

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Koselugo 10 mg, gélules
Koselugo 25 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Koselugo 10 mg, gélules

Chaque gélule contient 10 mg de sélumétinib (sous forme d'hydrogénosulfate).

Koselugo 25 mg, gélules

Chaque gélule contient 25 mg de sélumétinib (sous forme d'hydrogénosulfate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Koselugo 10 mg, gélules

Gélule de taille 4 (environ 14 mm x 5 mm) de couleur blanche à blanchâtre, opaque, scellée par une bande centrale et portant l'inscription « SEL 10 » à l'encre noire.

Koselugo 25 mg, gélules

Gélule de taille 4 (environ 14 mm x 5 mm) de couleur bleue, opaque, scellée par une bande centrale et portant l'inscription « SEL 25 » à l'encre noire.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Koselugo est indiqué en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Koselugo doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de tumeurs liées à la NF1.

Posologie

La dose recommandée de Koselugo est de 25 mg/m² de surface corporelle (SC), administrée par voie orale deux fois par jour (environ toutes les 12 heures).

La posologie est adaptée en fonction de la SC (mg/m^2) et arrondie au palier de 5 mg ou 10 mg le plus proche (jusqu'à une dose maximale par prise de 50 mg). Différents dosages de Koselugo, gélules peuvent être combinés pour atteindre la dose souhaitée (Tableau 1).

Tableau 1. Dose recommandée en fonction de la surface corporelle

Surface corporelle (SC) ^a	Dose recommandée
0,55 – 0,69 m^2	20 mg le matin et 10 mg le soir
0,70 – 0,89 m^2	20 mg deux fois par jour
0,90 – 1,09 m^2	25 mg deux fois par jour
1,10 – 1,29 m^2	30 mg deux fois par jour
1,30 – 1,49 m^2	35 mg deux fois par jour
1,50 – 1,69 m^2	40 mg deux fois par jour
1,70 – 1,89 m^2	45 mg deux fois par jour
$\geq 1,90 \text{ m}^2$	50 mg deux fois par jour

^a La dose recommandée pour les patients dont la SC est inférieure à $0,55 \text{ m}^2$ n'a pas été établie.

Le traitement par Koselugo se poursuivra tant qu'un bénéfice clinique sera observé, jusqu'à la progression des NFP ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Il existe des données limitées chez les patients âgés de plus de 18 ans, par conséquent la poursuite du traitement à l'âge adulte devra se décider en fonction du rapport bénéfice/risque individuel évalué par le médecin. Toutefois, débuter un traitement par Koselugo chez l'adulte n'est pas approprié.

Oubli de dose

En cas d'oubli d'une dose de Koselugo, le patient ne doit prendre la dose oubliée que s'il reste plus de 6 heures avant la prochaine dose prévue.

Vomissements

En cas de vomissements après l'administration de Koselugo, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire mais poursuivre avec la prochaine dose prévue.

Ajustements posologiques

Une réduction de la dose et/ou une interruption temporaire ou définitive du traitement par sélumétinib peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance du patient (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les réductions posologiques recommandées figurent dans le Tableau 2. Celles-ci peuvent nécessiter le fractionnement de la dose quotidienne en deux prises de gélules de différents dosages ou la prise d'une seule dose quotidienne.

Tableau 2. Réductions posologiques recommandées en cas d'effets indésirables

Surface corporelle (SC)	Dose initiale de Koselugo ^a (mg/deux fois par jour)	Première réduction posologique (mg/dose)		Seconde réduction posologique (mg/dose) ^b	
		Matin	Soir	Matin	Soir
0,55 – 0,69 m^2	20 mg le matin et 10 mg le soir	10	10	10 une fois par jour	
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

Surface corporelle (SC)	Dose initiale de Koselugo ^a (mg/deux fois par jour)	Première réduction posologique (mg/dose)		Seconde réduction posologique (mg/dose) ^b	
		Matin	Soir	Matin	Soir
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 En fonction de la SC comme indiqué dans le Tableau 1.

^b Il faut arrêter définitivement le traitement chez les patients ne tolérant pas Koselugo malgré deux réductions posologiques.

Les modifications posologiques pour la gestion des effets indésirables associés à ce médicament sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables

Grade CTCAE*	Modification posologique recommandée
Grade 1 ou 2 (tolérable peut être pris en charge avec un traitement symptomatique seul)	Poursuivre le traitement et surveiller en fonction du tableau clinique.
Grade 2 (intolérable – ne peut être pris en charge avec un traitement symptomatique seul) ou Grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité ait atteint le grade 0 ou 1 et réduire d'un niveau de dose à la reprise du traitement (voir Tableau 2).
Grade 4	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité ait atteint le grade 0 ou 1 et réduire d'un niveau de dose à la reprise du traitement (voir Tableau 2). Envisager l'arrêt du traitement.

* Classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Modification posologique en cas de réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

En cas de réduction asymptomatique de la FEVG de ≥ 10 points de pourcentage par rapport à la valeur initiale pour atteindre une valeur en dessous de la limite inférieure de la normale (LIN) jusqu'à rétablissement. Le traitement par sélumétinib doit être interrompu jusqu'à résolution. Une fois la résolution obtenue, le sélumétinib doit être réduit d'un niveau de dose à la reprise du traitement (voir Tableau 2).

Chez les patients qui présentent une réduction symptomatique de la FEVG ou une réduction de grade 3 ou 4, le traitement par sélumétinib doit être arrêté et un cardiologue doit être consulté rapidement (voir rubrique 4.4).

Modification posologique en cas de toxicités oculaires

Chez les patients présentant un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR) ou une rétinopathie séreuse centrale (RSC) avec diminution de l'acuité visuelle, le traitement par sélumétinib doit être interrompu jusqu'à résolution ; réduire d'un niveau de dose à la reprise du traitement (voir Tableau 2). Chez les patients présentant un DEPR ou une RSC sans diminution de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique doit être réalisé toutes les 3 semaines jusqu'à résolution. Chez les patients présentant une occlusion veineuse rétinienne (OVR), le traitement par sélumétinib doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.4).

Ajustements posologiques en cas de co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A4 ou du CYP2C19

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ou du CYP2C19 n'est pas recommandée et des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées. Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A4 ou du CYP2C19 doit être co-administré, il est recommandé de réduire la dose de Koselugo comme suit : si la posologie est de 25 mg/m² deux fois par jour, réduire la dose à 20 mg/m² deux fois par jour ; si la posologie est de 20 mg/m² deux fois par jour, réduire la dose à 15 mg/m² deux fois par jour (voir Tableau 4 et rubrique 4.5).

Tableau 3. Dose recommandée pour atteindre 20 mg/m² ou 15 mg/m² deux fois par jour

Surface corporelle	20 mg/m ² deux fois par jour (mg/dose)		15 mg/m ² deux fois par jour (mg/dose)	
	Matin	Soir	Matin	Soir
0,55 – 0,69 m ²	10	10	10 mg une fois par jour	
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

Populations particulières

Insuffisance rénale

D'après les essais cliniques, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou chez ceux avec une maladie au stade terminal (IRT) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

D'après les essais cliniques, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, la dose de départ doit être réduite à 20 mg/m² de SC, deux fois par jour (voir Tableau 4). Koselugo est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Origine ethnique

Une exposition systémique accrue a été observée chez des sujets adultes asiatiques, même s'il existe une très grande similitude avec les sujets occidentaux après correction en fonction du poids. Aucun ajustement spécifique de la dose de départ n'est recommandé chez les patients pédiatriques asiatiques mais ces derniers doivent être surveillés attentivement afin de détecter d'éventuels effets indésirables (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Koselugo chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Koselugo est destiné à être administré par voie orale. Il doit être pris à jeun, et le patient ne doit ingérer aucune nourriture ni aucune boisson autre que de l'eau 2 heures avant et 1 heure après la prise (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Elles ne doivent pas être croquées, dissoutes ou ouvertes, car cela pourrait altérer la libération du médicament et affecter l'absorption du sélumétinib.

