení a výsledky hlášené pacientem.

Medián věku pacientů byl 10,2 roku (rozmezí: 3,5 až 17,4 roku), 60 % byli muži a 84 % byli běloši.

Medián cílového objemu PN na začátku byl 487,5 ml (rozmezí: 5,6–3820 ml). Morbidity související s PN, které byly přítomny u $\geq 20\%$ pacientů, zahrnovaly znetvoření, motorickou dysfunkci, bolest, dysfunkci dýchacích cest, poškození zraku a dysfunkci močového měchýře/střev.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl výskyt objektivní odpovědi (ORR), definovaný jako procento pacientů s úplnou odpovědí (definovaná jako vymizení cílového PN) nebo potvrzená částečná odpověď (definovaná jako $\geq 20\%$ snížení objemu PN, potvrzené při následném hodnocení nádoru během 3–6 měsíců) na základě centralizovaného přezkumu Národního onkologického institutu (NCI). Bylo také hodnoceno trvání odpovědi (DoR).

Výsledky účinnosti jsou zahrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6. Výsledky účinnosti ze studie SPRINT fáze II stratum 1

Parametr účinnosti	SPRINT (n = 50)
Výskyt objektivní odpovědi^{a, b}	
Výskyt objektivní odpovědi, % (95% CI)	33 (66%) (51,2 – 78,8)
Kompletní odpověď	0
Potvrzená částečná odpověď, n (%) ^b	33 (66%)
Trvání odpovědi	
DoR ≥ 12 měsíců, n (%)	27 (82%)

CI – interval spolehlivosti, DoR – trvání odpovědi

^a Odpovědi vyžadovaly potvrzení nejméně 3 měsíce po splnění kritérií pro první částečnou odpověď.

^b Kompletní odpověď: vymizení cílové léze; částečná odpověď: snížení objemu cílového PN o $\geq 20\%$ v porovnání s původní hodnotou.

Nezávislý centralizovaný přezkum odpovědi nádoru podle kritérií REiNS vedl k ORR 44 % (95% CI: 30,0; 58,7).

Medián doby do nástupu odpovědi byl 7,2 měsíce (rozmezí 3,3 měsíce až 1,6 roku). Medián (min–max) doby do maximálního zmenšení PN od výchozí hodnoty byl 14,6 měsíce (3,3 měsíce až 2,7 roku). Medián DoR od počátku odpovědi nebyl dosažen; v době uzavření dat byl medián doby sledování 22,1 měsíce. Medián od zahájení léčby do progresse onemocnění během léčby nebyl dosažen.

V době uzavření dat zůstalo 28 (56 %) pacientů v potvrzené částečné odpovědi, 2 (4 %) měli nepotvrzené částečné odpovědi, 15 (30 %) mělo stabilní onemocnění a 3 (6 %) měli progresivní onemocnění.

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Koselugo u jedné nebo více podskupin pediatriké populace v NF1 PN (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při doporučené dávce 25 mg/m² dvakrát denně u pediatrických pacientů (ve věku 3 až ≤ 18 let) byl geometrický průměr (variační koeficient [CV%]) maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) 731 (62 %) ng/ml a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace léčiva (AUC₀₋₁₂) po první dávce byla 2009 (35 %) ng·h/ml. Minimální akumulace ~1,1krát byla pozorována v ustáleném stavu při dávkování dvakrát denně.

U pediatrických pacientů má selumetinib v dávce 25 mg/m² zdánlivou perorální clearance 8,8 l/h, průměrný zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu 78 l a průměrný eliminační poločas ~ 6,2 hodiny.

Absorpce

U zdravých dospělých jedinců byla průměrná absolutní perorální biologická dostupnost selumetinibu 62 %.

Po perorálním podání se selumetinib rychle vstřebává, maximálních plazmatických koncentrací v ustáleném stavu (T_{max}) dosahuje mezi 1 až 1,5 hodinou po podání.

Vliv jídla

V samostatných klinických studiích u zdravých dospělých jedinců a u dospělých pacientů s pokročilými solidními malignitami vedlo současné podávání selumetinibu v dávce 75 mg s jídlem s vysokým obsahem tuku k průměrnému snížení C_{max} o 50 %, resp. 62 %. Průměrná AUC selumetinibu byla snížena o 16 %, resp. 19 % a čas do dosažení maximální koncentrace (T_{max}) byl prodloužen přibližně o 1,5 až 3 hodiny (viz bod 4.2).

