

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Koselugo 10 mg kovat kapselit
Koselugo 25 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Koselugo 10 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 10 mg selumetinibia (vetysulfaattina).

Koselugo 25 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 25 mg selumetinibia (vetysulfaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Koselugo 10 mg kovat kapselit
Valkoinen tai luonnonvalkoinen, läpinäkymätön koon 4 (noin 14 mm x 5 mm) kova kapseli, jonka keskelle on merkitty mustalla painovärillä tekstiraita ”SEL 10”.

Koselugo 25 mg kovat kapselit
Sininen, läpinäkymätön koon 4 (noin 14 mm x 5 mm) kova kapseli, jonka keskelle on merkitty mustalla painovärillä tekstiraita ”SEL 25”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Koselugo on tarkoitettu monoterapiana oireisten, leikkaukseen soveltumattomien pleksiformisten neurofibroomien (PN) hoitoon neurofibromatoosi 1 -tautia (NF1) sairastavilla, vähintään 3-vuotiailla pediatriisilla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Koselugo-hoidon tulee aloittaa lääkärin, jolla on kokemusta sellaisten potilaiden diagnosoinnista ja hoidosta, joilla on NF1-tautiin liittyviä kasvaimia.

Annostus

Koselugo-valmisteen suositeltu annos on 25 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti (25 mg/m²), ja se otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein).

Annostus on yksilöllinen ja perustuu kehon pinta-alaan (mg/m²), ja annos pyöristetään lähimpään toteutettavissa olevaan 5 mg:aan tai 10 mg:aan (kerta-annos saa olla enintään 50 mg). Koselugo-kapseleiden eri vahvuuksia voidaan yhdistää halutun annoksen saavuttamiseksi (taulukko 1).

Taulukko 1. Suositeltu annos kehon pinta-alan perusteella

Kehon pinta-ala ^a	Suosittelut annos
0,55–0,69 m ²	20 mg aamuisin ja 10 mg iltaisin
0,70–0,89 m ²	20 mg kahdesti vuorokaudessa
0,90–1,09 m ²	25 mg kahdesti vuorokaudessa
1,10–1,29 m ²	30 mg kahdesti vuorokaudessa
1,30–1,49 m ²	35 mg kahdesti vuorokaudessa
1,50–1,69 m ²	40 mg kahdesti vuorokaudessa
1,70–1,89 m ²	45 mg kahdesti vuorokaudessa
≥ 1,90 m ²	50 mg kahdesti vuorokaudessa

^a Suositeltua annosta potilaille, joiden kehon pinta-ala on alle 0,55 m², ei ole vahvistettu.

Koselugo-hoitoa on jatkettava niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes pleksiforminen neurofibrooma etenee tai ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä. Yli 18-vuotiaiden potilaiden hoidosta on niukasti tietoa, joten hoidon jatkamisen aikuisikään on perustuttava sen potilaskohtaisiin hyötyihin ja riskeihin lääkärin arvion mukaan. Koselugo-hoidon aloittaminen aikuisiällä ei kuitenkaan ole asianmukaista.

Väliin jäänyt annos

Jos Koselugo-annos jää väliin, se otetaan vain, jos seuraavan annoksen ottamiseen on yli 6 tuntia.

Oksentelu

Jos potilas oksentaa Koselugo-valmisteen ottamisen jälkeen, hänen ei pidä ottaa lisäannosta. Potilaan tulee jatkaa hoitoa ottamalla seuraava annos aikataulun mukaisesti.

Annoksen muuttaminen

Yksilöllinen turvallisuus ja siedettävyyden saattaa edellyttää selumetinibihoiton keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä tai hoidon pysyvää lopettamista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Annoksen pienentämistä koskevat suositukset on esitetty taulukossa 2. Annoksen pienentäminen saattaa edellyttää vuorokausiannoksen jakamista kahteen eri vahvuuksilla toteutettavaan annokseen tai valmisteen antamista yhtenä annoksena vuorokaudessa.

Taulukko 2. Suositukset annoksen pienentämisestä haittavaikutusten vuoksi

Kehon pinta-ala	Koselugo-valmisteen aloitusannos ^a (mg kahdesti vuorokaudessa)	Ensimmäinen annoksen pienentäminen (mg/annos)		Toinen annoksen pienentäminen (mg/annos) ^b	
		Aamu	Ilta	Aamu	Ilta
0,55–0,69 m ²	20 mg aamuisin ja 10 mg iltaisin	10	10	10 mg kerran vuorokaudessa	
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 Kehon pinta-alan perusteella taulukon 1 mukaisesti.

^b Hoito lopetetaan pysyvästi, jos potilas ei siedä Koselugo-hoitoa, kun annosta on pienennetty kahdesti.

Ohjeet annoksen muuttamisesta tähän lääkevalmisteeseen liittyvien haittavaikutusten vuoksi on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3. Suositukset annoksen muuttamisesta haittavaikutusten vuoksi

CTCAE-aste*	Suosittelut annosmuutos
Aste 1 tai 2 (siedettävä – hallittavissa tukihoidoilla)	Hoitoa jatketaan ja seuranta toteutetaan kliinisen tarpeen mukaan.
Aste 2 (ei siedettävä – ei hallittavissa tukihoidoilla) tai Aste 3	Hoito keskeytetään, kunnes toksisuus on astetta 0 tai 1, ja hoitoa jatkettaessa käytetään yhtä annostasoa pienempää annosta (ks. taulukko 2).
Aste 4	Hoito keskeytetään, kunnes toksisuus on astetta 0 tai 1, ja hoitoa jatkettaessa käytetään yhtä annostasoa pienempää annosta (ks. taulukko 2). Harkitaan hoidon lopettamista.

* CTCAE-luokitus (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Ohjeet annoksen muuttamisesta, jos vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) pienenee

Jos LVEF pienenee oireettomasti ≥ 10 prosenttiyksikköä lähtötilanteesta ja on hoitoyksikön viitealueen alarajaa pienempi, selumetinibihoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu. Kun tilanne on korjautunut, hoitoa jatkettaessa on käytettävä yhtä annostasoa pienempää selumetinibiannosta (ks. taulukko 2).

Jos potilaalla todetaan oireinen LVEF-arvon pieneneminen tai LVEF-arvon pieneneminen on astetta 3 tai 4, selumetinibin käyttö on lopetettava ja potilas on ohjattava viipymättä kardiologille (ks. kohta 4.4).

Ohjeet annoksen muuttamisesta silmiin kohdistuvan toksisuuden vuoksi

Jos potilaalla todetaan verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma tai sentraalinen seroosi retinopatia ja näöntarkkuuden huononemista, selumetinibihoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu; hoitoa jatkettaessa käytetään yhtä annostasoa pienempää selumetinibiannosta (ks. taulukko 2). Jos potilaalla todetaan verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma tai sentraalinen seroosi retinopatia ilman näöntarkkuuden huononemista, silmät on tutkittava 3 viikon välein, kunnes tilanne korjautuu. Jos potilaalla todetaan verkkokalvon laskimotukos, selumetinibihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Annoksen muuttaminen CYP3A4:n tai CYP2C19:n estäjien samanaikaisen käytön vuoksi

CYP3A4:n tai CYP2C19:n voimakkaiden tai keskivahvojen estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella, ja muita lääkevaihtoehtoja on harkittava. Jos CYP3A4:n tai CYP2C19:n voimakkaan tai keskivahvan estäjän samanaikainen käyttö on välttämätöntä, on suositeltavaa pienentää Koselugo-annosta seuraavasti:

- Jos potilaan käyttämä annos on 25 mg/m^2 kahdesti vuorokaudessa, annosta pienennetään niin, että se on 20 mg/m^2 kahdesti vuorokaudessa.
- Jos potilaan käyttämä annos on 20 mg/m^2 kahdesti vuorokaudessa, annosta pienennetään niin, että se on 15 mg/m^2 kahdesti vuorokaudessa (ks. taulukko 4 ja kohta 4.5).

Taulukko 4. Suositeltu annos, jolla saavutetaan annos 20 mg/m^2 tai 15 mg/m^2 kahdesti vuorokaudessa

Kehon pinta-ala	20 mg/m^2 kahdesti vuorokaudessa (mg/annos)		15 mg/m^2 kahdesti vuorokaudessa (mg/annos)	
	Aamu	Ilta	Aamu	Ilta
0,55–0,69 m ²	10	10	10 mg kerran vuorokaudessa	
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

Taulukko 4. Suositeltu annos, jolla saavutetaan annos 20 mg/m² tai 15 mg/m² kahdesti vuorokaudessa

Kehon pinta-ala	20 mg/m ² kahdesti vuorokaudessa (mg/annos)		15 mg/m ² kahdesti vuorokaudessa (mg/annos)	
	Aamu	Ilta	Aamu	Ilta
≥ 1,90 m ²	40	40	30	30

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisten tutkimusten perusteella annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Kliinisten tutkimusten perusteella annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta. Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, aloitusannosta on pienennettävä niin, että se on 20 mg/m² kehon pinta-alan perusteella kahdesti vuorokaudessa (ks. taulukko 4).

