

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Koselugo 10 mg tvrde kapsule

Koselugo 25 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Koselugo 10 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg selumetiniba (u obliku hidrogensulfata).

Koselugo 25 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 25 mg selumetiniba (u obliku hidrogensulfata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Koselugo 10 mg tvrde kapsule

Bijela do bjelkasta, neprozirna tvrda kapsula veličine 4 (približno 14 mm x 5 mm) s crtom na sredini i oznakom „SEL 10“ otisnutom crnom tintom.

Koselugo 25 mg tvrde kapsule

Plava, neprozirna tvrda kapsula veličine 4 (približno 14 mm x 5 mm) s crtom na sredini i oznakom „SEL 25“ otisnutom crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Koselugo je kao monoterapija indiciran za liječenje simptomatskih, inoperabilnih pleksiformnih neurofibroma (PN) kod pedijatrijskih bolesnika s neurofibromatozom tipa 1 (NF1) u dobi od 3 ili više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Koselugo mora započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s tumorima povezanima s NF1.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Koselugo je 25 mg/m² tjelesne površine, a uzima se peroralno dvaput na dan (približno svakih 12 sati).

Doziranje se prilagođava individualno na temelju tjelesne površine (mg/m²) i zaokružuje na najbližu moguću vrijednost od 5 mg ili 10 mg (do maksimalne pojedinačne doze od 50 mg). Da bi se postigla željena doza, mogu se kombinirati kapsule lijeka Koselugo različitih jačina (Tablica 1).

Tablica 1. Preporučena doza na temelju tjelesne površine

Tjelesna površina ^a	Preporučena doza
0,55 – 0,69 m ²	20 mg ujutro i 10 mg navečer
0,70 – 0,89 m ²	20 mg dvaput na dan
0,90 – 1,09 m ²	25 mg dvaput na dan
1,10 – 1,29 m ²	30 mg dvaput na dan
1,30 – 1,49 m ²	35 mg dvaput na dan
1,50 – 1,69 m ²	40 mg dvaput na dan
1,70 – 1,89 m ²	45 mg dvaput na dan
≥ 1,90 m ²	50 mg dvaput na dan

^a Preporučena doza za bolesnike tjelesne površine manje od 0,55 m² nije utvrđena.

Liječenje lijekom Koselugo treba nastaviti sve dok je primjetna klinička korist odnosno do progresije PN-a ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Budući da su podaci za bolesnike starije od 18 godina ograničeni, nastavak liječenja u odrasloj dobi treba se temeljiti na koristima i rizicima za pojedinog bolesnika prema ocjeni liječnika. Međutim, uvođenje liječenja lijekom Koselugo kod odraslih bolesnika nije prikladno.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Koselugo, treba je uzeti samo ako je do sljedeće predviđene doze preostalo više od 6 sati.

Povraćanje

Ako bolesnik povraća nakon primjene lijeka Koselugo, ne smije uzeti dodatnu dozu. Sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Prilagodbe doze

Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka kod pojedinog bolesnika, možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu i/ili smanjiti dozu ili trajno obustaviti liječenje selumetinibom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U Tablici 2 navedene su preporuke za smanjenje doze, prema kojima će se dnevna doza možda morati podijeliti u dvije doze različitih jačina ili pak primijeniti u obliku jedne dnevne doze.

Tablica 2. Preporuke za smanjenje doze kod nuspojava

Tjelesna površina	Početna doza lijeka Koselugo ^a (mg/dvaput na dan)	Prvo smanjenje doze (mg/doza)		Drugo smanjenje doze (mg/doza) ^b	
		Ujutro	Navečer	Ujutro	Navečer
0,55 – 0,69 m ²	20 mg ujutro i 10 mg navečer	10	10	10 mg jedanput na dan	
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 Određena na temelju tjelesne površine kako je prikazano u Tablici 1.

^b Trajno obustaviti liječenje kod bolesnika koji ne mogu podnijeti Koselugo nakon dva smanjenja doze.

U Tablici 3 navedene su preporuke za prilagodbe doze radi zbrinjavanja nuspojava povezanih s ovim lijekom.