U zdravých dospělých jedinců vedlo současné podávání selumetinibu v dávce 50 mg s jídlem s nízkým obsahem tuku k o 60 % nižší C_{max} ve srovnání s podáváním na lačno. AUC selumetinibu byla snížena o 38 % a čas do dosažení maximální koncentrace (T_{max}) byl prodloužen přibližně o 0,9 hodiny (viz bod 4.2).

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu selumetinibu v rozmezí 20 až 30 mg/m² se u pediatrických pacientů pohyboval od 78 do 171 l, což naznačuje střední distribuci do tkáně.

Vazba na plazmatické bílkoviny *in vitro* je u člověka 98,4 %. Selumetinib se většinou váže na sérový albumin (96,1 %) než kyselý α-1 glykoprotein (< 35 %).

Biotransformace

In vitro prochází selumetinib metabolickými reakcemi fáze 1, včetně oxidace postranního řetězce, N-demethylace a ztráty postranního řetězce za vzniku amidových a kyselých metabolitů. CYP3A4 je převládající izoforma odpovědná za oxidativní metabolismus selumetinibu, přičemž v menší míře se účastní CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 a CYP3A5. Studie *in vitro* naznačují, že selumetinib také prochází přímými metabolickými reakcemi fáze 2 za vzniku glukuronidových konjugátů zahrnujících hlavně enzymy UGT1A1 a UGT1A3. Glukuronidace je významnou cestou eliminace metabolitů selumetinibu fáze 1 zahrnující několik izoform UGT.

Po perorálním podání ¹⁴C-selumetinibu zdravým mužským jedincům nezměněný selumetinib (~ 40 % radioaktivity) s dalšími metabolity včetně glukuronidu imidazoindazolového metabolitu (M2; 22 %), glukuronidu selumetinibu (M4; 7 %), N-desmethylselumetinibu (M8; 3 %) a N-desmethylkarboxylové kyseliny (M11; 4 %) představovaly většinu cirkulující radioaktivity v lidské plazmě. N-desmethylselumetinib představuje méně než 10% hladinu selumetinibu v lidské plazmě, ale je přibližně 3 až 5krát účinnější než mateřská sloučenina, což přispívá k přibližně 21 % až 35 % celkové farmakologické aktivity.

Interakce

Selumetinib *in vitro* není inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 a CYP2E1. Selumetinib *in vitro* není induktorem CYP1A2 a CYP2B6. Selumetinib je *in vitro* induktorem CYP3A4, neočekává se však klinická relevance.

In vitro selumetinib inhibuje UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 a UGT1A9, ale neočekává se, že by tyto účinky byly klinicky relevantní.

Interakce s transportními proteiny

Na základě studií *in vitro* je selumetinib substrátem pro transportéry BCRP a P-gp, ale je nepravděpodobné, že by byl vystaven klinicky relevantním lékovým interakcím. Studie *in vitro* naznačují, že selumetinib neinhibuje v doporučené pediatrické dávce protein rezistence na rakovinu prsu (BCRP), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 a MATE2K. Nelze vyloučit klinicky relevantní účinek na farmakokinetiku současně podávaných substrátů OAT3.