Koselugo on vasta-aiheinen, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Etninen tausta

Systeemisen altistuksen on todettu suurentuneen aasialaisilla aikuisilla tutkittavilla, joskin painon suhteen tehdyn korjauksen jälkeen todetaan huomattava päällekkäisyys länsimaalaisiin tutkittaviin verrattuna. Aloitusannoksen erityistä muuttamista ei suositella aasialaisten pediatristen potilaiden kohdalla, mutta tällaisia potilaita on seurattava tiiviisti haittatapahtumien varalta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Koselugo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Koselugo otetaan suun kautta. Se otetaan tyhjään mahaan, eikä potilaan pidä syödä eikä juoda mitään muuta kuin vettä 2 tuntiin ennen lääkkeen ottamista eikä 1 tuntiin sen ottamisen jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Kapselit on nieltävä kokonaisina veden kanssa. Kapseleita ei saa pureskella, liuottaa eikä avata, sillä tämä voi heikentää lääkkeen vapautumista ja vaikuttaa selumetinibin imeytymiseen.

Koselugo-valmistetta ei pidä antaa potilaille, jotka eivät voi tai halua nielaista kapselia kokonaisena. Potilaan kyky niellä kapseli on arvioitava ennen hoidon aloittamista. Tavanomaiset tekniikat, joita lääkkeiden nielemisessä käytetään, odotettavasti riittävät selumetinibikapselien nielemiseen. Jos potilaalla on vaikeuksia niellä kapseli, voidaan harkita lähetettävä asianmukaiselle terveydenhuollon ammattilaiselle, kuten puheterapeutille, jotta pystytään tunnistamaan ja räätälöimään sopivat keinot kullekin potilaalle.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pieneneminen

Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa 26 %:lla pediatrisista potilaista ilmoitettiin oireetonta ejektiofraktion pienenemistä. Mediaaniaika näiden haittavaikutusten ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 232 päivää. Pediatrisilla potilailla, jotka osallistuivat laajennetun saatavuuden ohjelmaan, on ilmoitettu pieni määrä selumetinibiin liittyneitä vakavia tapauksia, joissa LVEF pieneni (ks. kohta 4.8).

Pediatria potilaita, joilla on anamneesissa vasemman kammion toiminnan huononemista tai joiden LVEF on lähtötilanteessa hoitoyksikön viitealueen alarajaa pienempi, ei ole tutkittu. LVEF on arvioitava kaikukardiografialla ennen hoidon aloittamista lähtöarvojen määrittämiseksi. Ennen selumetinibihoidon aloittamista potilaan ejektiofraktion on oltava hoitoyksikön viitealueen alarajaa suurempi.

Hoidon aikana LVEF on arvioitava noin 3 kuukauden välein tai tätä useammin kliinisen tarpeen mukaan. LVEF-arvon pienenemistä voidaan hallita keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2).

Silmiin kohdistuva toksisuus

Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista uusista näköhäiriöistä. Selumetinibia saaneilla pediatria potilailla on ilmoitettu haittavaikutuksena näön sumenemista. Yksittäistapauksina on havaittu verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaamaa, sentraalista seroosia retinopatiaa ja verkkokalvon laskimotukosta aikuisilla potilailla, joilla oli erityyppisiä kasvaimia ja jotka saivat selumetinibia monoterapiana tai yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa, sekä yhdellä pediatria potilaalla, jolla oli pilosyyttinen astroosytooma ja joka sai selumetinibia monoterapiana (ks. kohta 4.8).

Kliinisen käytännön mukaisesti on suositeltavaa tehdä silmätutkimus ennen hoidon aloittamista ja aina, kun potilas ilmoittaa uusista näköhäiriöistä. Jos potilaalla todetaan verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma tai sentraalinen seroosi retinopatia ilman näöntarkkuuden huononemista, silmät on tutkittava 3 viikon välein, kunnes tilanne korjautuu. Jos potilaalla todetaan verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma tai sentraalinen seroosi retinopatia ja näöntarkkuus on huonontunut, selumetinibihoito keskeytetään, ja hoitoa jatkettaessa käytetään pienempää annosta (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla todetaan verkkokalvon laskimotukos, selumetinibihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Laboratoriokokeissa todettavat maksa-arvojen poikkeavuudet

Selumetinibihoidon yhteydessä laboratoriokokeissa voi ilmetä maksa-arvojen poikkeavuuksia, etenkin ASAT- ja ALAT-arvojen suurenemista (ks. kohta 4.8). Maksan toimintaa kuvaavat laboratorioarvot on tutkittava ennen selumetinibihoidon aloittamista ja vähintään kerran kuukaudessa hoidon ensimmäisten 6 kuukauden ajan sekä tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Laboratoriokokeissa todettavia maksa-arvojen poikkeavuuksia hallitaan keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta tai lopettamalla hoito (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2).

Ihoo ja ihonalaiseen kudokseen liittyvät häiriöt

Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa ilmoitettiin hyvin yleisesti ihottumaa (mukaan lukien makulopapulaarista ihottumaa ja aknetyypistä ihottumaa), kynnenvierustulehdusta ja hiusten muutoksia (ks. kohta 4.8). Ihon kuivuutta, hiusten värimuutoksia, kynnenvierustulehdusta ja makulopapulaarista ihottumaa todettiin useammin nuoremmilla lapsilla (3–11-vuotiailla) ja aknetyypistä ihottumaa taas useammin murrosiän ohittaneilla lapsilla (12–16-vuotiailla).

E-vitamiinilisä

Potilaita on kehoitettava olemaan käyttämättä E-vitamiinilisää. 10 mg:n Koselugo-kapselit sisältävät apuaineena 32 mg E-vitamiinia eli D-alfatokoferyylipolyetyleeniglykoli-1000-suksinaattia (TPGS). 25 mg:n Koselugo-kapselit sisältävät 36 mg E-vitamiinia TPGS:n muodossa. Suuret E-vitamiiniannokset saattavat suurentaa verenvuodon riskiä potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti antikoagulantteja tai verihiiutaleiden estäjiä (esim. varfariinia tai asetyylisalisyylihappoa). Antikoagulanttivaikutuksen arviointeja, muun muassa INR-arvon tai protrombiinajan arviointeja, on tehtävä tavanomaista tiheämmin, jotta havaitaan, milloin on syytä muuttaa antikoagulantin tai verihiiutaleiden estäjän annosta (ks. kohta 4.5).

Tukehtumisen riski

Selumetinibi on saatavilla kapselina, joka täytyy nielaista kokonaisuena. Joillakin potilailla, etenkin alle 6-vuotiailla lapsilla, kapselivalmisteeseen saattaa liittyä tukehtumisen riski kehityksellisistä,

anatomisista tai psyykkisistä syistä. Tästä syystä selumetinibia ei pidä antaa potilaille, jotka eivät voi tai halua nielaista kapselia kokonaisuena (ks. kohta 4.2).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Koselugo-valmisteen käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain terveille aikuisille (≥ 18 vuoden ikäisille) tehdyissä tutkimuksissa.

Vaikuttavat aineet, jotka saattavat suurentaa selumetinibin pitoisuutta plasmassa

Voimakkaan CYP3A4:n estäjän (200 mg itrakonatsolia kahdesti vuorokaudessa 4 päivän ajan) samanaikainen käyttö suurensi selumetinibin C_{\max} -arvoa 19 % (90 %:n luottamusväli 4; 35) ja AUC-arvoa 49 % (90 %:n luottamusväli 40; 59) terveillä aikuisilla tutkittavilla.

Voimakkaan CYP2C19:n estäjän / keskivahvan CYP3A4:n estäjän (200 mg flukonatsolia kerran vuorokaudessa 4 päivän ajan) samanaikainen käyttö suurensi selumetinibin C_{\max} -arvoa 26 % (90 %:n luottamusväli 10; 43) ja AUC-arvoa 53 % (90 %:n luottamusväli 44; 63) terveillä aikuisilla tutkittavilla.

Erytromysiinin (keskivahva CYP3A4:n estäjä) tai fluoksetiinin (voimakas CYP2C19:n/CYP2D6:n estäjä) samanaikaisen käytön ennakoidaan suurentavan selumetinibin AUC-arvoa noin 30–40 % ja C_{\max} -arvoa noin 20 %.

Samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä (esim. klaritromysiini, greippimehu ja suun kautta otettava ketokonatsoli) tai voimakkaita CYP2C19:n estäjiä (esim. tiklopidiini) tulisi välttää. Samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat keskivahvoja CYP3A4:n estäjiä (esim. erytromysiini ja flukonatsoli) tai keskivahvoja CYP2C19:n estäjiä (esim. omepratsoli) tulisi välttää.

Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilaiden vointia on seurattava huolellisesti haattatapahtumien varalta ja selumetinibiannosta tulisi pienentää (ks. kohta 4.2 ja taulukko 4).

Vaikuttavat aineet, jotka saattavat pienentää selumetinibin pitoisuutta plasmassa

Voimakkaan CYP3A4:n induktorin (600 mg rifampisiinia vuorokaudessa 8 päivän ajan) samanaikainen käyttö pienensi selumetinibin C_{\max} -arvoa, jonka muutos oli -26 % (90 %:n luottamusväli -17; -34), ja AUC-arvoa, jonka muutos oli -51 % (90 %:n luottamusväli -47; -54).

Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (esim. fenytoiinin, rifampisiinin, karbamatsepiinin tai mäkikuisman) tai keskivahvojen CYP3A4:n induktorien samanaikaista käyttöä Koselugo-valmisteen kanssa tulisi välttää.

Vaikuttavat aineet, joiden pitoisuuksiin plasmassa selumetinibi saattaa vaikuttaa

Selumetinibi on OAT3:n estäjä *in vitro*. Mahdollista kliinisesti merkittävää vaikutusta samanaikaisesti annettavien OAT3:n substraattien (esim. metotreksaatin ja furosemidin) farmakokinetiikkaan ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.2).