Tablica 3. Preporuke za prilagodbe doze u slučaju nuspojava

Stupanj prema CTCAE kriterijima*	Preporučena prilagodba doze
1. ili 2. stupanj (podnošljivo - može se zbrinuti potpornim liječenjem)	Nastaviti liječenje i pratiti sukladno kliničkoj indikaciji
2. stupanj (nepodnošljivo - ne može se zbrinuti potpornim liječenjem) ili 3. stupanj	Privremeno prekinuti liječenje dok se toksičnost ne ublaži do 0. ili 1. stupnja, a zatim nastaviti liječenje dozom smanjenom za jednu razinu (vidjeti Tablicu 2)
4. stupanj	Privremeno prekinuti liječenje dok se toksičnost ne ublaži do 0. ili 1. stupnja, a zatim nastaviti liječenje dozom smanjenom za jednu razinu (vidjeti Tablicu 2). Razmotriti trajnu obustavu liječenja.

* Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)

Savjeti za prilagodbu doze kod smanjenja ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)

U slučaju asimptomatskog smanjenja LVEF-a za ≥ 10 postotnih bodova u odnosu na početnu vrijednost i pada ispod donje granice normale (DGN) koju propisuje ustanova, liječenje selumetinibom treba privremeno prekinuti do povlačenja nuspojave. Nakon povlačenja nuspojave liječenje selumetinibom treba nastaviti u dozi smanjenoj za jednu razinu (vidjeti Tablicu 2).

Kod bolesnika kod kojih se razvije simptomatsko smanjenje LVEF-a ili smanjenje LVEF-a 3. ili 4. stupnja liječenje selumetinibom treba prekinuti, a bolesnika odmah uputiti kardiologu (vidjeti dio 4.4).

Savjeti za prilagodbu doze kod toksičnih učinaka na oči

Kod bolesnika kojima se dijagnosticiraju odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (engl. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED) ili centralna serozna retinopatija (CSR) uz smanjenu oštrinu vida, primjenu selumetiniba treba privremeno prekinuti sve do povlačenja nuspojave; pri nastavku liječenja dozu selumetiniba treba smanjiti za jednu razinu (vidjeti Tablicu 2). Kod bolesnika kojima se dijagnosticiraju RPED ili CSR bez smanjene oštrine vida treba provoditi oftalmološku ocjenu svaka 3 tjedna do povlačenja nuspojave. Kod bolesnika kojima se dijagnosticira okluzija mrežnične vene (engl. *retinal vein occlusion*, RVO) liječenje selumetinibom treba trajno obustaviti (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doze kod istodobne primjene s inhibitorima CYP3A4 ili CYP2C19

Istodobna primjena snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A4 ili CYP2C19 se ne preporučuje, već treba razmotriti druge lijekove. Ako je istodobna primjena snažnog ili umjerenog inhibitora CYP3A4 ili CYP2C19 neophodna, preporučuje se smanjiti dozu lijeka Koselugo kako slijedi: Ako bolesnik trenutno uzima dozu od 25 mg/m² dvaput na dan, treba je smanjiti na 20 mg/m² dvaput na dan. Ako bolesnik trenutno uzima dozu od 20 mg/m² dvaput na dan, treba je smanjiti na 15 mg/m² dvaput na dan (vidjeti Tablicu 4 i dio 4.5).

Tablica 4. Preporučena doza za postizanje razine doze od 20 mg/m² ili 15 mg/m² dvaput na dan

Tjelesna površina	20 mg/m ² dvaput na dan (mg/doza)		15 mg/m ² dvaput na dan (mg/doza)	
	Ujutro	Navečer	Ujutro	Navečer
0,55 – 0,69 m ²	10	10	10 mg jedanput na dan	
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

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Prema podacima iz kliničkih ispitivanja ne preporučuje se prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije te onih u završnom stadiju bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prema podacima iz kliničkih ispitivanja ne preporučuje se prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije početnu dozu treba smanjiti na 20 mg/m² tjelesne površine dvaput na dan (vidjeti Tablicu 4). Primjena lijeka Koselugo kontraindicirana je kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Etničko podrijetlo

Kod odraslih ispitanika azijskog podrijetla opažena je povećana sistemska izloženost, premda postoji značajna podudarnost s ispitanicima iz zapadnih zemalja nakon korekcije za tjelesnu težinu. Ne preporučuju se posebne prilagodbe početne doze kod pedijatrijskih bolesnika azijskog podrijetla, no te bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih nuspojava (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Koselugo u djece i adolescenata mlađih od 3 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Koselugo je namijenjen za peroralnu primjenu. Uzima se natašte, a bolesnik ne smije jesti ni piti ništa osim vode 2 sata prije i 1 sat nakon primjene lijeka (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Kapsule treba progutati cijele, s vodom. Kapsule se ne smiju žvakati, otapati ni otvarati jer bi to moglo utjecati na oslobađanje lijeka i apsorpciju selumetiniba.