Eliminace

U zdravých dospělých jedinců bylo po jedné perorální dávce 75 mg radioaktivně značeného selumetinibu 59 % dávky nalezeno ve stolici (19 % nezměněno), zatímco 33 % podané dávky (< 1 % jako původní látka) bylo nalezeno v moči po 9 dnů odběru vzorků.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Expozice 50 mg perorálně podávaného selumetinibu byla zkoumána u dospělých jedinců s normální funkcí ledvin (n = 11) a jedinců s ESRD (n = 12). Skupina s ESRD vykázala o 16 % nižší C_{max} a o 28 % nižší AUC, přičemž podíl nevázaného selumetinibu byl u pacientů s ESRD o 35 % vyšší. Výsledkem bylo, že nevázané poměry C_{max} a AUC byly 0,97 a 1,13 ve skupině s ESRD ve srovnání se skupinou s normální funkcí ledvin. Ve skupině s ESRD bylo ve srovnání s normální skupinou zjištěno malé zvýšení AUC, přibližně 20%, v poměru N-desmethyl metabolitu k mateřské látce. Protože expozice u pacientů s ESRD byla podobná jako u pacientů s normální funkcí ledvin, nebylo toto u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zkoumáno. Předpokládá se, že porucha funkce ledvin nebude mít žádný významný vliv na expozici selumetinibu (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Dospělým jedincům s normální funkcí jater (n = 8) a lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A, n = 8) bylo podáno 50 mg selumetinibu, jedincům se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B, n = 8) byla podávána dávka 50 nebo 25 mg a jedincům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C, n = 8) byla podána dávka 20 mg. Celková dávka selumetinibu normalizované AUC u pacientů s lehkou poruchou funkce jater byla 86 % a nevázané AUC 69 %, v porovnání s hodnotami AUC u pacientů s normální funkcí jater. Expozice selumetinibu (AUC) byla vyšší u pacientů se středně těžkou (Child-Pugh B) a těžkou (Child-Pugh C) poruchou funkce jater; celkové hodnoty AUC a nevázané AUC byly 159 % a 141 % (Child-Pugh B) a 157 % a 317 % (Child-Pugh C) u jedinců s normální funkcí jater (viz bod 4.2). U jedinců s těžkou poruchou funkce jater byl zaznamenán trend nižší vazby na bílkoviny, ačkoli vazba na bílkoviny zůstala > 99% (viz bod 4.3).

Etnický původ

Po jednorázové dávce se expozice selumetinibu zdá být vyšší u Japonců, nejaponských Asiatů a indických zdravých dospělých jedinců ve srovnání s dospělými západními jedinci, nicméně při korekci na tělesnou hmotnost nebo BSA existuje značná shoda se západní populací (viz bod 4.2).

Dospělí pacienti (> 18 let)

PK parametry u dospělých zdravých jedinců a dospělých pacientů s pokročilými solidními malignitami jsou podobné jako u pediatrických pacientů (3 až 18 let) s NF1.

U dospělých pacientů se C_{max} a AUC zvyšovaly úměrně dávce v rozmezí dávek 25 mg až 100 mg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Genotoxicita

Selumetinib byl pozitivní v mikronukleové studii u myší prostřednictvím aneugenního mechanismu účinku. Průměrná volná expozice (C_{max}) při hladině bez pozorovaného účinku (NOEL) byla přibližně 27krát vyšší než klinická volná expozice při maximální doporučené dávce pro člověka (MRHD) 25 mg/m².

Kancerogenita

Selumetinib nebyl kancerogenní u potkanů nebo transgenních myší.

Toxicita opakovaných dávek

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u myší, potkanů a opic byly hlavní účinky pozorované po expozici selumetinibu na kůži, v gastrointestinálním traktu a kostech. U potkanů byly pozorovány strupy spojené s mikroskopickými erozemi a ulcerací při volné expozici podobné klinické expozici (volná AUC) při MRHD. U myší byly pozorovány zánětlivé a ulcerózní gastrointestinální nálezy spojené se sekundárními změnami v játrech a lymforetikulárním systému při volných expozicích přibližně 28násobku klinické volné expozice při MRHD. Dysplazie růstové ploténky (fyzické) byla pozorována u samic potkanů, kterým byl podáván selumetinib po dobu 3 měsíců při volné expozici 11krát vyšší než klinická volná expozice při MRHD. Gastrointestinální nálezy ukázaly důkaz reverzibility po období zotavení. Reverzibilita pro toxicitu na kůži a fyzickou dysplazii nebyla hodnocena. Cévní překrvení corpus cavernosum bulbokavernózního svalu bylo pozorováno u samic myší v 26týdenní studii při dávce 40 mg/kg/den (28násobek volné AUC u člověka při MRHD), což vedlo k významné obstrukci močových cest stejně jako k zánětu a lumenálnímu krvácení z močové trubice vedoucí k předčasné smrti u samic myší.