TPGS on P-gp:n estäjä *in vitro*. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että se saattaa aiheuttaa kliinisesti merkittäviä lääkeaineinteraktioita P-gp:n substraattien (esim. digoksiinin tai feksofenadiinin) kanssa.

Selumetinibin vaikutusta altistukseen suun kautta otettaville ehkäisytableteille ei ole arvioitu. Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäville naisille onkin suositeltava estemenetelmän käyttöä lisäehkäisyä (ks. kohta 4.6).

Mahahapon erityistä vähentävien aineiden vaikutus selumetinibiin

Selumetinibikapselien liukeneminen ei ole pH:sta riippuvaista. Koselugo-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti mahan pH-arvoa muuttavien aineiden (H₂-reseptorin salpaajien ja protonipumpun estäjien) kanssa ilman rajoituksia, lukuun ottamatta omepratsolia, joka on CYP2C19:n estäjä.

E-vitamiini

Koselugo-kapselit sisältävät E-vitamiinia TPGS-apuaineen muodossa. Tästä syystä potilaiden ei pidä käyttää E-vitamiinilisää, ja antikoagulanttivaikutusta on arvioitava tavanomaista tiheämmin, jos potilas käyttää samanaikaisesti antikoagulanttia tai verihiihtaleiden estäjää (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskaaksi tulemistä Koselugo-valmisteen käytön aikana. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on suositeltavaa tehdä raskaudesta ennen hoidon aloittamista.

Sekä mies- että naispotilaita (jotka voivat saada lapsia) on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä Koselugo-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan sen päättymisen jälkeen. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että selumetinibi saattaa heikentää suun kautta otettavien ehkäisytablettien tehoa. Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäville naisille onkin suositeltava estemenetelmän käyttöä lisäehkäisyä (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja selumetinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien alkio- ja sikiökuolemia, rakennevikoja ja sikiöiden painon laskua (ks. kohta 5.3). Koselugo-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä (ks. kohta 4.4).

Jos Koselugo-valmistetta käyttävä naispotilas tai Koselugo-valmistetta käyttävän miespotilaan naiskumppani tulee raskaaksi, naiselle tulisi kertoa sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö selumetinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Selumetinibi ja sen aktiivinen metaboliitti erittyvät imettävien hiirten maitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea, joten rintaruokinta on lopetettava Koselugo-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Koselugo-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Selumetinibi ei vaikuttanut uros- eikä naarashiirten hedelmällisyyteen eikä parittelukykyyn, mutta naarashiirillä todettiin alkioiden eloonjäämisen vähentyneen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Koselugo-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Selumetinibihoidon aikana on ilmoitettu uupumusta, asteniaa ja näköhäiriöitä. Jos potilaalla on tällaisia oireita, hänen on noudatettava varovaisuutta ajaessaan ja käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Selumetinibimonoterapian turvallisuusprofiilin määrittely pediatriisilla NF1-potilailla, joiden pleksiformista neurofibromaa ei voida leikata, perustuu yhdistetyn turvallisuuspopulaation arviointiin. Tähän populaatioon kuului 74 pediatriasta potilasta (annos 20–30 mg/m² kahdesti vuorokaudessa). Tähän pediatristen potilaiden yhdistettyyn tietoaaineistoon kuului 50 potilasta SPRINT-tutkimuksen faasin II ryhmästä 1, jossa selumetinibia annettiin annoksella 25 mg/m² kahdesti vuorokaudessa (keskeinen tietoaaineisto), ja 24 potilasta SPRINT-tutkimuksen faasista I, jossa

selumetinibia annettiin annoksella 20–30 mg/m² kahdesti vuorokaudessa (annosmääritystutkimus). Turvallisuusprofiilissa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja SPRINT-tutkimuksen faasin I ja SPRINT-tutkimuksen faasin II ryhmän 1 välillä. Turvallisuusprofiilia vahvisti myös turvallisuustietojen yhdistetty aineisto seitsemästä AstraZenecan toimeksiantamasta tutkimuksesta aikuispotilailla, joilla oli erityyppisiä kasvaimia (N = 347) ja joiden käyttämä annos oli 75–100 mg kahdesti vuorokaudessa.

Pediatristen potilaiden yhdistetyssä tietoaineistossa selumetinibihoidon kokonaiskeston mediaani pediatriisilla NF1-potilailla, joilla oli pleksiforminen neurofibrooma, oli 55 kuukautta (vaihteluväli < 1 kuukausi – 97 kuukautta), ja 61 % potilaista altistui selumetinibihoidolle yli 48 kuukauden ajan ja 16 % yli 72 kuukauden ajan. Potilailla, joiden ikä oli ≥ 2 – 11 vuotta (N = 45), seuraavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli suurempi kuin 12–18-vuotiailla (N = 29): hypoalbuminemia, ihon kuivuus, kuume, hiusten värimuutokset, makulopapulaarinen ihottuma ja kynnenvierustulehdus.

Pediatristen potilaiden yhdistetyssä tietoaineistossa (N = 74; käsittää 50 potilasta keskeisestä SPRINT-tutkimuksen faasin II ryhmän 1 tietoaineistosta ja 24 potilasta supportiivisesta SPRINT-tutkimuksen faasin I tietoaineistosta) yleisimpiä haittavaikutuksia vaikeusasteesta riippumatta (ilmaantuvuus ≥ 45 %) olivat oksentelu (86 %), ripuli (81 %), veren kreatiinikinaasiarvon suureneminen (77 %), pahoinvointi (77 %), ihon kuivuus (65 %), kuume (61 %), aknetyyppinen dermatiitti (61 %), asteniatapahtumat (59 %), kynnenvierustulehdus (57 %), suutulehdus (55 %), pienentynyt hemoglobiiniarvo (54 %), ei-aknetyyppiset ihottumat (53 %), hypoalbuminemia (51 %) ja aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen (51 %). 82 %:lla potilaista ilmoitettiin hoidon keskeyttämisestä ja 39 %:lla potilaista annoksen pienentämisestä haittatapahtumien vuoksi. Yleisimmin ilmoitettuja selumetinibiannoksen muuttamiseen (hoidon keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen) johtaneita haittavaikutuksia olivat oksentelu (32 %), kynnenvierustulehdus (23 %), pahoinvointi (19 %), ripuli (15 %) ja kuume (11 %). Haittatapahtumien ilmoitettiin johtaneen hoidon pysyvään lopettamiseen 12 %:lla potilaista. Seuraavia vakavia haittavaikutuksia ilmoitettiin: ripuli (3 %), anemia (3 %), kuume (3 %), suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus (3 %), suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (1 %), perifeerinen turvotus (1 %) ja oksentelu (1 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 5 on esitetty haittavaikutukset, joita todettiin pediatriisilla NF1-potilailla, joiden pleksiformista neurofibroomaa ei voitu leikata, sekä aikuispotilailla (ks. taulukon 5 alaviite). Esiintymistiheyden määrittely perustuu pediatristen potilaiden yhdistettyyn tietoaineistoon (N = 74), joka käsittää 50 potilasta keskeisestä SPRINT-tutkimuksen faasin II ryhmän 1 tietoaineistosta ja 24 potilasta supportiivisesta SPRINT-tutkimuksen faasin I tietoaineistosta. Haittavaikutukset on järjestetty MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Suositellut termit on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa ensin esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä ja sitten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1 / 1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1 / 10 000, < 1 / 1 000); hyvin harvinainen (< 1 / 10 000); ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin), mukaan lukien yksittäiset raportit.

Taulukko 5. Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin pediatrien potilaiden yhdistetyssä tietoaaineistossa (keskeinen SPRINT-tutkimuksen faasin II ryhmän 1 tietoaaineisto [N = 50] ja supporttiivinen SPRINT-tutkimuksen faasin I tietoaaineisto [N = 24]) sekä muissa tunnistetuissa kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla (N = 347)^{††}

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	MedDRA-termi	Kokonais-esiintyvyys (kaikki CTCAE-asteet) Pediatrien NF1-potilaiden yhdistetty tietoaaineisto[‡] (N = 74)	CTCAE-asteen 3 ja sitä vaikeampien haittavaikutusten esiintymistiheys[†] Pediatrien NF1-potilaiden yhdistetty tietoaaineisto[‡] (N = 74)
Silmät	Näön sumeneminen [^]	Hyvin yleinen (15 %)	-
	Verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma / sentraalinen seroosi retinopatia* ^{††}	Melko harvinainen (0,6 %)	-
	Verkkokalvon laskimotukos* ^{††}	Melko harvinainen (0,3 %)	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus*	Yleinen (8 %)	-
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu [^]	Hyvin yleinen (86 %)	Yleinen (9 %)
	Ripuli [^]	Hyvin yleinen (81 %)	Hyvin yleinen (15 %)
	Pahoinvointi [^]	Hyvin yleinen (77 %)	Yleinen (3 %)
	Suutulehdus [^]	Hyvin yleinen (55 %)	Yleinen (1 %)
	Suun kuivuus	Yleinen (5 %)	-
Iho ja ihonalainen kudος	Ihon kuivuus	Hyvin yleinen (65 %)	Yleinen (1 %)
	Aknetyyppinen dermatiitti [^]	Hyvin yleinen (61 %)	Yleinen (4 %)
	Kynsivallintulehdus [^]	Hyvin yleinen (57 %)	Hyvin yleinen (14 %)
	Ihottumat (ei-aknetyypiset) [^] *	Hyvin yleinen (53 %)	Yleinen (3 %)
	Hiusten muutokset [^] *	Hyvin yleinen (39 %)	-
Yleisoireet	Kuume	Hyvin yleinen (61 %)	Yleinen (8 %)
	Asteniatapahtumat*	Hyvin yleinen (59 %)	-
	Perifeerinen turvotus*	Hyvin yleinen (31 %)	-
	Kasvojen turvotus*	Yleinen (8 %)	-
Tutkimukset	Suurentunut veren kreatiiniinikinaasipitoisuus [^]	Hyvin yleinen (77 %)	Yleinen (9 %)