Koselugo ne doit pas être administré aux patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas avaler la gélule entière. Les patients doivent être évalués avant le début du traitement afin de déterminer leur capacité à avaler une gélule. Les techniques habituelles pour avaler un médicament doivent apparaître suffisantes pour permettre la déglutition des gélules de sélumétinib. Si un patient a des difficultés pour avaler une gélule, il est possible de l'orienter vers un professionnel de santé approprié tel qu'un orthophoniste afin de trouver des méthodes adaptées à ce patient.

4.1 Indications thérapeutiques

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

4.2 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

Des diminutions asymptomatiques de la fraction d'éjection ont été rapportées chez 22 % des patients pédiatriques dans l'essai clinique pivot. Le délai médian de survenue initiale de ces effets indésirables était de 226 jours. Un faible nombre de cas graves de réduction de la FEVG associés au sélumétinib a été rapporté chez des patients pédiatriques ayant participé à un programme d'accès précoce (voir rubrique 4.8).

Les patients pédiatriques présentant des antécédents d'altération de la fonction ventriculaire gauche ou une valeur initiale de la FEVG en dessous de la LIN de l'établissement n'ont pas été étudiés. La FEVG doit être évaluée par échocardiographie avant le début du traitement afin d'établir les valeurs initiales. Avant de démarrer un traitement par sélumétinib, les patients doivent avoir une fraction d'éjection au-dessus de la LIN de l'établissement.

Pendant le traitement, la FEVG doit être évaluée tous les 3 mois environ, ou plus souvent en fonction du tableau clinique. Une réduction de la FEVG peut être prise en charge par une réduction de dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement (voir rubrique 4.2).

Toxicité oculaire

Il doit être conseillé aux patients de signaler tout nouveau trouble visuel. Des effets indésirables à type de vision trouble ont été rapportés chez des patients pédiatriques recevant du sélumétinib. Il a été observé des cas isolés de DEPR, de RSC et d'OVR chez des patients adultes présentant différents types de tumeurs, recevant un traitement par sélumétinib en monothérapie et en association avec d'autres médicaments anticancéreux, ainsi que chez un patient pédiatrique présentant un astrocytome pilocytique traité par sélumétinib en monothérapie (voir rubrique 4.8).

Conformément à la pratique clinique, il est recommandé de réaliser un examen ophtalmologique avant le début du traitement et à chaque signalement de nouveaux troubles visuels. Chez les patients présentant un DEPR ou une RSC sans diminution de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique doit être réalisé toutes les 3 semaines jusqu'à résolution. En cas de DEPR ou de RSC avec diminution de l'acuité visuelle, le traitement par sélumétinib doit être interrompu et la dose réduite à la reprise du traitement (voir rubrique 4.2). En cas d'OVR, le traitement par sélumétinib doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Anomalies du bilan hépatique

Des anomalies du bilan hépatique, en particulier des élévations du taux d'ASAT et d'ALAT, peuvent survenir avec le sélumétinib (voir rubrique 4.8). Un bilan hépatique doit être effectué avant le début du traitement par sélumétinib et au moins une fois par mois durant les 6 premiers mois du traitement, puis en fonction du tableau clinique. Les anomalies du bilan hépatique doivent être prises en charge par une réduction de dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement (voir Tableau 2 à la rubrique 4.2).

Affections cutanées et sous-cutanées

Des cas de rash cutané (notamment rash maculopapuleux et rash acnéiforme), de périonyxis et de troubles pileux ont été rapportés très fréquemment dans l'étude clinique pivot (voir rubrique 4.8). Les cas de rash pustuleux, de modification de la couleur des cheveux ou des poils et de sécheresse cutanée étaient plus fréquents chez les enfants plus jeunes (âgés de 3 à 11 ans) et les cas de rash acnéiforme étaient plus fréquents chez les enfants pubères (âgés de 12 à 16 ans).

Supplémentation en vitamine E

Il doit être conseillé aux patients de ne pas prendre de supplément de vitamine E. Les gélules de Koselugo 10 mg contiennent 32 mg de vitamine E sous forme de l'excipient succinate de D-alpha-tocophéryl polyéthylène glycol 1 000 (TPGS). Les gélules de Koselugo 25 mg contiennent 36 mg de vitamine E sous forme de TPGS. Des doses élevées de vitamine E peuvent majorer le risque de saignement chez les patients prenant un traitement concomitant par anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (p. ex. warfarine ou acide acétylsalicylique). Les évaluations de la coagulation, notamment de l'INR (*international normalised ratio*, rapport international normalisé) et du TP (taux de prothrombine), doivent être réalisées plus fréquemment afin de déterminer l'opportunité d'un ajustement de la dose de l'anticoagulant ou de l'antiagrégant plaquettaire (voir rubrique 4.5).

Risque d'étouffement

Le sélumétinib se présente sous forme de gélule qui doit être avalée entière. Chez certains patients, en particulier les enfants âgés de < 6 ans, il peut y avoir un risque d'étouffement pour des raisons de maturité anatomiques ou psychologiques. Le sélumétinib ne doit donc pas être administré aux patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas avaler la gélule entière (voir rubrique 4.2).

Femmes en âge de procréer

Koselugo n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.6).

4.3 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte (âgé de ≥ 18 ans) en bonne santé.

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de sélumétinib

La co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (200 mg d'itraconazole deux fois par jour pendant 4 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC du sélumétinib respectivement de 19 % (IC 90 % 4, 35) et 49 % (IC 90 % 40, 59) chez des sujets sains adultes.

La co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP2C19 et modéré du CYP3A4 (200 mg de fluconazole une fois par jour pendant 4 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC du sélumétinib respectivement de 26 % (IC 90 % 10, 43) et 53 % (IC 90 % 44, 63) chez des sujets sains adultes.

L'utilisation concomitante d'érythromycine (inhibiteur modéré du CYP3A4) ou de fluoxétine (inhibiteur puissant des CYP2C19/CYP2D6) est susceptible d'augmenter l'ASC du sélumétinib d'environ 30 à 40 % et la C_{max} d'environ 20 %.

Il faut éviter la co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple clarithromycine, jus de pamplemousse, kétoconazole par voie orale) ou du CYP2C19 (par exemple, ticlopidine). Il faut éviter la co-administration avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple, érythromycine et fluconazole) ou du CYP2C19 (par exemple, oméprazole). Si la co-administration ne peut pas être évitée, les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter d'éventuels événements indésirables et la dose de sélumétinib doit être réduite (voir rubrique 4.2 et Tableau 4).

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de sélumétinib

La co-administration avec un inducteur puissant du CYP3A4 (600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 8 jours) a diminué la C_{max} et l'ASC du sélumétinib respectivement de -26 % (IC 90 % -17, -34) et -51 % (IC 90 % -47, -54).

Il faut éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple : phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, millepertuis) ou d'inducteurs modérés du CYP3A4 avec Koselugo.

Substances actives dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par le sélumétinib

In vitro, le sélumétinib est un inhibiteur de l'OAT3. Un effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique des substrats de l'OAT3 (par exemple, méthotrexate et furosémide) co-administrés ne peut être exclu (voir rubrique 5.2).

Le TPGS est *in vitro* un inhibiteur de la P-gp et on ne peut exclure des interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les substrats de la P-gp (par exemple, digoxine ou fexofénadine).

L'effet du sélumétinib sur l'exposition aux contraceptifs oraux n'a pas été évalué. C'est pourquoi l'utilisation additionnelle d'une méthode de contraception barrière doit être recommandée aux femmes utilisant une contraception hormonale (voir rubrique 4.6).