Koselugo se ne smije primjenjivati kod bolesnika koji ne mogu ili ne žele kapsulu progutati cijelu. Prije početka liječenja treba procijeniti bolesnikovu sposobnost gutanja kapsule. Očekuje se da će za gutanje kapsula selumetiniba biti dovoljne standardne tehnike gutanja lijekova. Kod bolesnika koji imaju poteškoća s gutanjem kapsule može se razmotriti upućivanje odgovarajućem zdravstvenom radniku, poput logopeda, kako bi se pronašle prikladne metode koje se mogu prilagoditi određenom bolesniku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Teško oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Smanjenje e젝cijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)

U pivotalnom je kliničkom ispitivanju asimptomatsko smanjenje e젝cijske frakcije prijavljeno kod 22% pedijatrijskih bolesnika. Medijan vremena do prvog nastupa te nuspojave iznosio je 226 dana. Mali broj ozbiljnih slučajeva smanjenja LVEF-a povezanog sa selumetinibom prijavljen je kod pedijatrijskih bolesnika koji su sudjelovali u programu proširenog pristupa lijeku (vidjeti dio 4.8).

U ispitivanjima nisu sudjelovali pedijatrijski bolesnici s narušenom funkcijom lijeve klijetke u anamnezi, kao ni oni kojima je početni LVEF bio ispod donje granice normale koju propisuje ustanova. LVEF treba ocijeniti ehokardiogramom prije početka liječenja da bi se utvrdile početne vrijednosti. Prije uvođenja liječenja selumetinibom bolesnici moraju imati e젝cijsku frakciju iznad donje granice normale koju propisuje ustanova.

Tijekom liječenja LVEF treba ocjenjivati u intervalima od približno 3 mjeseca ili češće ako je to klinički indicirano. Smanjenje LVEF-a može se zbrinuti privremenim prekidom primjene lijeka, smanjenjem doze ili obustavom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Toksični učinci na oči

Bolesnicima treba savjetovati da prijave sve nove poremećaje vida. Kod pedijatrijskih bolesnika koji su primali selumetinib prijavljen je zamagljen vid. Zabilježeni su izolirani slučajevi RPED-a, CSR-a i RVO-a kod odraslih bolesnika s različitim vrstama tumora koji su primali selumetinib u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim antineoplastičnim lijekovima te kod jednog pedijatrijskog bolesnika s pilocitnim astroцитomom koji je primao selumetinib u monoterapiji (vidjeti dio 4.8).

U skladu s kliničkom praksom preporučuje se provesti oftalmološku ocjenu prije početka liječenja i kad god bolesnik prijavi nove poremećaje vida. Kod bolesnika kojima se dijagnosticiraju RPED ili CSR bez smanjene oštine vida treba provoditi oftalmološku ocjenu svaka 3 tjedna do povlačenja nuspojave. U slučaju dijagnoze RPED-a ili CSR-a praćenih smanjenom oštrinom vida liječenje selumetinibom treba privremeno prekinuti, a pri nastavku liječenja smanjiti dozu (vidjeti dio 4.2). Ako se bolesniku dijagnosticira RVO, liječenje selumetinibom treba trajno obustaviti (vidjeti dio 4.2).