Taulukko 5. Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin pediatrien potilaiden yhdistetyssä tietoaaineistossa (keskeinen SPRINT-tutkimuksen faasin II ryhmän 1 tietoaaineisto [N = 50] ja supporttiivinen SPRINT-tutkimuksen faasin I tietoaaineisto [N = 24]) sekä muissa tunnistetuissa kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla (N = 347)^{††}

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	MedDRA-termi	Kokonais-esiintyvyys (kaikki CTCAE-asteet) Pediatrien NF1-potilaiden yhdistetty tietoaaineisto [‡] (N = 74)	CTCAE-asteen 3 ja sitä vaikeampien haittavaikutusten esiintymistiheys [†] Pediatrien NF1-potilaiden yhdistetty tietoaaineisto [‡] (N = 74)
	Pienentynyt hemoglobiiniarvo*	Hyvin yleinen (54 %)	Yleinen (3 %)
	Hypoalbuminemia	Hyvin yleinen (51 %)	-
	Suurentunut ASAT-arvo	Hyvin yleinen (51 %)	Yleinen (1 %)
	Suurentunut ALAT-arvo	Hyvin yleinen (39 %)	Yleinen (3 %)
	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	Hyvin yleinen (32 %)	Yleinen (1 %)
	Pienentynyt ejektiofraktio [^]	Hyvin yleinen (28 %)	Yleinen (1 %)
	Kohonnut verenpaine*	Hyvin yleinen (18 %)	-

Yhdysvaltain kansallisen syöpäinstituutin (National Cancer Institute) CTCAE-luokitus, versio 4.03

ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; ALAT = alaniiniaminotransferaasi

[^] Ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

[†] Kaikki reaktiot olivat CTCAE-astetta 3 lukuun ottamatta yhtä CTCAE-asteen 4 tapahtumaa, jossa veren kreatiinikinaasipitoisuus suureni, ja yhtä CTCAE-asteen 4 tapahtumaa, jossa veren kreatiniinipitoisuus suureni. Kuolemantapauksia ei ilmennyt.

^{††} Haittavaikutukset, joita on todettu muissa kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla (N = 347), joilla oli erityyppisiä kasvaimia ja jotka saivat selumetiniibihoitoa (75 mg kahdesti vuorokaudessa). Näitä haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu pediatriisilla NF1-potilailla, joiden pleksiformista neurofibromaa ei voitu leikata.

[‡] Pediatrien potilaiden yhdistetty tietoaaineisto (N = 74), prosenttiosuus pyöristetty lähimpään desimaaliin.

* Haittavaikutukset yksittäisten suositeltujen termien ryhmittelyn mukaisesti:

Asteniatapahtumat: astenia, uupumus

Sentraalinen seroosi retinopatia / verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma: verkkokalvon makula-alueen pigmenttiepiteelin irtauma, korioretinopatia

Hengenahdistus: hengenahdistus rasiuksessa, hengenahdistus, hengenahdistus levossa

Kasvojen turvotus: kasvojen turvotus, periorbitaalinen turvotus

Pienentynyt hemoglobiiniarvo: anemia, pienentynyt hemoglobiiniarvo

Hiusten muutokset: hiustenlähtö, hiusten värimuutos

Kohonnut verenpaine: kohonnut verenpaine, hypertensio

Perifeerinen turvotus: perifeerinen turvotus, turvotus, paikallinen turvotus, perifeerinen edeema

Ihottumat (ei-aknetyypiset): kutiava ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, ihottuma, punoittava ihottuma, makulaarinen ihottuma

Verkkokalvon laskimotukos: verkkokalvon verisuoniston häiriö, verkkokalvon laskimotukos, verkkokalvon laskimotromboosi.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pieneneminen

SPRINT-tutkimuksen faasin II ryhmässä 1 LVEF-arvon pienenemistä (suositeltu termi: ejektiofraktion pieneneminen) ilmoitettiin 13 potilaalla (26 %); kaikki tapaukset olivat astetta 2 ja oireettomia, eivätkä ne johtaneet hoidon lopettamiseen. Yksi tapaus (2 %) johti hoidon keskeyttämiseen ja sen jälkeen annoksen pienentämiseen. Näistä 13 potilaasta 11 potilasta toipui ja 2 potilaan kohdalla lopputulosta ei ilmoitettu. Mediaaniaika LVEF-arvon pienenemiseen ensimmäistä kertaa oli 232 päivää (mediaanikesto 252 päivää). Useimmissa LVEF-arvon pienenemistä koskevissa haittavaikutuksissa arvon ilmoitettiin pienentyneen lähtötilanteesta ($\geq 10\%$ pienemmäksi), mutta katsottiin pysyneen viitealueella. Keskeiseen kliiniseen tutkimukseen ei otettu potilaita, joiden LVEF-arvo oli lähtötilanteessa hoitoyksikön viitealueen alarajaa pienempi. Laajennetun saatavuuden ohjelmaan osallistuneilla pediatriisilla potilailla on myös ilmoitettu joitakin selumetinibiin liittyneitä vakavia tapauksia, joissa LVEF pieni. Kliininen hoito LVEF-arvon pienenemisen yhteydessä, ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Silmiin kohdistuva toksisuus

SPRINT-tutkimuksen faasin II ryhmässä 1 ilmoitettiin haittavaikutuksena asteen 1 tai 2 näön sumenemista seitsemällä potilaalla (14 %). Kahden potilaan kohdalla hoito oli keskeytettävä. Kaikki haittavaikutukset hoidettiin ilman annoksen pienentämistä. Uusien näköhäiriöiden kliininen hoito, ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Lisäksi ilmoitettiin yksi verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma pediatriisella potilaalla, joka sai selumetinibimonoterapiaa (25 mg/m^2 kahdesti vuorokaudessa) näkörataan vaikuttavan pilosyyttisen astrozytooman hoitoon ulkopuolisen tahon toimeksiantamassa, pediatristen potilaiden hoitoa koskevassa tutkimuksessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kynsivallintulehdus

SPRINT-tutkimuksen faasin II ryhmässä 1 ilmoitettiin kynsivallintulehdusta eli paronykiaa 28 potilaalla (56 %). Mediaaniaika vaikeinta astetta olevan paronykiahaittavaikutuksen ilmaantumiseen ensimmäistä kertaa oli 423 päivää ja haittavaikutusten mediaanikesto oli 51 päivää. Useimmat näistä haittavaikutuksista olivat astetta 1 tai 2, ja ne hoidettiin tukihoidolla tai oireenmukaisella hoidolla ja/tai muuttamalla annosta. Asteen ≥ 3 tapahtumia ilmeni neljällä potilaalla (8 %). Kymmenellä potilaalla (kolmella potilaalla, joilla haittavaikutuksen vaikein aste oli 3, ja seitsemällä potilaalla, joilla haittavaikutuksen vaikein aste oli 2) selumetinibihoito keskeytettiin paronykiahaittavaikutusten vuoksi; heistä viidellä hoito keskeytettiin ja tämän jälkeen annosta pienennettiin (kahdella potilaalla tarvittiin toinen annoksen pienentäminen). Yhden potilaan kohdalla (2 %) tapahtuma johti hoidon lopettamiseen.

Veren kreatiiniinikinaasipitoisuuden suureneminen

SPRINT-tutkimuksen faasin II ryhmässä 1 ilmeni 39 potilaalla (78 %) haittavaikutuksena veren kreatiiniinikinaasipitoisuuden suurenemista. Mediaaniaika vaikeinta astetta olevan kreatiiniinikinaasipitoisuuden suurenemisen ilmaantumiseen ensimmäistä kertaa oli 112 päivää, ja haittavaikutusten mediaanikesto oli 153 päivää. Useimmat haittavaikutuksista olivat astetta 1 tai 2 ja korjautuivat ilman selumetinibiannoksen muuttamista. Asteen ≥ 3 haittavaikutuksia ilmeni kolmella potilaalla (6 %). Asteen 4 haittavaikutus johti hoidon keskeyttämiseen ja tämän jälkeen annoksen pienentämiseen.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus

SPRINT-tutkimuksen faasin II ryhmässä 1 yleisimmin ilmoitettuja ruoansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia olivat oksentelu (43 potilasta, 86 %, mediaanikesto 3 päivää), ripuli (37 potilasta, 74 %, mediaanikesto 6 päivää), pahoinvointi (36 potilasta, 72 %, mediaanikesto 15 päivää) ja suutulehdus (26 potilasta, 52 %, mediaanikesto 27 päivää). Useimmat näistä tapauksista olivat astetta 1 tai 2 eivätkä edellyttäneet hoidon keskeyttämistä eivätkä annoksen pienentämistä.

Asteen 3 haittavaikutuksina ilmoitettiin ripulia (8 potilasta, 16 %), pahoinvointia (2 potilasta, 4 %) ja oksentelua (4 potilasta, 8 %). Yhden potilaan kohdalla ripuli johti annoksen pienentämiseen ja

myöhemmin hoidon lopettamiseen. Annosta ei tarvinnut pienentää eikä hoitoa lopettaa pahoinvoinnin, oksentelun eikä suutulehduksen vuoksi.