Effet des médicaments diminuant l'acidité gastrique sur le sélumétinib

Les gélules de sélumétinib ne présentent pas une dissolution pH-dépendante. Koselugo peut être utilisé de façon concomitante avec les médicaments modifiant le pH gastrique (par exemple, antagonistes des récepteurs H2 et inhibiteurs de la pompe à protons) sans restriction à l'exception de l'oméprazole qui est un inhibiteur du CYP2C19.

Vitamine E

Les gélules de Koselugo contiennent de la vitamine E sous forme de l'excipient TPGS. Les patients doivent donc éviter de prendre des suppléments de vitamine E et les évaluations de la coagulation doivent être réalisées plus fréquemment chez les patients prenant un traitement concomitant par anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (voir rubrique 4.4).

4.4 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer de ne pas tomber enceintes pendant le traitement par Koselugo. Il est recommandé de pratiquer un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant de démarrer le traitement.

Il doit être conseillé aux hommes et aux femmes (en âge de procréer) d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Koselugo et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt de celui-ci. Il ne peut être exclu que le sélumétinib puisse diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux, il doit donc être recommandé aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux d'utiliser une contraception barrière en plus (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sélumétinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, notamment des cas de mort embryo-fœtale, d'anomalies structurelles et de réduction du poids fœtal (voir rubrique 5.3). Koselugo n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.4).

Si une patiente ou la partenaire d'un patient recevant Koselugo tombe enceinte, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le sélumétinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Le sélumétinib et son métabolite actif sont excrétés dans le lait de la souris allaitante (voir rubrique 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclu, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Koselugo.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de Koselugo sur la fertilité humaine. Le sélumétinib n'a pas eu d'impact sur la fertilité ni sur les performances d'accouplement chez des souris mâles et femelles, mais une réduction de la survie embryonnaire a été observée chez des souris femelles (voir rubrique 5.3).

4.5 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Koselugo pourrait avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de fatigue, d'asthénie et de troubles visuels ont été rapportés pendant le traitement par sélumétinib et les patients qui présentent ces symptômes doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

4.6 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du sélumétinib en monothérapie chez les patients pédiatriques présentant une NF1 et ayant des NFP inopérables a été déterminé après évaluation d'une population de sécurité combinée de 74 patients pédiatriques (20-30 mg/m² deux fois par jour). Ce « pool » de patients pédiatriques comprenait 50 patients de la strate 1 de la phase II de l'étude SPRINT, traités par sélumétinib à raison de 25 mg/m² deux fois par jour (population pivot) et 24 patients de la phase I de l'étude SPRINT traités par 20 à 30 mg/m² de sélumétinib deux fois par jour (étude de détermination posologique). Il n'y a eu aucune différence cliniquement pertinente au niveau du profil de sécurité entre la phase I de l'étude SPRINT et la strate 1 de la phase II de l'étude SPRINT. Ce profil de sécurité a également été étayé par un pool de données de sécurité issues de 7 études sponsorisées par AstraZeneca conduites chez des patients adultes présentant différents types de tumeurs (N = 347) et ayant reçu 75 à 100 mg deux fois par jour.

Dans le pool pédiatrique, la durée totale médiane du traitement par sélumétinib chez les patients pédiatriques présentant une NF1 et ayant des NFP était de 28 mois (min-max : < 1–71 mois), et 23 % des patients ont été exposés au traitement par sélumétinib pendant > 48 mois. L'incidence des effets indésirables ci-après était plus élevée chez les patients âgés de ≥ 2 à 11 ans (N = 45) que chez ceux âgés de 12 à 18 ans (N = 29) : hypoalbuminémie, sécheresse cutanée, fièvre et modification de la couleur des cheveux ou des poils.

Dans le pool pédiatrique (N = 74 ; incluant 50 patients de la strate 1 de l'étude pivot de phase II SPRINT et 24 patients de l'étude supportive de phase I SPRINT), les effets indésirables de tout grade les plus fréquents (incidence ≥ 45 %) étaient les suivants : vomissements (82 %), rash (80 %), créatine phosphokinase sanguine (CPK) augmentée (76 %), diarrhées (77 %), nausées (73 %), événements asthéniques (59 %), sécheresse cutanée (58 %), fièvre (57 %), rash acnéiforme (54 %), hypoalbuminémie (50 %), aspartate aminotransférase augmentée (50 %) et périonyxis (45 %). Des interruptions de traitement et des réductions de dose en raison d'événements indésirables ont été rapportées respectivement chez 78 % et 32 % des patients. Les effets indésirables ayant conduit à une modification de la dose de sélumétinib (interruption du traitement ou réduction de la dose) les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements (26 %), les périonyxis (16 %), les diarrhées (15 %) et les nausées (11 %). Un arrêt définitif du traitement en raison d'événements indésirables a été rapporté chez 12 % des patients. Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés : diarrhées (3 %), anémie (3 %), fièvre (3 %), CPK sanguine augmentée (3 %), créatinine sanguine augmentée (1 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le Tableau 5 présente les effets indésirables identifiés dans la population pédiatrique présentant une NF1 et ayant des NFP inopérables et dans la population adulte (voir la note en dessous du Tableau 5). La fréquence est déterminée d'après le pool pédiatrique (N = 74) ; incluant 50 patients de la strate 1 de l'étude pivot de phase II SPRINT et 24 patients de l'étude supportive de phase I SPRINT). Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont classés par ordre décroissant de fréquence puis par ordre décroissant de gravité. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare

(≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles), y compris les cas isolés.

Tableau 5. Effets indésirables rapportés dans le pool pédiatrique (strate 1 de l'étude pivot de phase II SPRINT [N = 50] et de l'étude supportive de phase I SPRINT [N = 24]) et dans d'autres essais cliniques menés chez des patients adultes (N = 347) ^{††}

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE) Pool NF1 pédiatrique (N = 74) [‡]	Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus [†] Pool NF1 pédiatrique (N = 74) [‡]
Affections oculaires	Vision trouble [^]	Fréquent (9 %)	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée [*]	Fréquent (5 %)	-
Affections gastro-intestinales	Vomissements [^]	Très fréquent (82 %)	Fréquent (8 %)
	Diarrhées [^]	Très fréquent (77 %)	Très fréquent (15 %)
	Nausées [^]	Très fréquent (73 %)	Fréquent (1 %)
	Stomatite [^]	Très fréquent (38 %)	Fréquent (1 %)
	Sécheresse buccale	Fréquent (5 %)	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ^{^ *}	Très fréquent (80 %)	Fréquent (5 %)
	Sécheresse cutanée	Très fréquent (58 %)	-
	Rash acnéiforme ^{^ *}	Très fréquent (54 %)	Fréquent (3 %)
	Périorixis [^]	Très fréquent (45 %)	Fréquent (9 %)
	Troubles pileux ^{^ *}	Très fréquent (39 %)	-
Troubles généraux	Événements asthéniques [*]	Très fréquent (59 %)	-
	Fièvre	Très fréquent (57 %)	Fréquent (8 %)
	Œdème périphérique [*]	Très fréquent (12 %)	-
	Œdème de la face [*]	Fréquent (7 %)	-
Investigations	CPK sanguine augmentée [^]	Très fréquent (76 %)	Fréquent (9 %)
	Hypoalbuminémie	Très fréquent (50 %)	-
	ASAT augmentée	Très fréquent (50 %)	Fréquent (1 %)
	Hémoglobine diminuée [*]	Très fréquent (45 %)	Fréquent (3 %)
	ALAT augmentée	Très fréquent (36 %)	Fréquent (3 %)
	Créatinine sanguine augmentée	Très fréquent (28 %)	Fréquent (1 %)
	Fraction d'éjection diminuée [^]	Très fréquent (23 %)	Fréquent (1 %)
	Pression artérielle augmentée [*]	Très fréquent (16 %)	-
Affections oculaires	Décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR)/rétinopathie séreuse centrale (RSC) [*] ^{††}	Peu fréquent (0,6 %)	-
	Occlusion veineuse rétinienne (OVR) ^{* ††}	Peu fréquent (0,3 %)	-

D'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

CPK = créatine phosphokinase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; ALAT = alanine aminotransférase.