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara

Kod primjene selumetiniba mogu se javiti odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara, a naročito povišene vrijednosti AST-a i ALT-a (vidjeti dio 4.8). Laboratorijske vrijednosti jetrenih parametara treba kontrolirati prije uvođenja selumetiniba te najmanje jednom mjesečno tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a zatim sukladno kliničkoj indicaciji. Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara treba zbrinuti privremenim prekidom primjene lijeka, smanjenjem doze ili obustavom liječenja (vidjeti Tablicu 2 u dijelu 4.2).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

U pivotalnom kliničkom ispitivanju vrlo su često prijavljeni kožni osip (uključujući makulo-papularni osip i akneiformni osip), paronihija i promjene na kosi (vidjeti dio 4.8). Pustularni osip, promjene boje kose i suha koža češće su opaženi kod manje djece (u dobi od 3 - 11 godina), dok je akneiformni osip bio češći kod postpubertetske djece (u dobi od 12 - 16 godina).

Primjena nadomjestaka vitamina E

Bolesnike treba upozoriti da ne uzimaju nadomjeske vitamina E. Naime, Koselugo 10 mg kapsule sadrže 32 mg vitamina E u obliku pomoćne tvari D-alfa-tokoferil polietilenglikol 1000 sukcinata (TPGS). Koselugo 25 mg kapsule sadrže 36 mg vitamina E u obliku TPGS-a. Visoke doze vitamina E mogu povećati rizik od krvarenja kod bolesnika koji istodobno uzimaju antikoagulanse ili antitrombocitne lijekove (npr. varfarin ili acetilsalicilatna kiselina). Potrebno je češće provoditi ocjenu

antikoagulacije, uključujući internacionalni normalizirani omjer ili protrombinsko vrijeme, da bi se utvrdilo kada je potrebno prilagoditi dozu antikoagulansa ili antitrombotičnih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Rizik od gušenja

Selumetinib dolazi u obliku kapsule koja se mora progutati cijela. Neki bolesnici, a naročito djeca mlađa od 6 godina, mogu biti izloženi riziku od gušenja kapsulom zbog razvojnih, anatomskih ili psiholoških razloga. Stoga se selumetinib ne smije primjenjivati kod bolesnika koji ne mogu ili ne žele kapsulu progutati cijelu (vidjeti dio 4.2).

Žene reproduktivne dobi

Primjena lijeka Koselugo ne preporučuje se kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dio 4.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod zdravih odraslih osoba (u dobi od ≥ 18 godina).

Lijekovi koji mogu povećati plazmatske koncentracije selumetiniba

Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 (200 mg itrakonazola dvaput na dan tijekom 4 dana) kod zdravih odraslih ispitanika povećala je C_{max} selumetiniba za 19% (90% CI: 4, 35), a njegov AUC za 49% (90% CI: 40, 59).

Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP2C19/umjerenih inhibitora CYP3A4 (200 mg flukonazola jedanput na dan tijekom 4 dana) kod zdravih odraslih ispitanika povećala je C_{max} selumetiniba za 26% (90% CI: 10, 43), a njegov AUC za 53% (90% CI: 44, 63).

Predviđa se da će istodobna primjena eritromicina (umjerenog inhibitora CYP3A4) ili fluoksetina (snažnog inhibitora CYP2C19/CYP2D6) povećati AUC selumetiniba za ~30 - 40%, a njegov C_{max} za ~20%.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji su snažni inhibitori CYP3A4 (npr. klaritromicin, sok od grejpa, ketokonazol za peroralnu primjenu) ili CYP2C19 (npr. tiklopidin). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji su umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. eritromicin i flukonazol) i CYP2C19 (npr. omeprazol).

Ako se njihova istodobna primjena ne može izbjeći, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih nuspojava i smanjiti dozu selumetiniba (vidjeti dio 4.2 i Tablicu 4).

Lijekovi koji mogu smanjiti plazmatske koncentracije selumetiniba

Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A4 (600 mg rifampicina na dan tijekom 8 dana) smanjila je C_{max} selumetiniba za 26% (90% CI: 17, 34), a njegov AUC za 51% (90% CI: 47, 54).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A4 (npr. fenitoina, rifampicina, karbamazepina, gospine trave) ili umjerenih induktora CYP3A4 i lijeka Koselugo.

Lijekovi čiju plazmatsku koncentraciju može promijeniti selumetinib

Selumetinib je inhibitor prijenosnika OAT3 *in vitro*. Ne može se isključiti mogućnost klinički značajnog učinka na farmakokinetiku istodobno primijenjenih supstrata OAT3 (npr. metotreksata i furosemida) (vidjeti dio 5.2).