Reprodukční toxikologie

Studie vývojové a reprodukční toxicity byly prováděny na myších. Fertilita nebyla u samic myší ovlivněna až do 40 mg/kg/den (což odpovídá 22násobku volné AUC u člověka při MRHD). U samic nebyla ovlivněna schopnost páření a fertilita až do 75 mg/kg/den, ale při této úrovni dávky byl pozorován reverzibilní pokles počtu živých plodů; NOAEL pro účinky na reprodukční výkon byl 5 mg/kg/den (přibližně 3,5násobek volné AUC u člověka při MRHD). Zvýšení výskytu vnějších malformací (otevřené oko, rozštěp patra) související s léčbou bylo hlášeno při absenci mateřské toxicity ve studiích embryofetálního vývoje při > 5 mg/kg/den a v prenatálním a postnatálním vývoji studie při dávce \geq 1 mg/kg/den (což odpovídá 0,4násobku volné C_{max} u člověka při MRHD). Mezi další účinky související s léčbou pozorované při hladinách nematernotoxické dávky v těchto studiích patřila embryoletalita a snížení hmotnosti plodu o \geq 25 mg/kg/den (což odpovídá 22násobku volné AUC u člověka při MRHD), snížení postnatálního růstu mláďat a při odstavení nižšího počtu mláďat bylo splněno kritérium zúžení pupily při 15 mg/kg/den (což odpovídá 3,6násobku volné C_{max} u člověka při MRHD). Selumetinib a jeho aktivní metabolit byly vylučovány do mléka kojících myší v přibližně stejných koncentracích, jako je v plazmě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Tokofersolan (alfa-tokoferyl-poly(oxyetylen)-sukcinát) (vitamin E PGS nebo TPGS)

Potahová vrstva

Koselugo 10 mg tvrdé tobolky

Hypromelóza (E 464)

Karagenan (E 407)

Chlorid draselný (E 508)

Oxid titaničitý (E 171)

Karnaubský vosk (E 903)

Koselugo 25 mg tvrdé tobolky

Hypromelóza (E 464)
Karagenan (E 407)
Chlorid draselný (E 508)
Oxid titaničitý (E 171)
Hlinitý lak idigokarmín (E 132)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Karnaubský vosk (E 903)
Kukuřičný škrob

Potiskový inkoust

Koselugo 10 mg tvrdé tobolky

Šelak (E 904)
Černý oxid železitý (E 172)
Propylenglykol (E 1520)
Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)

Koselugo 25 mg tvrdé tobolky

Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
Karnaubský vosk (E903)
Šelak (E 904)
Glycerol-monooleát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Koselugo 10 mg tvrdé tobolky

Plastová lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s bílým dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem.

Koselugo 25 mg tvrdé tobolky

Plastová lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s modrým dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem.

Lahvička obsahuje 60 tvrdých tobolek a silikagelové vysoušedlo. Krabička obsahuje jednu lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pacienti mají být poučeni, aby nevyndávali vysoušedlo z lahvičky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE – 151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1552/001 10 mg tvrdé tobolky
EU/1/21/1552/002 25 mg tvrdé tobolky

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. června 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti selumetinibu v léčbě symptomatických, neoperovatelných plexiformních neurofibromů (PN) u pediatrických pacientů s neurofibromatózou 1. typu (NF1) ve věku 3 a více let, žadatel předloží výsledky delšího sledování pacientů ze studie SPRINT fáze II stratum 1 s datem k 31. březnu 2021.</p> <p>Zpráva o klinické studii bude předložena:</p>	10/05/2022
<p>Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti selumetinibu v léčbě symptomatických, neoperovatelných plexiformních neurofibromů (PN) u pediatrických pacientů s neurofibromatózou 1. typu (NF1) ve věku 3 a více let, žadatel předloží výsledky delšího sledování pacientů ze studie SPRINT fáze I s datem k 27. únoru 2021.</p> <p>Zpráva o klinické studii bude předložena:</p>	10/05/2022
<p>Neintervenční peregistrační studie bezpečnosti (PASS): Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti selumetinibu v léčbě symptomatických, neoperovatelných plexiformních neurofibromů (PN) u dětí s neurofibromatózou 1. typu (NF1) ve věku 3 a více let, žadatel provede a předloží výsledky neintervenční PASS u pacientů s NF1, kterým byla předepsána alespoň jedna dávka selumetinibu a kteří jsou na počátku léčby ve věku od 3 do ≤ 18 let. Vnořená kohorta pacientů ve věku ≥ 8 let (a před dosažením Tannerova stupně V (hodnocení sexuální zralosti) bude sledována prospektivně.</p> <p>Zpráva o klinické studii bude předložena:</p>	31/03/2028