[^] Voir « Description d'effets indésirables particuliers »

[†] Tous les effets indésirables étaient de grade CTCAE 3, sauf un événement de grade CTCAE 4 à type de CPK sanguine augmentée et un événement de grade CTCAE 4 à type de créatinine sanguine augmentée. Il n'y a eu aucun décès.

^{††} Effets indésirables identifiés dans d'autres essais cliniques conduits chez des patients adultes (N = 347), présentant différents types de tumeurs et recevant un traitement par sélumétinib (75 mg deux fois par jour). Ces effets indésirables n'ont pas été rapportés dans la population pédiatrique atteinte d'une NF1 avec des NP inopérables.

[‡] Les pourcentages du pool pédiatrique (N = 74) sont arrondis à la décimale la plus proche.

*Effets indésirables basés sur des groupements de termes préférentiels (*preferred terms*, PT) individuels :

Événements asthéniques : asthénie, fatigue

RSC / DEPR : décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien maculaire, chorioretinopathie

Dyspnée : dyspnée d'effort, dyspnée, dyspnée de repos

Cedème de la face : œdème de la face, œdème périorbitaire

Hémoglobine diminuée : anémie, hémoglobine diminuée

Troubles pileux : alopecie, modification de la couleur des cheveux ou des poils

Pression artérielle augmentée : pression artérielle augmentée, hypertension

Cedème périphérique : œdème périphérique, œdème

Rash (acnéiforme) : dermatite acnéiforme

Rash : dermatite acnéiforme, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash, rash érythémateux, rash maculeux

OVR : trouble vasculaire rétinien, occlusion veineuse rétinienne, thrombose veineuse rétinienne

Description d'effets indésirables particuliers

Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

Dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT, une réduction de la FEVG (PT : fraction d'éjection diminuée) a été rapportée chez 11 (22 %) patients ; tous les cas étaient de grade 2, asymptomatiques et n'ont entraîné aucune réduction de dose ni aucune interruption temporaire ou définitive du traitement. Sur ces 11 patients, 6 patients se sont rétablis et l'issue n'a pas été rapportée pour les 5 autres patients. Le délai médian de première survenue de la réduction de la FEVG était de 226 jours (durée médiane : 78 jours). La majorité des effets indésirables à type de réduction de la FEVG ont été rapportés comme des réductions par rapport à la valeur initiale (réduction ≥ 10 %) mais la valeur était considérée comme étant toujours comprise dans l'intervalle normal. Les patients présentant initialement une FEVG en dessous de la LIN de l'établissement n'ont pas été inclus dans l'étude pivot. En outre, 2 cas graves de réduction de la FEVG associés au sélumétinib ont été rapportés chez des patients pédiatriques ayant participé à un programme d'accès précoce. Pour la prise en charge clinique d'une diminution de la FEVG, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Toxicité oculaire

Dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT, des effets indésirables de grades 1 et 2 à type de vision trouble ont été rapportés chez 4 (8 %) patients. Deux patients ont nécessité une interruption de traitement. Tous les effets indésirables ont été pris en charge sans réduction de dose. Pour la prise en charge de nouveaux troubles visuels, voir rubriques 4.2 et 4.4.

En outre, un événement à type de DEPR a été rapporté chez un patient pédiatrique recevant le sélumétinib en monothérapie (25 mg/m² deux fois par jour) pour un astrocytome pilocytique affectant les voies optiques dans une étude pédiatrique à promotion externe (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Périonyxis

Dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT, un périonyxis a été rapporté chez 23 (46 %) patients, le délai médian de première survenue du périonyxis de grade maximum était de 306 jours et la durée médiane des effets indésirables était de 96 jours. La majorité de ces effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 et ont été pris en charge avec un traitement spécifique ou symptomatique et/ou une modification posologique. Des événements de grade ≥ 3 sont survenus chez trois (6 %) patients. Sept patients (3 avec un effet indésirable de grade maximum 3, et 4 avec un effet indésirable de grade maximum 2) ont interrompu leur traitement par sélumétinib en raison d'effets indésirables de type périonyxis, cette interruption du traitement ayant pour 3 d'entre eux été suivie d'une réduction de dose

(2 patients ont nécessité une seconde réduction de dose). Chez un patient (2 %), l'événement a conduit à l'arrêt du traitement.

Augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine

Des effets indésirables à type d'élévation de la CPK sanguine sont survenus chez 76 % des patients dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT. Le délai médian de première survenue de l'augmentation de la CPK de grade maximum était de 106 jours et la durée médiane des effets indésirables était de 126 jours. La majorité de ces effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 et se sont résolus sans modification de la dose de sélumétinib. Des effets indésirables de grade ≥ 3 sont survenus chez trois (6 %) patients. Un effet indésirable de grade 4 a conduit à l'interruption du traitement puis à une réduction de la dose.

Toxicités gastro-intestinales

Dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT, les vomissements (41 patients, 82 %, durée médiane 3 jours), les diarrhées (35 patients, 70 %, durée médiane 5 jours), les nausées (33 patients, 66 %, durée médiane 16 jours) et les stomatites (25 patients, 50 %, durée médiane 12 jours) étaient les effets gastro-intestinaux (GI) les plus fréquemment rapportés. La majorité de ces cas étaient de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité d'interruption de traitement ni de réduction de dose.

Des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés pour les diarrhées (8 patients, 16 %), les nausées (1 patient, 2 %) et les vomissements (3 patients, 6 %). Chez un patient, les diarrhées ont conduit à une réduction de dose puis à l'arrêt du traitement. Aucune réduction de dose ni aucun arrêt de traitement n'a été nécessaire pour les effets indésirables à type de nausées, vomissements ou stomatite.

Toxicités cutanées

Dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT, un rash acnéiforme a été observé chez 25 (50 %) patients (délai médian de survenue : 13 jours ; durée médiane de 60 jours pour l'événement de grade CTCAE maximum). La majorité de ces cas étaient de grade 1 ou 2, ont été observés chez des patients pubères (> 12 ans) et n'ont pas nécessité d'interruption de traitement ni de réduction de dose. Des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez 4 % des patients.

D'autres cas de rash (non acnéiformes) ont été observés chez 35 (70 %) patients dans l'étude pivot et étaient principalement de grade 1 ou 2.

Troubles pileux

Dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT, 32 % des patients ont présenté des troubles pileux, rapportés comme un éclaircissement des cheveux ou des poils (PT : modification de la couleur des cheveux ou des poils) chez 11 patients (22 %) et comme une chute des cheveux ou de poils (PT : alopecie) chez 12 patients (24 %) ; chez 7 patients (14 %), à la fois une alopecie et une modification de la couleur des cheveux ont été rapportées pendant le traitement. Tous les cas étaient de grade 1 et n'ont pas nécessité d'interruption de traitement ni de réduction de dose.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.7 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, il faut être attentif à l'apparition d'éventuels signes et symptômes d'effets indésirables, et les patients doivent bénéficier d'une prise en charge et d'une surveillance appropriée si nécessaire. La dialyse est inefficace en cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases, Code ATC : L01EE04

Mécanisme d'action

Le sélumétinib est un inhibiteur sélectif des protéines kinases MEK (*mitogen activated protein kinase kinase*) 1 et 2. Le sélumétinib bloque l'activité des protéines MEK et la voie RAF-MEK-ERK. L'inhibition des protéines MEK peut donc bloquer la prolifération et la survie des cellules tumorales dans lesquelles la voie RAF-MEK-ERK est activée.