Budući da je TPGS inhibitor P-gp-a *in vitro*, ne može se isključiti mogućnost klinički značajnih interakcija sa supstratima P-gp-a (npr. digoksinom ili feksofenadinom).

Učinak selumetiniba na izloženost oralnim kontraceptivima nije se ocjenjivao. Stoga ženama koje uzimaju hormonske kontraceptive treba preporučiti da dodatno koriste i mehaničku metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Učinak lijekova za smanjenje želučane kiseline na selumetinib

Otapanje kapsula selumetiniba ne ovisi o pH vrijednosti. Koselugo se može bez ograničenja primjenjivati istodobno s lijekovima koji mijenjaju želučani pH (tj. antagonistima H₂-receptora i inhibitorima protonske pumpe), uz izuzetak omeprazola, koji je inhibitor CYP2C19.

Vitamin E

Kapsule lijeka Koselugo sadrže vitamin E u obliku pomoćne tvari TPGS-a. Stoga bolesnici trebaju izbjegavati uzimanje nadomjestaka vitamina E, a kod onih koji istodobno uzimaju antikoagulanse ili antitrombotične lijekove treba češće provoditi procjene antikoagulacije (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju Koselugo. Kod žena reproduktivne dobi preporučuje se prije početka liječenja provesti test na trudnoću.

I muškarcima i ženama (reproduktivne dobi) treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Koselugo i još najmanje tjedan dana po njegovu završetku. Ne može se isključiti mogućnost da selumetinib smanji učinkovitost oralnih kontraceptiva, pa ženama koje uzimaju hormonske kontraceptive treba preporučiti da uz njih koriste i mehaničku metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni selumetiniba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost, uključujući smrt zametka/ploda, strukturna oštećenja i smanjenu težinu ploda (vidjeti dio 5.3). Primjena lijeka Koselugo ne preporučuje se kod trudnica ni žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dio 4.4).

Ako bolesnica ili partnerica bolesnika koji uzima Koselugo zatrudne, treba ih upozoriti na mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se selumetinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Selumetinib i njegovi aktivni metaboliti izlučuju se u mlijeko ženki miševa u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Budući da se ne može isključiti rizik za dojenčce, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Koselugo.

Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka Koselugo na plodnost ljudi. Selumetinid nije utjecao na plodnost ni uspješnost parenja mužjaka i ženki miševa, premda je kod ženki miševa opaženo smanjeno preživljenje zametka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Koselugo može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja selumetinibom prijavljeni su umor, astenija i poremećaji vida, pa bolesnici kod kojih se jave ti simptomi trebaju biti oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil selumetiniba u monoterapiji kod pedijatrijskih bolesnika s NF1 i inoperabilnim PN-om utvrđen je na temelju ocjene objedinjene populacije za ocjenu sigurnosti, koja je uključivala 74 pedijatrijska bolesnika (koja su primala dozu od 20 - 30 mg/m² dvaput na dan). Tu je pedijatrijsku populaciju činilo 50 bolesnika iz skupine 1 u fazi II ispitivanja SPRINT, koji su primali selumetinib u dozi od 25 mg/m² dvaput na dan (podaci iz pivotalnog ispitivanja), i 24 bolesnika iz faze I ispitivanja SPRINT, koji su primali selumetinib u dozi od 20 - 30 mg/m² dvaput na dan (podaci iz ispitivanja radi utvrđivanja doze). Nisu opažene klinički značajne razlike u sigurnosnom profilu lijeka između faze I

ispitivanja SPRINT i skupine 1 u fazi II ispitivanja SPRINT. Sigurnosni profil selumetiniba potkrepljuje i skup podataka o sigurnosti iz 7 ispitivanja koja je naručila AstraZeneca, a koja su provedena u odraslih bolesnika s različitim vrstama tumora (N = 347) koji su primali dozu od 75 - 100 mg dvaput na dan.

U pedijatrijskoj populaciji bolesnika s NF1 i PN-om medijan ukupnog trajanja liječenja selumetinibom iznosio je 28 mjeseci (raspon: < 1 do 71 mjesec), a 23% bolesnika bilo je izloženo selumetinibu tijekom > 48 mjeseci. Bolesnici u dobi od ≥ 2 do 11 godina (N = 45) imali su višu incidenciju sljedećih nuspojava lijeka u odnosu na one u dobi od 12 do 18 godina (N = 29): hipoalbuminemije, suhe kože, pireksije i promjena boje kose.