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Koselugo 10 mg tvrdé tobolky
selumetinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje selumetinibum 10 mg (jako selumetinibi sulfas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neodstraňujte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE – 151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1552/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

koselugo 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Koselugo 10 mg tvrdé tobolky
selumetinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje selumetinibum 10 mg (jako selumetinibi sulfas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neodstraňujte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE – 151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1552/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Koselugo 25 mg tvrdé tobolky
selumetinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje selumetinibum 25 mg (jako selumetinibi sulfas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neodstraňujte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE – 151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1552/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

koselugo 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Koselugo 25 mg tvrdé tobolky
selumetinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje selumetinibum 25 mg (jako selumetinibi sulfas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neodstraňujte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE – 151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1552/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Koselugo 10 mg tvrdé tobolky Koselugo 25 mg tvrdé tobolky selumetinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Koselugo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Koselugo užívat
3. Jak se přípravek Koselugo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Koselugo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Koselugo a k čemu se používá

Co je přípravek Koselugo a k čemu se používá

Přípravek Koselugo obsahuje léčivou látku selumetinib.

Selumetinib je typ léku, který se nazývá inhibitor MEK. Účinkuje tak, že blokuje určité bílkoviny (proteiny), které se podílejí na růstu nádorových buněk.

Očekává se, že přípravek Koselugo sníží velikost nádorů, které rostou podél nervů, nazývaných plexiformní neurofibromy.

Tyto nádory jsou způsobeny genetickým stavem zvaným neurofibromatóza typu 1 (NF1).

K čemu se přípravek Koselugo používá

Přípravek Koselugo se používá k léčbě dětí ve věku od 3 let s plexiformními neurofibromy, které nelze chirurgicky úplně odstranit.

Máte-li jakékoli dotazy ohledně toho, jak přípravek Koselugo působí nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Koselugo užívat

Neužívejte přípravek Koselugo:

- jestliže jste alergický(á) na selumetinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte závažné onemocnění jater.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, dříve než začnete užívat přípravek Koselugo.

Upozornění a opatření

Před a v průběhu léčby přípravkem Koselugo se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte problémy s očima,
- jestliže máte problémy se srdcem,
- jestliže máte problémy s játry,
- jestliže užíváte doplňky obsahující vitamin E,
- jestliže nedokážete spolknout celou tobolku.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Problémy s očima

Přípravek Koselugo může způsobit problémy s očima (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud během léčby máte rozmazané vidění nebo jakékoli jiné změny zraku. Pokud máte nové nebo zhoršující se problémy se zrakem během užívání tohoto přípravku, lékař by Vám měl vyšetřit oči.

Problémy se srdcem

Přípravek Koselugo může snížit množství krve čerpané srdcem (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Lékař zkontroluje, jak dobře funguje Vaše srdce před i během léčby přípravkem Koselugo.

Problémy s játry

Přípravek Koselugo může zvýšit množství některých jaterních enzymů v krvi (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Lékař Vám provede před a během léčby krevní testy, aby zkontroloval, jak dobře Vaše játra fungují.

Doplňkový vitamin E

Tobolky přípravku Koselugo obsahují vitamin E, který může zvýšit riziko krvácení. To znamená, že byste měl(a) informovat svého lékaře, pokud užíváte jiné přípravky, které zvyšují riziko krvácení, například:

- kyselina acetylsalicylová (také známá jako aspirin) k léčbě bolesti a zánětu
- antikoagulační (přípravky na ředění krve) jako je warfarin nebo jiné přípravky používané k předcházení krevních sraženin
- doplňky, které mohou zvýšit riziko krvácení, jako je vitamin E

Potíže s polykáním tobolek

Poradte se se svým lékařem, pokud si myslíte, že byste mohl(a) mít potíže s polykáním celých tobolek (viz bod 3 „Jak se přípravek Koselugo užívá“).

Problémy s kůží, nehty a vlasy

Přípravek Koselugo může způsobit kožní vyrážku, infekci nehtů nebo řídnutí vlasů nebo změny barvy vlasů (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Informujte svého lékaře, pokud Vás kterýkoli z těchto příznaků obtěžuje během léčby.