Efficacité clinique

L'efficacité de Koselugo a été évaluée dans la strate 1 de la phase II d'une étude en ouvert, multicentrique et monobras (SPRINT) chez 50 patients pédiatriques présentant des NFP inopérables liés à la NF1 et à l'origine d'une morbidité significative. Pour être qualifié d'inopérable, le NFP devait ne pas pouvoir être complètement résectué chirurgicalement sans risque de morbidité substantielle du fait d'un englobement de structures vitales ou de leur proximité, de son caractère invasif ou d'une vascularisation importante du NFP. Les patients ont été exclus en raison des toxicités oculaires suivantes : toute RSC présente ou passée, toute OVR présente ou passée, pression intraoculaire > 21 mmHg (ou limite supérieure à la normale ajustée en fonction de l'âge) connue ou glaucome non contrôlé. Les patients ont reçu du sélumétinib à raison de 25 mg/m² (SC) deux fois par jour pendant 28 jours (1 cycle de traitement), selon un schéma d'administration continu. Le traitement était arrêté si le patient ne tirait plus de bénéfice clinique, présentait une toxicité inacceptable ou une progression du NFP, ou à la discrétion de l'investigateur.

Le NFP cible, à savoir le NFP à l'origine des complications ou symptômes cliniques pertinents (morbidités liées au NFP), a été évalué en termes de taux de réponse à l'aide d'une analyse centralisée d'IRM (imagerie par résonance magnétique) volumétrique d'après les critères REiNS (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*). La réponse tumorale a été évaluée à l'inclusion et pendant le traitement tous les 4 cycles pendant 2 ans, puis tous les 6 cycles.

Les patients ont fait l'objet d'analyses d'IRM volumétriques du NFP cible ainsi que d'évaluations des résultats cliniques, qui comprenaient des évaluations fonctionnelles et des résultats rapportés par le patient.

L'âge médian des patients était de 10,2 ans (min-max : 3,5 – 17,4 ans), 60 % étaient des hommes et 84 % étaient caucasiens.

Le volume médian du NFP cible à l'inclusion était de 487,5 mL (min-max : 5,6 – 3 820 mL). Les morbidités liées aux NFP présentes chez ≥ 20 % des patients étaient les suivantes : défiguration, atteintes motrices, douleur, trouble des voies aériennes, trouble visuel et atteintes vésicale/intestinale.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO), défini par le pourcentage de patients présentant une réponse complète (disparition du NFP cible) ou une réponse partielle confirmée (réduction ≥ 20 % du volume du NFP, confirmée lors d'une évaluation tumorale ultérieure réalisée dans les 3 à 6 mois), d'après une analyse centralisée au *National Cancer Institute* (NCI). La durée de la réponse (DR) a également été évaluée.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6. Résultats d'efficacité de la strate 1 de la phase II de l'étude SPRINT

Paramètre d'efficacité	SPRINT (N = 50)
Taux de réponse objective ^{a, b}	
Taux de réponse objective, % (IC 95 %)	33 (66 %) (51,2 – 78,8)

Tableau 6. Résultats d'efficacité de la strate 1 de la phase II de l'étude SPRINT

Paramètre d'efficacité	SPRINT (N = 50)
Réponse complète	0
Réponse partielle confirmée, n (%) ^b	33 (66 %)
Durée de la réponse	
DR ≥ 12 mois, n (%)	27 (82 %)

IC – intervalle de confiance, DR – durée de la réponse.

^a Les réponses nécessitaient une confirmation au moins 3 mois après la satisfaction des critères de la première réponse partielle.

^b Réponse complète : disparition de la lésion cible ; réponse partielle : diminution du volume du NFP cible ≥ 20 % par rapport à l'inclusion.

Une analyse indépendante centralisée de la réponse tumorale d'après les critères REiNS a montré un TRO de 44 % (IC 95 % : 30,0 – 58,7).

Le délai médian de survenue de la réponse était de 7,2 mois (min-max : 3,3 mois – 1,6 an). Le délai médian (min-max) de survenue de la réduction maximale de la taille du NFP par rapport à l'inclusion était de 14,6 mois (3,3 mois - 2,7 ans). La médiane de la DR à compter de la survenue de la réponse n'a pas été atteinte ; à la date limite de recueil des données, la durée de suivi médiane était de 22,1 mois. La médiane du délai écoulé entre le début du traitement et la progression de la maladie sous traitement n'a pas été atteinte.

À la date limite de recueil des données, 28 (56 %) patients demeuraient en réponse partielle confirmée, 2 (4 %) présentaient une réponse partielle non confirmée, 15 (30 %) présentaient une maladie stable et 3 (6 %) présentaient une progression de la maladie.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Koselugo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans les NFP liés à la NF1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

À la dose recommandée de 25 mg/m² deux fois par jour chez les patients pédiatriques (âgés de 3 à ≤ 18 ans), la moyenne géométrique (coefficient de variation [%CV]) de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était de 731 (62 %) ng/mL et celle de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du médicament (ASC₀₋₁₂) après la première dose était de 2 009 (35 %) ng·h/mL. Une accumulation minimale d'un facteur d'environ 1,1 a été observée à l'état d'équilibre lors d'une administration deux fois par jour.

Chez les patients pédiatriques, à une dose de 25 mg/m² administrée par voie orale, le sélumétinib a une clairance apparente de 8,8 L/h, un volume apparent moyen de distribution à l'état d'équilibre de 78 L et une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 6,2 heures.

Absorption

Chez les sujets sains adultes, la biodisponibilité orale absolue moyenne du sélumétinib était de 62 %. Après administration par voie orale, le sélumétinib est absorbé rapidement, avec un pic de concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre (T_{max}) atteint entre 1 et 1,5 heure après la dose.

Effet de la nourriture

Dans des études cliniques séparées conduites chez des sujets sains adultes et des patients adultes atteints de tumeurs solides avancées, une dose de 75 mg de sélumétinib administrée avec un repas à forte teneur en lipides a produit une diminution moyenne de la C_{max} respectivement de 50 % et 62 % par rapport à une administration à jeun. L'ASC moyenne du sélumétinib a été réduite respectivement de 16 % et 19 %, et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) a été allongé d'environ 1,5 à 3 heures (voir rubrique 4.2).

Chez les sujets sains adultes, une dose de 50 mg de sélumétinib administrée avec un repas à faible teneur en lipides a produit une C_{max} 60 % plus basse que celle obtenue à jeun. L'ASC du sélumétinib a été réduite de 38 % et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) a été allongé d'environ 0,9 heure (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume apparent moyen de distribution à l'état d'équilibre du sélumétinib, aux doses allant de 20 à 30 mg/m², allait de 78 à 171 L chez les patients pédiatriques, ce qui indique une distribution modérée dans les tissus.

In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques est de 98,4 % chez l'être humain. Le sélumétinib se lie principalement à la sérum-albumine (96,1 %), davantage qu'à l' α 1-glycoprotéine acide (< 35 %).

Biotransformation

In vitro, le sélumétinib subit des réactions métaboliques de phase 1, notamment une oxydation de la chaîne latérale, une N-déméthylation et une perte de la chaîne latérale pour former des métabolites amide et acide. Le CYP3A4 est la principale isoforme responsable du métabolisme oxydatif du sélumétinib, les CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 et CYP3A5 étant impliqués dans une moindre mesure. Les études *in vitro* indiquent que le sélumétinib subit également des réactions métaboliques de phase 2 directes pour former des glucuroconjugés, impliquant principalement les enzymes UGT1A1 et UGT1A3. La glucuroconjugaison est une voie d'élimination importante pour les métabolites de phase 1 du sélumétinib, impliquant plusieurs isoformes UGT.

Après administration par voie orale de ¹⁴C-sélumétinib à des sujets sains de sexe masculin, le sélumétinib sous forme inchangée (~40 % de la radioactivité) et d'autres métabolites comme le glucuronide du métabolite imidazoindazole (M2 ; 22 %), le sélumétinib-glucuronide (M4 ; 7 %), le N-desméthyl-sélumétinib (M8 ; 3 %), et l'acide N-desméthyl carboxylique (M11 ; 4 %) représentaient la majorité de la radioactivité circulante dans le plasma humain. Le N-desméthyl-sélumétinib représente moins de 10 % des taux de sélumétinib dans le plasma humain mais il est environ 3 à 5 fois plus puissant que la molécule mère, contribuant pour environ 21 % à 35 % de l'activité pharmacologique globale.