U pedijatrijskih bolesnika (N = 74; uključujući 50 bolesnika iz pivotalnog skupa podataka prikupljenih u skupini 1 iz faze II ispitivanja SPRINT i 24 bolesnika iz potpornog skupa podataka prikupljenih tijekom faze I ispitivanja SPRINT) najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja (incidencija $\geq 45\%$) bile su povraćanje (82%), osip (80%), povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi (76%), proljev (77%), mučnina (73%), astenijski događaji (59%), suha koža (58%), pireksija (57%), akneiformni osip (54%), hipoalbuminemija (50%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (50%) i paronihija (45%). Privremeni prekidi primjene lijeka i smanjenja doze zbog nuspojava prijavljeni su kod 78% odnosno 32% bolesnika. Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do prilagodbe doze (privremeni prekid primjene ili smanjenje doze) selumetiniba bile su povraćanje (26%), paronihija (16%), proljev (15%) i mučnina (11%). Trajna obustava liječenja zbog nuspojava prijavljena je kod 12% bolesnika. Prijavljene su sljedeće ozbiljne nuspojave: proljev (3%), anemija (3%), pireksija (3%), povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi (3%) i povišene vrijednosti kreatinina u krvi (1%).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 5 navode se nuspojave utvrđene u pedijatrijskoj populaciji s NF1 i inoperabilnim PN-om te kod odraslih bolesnika (vidjeti bilješku ispod Tablice 5). Učestalost nuspojava utvrđena je na temelju skupa podataka o pedijatrijskim bolesnicima (N = 74), koji uključuje 50 bolesnika iz pivotalnog skupa podataka prikupljenih u skupini 1 iz faze II ispitivanja SPRINT i 24 bolesnika iz potpornog skupa podataka prikupljenih tijekom faze I ispitivanja SPRINT. Nuspojave lijeka prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava preferirani pojmovi navedeni su u padajućem nizu prema učestalosti i ozbiljnosti. Učestalost nuspojava definira se kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1,000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka), uključujući i prijavljene izolirane slučajeve.

Tablica 5. Nuspojave lijeka prijavljene kod pedijatrijskih bolesnika (pivotalni skup podataka prikupljenih u skupini 1 iz faze II ispitivanja SPRINT [N = 50] i potporni skup podataka prikupljenih tijekom faze I ispitivanja SPRINT [N = 24]) i u drugim utvrđenim kliničkim ispitivanjima kod odraslih bolesnika (N = 347)^{††}

MedDRA organski sustav	MedDRA pojam	Ukupna učestalost (svi stupnjevi prema CTCAE kriterijima) Pedijatrijski bolesnici s NF1 [‡] (N = 74)	Učestalost nuspojava ≥ 3. stupnja prema CTCAE kriterijima [†] Pedijatrijski bolesnici s NF1 [‡] (N = 74)
Poremećaji oka	zamagljen vid [^]	često (9%)	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	dispneja*	često (5%)	-
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje [^]	vrlo često (82%)	često (8%)
	proljev [^]	vrlo često (77%)	vrlo često (15%)
	mučnina [^]	vrlo često (73%)	često (1%)
	stomatitis [^]	vrlo često (38%)	često (1%)
	suha usta	često (5%)	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip [^] *	vrlo često (80%)	često (5%)
	suha koža	vrlo često (58%)	-
	akneiformni osip [^] *	vrlo često (54%)	često (3%)
	paronihija [^]	vrlo često (45%)	često (9%)
	promjene na kosi [^] *	vrlo često (39%)	-
Opći poremećaji	astenijijski događaji*	vrlo često (59%)	-
	pireksija	vrlo često (57%)	često (8%)
	periferni edem*	vrlo često (12%)	-
	edem lica*	često (7%)	-
Pretrage	povišene vrijednosti CPK-a u krvi [^]	vrlo često (76%)	često (9%)
	hipoalbuminemija	vrlo često (50%)	-
	povišene vrijednosti AST-a	vrlo često (50%)	često (1%)
	snižene vrijednosti hemoglobina*	vrlo često (45%)	često (3%)
	povišene vrijednosti ALT-a	vrlo često (36%)	često (3%)
	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	vrlo često (28%)	često (1%)
	smanjena ejakcijska frakcija [^]	vrlo često (23%)	često (1%)
	povišen krvni tlak*	vrlo često (16%)	-
Poremećaji oka	odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (RPED)/centralna serozna retinopatija (CSR)* ^{††}	manje često (0,6%)	-
	okluzija mrežnične vene (RVO)* ^{††}	manje često (0,3%)	-