Ihoon kohdistuva toksisuus

SPRINT-tutkimuksen faasin II ryhmässä 1 aknetyyppistä dermatiittia todettiin 28 potilaalla (56 %) (mediaaniaika alkamiseen 43 päivää; CTCAE-asteeltaan vaikeimman tapahtuman mediaanikesto 202 päivää). Useimmat näistä tapauksista olivat astetta 1 tai 2, ilmenivät murrosiän ohittaneilla potilailla (> 12-vuotiailla) eivätkä edellyttäneet hoidon keskeyttämistä eivätkä annoksen pienentämistä. Asteen 3 haittavaikutuksia ilmoitettiin kolmella potilaalla (6 %).

Muita (ei-aknetyyppisiä) ihottumia todettiin 27 potilaalla (54 %) keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa, ja ne olivat lähinnä astetta 1 tai 2.

Hiusten muutokset

SPRINT-tutkimuksen faasin II ryhmässä 1 esiintyi 16 potilaalla (32 %) hiusten muutoksia (ilmoitusten mukaan hiusten vaalenemista [suositeltu termi: hiusten värimuutos] 12 potilaalla [24 %] ja hiusten ohenemista [suositeltu termi: hiustenlähtö] 12 potilaalla [24%]); 8 potilaalla (16 %) ilmoitettiin hoidon aikana sekä hiustenlähtöä että hiusten värimuutoksia. Kaikki tapaukset olivat astetta 1, eivätkä ne edellyttäneet hoidon keskeyttämistä eivätkä annoksen pienentämistä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta, ja hänelle on annettava tukihoidtoa ja hänen tilaansa on seurattava asianmukaisesti tarpeen mukaan. Dialyysi on tehoton yliannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EE04

Vaikutusmekanismi

Selumetinibi on mitogeenin aktivoimien proteiinikinaasien 1 ja 2 (MEK 1/2) selektiivinen estäjä. Selumetinibi salpaa MEK-entsyymien toimintaa ja RAF–MEK–ERK-reittiä. MEK-esto voi siten estää sellaisten kasvainsolujen proliferaatiota ja eloonjäämistä, joissa RAF–MEK–ERK-reitti on aktivoitunut.

Kliininen teho

Koselugo-valmisteiden tehoa arvioitiin avoimen, yksihaaraisen monikeskustutkimuksen (SPRINT) faasin II ryhmässä 1, johon otetuilla 50 pediatriisella NF1-potilaalla oli pleksiforminen neurofibrooma, jota ei voitu leikata ja joka aiheutti merkittävää morbiditeettia. Pleksiforminen neurofibrooma, jota ei voida leikata, määriteltiin pleksiformiseksi neurofibroomaksi, jota ei voida ilman merkittävän morbiditeetin riskiä poistaa kirurgisesti kokonaan siksi, että pleksiforminen neurofibrooma sijaitsee elintärkeiden rakenteiden ympärillä tai niiden läheisyydessä tai on invasiivinen tai runsaasti verisuonittunut. Potilaat, joilla oli jokin seuraavista silmähaitoista, suljettiin pois: mikä tahansa nykyinen tai aiempi sentraalinen seroosi retinopatia, nykyinen tai aiempi verkkokalvon laskimotukos, silmänpaine tiedetysti yli 21 mmHg (tai suurempi kuin iän perusteella korjatun viitealueen yläraja) tai huonossa hoitotasapainossa oleva glaukooma. Potilaat saivat 25 mg/m² (kehon pinta-alan perusteella)

kahdesti vuorokaudessa 28 päivän pituisina hoitajaksoina jatkuvalla annostusohjelmalla. Hoito lopetettiin, jos potilas ei enää hyötynyt kliinisesti hoidosta, hänellä ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä, tai pleksiforminen neurofibrooma eteni. Hoito voitiin myös lopettaa tutkijan harkinnan mukaan.

Vasteiden osuuden määrittämistä varten kohde-PN-muutosta eli pleksiformista neurofibroomaa, joka aiheutti oleelliset kliiniset oireet tai komplikaatiot (pleksiformiseen neurofibroomaan liittyvät morbiditeetit), arvioitiin keskitetysti tulkitulla volumetrisella magneettikuvausanalyysillä käyttäen REiNS-kriteerejä (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis). Kasvaimen vaste arvioitiin lähtötilanteessa ja hoidon aikana 4 hoitajakson välein 2 vuoden ajan ja tämän jälkeen 6 hoitajakson välein.

Potilaiden kohde-PN-muutokset arvioitiin volumetrisesti magneettikuvauksin. Lisäksi arvioitiin kliiniset hoitotulokset, joihin kuuluivat toimintakyky ja potilaiden ilmoittamat hoitotulokset.

Tutkimuksen sisäänottovaiheessa potilaiden mediaani-ikä oli 10,2 vuotta (vaihteluväli 3,5–17,4 vuotta), 60 % oli poikia ja 84 % oli valkoihoisia.

Kohde-PN-muutoksen mediaanitulavuus lähtötilanteessa oli 487,5 ml (vaihteluväli 5,6 – 3 820 ml). Pleksiformiseen neurofibroomaan liittyviä morbiditeetteja, joita ilmeni ≥ 20 %:lla potilaista, olivat kosmeettista haittaa aiheuttava epämuotoisuus, motoristen toimintojen häiriöt, kipu, hengitysteiden toimintahäiriö, näön huononeminen ja virtsarakon/suolen toimintahäiriö.

Ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma oli objektiivisten vasteiden osuus (ORR). Se määriteltiin niiden potilaiden prosentuaaliseksi osuudeksi, joilla todettiin täydellinen vaste (määritelmän mukaan kohde-PN-muutos katosi) tai vahvistettu osittainen vaste (määritelmän mukaan PN-muutoksen tilavuus pieneni ≥ 20 %, mikä vahvistettiin myöhemmässä kasvaimen arvioinnissa 3–6 kuukauden kuluttua) Yhdysvaltain kansallisen syöpäinstituutin (National Cancer Institute, NCI) toteuttamassa keskitetyssä arvioinnissa. Myös vasteen kestoa (DoR) arvioitiin.

Tehoa koskevat tulokset on esitetty tiedonkeruun katkaisuaikajankohdan, vuoden 2021 maaliskuun, perusteella, ellei toisin ole mainittu.

Taulukko 6. Tehoa koskevat tulokset SPRINT-tutkimuksen faasin II ryhmässä 1

Tehon parametri	SPRINT (N = 50)
Objektiivisten vasteiden osuus^{a, b}	
Objektiivisten vasteiden osuus, % (95 %:n luottamusväli)	34 (68 %) (53,3; 80,5)
Täydellinen vaste	0
Vahvistettu osittainen vaste, n (%) ^b	34 (68 %)
Vasteen kesto	
DoR ≥ 12 kk, n (%)	31 (91,2 %)
DoR ≥ 24 kk, n (%)	26 (76,5 %)
DoR ≥ 36 kk, n (%)	21 (61,8 %)

DoR – vasteen kesto.

^a Vasteet oli vahvistettava, kun oli kulunut vähintään 3 kuukautta osittaisen vasteen kriteereiden täyttymisestä ensimmäistä kertaa.

^b Täydellinen vaste: kohdemuutos katosi; osittainen vaste: kohde-PN-muutoksen tilavuus pieneni ≥ 20 % verrattuna lähtötilanteeseen.

Kasvaimen vasteen riippumattomassa keskitetyssä arvioinnissa REiNS-kriteerien perusteella (tiedonkeruun katkaisuaikajankohta kesäkuu 2018) todettiin, että ORR oli 44 % (95 %:n luottamusväli 30,0; 58,7).

Mediaaniaika vasteen alkamiseen oli 7,2 kuukautta (vaihteluväli: 3,3 kuukautta – 3,2 vuotta). Mediaaniaika (lyhyin–pisin) PN-muutoksen maksimaaliseen pienenemiseen lähtötilanteesta oli

15,1 kuukautta (vaihteluväli: 3,3 kuukautta – 5,2 vuotta). Vasteen keston mediaania vasteen ilmaantumisesta mitattuna ei saavutettu; tiedonkeruun katkaisupäivänä seuranta-ajan mediaani oli 41,3 kuukautta. Mediaaniaikaa hoidon aloittamisesta taudin etenemiseen hoidon aikana ei saavutettu. Tiedonkeruun katkaisupäivänä tai hoidon lopettaneille potilaille hoidon aikana tehdyn viimeisen kuvantamistutkimuksen kohdalla 25 potilaalla (50 %) oli edelleen vahvistettu osittainen vaste, 1 potilaalla (2 %) oli vahvistamaton osittainen vaste, 12 potilaalla (24 %) oli stabiili tauti ja 10 potilaalla (20 %) oli etenevä tauti.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Koselugovalmisteen käytöstä NF1-tautiin liittyvien pleksiformisten neurofibroomien hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun käytetään suositeltua annosta 25 mg/m² kahdesti vuorokaudessa pediatrisilla potilailla (3 vuoden – ≤ 18 vuoden ikäisillä), plasmassa todettujen huippupitoisuuksien (C_{max}) geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin [CV%]) oli 731 (62 %) ng/ml ja plasman lääkepitoisuutta kuvaavan käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC₀₋₁₂) oli ensimmäisen annoksen jälkeen 2 009 (35 %) ng·h/ml. Kun lääkettä annosteltiin kahdesti vuorokaudessa, vakaassa tilassa todettiin erittäin vähäistä, ~ 1,1-kertaista kumuloitumista.

Pediatrisilla potilailla annoksella 25 mg/m² suun kautta annetun selumetinibin näennäinen puhdistuma on 8,8 l/h, ja selumetinibin keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa 78 l ja keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika ~ 6,2 tuntia.