Děti do 3 let

Nedávejte přípravek Koselugo dětem do 3 let. Je to proto, že v této věkové skupině nebyl studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Koselugo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Toto zahrnuje rostlinné přípravky, doplňky a léky dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Koselugo může ovlivnit způsob, jakým fungují jiné léky. Některé další léky mohou také ovlivnit způsob, jakým účinkuje přípravek Koselugo. Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících přípravků:

- klarithromycin nebo erythromycin (používané k léčbě bakteriálních infekcí),
- karbamazepin nebo fenytoin (používané k léčbě záchvatů a epilepsie),
- digoxin (používaný k léčbě srdečního selhání),
- fexofenadin (používaný k léčbě příznaků alergie),
- flukonazol nebo itrakonazol (používané k léčbě plísňových infekcí),
- ketokonazol (používaný k léčbě Cushingova syndromu),
- furosemid (používaný k léčbě zadržování tekutin, protože zvyšuje množství vylučované moči),
- methotrexát (používaný k léčbě některých typů rakoviny, lupénky nebo revmatoidní artritidy),
- omeprazol (používaný k léčbě kyselého refluxu nebo žaludečních vředů),
- rifampicin (používaný k léčbě tuberkulózy (TBC) a některých dalších bakteriálních infekcí),
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek (používaný k léčbě lehké deprese a jiných stavů),
- tiklopidin (používaný k prevenci krevních sraženin)

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) jakýkoli výše uvedený lék nebo jakýkoli jiný přípravek, včetně těch, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Koselugo s jídlem a pitím

Během užívání přípravku Koselugo nepijte grapefruitový džus, protože může ovlivnit způsob, jakým lék účinkuje.

Těhotenství – informace pro ženy

Přípravek Koselugo se během těhotenství nedoporučuje. Mohlo by dojít k poškození nenarozeného dítěte.

Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete těhotenství, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Před zahájením léčby Vás může lékař požádat o provedení těhotenského testu.

Během užívání tohoto přípravku byste neměla otěhotnět. Pokud můžete otěhotnět, musíte používat účinnou antikoncepci. Viz níže „Informace o antikoncepci pro ženy a muže“.

Pokud během léčby otěhotníte, ihned o tom informujte svého lékaře.

Těhotenství – informace pro muže

Pokud Vaše partnerka otěhotní, když užíváte tento přípravek, ihned o tom informujte svého lékaře.

Antikoncepce – informace pro ženy a muže

Pokud jste sexuálně aktivní, musíte během užívání tohoto přípravku a nejméně po dobu jednoho týdne od užití poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda může přípravek Koselugo ovlivňovat účinnost hormonální antikoncepce. Informujte svého lékaře, pokud užíváte hormonální antikoncepci, protože lékař Vám může doporučit přidání nehormonální metody antikoncepce.

Kojení

Během užívání přípravku Koselugo nekojte. Není známo, zda přípravek Koselugo přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Koselugo může způsobit nežádoucí účinky, které ovlivňují Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Neříďte ani neobsluhujte stroje, pokud se cítíte unavený(á) nebo pokud máte problémy se zrakem (jako je rozmazané vidění).

3. Jak se přípravek Koselugo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jak velkou dávku užít

Lékař vypočítá správnou dávku na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Sdělí Vám, kolik tobolek přípravku Koselugo máte užívat.

Lékař Vám může předepsat nižší dávku, pokud máte problémy s játry (porucha funkce jater).

Lékař Vám může snížit dávku, pokud máte během užívání přípravku Koselugo určité nežádoucí účinky (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“), nebo může přerušit léčbu nebo ji trvale ukončit.

Jak se přípravek užívá

- Užívejte přípravek Koselugo dvakrát denně, přibližně po 12 hodinách.
- Tobolky užívejte na lačno (nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle). To znamená:
 - o po jídle musíte počkat alespoň dvě hodiny, než užijete přípravek Koselugo a
 - o po užití přípravku Koselugo musíte počkat alespoň 1 hodinu, než začnete jíst.
- Tobolky polykejte celé a zapijte vodou.
- Tobolky nekousejte, nerozpouštějte ani neotevírejte.
- Pokud máte nebo si myslíte, že byste mohl(a) mít potíže s polykáním celých tobolek, poraďte se před zahájením léčby se svým lékařem.

Jestliže zvracíte

Jestliže kdykoli po užití přípravku Koselugo zvracíte, neužívejte dodatečnou dávku. Další dávku užijte v obvyklou dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Koselugo, než jste měl(a)

Jestliže jste užil (a) více přípravku Koselugo, než jste měl(a), okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Koselugo

Co dělat, když zapomenete užít dávku přípravku Koselugo, závisí na tom, jak dlouhá doba zbývá do další dávky.