Prema verziji 4.03 CTCAE kriterija Nacionalnog instituta za rak

CPK = kreatin fosfokinaza; AST = aspartat aminotransferaza; ALT = alanin aminotransferaza.

[^] Vidjeti „Opis odabranih nuspojava“

[†] Sve su nuspojave bile 3. stupnja prema CTCAE kriterijima, izuzevši jedan slučaj povišenih vrijednosti CPK-a u krvi 4. stupnja prema CTCAE kriterijima i jedan slučaj povišenih vrijednosti kreatinina u krvi 4. stupnja prema CTCAE kriterijima. Nije zabilježen nijedan smrtni ishod.

†† Nuspojave utvrđene u drugim kliničkim ispitivanjima kod odraslih bolesnika (N = 347) s različitim vrstama tumora koji su primali selumetinib (75 mg dvaput na dan). Ove nuspojave nisu prijavljene u pedijatrijskoj populaciji s NF1 i inoperabilnim PN-om.

‡ Postotak za pedijatrijske bolesnike (N = 74) zaokružen je na najbližu decimalnu vrijednost.

* Nuspojave utemeljene na grupiranju pojedinačnih preferiranih pojmova:

Astenijski događaji: umor, astenija

CSR/RPED: odvajanje mrežničnog pigmentnog epitela makule, korioretinopatija

Dispneja: dispneja pri naporu, dispneja, dispneja u mirovanju

Edem lica: edem lica, periorbitalni edem

Snižene vrijednosti hemoglobina: anemija, snižene vrijednosti hemoglobina

Promjene na kosi: alopecija, promjena boje kose

Povišen krvni tlak: povišen krvni tlak, hipertenzija

Periferni edem: periferni edem, edem

Osip (akneiformni): akneiformni dermatitis

Osip: akneiformni dermatitis, makulo-papularni osip, papularni osip, osip, eritemski osip, makularni osip

RVO: mrežnični vaskularni poremećaj, okluzija mrežnične vene, tromboza mrežnične vene

Opis odabranih nuspojava

Smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)

U skupini 1 iz faze II ispitivanja SPRINT kod 11 (22%) bolesnika prijavljeno je smanjenje LVEF-a (preferirani pojam: smanjenje ejekcijske frakcije), koje je u svim slučajevima bilo 2. stupnja težine, asimptomatsko i nije dovelo do privremenog prekida primjene lijeka, smanjenja doze ni trajne obustave liječenja. Od tih 11 bolesnika, 6 ih se oporavilo, a za 5 nije prijavljen ishod. Medijan vremena do prvog nastupa smanjenja LVEF-a iznosio je 226 dana (a medijan trajanja 78 dana). U većini slučajeva radilo se o smanjenju LVEF-a u odnosu na početnu vrijednost (za $\geq 10\%$), no LVEF je ostao unutar normalnog raspona. Bolesnici kojima je na početku ispitivanja LVEF bio ispod donje granice normale koju propisuje ustanova nisu bili uključeni u pivotalno ispitivanje. Osim toga, 2 ozbiljna slučaja smanjenja LVEF-a povezanog sa selumetinibom prijavljena su kod pedijatrijskih bolesnika koji su sudjelovali u programu proširenog pristupa lijeka. Za kliničko liječenje smanjenja LVEF-a vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Toksični učinci na oči