Imeytyminen

Terveillä aikuisilla tutkittavilla suun kautta otetun selumetinibin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus oli 62 %.

Suun kautta otettu selumetinibi imeytyy nopeasti, ja vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–1,5 tunnin kuluttua annoksen saamisesta (t_{max}).

Ruoan vaikutus

Erillisissä kliinisissä tutkimuksissa selumetinibin anto 75 mg:n annoksella runsasrasvaisen aterian yhteydessä johti C_{max}-arvon pienenemiseen keskimäärin 50 % terveillä aikuisilla tutkittavilla ja 62 % aikuispotilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä maligniteetteja, verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjiin mahaan. Selumetinibin keskimääräinen AUC-arvo pieneni 16 % terveillä aikuisilla ja 19 % aikuispotilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä maligniteetteja, ja huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika (t_{max}) piteni noin 1,5–3 tuntia (ks. kohta 4.2).

Terveillä aikuisilla tutkittavilla selumetinibin anto 50 mg:n annoksella vähärasvaisen aterian yhteydessä johti 60 % pienempään C_{max}-arvoon kuin sen anto tyhjiin mahaan. Selumetinibin AUC-arvo pieneni 38 % ja huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika (t_{max}) piteni noin 0,9 tuntia (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Selumetinibin keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa annoksilla 20–30 mg/m² oli pediatrisilla potilailla 78–171 l, mikä viittaa kohtalaisen laajaan jakautumiseen kudoksiin.

98,4 % lääkkeestä sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*. Selumetinibi sitoutuu useimmiten seerumin albumiiniin (96,1 %) kuin happamaan α-1-glykoproteiiniin (< 35 %).

Biotransformaatio

In vitro selumetinibi käy läpi vaiheen 1 metabolisia reaktioita, joihin kuuluvat sivuketjun hapettuminen, N-demetylaatio ja sivuketjun irtoaminen. Tällöin muodostuu amidi- ja happometaboliitteja. CYP3A4 on tärkein selumetinibin oksidatiivisesta metaboliasta vastaava isoformi, CYP2C19:n, CYP2C9:n, CYP2E1:n ja CYP3A5:n osallisuus on vähäisempää.

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että selumetinibi käy läpi myös suoria vaiheen 2 metabolisia reaktioita, joissa muodostuu glukuronidikonjugaatteja. Tärkeimmät niihin osallistuvat entsyymit ovat UGT1A1 ja UGT1A3. Glukuronidaatio on selumetinibin vaiheen 1 metaboliittien merkittävä eliminaatioreitti, ja siihen osallistuu useita UGT-isoformeja.

Kun ¹⁴C-selumetinibia annettiin suun kautta terveille miespuolisille tutkittaville, suurin osa ihmisen plasmassa kiertävästä radioaktiivisuudesta liittyi muuttumattomaan selumetinibiin (~ 40 % radioaktiivisuudesta) ja muihin metaboliitteihin, kuten imidatsoindatsolimetaboliitin glukuronidiin (M2; 22 %), selumetinibiglukuronidiin (M4; 7 %), N-desmetyyliselumetinibiin (M8; 3 %) ja N-desmetyylikarboksyylihappoon (M11; 4 %). N-desmetyyliselumetinibin osuus on alle 10 % selumetinibipitoisuuksista ihmisen plasmassa, mutta se on noin 3–5 kertaa voimakkaampi kuin kanta-aine; sen osuus farmakologisesta kokonaisaktiivisuudesta on noin 21–35 %.

Yhteisvaikutukset

In vitro selumetinibi ei ole entsyymien CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eikä CYP2E1 estäjä. *In vitro* selumetinibi ei ole entsyymien CYP1A2 eikä CYP2B6 induktori. Selumetinibi on CYP3A4:n induktori *in vitro*, mutta tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä.

In vitro selumetinibi estää entsyymejä UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 ja UGT1A9, mutta vaikutusten ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä.

Yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa

Vaikka selumetinibi on *in vitro* -tutkimusten perusteella BCRP- ja P-gp-kuljettajaproteiinien substraatti, kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että pediatrialle potilaille suositelluilla annoksilla selumetinibi ei estä rintasyövän resistenssiproteiinia (BCRP), P-glykoproteiinia (P-gp), OATP1B1:tä, OATP1B3:a, OCT2:ta, OAT1:tä, MATE1:tä eikä MATE2K:ta. Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia samanaikaisesti annettavien OAT3:n substraattien farmakokinetiikkaan ei voida sulkea pois.

Eliminaatio

Kun terveille aikuisille tutkittaville annettiin suun kautta kerta-annoksena 75 mg radioaktiivisesti leimattua selumetinibia, 59 % annoksesta erittyi ulosteeseen (19 % muuttumattomana lääkeaineena) ja 33 % annetusta annoksesta erittyi virtsaan (< 1 % muuttumattomana lääkeaineena) 9 päivää kestäneen näytteiden keruun aikana.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Selumetinibialtistusta suun kautta otetulla 50 mg:n annoksella arvioitiin aikuisilla tutkittavilla, joilla munuaiset toimivat normaalisti (n = 11), ja tutkittavilla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (n = 12). Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien ryhmässä C_{max} oli 16 % pienempi ja AUC 28 % pienempi, ja sitoutumattoman selumetinibin fraktio oli heillä 35 % suurempi. Tämän seurauksena sitoutumattoman lääkeaineen C_{max} oli loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien ryhmässä 0,97-kertainen ja AUC 1,13-kertainen verrattuna ryhmään, jossa tutkittavien munuaiset toimivat normaalisti. N-desmetyylimetaboliitin ja kanta-aineen AUC-arvojen suhde oli loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien ryhmässä hieman (noin 20 %) suurempi kuin tutkittavilla, joilla munuaiset toimivat normaalisti. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla tutkittavilla altistus oli samankaltainen kuin tutkittavilla, joilla munuaiset toimivat normaalisti. Tämän vuoksi tutkimuksia ei tehty lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan merkittävästi selumetinibialtistukseen (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Aikuisille tutkittaville, joilla maksa toimi normaalisti (n = 8) tai joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A, n = 8), annettiin 50 mg selumetinibia; tutkittaville, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B, n = 8), annettiin 50 mg:n tai 25 mg:n annos; ja tutkittaville, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C, n = 8), annettiin 20 mg:n annos. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla selumetinibin annoksen suhteen normalisoitu kokonais-AUC oli 86 % ja sitoutumattoman selumetinibin AUC 69 % verrattuna AUC-arvoihin tutkittavilla, joilla maksa toimi normaalisti. Verrattuna tutkittaviin, joilla maksa toimi normaalisti, selumetinibialtistus (AUC) oli suurempi potilailla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B) tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C): kokonais-AUC oli 159 % ja sitoutumattoman selumetinibin AUC 141 % Child–Pugh-luokan B maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ja kokonais-AUC oli 157 % ja sitoutumattoman selumetinibin AUC 317 % Child–Pugh-luokan C maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla havaittiin suuntaus, jossa sitoutuminen proteiineihin oli vähäisempää mutta silti edelleen > 99% (ks. kohta 4.3).

Etninen tausta

Kerta-annoksen antamisen jälkeen selumetinibialtistus vaikuttaa olevan japanilaisilla, ei-japanilaisilla aasialaisilla ja intialaisilla terveillä aikuisilla tutkittavilla suurempi kuin länsimaalaisilla aikuisilla tutkittavilla. Painon tai kehon pinta-alan suhteen korjatut tulokset ovat kuitenkin varsin päällekkäiset länsimaalaisilla tutkittavilla todettujen tulosten kanssa (ks. kohta 4.2).

Aikuiset potilaat (> 18-vuotiaat)

Farmakokineettiset parametrit terveillä aikuisilla tutkittavilla ja aikuispotilailla, joilla on pitkälle edenneitä kiinteitä maligniteetteja, ovat samankaltaiset kuin pediatriisilla potilailla (3 vuoden – ≤ 18 vuoden ikäisillä), joilla on NF1.

Aikuisilla potilailla C_{max} ja AUC suurenevät suhteessa annokseen 25–100 mg:n annosalueella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuus

Selumetinibilla saatiin positiivinen tulos hiiren mikrotumakokeessa, ja vaikutustapa oli aneugeeninen. Keskimääräinen vapaan lääkeaineen tuottama altistus (C_{max}) annoksella, jolla ei todettu vaikutuksia (no observed effect level, NOEL), oli noin 27 kertaa suurempi kuin vapaan lääkeaineen tuottama kliininen altistus käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta 25 mg/m².