Interactions

In vitro, le sélumétinib n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 et CYP2E1. *In vitro*, le sélumétinib n'est pas un inducteur des CYP1A2 et CYP2B6. Le sélumétinib est un inducteur du CYP3A4 *in vitro*, il n'est toutefois pas attendu que cela soit cliniquement significatif.

In vitro, le sélumétinib inhibe les UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 et UGT1A9 mais ces effets ne devraient pas être cliniquement pertinents.

Interactions avec les protéines de transport

D'après les études *in vitro*, le sélumétinib est un substrat des transporteurs BCRP et P-gp mais il est peu susceptible de faire l'objet d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes. Les études *in vitro* suggèrent que le sélumétinib n'inhibe pas la protéine de résistance du cancer du sein (*breast cancer resistance protein*, BCRP), la P-glycoprotéine (P-gp), l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OCT2, l'OAT1, la MATE1 et la MATE2K à la dose pédiatrique recommandée. Un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des substrats de l'OAT3 co-administrés ne peut être exclu.

Élimination

Chez les sujets sains adultes, après une dose orale unique de 75 mg de sélumétinib radiomarqué, 59 % de la dose a été retrouvée dans les selles (19 % sous forme inchangée) et 33 % de la dose administrée a été retrouvée dans les urines (< 1 % sous forme inchangée) au bout de 9 jours de recueil d'échantillons.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'exposition à une dose de 50 mg de sélumétinib administrée par voie orale a été évaluée chez des sujets adultes présentant une fonction rénale normale (n = 11) et des sujets atteints d'IRT (n = 12). Le groupe IRT a présenté une C_{\max} et une ASC respectivement 16 % et 28 % plus faibles, la fraction libre de sélumétinib étant 35 % plus élevée chez les sujets atteints d'IRT. Par conséquent, les ratios pour la C_{\max} et l'ASC de la fraction libre étaient de 0,97 et 1,13 dans le groupe IRT par rapport au groupe présentant une fonction rénale normale. Une légère augmentation, d'environ 20 %, du ratio métabolite N-desméthyl/molécule mère pour l'ASC a été détectée dans le groupe IRT par rapport au groupe présentant une fonction rénale normale. Étant donné que l'exposition chez les sujets atteints d'IRT était similaire à celle des sujets présentant une fonction rénale normale, aucune évaluation n'a été réalisée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'influence significative sur l'exposition au sélumétinib (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Des sujets adultes présentant une fonction hépatique normale (n = 8) et atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, n = 8) ont reçu 50 mg de sélumétinib, des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B, n = 8) ont reçu une dose de 50 ou 25 mg, et des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C, n = 8) ont reçu une dose de 20 mg. Les ASC normalisées en fonction de la dose du sélumétinib total et de la fraction libre correspondaient chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à respectivement 86 % et 69 % des valeurs d'ASC chez les sujets présentant une fonction hépatique normale. L'exposition (ASC) au sélumétinib était plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C) ; les valeurs d'ASC du sélumétinib total et de la fraction libre correspondaient respectivement à 159 % et 141 % (Child-Pugh B) et à 157 % et 317 % (Child-Pugh C) de celles des sujets présentant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2). La liaison aux protéines a eu tendance à être plus faible chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère, même si elle est restée > 99 % (voir rubrique 4.3).

Origine ethnique

Après une dose unique, l'exposition au sélumétinib semble être plus importante chez les sujets sains adultes japonais, asiatiques non japonais et indiens que chez les sujets adultes occidentaux, mais il existe une très grande similitude avec les sujets occidentaux après correction en fonction du poids ou de la SC (voir rubrique 4.2).

Patients adultes (> 18 ans)

Les paramètres PK chez les sujets sains adultes et les patients adultes atteints de tumeurs solides avancées sont similaires à ceux des patients pédiatriques (âgés de 3 à ≤ 18 ans) atteints de NF1.

Chez les patients adultes la C_{\max} et l'ASC ont augmenté de manière proportionnelle à la dose sur un intervalle de doses allant de 25 mg à 100 mg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Génotoxicité

Le sélumétinib s'est révélé positif dans l'étude du micronoyau chez la souris via un mode d'action aneugène. L'exposition moyenne à la fraction libre (C_{\max}) à la dose sans effet observable (*no observed effect level*, NOEL) était environ 27 fois supérieure à l'exposition clinique à la fraction libre à la dose maximale recommandée chez l'homme (*maximum recommended human dose*, MRHD) de 25 mg/m².

Cancérogénicité

Le sélumétinib ne s'est pas révélé cancérogène chez le rat ou la souris transgénique.

Toxicité à doses répétées

Dans les études de toxicité à doses répétées chez des souris, des rats et des singes, les principaux effets observés après exposition au sélumétinib étaient cutanés, au niveau du tractus gastro-intestinal (GI) et osseux. Des croûtes associées à des érosions microscopiques et à des ulcérations ont été observées chez le rat à une exposition à la fraction libre similaire à l'exposition clinique (ASC de la fraction libre) à la MRHD. Des inflammations et ulcérations au niveau du tractus GI associées à des anomalies secondaires au niveau du foie et du système lymphoréticulaire ont été observées chez la souris à des expositions à la fraction libre correspondant à environ 28 fois l'exposition clinique à la fraction libre à la MRHD.

Une dysplasie de la plaque de croissance (physaire) a été observée chez le rat mâle ayant reçu du sélumétinib pendant une durée allant jusqu'à 3 mois, à une exposition à la fraction libre correspondant à 11 fois l'exposition clinique à la fraction libre à la MRHD. Les anomalies GI ont montré des signes de réversibilité après une période de récupération. La réversibilité n'a pas été évaluée pour les toxicités cutanées et la dysplasie physaire. Un engorgement vasculaire des corps caverneux du muscle bulbo-caverneux a été observé chez les souris mâles dans une étude de 26 semaines à la dose de 40 mg/kg/jour (28 fois l'exposition clinique à la fraction libre à la MRHD) ayant conduit à une obstruction significative de l'appareil urinaire ainsi qu'à une inflammation et une hémorragie luminale de l'urètre ayant conduit au décès prématuré de souris mâles.

Toxicité sur la reproduction

Des études de toxicité sur le développement et la reproduction ont été menées chez la souris. La fertilité n'a pas été affectée chez les mâles jusqu'à 40 mg/kg/jour (correspondant à 22 fois l'ASC de la fraction libre chez l'homme à la MRHD). Chez les femelles, les performances d'accouplement et la fertilité n'ont pas été affectées jusqu'à 75 mg/kg/jour mais une diminution réversible du nombre de fœtus vivants a été observée à ce niveau de dose ; la dose sans effet toxique observable (*no observed adverse effect level*, NOAEL) en termes d'effets sur les performances de la reproduction était de 5 mg/kg/jour (environ 3,5 fois l'ASC de la fraction libre chez l'homme à la MRHD). Une augmentation, liée au traitement, de l'incidence des malformations externes (ouverture des yeux, fente palatine) a été rapportée en l'absence de toxicité maternelle dans les études sur le développement embryo-fœtal à des doses > 5 mg/kg/jour, ainsi que dans l'étude sur le développement pré et postnatal à des doses \geq 1 mg/kg/jour (correspondant à 0,4 fois la C_{\max} de la fraction libre chez l'homme à la MRHD). Les autres effets liés au traitement observés à des niveaux de dose non maternotoxiques dans ces études consistaient en une embryo-létalité et une diminution du poids fœtal à des doses \geq 25 mg/kg/jour (correspondant à 22 fois l'ASC de la fraction libre chez l'homme à la MRHD), des réductions de la croissance postnatale des petits et, lors du sevrage, un nombre plus faible de petits répondant au critère de contraction pupillaire à la dose de 15 mg/kg/jour (correspondant à 3,6 fois la C_{\max} de la fraction libre chez l'homme à la MRHD). Le sélumétinib et son métabolite actif ont été excrétés dans le lait des souris allaitantes à des concentrations à peu près équivalentes à celles retrouvées dans le plasma.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Vitamine E sous forme de succinate de polyéthylène glycol (succinate de D α -tocophéryl polyéthylène glycol).