- Jestliže do další dávky zbývá více než 6 hodin, vezměte si vynechanou dávku. Poté užijte další dávku v obvyklou dobu.
- Jestliže do další dávky zbývá méně než 6 hodin, vynechanou dávku přeskočte. Poté užijte další dávku v obvyklou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě dávky současně), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Koselugo

Nepřestávejte s léčbou, dokud Vám to nedoporučí Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné závažné nežádoucí účinky

Problémy s očima (viděním)

Přípravek Koselugo může způsobit problémy s očima. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud během léčby nastanete rozmazané vidění (častý nežádoucí účinek, který může postihnout až 1 z 10 lidí) nebo jakékoli jiné změny zraku. Lékař Vás může požádat, abyste přestal (a) užívat tento léčivý přípravek, nebo Vás odešle ke specializovanému lékaři, pokud se u Vás objeví příznaky, které zahrnují:

- rozmazané vidění
- ztrátu zraku
- černé skvrny v zorném poli (zákalky)
- další změny zraku (jako je snížené vidění)

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z výše uvedených závažných nežádoucích účinků.

Další nežádoucí účinky

Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- zvracení, nevolnost (pocit na zvracení)
- průjem
- zánět úst (stomatitida)
- problémy s kůží a nehty – příznaky mohou zahrnovat suchou kůži, vyrážku, zarudnutí kolem nehtů
- řídnutí (vypadávání) vlasů, změna barvy vlasů
- pocit únavy, slabosti nebo nedostatku energie
- horečka
- otoky rukou nebo nohou (periferní edém)
- mírné snížení množství krve, které pumpuje srdce (snížená ejekční frakce) – příznaky mohou zahrnovat dušnost nebo otok nohou, kotníků nebo chodidel
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- snížený albumin, důležitá bílkovina tvořená v játrech (prokázáno v krevních testech)
- snížený hemoglobin, bílkovina v červených krvinkách přenášející kyslík (prokázáno v krevních testech)
- zvýšení enzymů (prokázáno v krevních testech), což naznačuje zvýšenou zátěž jater, poranění ledvin nebo rozpad svalů

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- sucho v ústech
- otok obličeje
- dušnost

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Koselugo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Koselugo obsahuje

Léčivou látkou je selumetinibum.

Jedna tvrdá tobolka přípravku Koselugo 10 mg obsahuje selumetinibum 10 mg (jako selumetinibi sulfas).

Jedna tvrdá tobolka přípravku Koselugo 25 mg obsahuje selumetinibum 25 mg (jako selumetinibi sulfas).

Dalšími složkami přípravku Koselugo 10 mg tvrdé tobolky jsou:

- obsah tobolky: tokofersolan (alfa-tokoferyl-poly(oxyethylen)-sukcinát) (vitamin E PGS nebo TPGS).
- potahová vrstva: hypromelóza (E 464), karagenan (E 407), chlorid draselný (E 508), oxid titaničitý (E 171), karnaubský vosk (E 903).
- potiskový inkoust: šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520), koncentrovaný roztok amoniaku (E 527).

Dalšími složkami přípravku Koselugo 25 mg tvrdé tobolky jsou:

- obsah tobolky: tokofersolan (vitamin E PGS nebo TPGS).
- potahová vrstva: hypromelóza (E 464), karagenan (E 407), chlorid draselný (E 508), oxid titaničitý (E 171), hlinitý lak indigokarmínu (E 132), žlutý oxid železitý (E 172), karnaubský vosk (E 903), kukuřičný škrob.
- potiskový inkoust: červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), hlinitý lak indigokarmínu (E 132), karnaubský vosk (E 903), šelak (E 904), glycerol-monooleát).

Jak přípravek Koselugo vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Koselugo 10 mg tvrdé tobolky je bílá až téměř bílá neprůhledná tvrdá tobolka se středovým pruhem a černým inkoustem označená „SEL 10“.

Přípravek Koselugo 25 mg tvrdé tobolky je modrá neprůhledná tvrdá tobolka se středovým pruhem a černým inkoustem označená „SEL 25“.

Přípravek Koselugo je dodáván v bílých plastových lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem (10 mg: bílý uzávěr, 25 mg: modrý uzávěr) obsahujících 60 tvrdých tobolek a silikagelové vysoušedlo. Neodstraňujte vysoušedlo z lahvičky a nepolykejte ho.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Global External Sourcing (GES)
Astraallén

Gärtunaporten
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.

Tel: +34 93 272 30 05

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

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 Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.