Karsinogeenisuus

Selumetinibi ei ollut karsinogeeninen rotilla eikä siirtogeenisillä hiirillä.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Hiirillä, rotilla ja apinoilla tehdyssä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioineissa tutkimuksissa tärkeimmät selumetinibialtistuksen jälkeen todetut vaikutukset kohdistuivat ihoon, ruoansulatuskanavaan ja luustoon. Rotilla todettiin rupia, joihin liittyi mikroskooppisia eroosio- ja ulseraatiomuutoksia, kun altistus vapaalle lääkeaineelle oli samaa luokkaa kuin kliininen altistus (vapaan lääkeaineen AUC) ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella. Hiirillä todettiin tulehduksellisia ja ulseratiivisia ruoansulatuskanavan muutoksia, joihin liittyi sekundaarisia muutoksia maksassa ja lymforetikulaarisessa järjestelmässä, kun altistus vapaalle lääkeaineelle oli noin 28-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen vapaalle lääkeaineelle käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta. Urosrotilla todettiin kasvulevyn (fyysin) dysplasiaa, kun niille oli annettu selumetinibia enintään 3 kuukauden ajan ja altistus vapaalle lääkeaineelle oli 11-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen vapaalle lääkeaineelle käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta. Ruoansulatuskanavan muutosten todettiin korjautuvan toipumisajan jälkeen. Ihoon kohdistuvan toksisuuden ja kasvulevyn dysplasian korjautuvuutta ei arvioitu. 26 viikon pituisessa tutkimuksessa, jossa uroshiirille annettu annos oli 40 mg/kg/vrk (28-kertainen verrattuna ihmisellä todettavaan vapaan lääkeaineen AUC-arvoon käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta), havaittiin veren pakkautumista verisuoniin m. bulbocavernosuksen paisuvalle, mikä johti merkittävään

virtsatieobstruktioon sekä virtsaputken inflammaatioon ja verenvuotoon sen luumeniin. Muutokset johtivat uroshiirillä varhaiseen kuolemaan.

Lisääntymistoksisuus

Kehitystoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta arvioitiin hiirillä tehdyissä tutkimuksissa. Uroshiirten hedelmällisyys ei muuttunut, kun annos oli enintään 40 mg/kg/vrk (eli 22-kertainen verrattuna ihmisellä todettavaan vapaan lääkeaineen AUC-arvoon käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta). Naaraiden parittelukyky ja hedelmällisyys eivät huonontuneet, kun annos oli enintään 75 mg/kg/vrk, mutta tällä annostasolla todettiin korjautuvana vaikutuksena elävien sikiöiden määrän pienenemistä; lisääntymiskykyyn kohdistuvien vaikutusten kohdalla annos, joka ei aiheuttanut havaittavaa haittavaikutusta (no observed adverse effect level, NOAEL), oli 5 mg/kg/vrk (eli noin 3,5-kertainen verrattuna ihmisellä todettavaan vapaan lääkeaineen AUC-arvoon käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta). Hoitoon liittyvää ulkoisten epämuodostumien (avoimet silmät, suulakihalkio) ilmaantuvuuden suurenemista, johon ei liittynyt emoon kohdistuvaa toksisuutta, ilmoitettiin alkioiden ja sikiöiden kehitystä koskeneissa tutkimuksissa annoksilla, jotka olivat > 5 mg/kg/vrk, sekä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa annoksilla, jotka olivat ≥ 1 mg/kg/vrk (eli 0,4-kertaisia verrattuna ihmisellä todettavaan vapaan lääkeaineen C_{max}-arvoon käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta). Näissä tutkimuksissa annoksilla, jotka eivät olleet toksisia emolle, todettuja muita hoitoon liittyviä vaikutuksia olivat alkiokuolemat ja sikiöiden painon pieneneminen annoksilla, jotka olivat ≥ 25 mg/kg/vrk (eli 22-kertaisia verrattuna ihmisellä todettavaan vapaan lääkeaineen AUC-arvoon käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta), sekä poikasten postnataalisien kasvun hidastuminen ja vieroitusiässä pupillien supistumisen kriteerin täyttävien poikasten pienentynyt määrä annoksella 15 mg/kg/vrk (eli 3,6-kertaisella annoksella verrattuna ihmisellä todettavaan vapaan lääkeaineen C_{max}-arvoon käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta). Selumetinibi ja sen aktiivinen metaboliitti erittyivät imettävien hiirten maitoon, jossa niiden pitoisuudet olivat suunnilleen samat kuin plasmassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Tokofersolaani (E-vitamiinipolyetyleeniglykolisuksinaatti/D- α -tokoferyylipolyetyleeniglykolisuksinaatti).

Kapselin kuori

Koselugo 10 mg kovat kapselit

Hypromelloosi (E464)

Karrageeni (E407)

Kaliumkloridi (E508)

Titaanidioksidi (E171)

Karnaubavaha (E903)

Koselugo 25 mg kovat kapselit

Hypromelloosi (E464)

Karrageeni (E407)

Kaliumkloridi (E508)

Titaanidioksidi (E171)

Indigokarmiinalumiinilakka (E132)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Karnaubavaha (E903)

Maissitärkkelys

Painoväri

Koselugo 10 mg kovat kapselit

Shellakkakiille, tavanomainen (E904)
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli (E1520)
Ammoniumhydroksidi (E527)

Koselugo 25 mg kovat kapselit

Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)
Karnaubavaha (E903)
Shellakka, tavanomainen (E904)
Glyseryylimono-oleaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäisessä purkissa. Herkkä kosteudelle ja valolle.
Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Koselugo 10 mg kovat kapselit

Suurtiheypolyeteenistä (HDPE) valmistettu muovipurkki, jossa on valkoinen, polypropeenista valmistettu turvasuljin.

Koselugo 25 mg kovat kapselit

Suurtiheypolyeteenistä (HDPE) valmistettu muovipurkki, jossa on sininen, polypropeenista valmistettu turvasuljin.

Yksi purkki sisältää 60 kovaa kapselia ja silikageelikuivausainetta. Yksi pahvikotelo sisältää yhden purkin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Potilaille on kerrottava, ettei kuivausainetta saa poistaa purkista.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1552/001 10 mg kovat kapselit

EU/1/21/1552/002 25 mg kovat kapselit

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. kesäkuu 2021

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): jotta voidaan varmistaa selumetinibin pitkäaikaisturvallisuus vähintään 3-vuotiailla pediatriisilla NF1-potilailla sellaisten oireisten pleksiformisten neurofibroomien (PN) hoidossa, joita ei voida leikata, hakijan on toteutettava non-interventionaalinen PASS-turvallisuustutkimus NF1-potilailla, joille on määrätty vähintään yksi selumetinibiannos ja jotka ovat 3 – ≤ 18-vuotiaita selumetinibihoidon alussa, sekä toimitettava sen tulokset. Upotettua kohorttia, jossa potilaat ovat ≥ 8-vuotiaita (eivätkä ole vielä saavuttaneet Tannerin puberteettikehitysasteikon astetta V), seurataan prospektiivisesti.</p> <p>Kliininen tutkimusraportti on toimitettava viimeistään:</p>	<p>31/03/2028</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Koselugo 10 mg kovat kapselit
selumetinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 10 mg selumetinibia (vetysulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivausainetta ei saa poistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäisessä purkissa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1552/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

koselugo 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Koselugo 10 mg kovat kapselit
selumetinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 10 mg selumetinibia (vetysulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivausainetta ei saa poistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäisessä purkissa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1552/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Koselugo 25 mg kovat kapselit
selumetinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 25 mg selumetinibia (vetysulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivausainetta ei saa poistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäisessä purkissa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1552/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

koselugo 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Koselugo 25 mg kovat kapselit
selumetinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 25 mg selumetinibia (vetysulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivausainetta ei saa poistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäisessä purkissa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1552/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Koselugo 10 mg kovat kapselit

Koselugo 25 mg kovat kapselit

selumetinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Koselugo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Koselugo-valmistetta
3. Miten Koselugo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Koselugo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Koselugo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Koselugo on ja miten se vaikuttaa

Koselugo sisältää vaikuttavana aineena selumetinibia.

Selumetinibi on MEK:n estäjiin kuuluva lääke. Se vaikuttaa salpaamalla tiettyjä proteiineja, jotka osallistuvat kasvainsolujen kasvuun.

Koselugo-valmisteen odotetaan pienentävän hermoja pitkin kasvavien kasvainten eli pleksiformisten neurofibroomien kokoa.

Tällaisia kasvaimia aiheuttaa neurofibromatoosi 1:ksi (NF1) kutsuttu geneettinen sairaus.

Mihin Koselugo-valmistetta käytetään

Koselugo-valmistetta käytetään sellaisten vähintään 3-vuotiaiden lasten hoitoon, joiden pleksiformisia neurofibroomia ei pystytä kokonaan poistamaan leikkauksella.

Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää Koselugo-valmisteen vaikutustavasta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Koselugo-valmistetta

Älä ota Koselugo-valmistetta

- jos olet allerginen selumetinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Koselugo-valmistetta, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen Koselugo-hoitoa ja sen aikana

- jos sinulla on silmävaivoja
- jos sinulla on sydänvaivoja
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos käytät E-vitamiinia sisältävää ravintolisää
- jos et pysty nielemään kapselia kokonaisuena.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä.

Silmävaivat

Koselugo voi aiheuttaa silmävaivoja (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”). **Ota välittömästi yhteys lääkäriin**, jos havaitset näön sumenemista tai muita näköaistin muutoksia hoidon aikana. Lääkärin on tutkittava silmäsi, jos tämän lääkkeen käytön aikana ilmenee uusia tai pahenevia näköön liittyviä ongelmia.

Sydänvaivat

Koselugo voi pienentää sydämen pumppaamaa verimäärää (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Lääkäri tutkii sydämesi toimintaa ennen Koselugo-hoitoa ja hoidon aikana.

Maksavaivat

Koselugo voi suurentaa joidenkin maksaentsyymien määrää veressä (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Lääkäri määrää sinulle verikokeita ennen hoitoa ja hoidon aikana maksan toiminnan arvioimiseksi.

E-vitamiinilisä

Koselugo-kapselit sisältävät E-vitamiinia, joka saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Tästä syystä sinun on kerrottava lääkärille, jos käytät muita verenvuotoriskiä suurentavia lääkkeitä, joita ovat esimerkiksi

- asetyylisalisyylihappo (”aspiriini”) kivun ja tulehduksen hoitoon
- verenohennuslääkkeet (antikoagulantit), kuten varfariini tai muut verihiyytymien ehkäisyyn käytettävät lääkkeet
- ravintolisät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä, esimerkiksi E-vitamiini.