Enveloppe de la gélule

Koselugo 10 mg, gélules

Hypromellose (E464)

Carraghénane (E407)

Chlorure de potassium (E508)

Dioxyde de titane (E171)

Cire de carnauba (E903)

Koselugo 25 mg, gélules

Hypromellose (E464)
Carraghénane (E407)
Chlorure de potassium (E508)
Dioxyde de titane (E171)
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)
Oxyde de fer jaune (E172)
Cire de carnauba (E903)
Amidon de maïs

Encre d'impression

Koselugo 10 mg, gélules

Gomme-laque standard (E904)
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol (E1520)
Hydroxyde d'ammonium (E527)

Koselugo 25 mg, gélules

Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)
Cire de carnauba (E903)
Gomme-laque standard (E904)
Mono-oléate de glycéryle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.
Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Koselugo 10 mg, gélules

Flacon en plastique polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture blanche de sécurité enfant en polypropylène.

Koselugo 25 mg, gélules

Flacon en plastique polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture bleue de sécurité enfant en polypropylène.

Chaque flacon contient 60 gélules et un absorbeur d'humidité à base de gel de silice. Chaque étui contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les patients doivent être informés de ne pas retirer l'absorbeur d'humidité du flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1552/001 10 mg gélules
EU/1/21/1552/002 25 mg gélules

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 juin 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la tolérance à long terme de sélumétinib dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés	10/05/2022

Description	Date
<p>à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus, le demandeur devra soumettre les résultats des suivi à plus long terme de la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT avec une date limite de recueil des données au 31 mars 2021.</p> <p>Le rapport d'étude clinique sera soumis d'ici le :</p>	
<p>Afin de confirmer l'efficacité et la tolérance à long terme de sélumétinib dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus, le demandeur devra soumettre les résultats des suivi à plus long terme de l'étude de phase I SPRINT avec une date limite de recueil des données au 27 février 2021.</p> <p>Le rapport d'étude clinique sera soumis d'ici le :</p>	10/05/2022
<p>Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : afin de confirmer la tolérance à long terme de sélumétinib dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus, le demandeur devra conduire et soumettre les résultats d'une étude non interventionnelle PASS chez les patients NF1 qui se sont vu prescrire au moins une dose de sélumétinib et qui sont âgés de 3 à ≤ 18 ans à l'initiation du traitement. Une cohorte de niche de patients âgés de ≥ 8 ans (et avant l'accomplissement du stade V selon la classification de Tanner [échelle de maturité sexuelle]) sera suivie de façon prospective.</p> <p>Le rapport d'étude clinique sera soumis d'ici le :</p>	31/03/2028

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Koselugo 10 mg, gélules
sélumétinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 10 mg de sélumétinib (sous forme d'hydrogénosulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas retirer l'absorbant d'humidité.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1552/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

koselugo 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Koselugo 10 mg, gélules
sélumétinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 10 mg de sélumétinib (sous forme d'hydrogénosulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas retirer l'absorbant d'humidité.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1552/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Koselugo 25 mg, gélules
sélumétinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 25 mg de sélumétinib (sous forme d'hydrogénosulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas retirer l'absorbant d'humidité.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1552/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

koselugo 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Koselugo 25 mg, gélules
sélumétinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 25 mg de sélumétinib (sous forme d'hydrogénosulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas retirer l'absorbant d'humidité.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1552/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Koselugo 10 mg, gélules **Koselugo 25 mg, gélules** sélumétinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Koselugo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Koselugo
3. Comment prendre Koselugo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Koselugo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Koselugo et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Koselugo et comment agit-il

Koselugo contient la substance active sélumétinib.

Le sélumétinib est un type de médicament appelé « inhibiteur de MEK ». Il agit en bloquant certaines protéines impliquées dans la croissance des cellules tumorales.

Koselugo a le potentiel de réduire la taille des tumeurs qui se développent sur le trajet des nerfs, appelées « neurofibromes plexiformes ». Ces tumeurs sont causées par une maladie génétique appelée « neurofibromatose de type 1 » (NF1).

Dans quels cas Koselugo est-il utilisé

Koselugo est utilisé pour traiter les enfants âgés de 3 ans et plus qui présentent des neurofibromes plexiformes ne pouvant pas être retirés complètement par chirurgie.

Si vous avez des questions concernant la manière dont Koselugo agit ou la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Koselugo

Ne prenez jamais Koselugo

- si vous êtes allergique au sélumétinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une maladie sévère du foie

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre Koselugo.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant et pendant votre traitement par Koselugo :

- si vous avez des problèmes oculaires
- si vous avez des problèmes cardiaques
- si vous avez des problèmes au foie (problèmes hépatiques)
- si vous prenez des compléments alimentaires contenant de la vitamine E
- si vous ne pouvez pas avaler la gélule entière

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute) adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Problèmes oculaires

Koselugo peut provoquer des problèmes oculaires (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). **Prévenez votre médecin immédiatement** si votre vision devient trouble ou si vous présentez d'autres problèmes de vue pendant le traitement. En cas d'apparition ou d'aggravation d'un problème de vue pendant votre traitement par Koselugo, votre médecin vous examinera les yeux.

Problèmes cardiaques

Koselugo peut diminuer la quantité de sang propulsée par votre cœur dans votre organisme (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Votre médecin devra pratiquer des examens pour vérifier le bon fonctionnement de votre cœur avant et pendant votre traitement par Koselugo.

Problèmes hépatiques

Koselugo peut augmenter la quantité de certaines enzymes du foie dans votre sang (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Votre médecin demandera des analyses de sang avant et pendant votre traitement afin de vérifier que votre foie fonctionne correctement.

Suppléments de vitamine E

Les gélules de Koselugo contiennent de la vitamine E et celle-ci peut augmenter votre risque de saignement. Vous devez donc dire à votre médecin si vous prenez d'autres médicaments qui augmentent votre risque de saignement, tels que :

- de l'acide acétylsalicylique (aussi appelé aspirine) utilisé pour la douleur et l'inflammation
- des médicaments anticoagulants (qui fluidifient le sang) comme la warfarine ou d'autres médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins
- des compléments pouvant augmenter votre risque de saignement, comme la vitamine E

Difficultés pour avaler les gélules

Adressez-vous à votre médecin si vous pensez que vous pourriez avoir des difficultés à avaler les gélules entières (voir rubrique 3 « Comment prendre Koselugo »).

Problèmes au niveau de la peau, des ongles, des cheveux ou des poils

Koselugo peut provoquer une éruption cutanée, une infection des ongles, ou une chute ou une modification de la couleur des cheveux ou des poils (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Informez votre médecin si l'un de ces symptômes vous gêne pendant le traitement.

Enfants de moins de 3 ans

Ne donnez pas Koselugo à des enfants de moins de 3 ans. En effet, ce médicament n'a pas été étudié dans cette catégorie d'âge.

Autres médicaments et Koselugo

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes, des suppléments et des médicaments obtenus sans ordonnance.