Vaikeudet niellä kapsleita

Keskustele lääkärin kanssa, jos epäilet, että kapselien nieleminen kokonaisuena saattaa tuottaa vaikeuksia (ks. kohta 3, ”Miten Koselugo-valmistetta otetaan”).

Ihoon, kynsiin ja hiuksiin liittyvät ongelmat

Koselugo voi aiheuttaa ihottumaa, kynsien infektoita, hiusten ohenemista tai hiusten värimuutoksia (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Kerro lääkärille, jos jokin näistä oireista huolestuttaa sinua hoidon aikana.

Alle 3-vuotiaat lapset

Koselugo-valmistetta ei saa antaa alle 3-vuotiaille lapsille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Koselugo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös rohdosvalmisteita, ravintolisiä ja ilman reseptiä saatavia lääkkeitä.

Koselugo voi muuttaa tiettyjen muiden lääkkeiden vaikutusta, ja tietyt muut lääkkeet voivat muuttaa Koselugon vaikutusta. Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- klaritromysiini tai erytromysiini (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)
- karbamatsepiini tai fenytoiini (käytetään kouristuskohtausten ja epilepsian hoitoon)
- digoksiini (käytetään sydämen vajaatoiminnan hoitoon)
- feksofenadiini (käytetään allergiaoireiden hoitoon)
- flukonatsoli tai itrakonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- ketokonatsoli (käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon)
- furosemiidi (käytetään nesteen kertymisen hoitoon, lisäämään virtsaneritystä)
- metotreksaatti (käytetään tiettyntyyppisten syöpien, psoriaasin tai nivelreuman hoitoon)
- omepratsoli (käytetään happorefluksin tai mahahaavan hoitoon)
- rifampisiini (käytetään tuberkuloosin ja tiettyjen muiden bakteeri-infektioiden hoitoon)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), rohdosvalmiste (käytetään lievän masennuksen ja muiden tilojen hoitoon)
- tiklopidiini (käytetään verihyytymien ehkäisyyn).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut edellä mainittuja lääkkeitä tai mitä tahansa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Koselugo ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua Koselugo-hoidon aikana, sillä se voi muuttaa lääkkeen vaikutusta.

Raskaus – tietoa naisille

Koselugo-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Se saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle.

Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri saattaa pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen hoidon aloittamista.

Tämän lääkkeen käytön aikana ei pidä tulla raskaaksi. Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä. Ks. kohta ”Ehkäisy – tietoa naisille ja miehille” jäljempänä.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos tulet raskaaksi hoidon aikana.

Raskaus – tietoa miehille

Jos kumppanisi tulee raskaaksi, kun käytät tätä lääkettä, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Ehkäisy – tietoa naisille ja miehille

Jos olet seksuaalisesti aktiivinen, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän lääkkeen käytön aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Ei tiedetä, saattaako Koselugo häiritä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden toimintaa. Kerro lääkärille, jos käytät hormonaalista ehkäisyä. Lääkäri saattaa suositella, että käytät lisäksi jotain hormonitonta ehkäisymenetelmää.

Imetys

Älä imetä, jos käytät Koselugo-valmistetta. Ei tiedetä, erittykö Koselugo rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Koselugo voi aiheuttaa hättävaiikutuksia, jotka vaikuttavat ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinua väsyttää tai sinulla on näköön liittyviä ongelmia (kuten näön sumenemista).

3. Miten Koselugo-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Koselugo-valmistetta otetaan

Lääkäri määrittää sinulle oikean annoksen pituutesi ja painosi perusteella ja kertoo sinulle, montako Koselugo-kapselia sinun on otettava.

Lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen, jos sinulla on maksavaivoja (maksan vajaatoiminta).

Lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen, jos sinulla ilmenee tiettyjä haittavaikutuksia Koselugo-hoidon aikana (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”), tai lopettaa hoitosi joko tilapäisesti tai pysyvästi.

Miten valmistetta otetaan

- Ota Koselugo-valmistetta kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein.
- Ota kapselit tyhjään mahaan. Tämä tarkoittaa, että
 - syömisen jälkeen sinun täytyy odottaa vähintään 2 tuntia ennen kuin otat Koselugo-valmisteen, ja
 - Koselugo-valmisteen ottamisen jälkeen sinun täytyy odottaa vähintään 1 tunti ennen kuin syöt.
- Niele kapselit kokonaisina veden kanssa.
- Älä pureskele, liuota äläkä avaa kapseleita.
- Jos kapselien nieleminen kokonaisena on vaikeaa tai epäilet sen tuottavan vaikeuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen hoidon aloittamista.

Jos oksennat

Jos oksennat milloin tahansa Koselugo-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos otat enemmän Koselugo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Koselugo-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohdat ottaa Koselugo-valmistetta

Jos unohdat ottaa Koselugo-annoksen, toimi sen mukaan, miten pitkä aika on seuraavan annoksen ottamiseen.

- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on yli 6 tuntia, ota unohtunut annos. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 6 tuntia, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta samaan aikaan) korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Koselugo-valmisteen oton

Älä lopeta Koselugo-valmisteen ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset

Silmiin (näkökykyyn) liittyvät vaivat

Koselugo voi aiheuttaa silmävaivoja. Ota välittömästi yhteys hoitavaan lääkäriin, jos havaitset näön sumenemista (hyvin yleinen haittavaikutus, jota saattaa ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä) tai muita näköaistin muutoksia hoidon aikana. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön tai antaa sinulle lähetteen erikoislääkärille, jos sinulle kehittyy esimerkiksi seuraavia oireita:

- näön sumeneminen
- näön menetys
- tummat täplät näkökentässä (lasiaiskellujat)
- muut näköaistin muutokset (kuten heikentynyt näkö).

Kerro välittömästi lääkäriin, jos havaitset jonkin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkäriin tai apteekkihenkilökunnalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (saattaa ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- oksentelu, pahoinvointi
- ripuli
- suutulehdus
- iho- ja kynsivaivat – merkkejä voivat olla ihon kuivuus, ihottuma, punoitus sormenkynsien ympärillä
- hiusten oheneminen (hiustenlähtö), hiusten värimuutos
- väsymys, heikotus tai jaksamattomuus
- kuume
- turvotus käsissä tai jalkaterissä (ääreisosien turvotus)
- sydämen pumppaaman verimäärän vähäinen pieneneminen (pienentynyt ejektiofraktio) – merkkejä voivat olla hengenahdistus tai jalkojen, nilkkojen tai jalkaterien turvotus
- kohonnut verenpaine
- pienentynyt albumiinimäärä; albumiini on yksi keskeisistä veressä esiintyvistä proteiineista (muutos todetaan verikokeissa)
- pienentynyt hemoglobiinimäärä; hemoglobiini on veren punasoluissa esiintyvä, happea kuljettava proteiini (muutos todetaan verikokeissa)
- entsyymimäärien suureneminen, joka viittaa maksan rasitukseen, munuaisvaurioon tai lihasten hajoamiseen (muutos todetaan verikokeissa).

Yleiset (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- suun kuivuus
- kasvojen turvotus
- hengenahdistus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriin, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Koselugo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Koselugo sisältää

Vaikuttava aine on selumetinibi. Yksi Koselugo 10 mg kova kapseli sisältää 10 mg selumetinibia (vetysulfaattina). Yksi Koselugo 25 mg kova kapseli sisältää 25 mg selumetinibia (vetysulfaattina).

Koselugo 10 mg kovien kapselien muut aineet ovat:

- kapselin sisältö: E-vitamiinipolyetyleeniglykolisuksinaatti (D- α -tokoferyylipolyetyleeniglykolisuksinaatti).
- kapselin kuori: hypromelloosi (E464), karrageeni (E407), kaliumkloridi (E508), titaanidioksidi (E171), karnaubavaha (E903).
- painoväri: tavanomainen shellakka (E904), musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520), ammoniumhydroksidi (E527).

Koselugo 25 mg kovien kapselien muut aineet ovat:

- kapselin sisältö: E-vitamiinipolyetyleeniglykolisuksinaatti (D- α -tokoferyylipolyetyleeniglykolisuksinaatti).
- kapselin kuori: hypromelloosi (E464), karrageeni (E407), kaliumkloridi (E508), titaanidioksidi (E171), indigokarmiinalumiinilakka (E132), keltainen rautaoksidi (E172), karnaubavaha (E903), maissitärkkelys.
- painoväri: punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), indigokarmiinalumiinilakka (E132), karnaubavaha (E903), tavanomainen shellakka (E904), glyseryylimono-oleaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Koselugo 10 mg kova kapseli on valkoinen tai luonnonvalkoinen, läpinäkymätön kova kapseli, jonka keskelle on merkitty mustalla painovärillä tekstiraita ”SEL 10”.

Koselugo 25 mg kova kapseli on sininen, läpinäkymätön kova kapseli, jonka keskelle on merkitty mustalla painovärillä tekstiraita ”SEL 25”.

Koselugo on pakattu valkoisiin muovipurkkeihin, joissa on valkoinen (10 mg) tai sininen (25 mg) turvasuljin ja jotka sisältävät 60 kovaa kapselia ja silikageelikuivausainetta. Älä poista kuivausainetta purkista äläkä niele sitä.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB

Global External Sourcing (GES)

Astraallén

Gärtunaporten

SE-151 85 Södertälje

Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Tel: +32 800 200 31

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

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

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 AstraZeneca
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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.