Koselugo peut affecter la façon dont d'autres médicaments agissent. De même, d'autres médicaments peuvent affecter la manière dont Koselugo agit. Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- clarithromycine ou érythromycine (utilisées pour traiter les infections bactériennes)
- carbamazépine ou phénytoïne (utilisées pour traiter les convulsions et l'épilepsie)
- digoxine (utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque)
- fexofénadine (utilisée pour traiter les symptômes d'allergie)
- fluconazole ou itraconazole (utilisés pour traiter les infections fongiques)
- kétoconazole (utilisé pour traiter le syndrome de Cushing)
- furosémide (utilisé pour traiter la rétention d'eau en augmentant la quantité d'urine que vous évacuez)
- méthotrexate (utilisé pour traiter certains types de cancer, le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde)
- oméprazole (utilisé pour traiter les reflux acides ou les ulcères d'estomac)
- rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose [TB] et d'autres infections bactériennes)
- millepertuis (*Hypericum perforatum*, médicament à base de plante utilisé pour traiter la dépression légère et d'autres maladies)
- ticlopidine (utilisée pour prévenir la formation de caillots sanguins)

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris l'un des médicaments ci-dessus ou tout autre médicament, même ceux obtenus sans ordonnance.

Koselugo avec des aliments et boissons

Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par Koselugo car cela peut affecter la manière dont ce médicament agit.

Grossesse - information pour les femmes

Koselugo n'est pas recommandé pendant la grossesse. Cela pourrait nuire à votre enfant à naître.

Si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin pourra vous demander de faire un test de grossesse avant de démarrer le traitement.

Vous ne devez pas tomber enceinte pendant votre traitement par ce médicament. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace. Voir « Contraception – information pour les femmes et les hommes » ci-dessous.

Si vous tombez enceinte pendant le traitement, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Grossesse – information pour les hommes

Si votre partenaire tombe enceinte pendant votre traitement par ce médicament, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Contraception – information pour les femmes et les hommes

Si vous êtes sexuellement actif/ve, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement par ce médicament et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose. La capacité de Koselugo à interférer avec le fonctionnement des contraceptifs hormonaux n'est pas connue. Parlez à votre médecin si vous prenez un contraceptif hormonal, il pourra vous recommander d'utiliser en complément une méthode de contraception non hormonale.

Allaitement

N'allaitiez pas si vous prenez Koselugo. On ne sait pas si Koselugo passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Koselugo provoque des effets indésirables susceptibles d'affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si vous vous sentez fatigué(e) ou si vous avez des problèmes de vue (tel qu'une vision trouble).

3. Comment prendre Koselugo

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Quelle est la dose à prendre

Votre médecin déterminera la dose à prendre en fonction de votre taille et de votre poids. Votre docteur vous dira combien de gélules de Koselugo vous devez prendre.

Votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible si vous avez des problèmes au niveau du foie (insuffisance hépatique).

Votre médecin pourra diminuer votre dose si vous présentez certains effets indésirables pendant votre traitement par Koselugo (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ») ou votre médecin pourra interrompre temporairement votre traitement ou l'arrêter définitivement.

Comment prendre la dose ?

- Prenez Koselugo deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.
- Vous devez prendre les gélules l'estomac vide. Cela signifie que :
 - vous devez attendre au moins 2 heures après avoir mangé pour prendre Koselugo et
 - vous devez attendre au moins 1 heure après avoir pris Koselugo pour manger
- Avalez les gélules entières avec de l'eau.
- Ne croquez pas, ne dissolvez pas et n'ouvrez pas les gélules.
- Si vous avez du mal ou pensez que vous pourriez avoir du mal à avaler les gélules entières, adressez-vous à votre médecin avant de démarrer le traitement.

Si vous avez des vomissements

En cas de vomissements après la prise de Koselugo, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous avez pris plus de Koselugo que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Koselugo que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Koselugo

La conduite à tenir en cas d'oubli d'une dose de Koselugo dépend du temps restant avant la prochaine dose.

- S'il reste plus de 6 heures avant la prochaine dose, prenez votre dose oubliée. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.
- S'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double (deux doses en même temps) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Koselugo

N'arrêtez pas de prendre Koselugo à moins que votre médecin ne vous l'ait dit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves possibles

Problèmes oculaires (visuels)

Koselugo peut provoquer des problèmes oculaires. Prévenez votre médecin immédiatement si votre vision devient trouble (effet indésirable fréquent pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) ou si vous présentez d'autres problèmes de vue pendant le traitement. Votre médecin pourra vous demander d'arrêter de prendre ce médicament ou vous adresser à un spécialiste si vous développez des symptômes tels que :

- vision trouble
- perte de vision
- points noirs dans le champ de vision (corps flottants)
- autres troubles de la vision (tels qu'une baisse de la vision)

Si vous présentez l'un des effets indésirables graves ci-dessus, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Autres effets indésirables

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)

- vomissements, nausées
- diarrhées
- inflammation de la bouche (stomatite)
- problèmes au niveau de la peau et des ongles, se manifestant notamment par les signes suivants : peau sèche, éruption cutanée, rougeur autour des ongles
- chute des cheveux ou des poils (alopécie), modification de la couleur des cheveux ou des poils
- sensation de fatigue, de faiblesse ou de manque d'énergie
- fièvre
- gonflement des mains ou des pieds (œdème périphérique)
- légère diminution de la quantité de sang propulsée par votre cœur (fraction d'éjection diminuée), les signes peuvent inclure un essoufflement ou un gonflement des jambes, chevilles ou pieds
- pression artérielle élevée (hypertension)
- réduction du taux d'albumine, une protéine essentielle du foie (mise en évidence par une analyse de sang)
- réduction du taux d'hémoglobine, une protéine qui permet le transport d'oxygène par les globules rouges (mise en évidence par une analyse de sang)
- augmentation du taux d'enzymes (mise en évidence par une analyse de sang) suggérant un problème de foie, une lésion des reins ou une rupture d'un muscle

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- bouche sèche
- gonflement du visage (œdème de la face)
- essoufflement (dyspnée)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Koselugo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Koselugo

La substance active est le sélumétinib. Chaque gélule de Koselugo 10 mg contient 10 mg de sélumétinib (sous forme d'hydrogénosulfate). Chaque gélule de Koselugo 25 mg contient 25 mg de sélumétinib (sous forme d'hydrogénosulfate).

Les autres composants de Koselugo 10 mg, gélules sont :

- contenu de la gélule : vitamine E sous forme de succinate de polyéthylène glycol (succinate de D α -tocophéryl polyéthylène glycol).
- enveloppe de la gélule : hypromellose (E464), carraghénane (E407), chlorure de potassium (E508), dioxyde de titane (E171), cire de carnauba (E903).
- encre d'impression : gomme-laque standard (E904), oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520), hydroxyde d'ammonium (E527).

Les autres composants de Koselugo 25 mg, gélules sont :

- contenu de la gélule : vitamine E sous forme de succinate de polyéthylène glycol (succinate de D α -tocophéryl polyéthylène glycol).
- enveloppe de la gélule : hypromellose (E464), carraghénane (E407), chlorure de potassium (E508), dioxyde de titane (E171), laque aluminique de carmin d'indigo (E132), oxyde de fer jaune (E172), cire de carnauba (E903), amidon de maïs.
- encre d'impression : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), laque aluminique de carmin d'indigo (E132), cire de carnauba (E903), gomme-laque standard (E904), mono-oléate de glycéryle.

Comment se présente Koselugo et contenu de l'emballage extérieur

Koselugo 10 mg, gélule est une gélule de couleur blanche à blanchâtre, opaque, marquée d'une bande centrale et portant l'inscription « SEL 10 » à l'encre noire.

Koselugo 25 mg, gélule est une gélule de couleur bleue, opaque, marquée d'une bande centrale et portant l'inscription « SEL 25 » à l'encre noire.

Koselugo est fourni dans des flacons en plastique de couleur blanche, dotés d'une fermeture de sécurité enfant de couleur blanche (10 mg) ou bleue (25 mg), contenant 60 gélules et un absorbeur d'humidité à base de gel de silice. Ne pas retirer cet absorbeur d'humidité du flacon et ne pas l'avaler.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>