Kod 4 (8%) bolesnika u skupini 1 iz faze II ispitivanja SPRINT prijavljen je zamagljen vid 1. i 2. stupnja. Kod dva se bolesnika morala privremeno prekinuti primjena lijeka. Sve su se nuspojave zbrinule bez smanjenja doze. Za kliničko liječenje novonastalih poremećaja vida vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Osim toga prijavljen je i jedan slučaj RPED-a kod pedijatrijskog bolesnika koji je primao monoterapiju selumetinibom (25 mg/m² dvaput na dan) za liječenje pilotnog astrocitoma koji je zahvaćao vidni put, a koji je zabilježen u pedijatrijskom ispitivanju vanjskog naručitelja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Paronihija

Kod 23 (46%) bolesnika u skupini 1 iz faze II ispitivanja SPRINT prijavljena je paronihija. Medijan vremena do prvog nastupa paronihije najvišeg stupnja iznosio je 360 dana, a medijan trajanja te nuspojave 96 dana. U većini se slučajeva radilo o nuspojavi 1. ili 2. stupnja težine koja se liječila potpornom ili simptomatskom terapijom i/ili prilagodbom doze. Kod tri (6%) bolesnika zabilježeni su događaji ≥ 3 . stupnja. Kod 7 bolesnika (3 bolesnika kod kojih je najviši stupanj težine bio 3. stupanj i 4 bolesnika kod kojih je najviši stupanj bio 2. stupanj) došlo je do privremenog prekida primjene selumetiniba zbog paronihije, a kod 3 od tih 7 bolesnika je nakon privremenog prekida primjene uslijedilo smanjenje doze (kod 2 bolesnika bilo je potrebno dvaput smanjiti dozu). Kod jednog je bolesnika (2%) ovaj događaj doveo do prekida liječenja.

Povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK) u krvi

Kod 76% bolesnika u skupini 1 iz faze II ispitivanja SPRINT zabilježene su povišene vrijednosti CPK-a u krvi. Medijan vremena do prvog nastupa povišenja vrijednosti CPK-a najvišeg stupnja težine iznosio je 106 dana, a medijan trajanja te nuspojave 126 dana. U većini se slučajeva radilo o nuspojavi

1. ili 2. stupnja koja se povukla bez promjene doze selumetiniba. Kod tri (6%) bolesnika zabilježene su nuspojave \geq 3. stupnja. Jedna nuspojava 4. stupnja dovela je do privremenog prekida primjene lijeka, nakon kojeg je uslijedilo smanjenje doze.

Toksični učinci na probavni sustav

U skupini 1 iz faze II ispitivanja SPRINT najčešće prijavljene nuspojave u probavnom sustavu bile su povraćanje (41 bolesnik; 82%; medijan trajanja: 3 dana), proljev (35 bolesnika; 70%; medijan trajanja: 5 dana), mučnina (33 bolesnika; 66%; medijan trajanja: 16 dana) i stomatitis (25 bolesnika; 50%; medijan trajanja: 12 dana). Većina tih slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja i nije zahtijevala privremeni prekid primjene ni smanjenje doze.

Događaji 3. stupnja prijavljeni su za proljev (8 bolesnika, 16%), mučninu (1 bolesnik, 2%) i povraćanje (3 bolesnika, 6%). Kod jednog je bolesnika proljev doveo do smanjenja doze, a zatim i obustave liječenja. Mučnina, povraćanje i stomatitis nisu zahtijevali smanjenje doze ni obustavu liječenja.

Toksični učinci na kožu

Kod 25 (50%) bolesnika u skupini 1 iz faze II ispitivanja SPRINT opažen je akneiformni osip (medijan vremena do nastupa: 13 dana; medijan trajanja: 60 dana za događaj najvišeg stupnja prema CTCAE kriterijima). Većina tih slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja, javila se kod postpubertetskih bolesnika i nije zahtijevala privremeni prekid primjene ni smanjenje doze. Kod 4% bolesnika zabilježene su nuspojave 3. stupnja.

Kod 35 (70%) bolesnika iz pivotalnog ispitivanja zabilježene su druge vrste osipa (osim akneiformnog), i to prvenstveno 1. ili 2. stupnja.

Promjene na kosi

Kod 32% bolesnika u skupini 1 iz faze II ispitivanja SPRINT zabilježene su promjene na kosi (prijavljene kao posvjetljivanje kose [preferirani pojam: promjene boje kose] kod 11 bolesnika (22%) i stanjivanje kose [preferirani pojam: alopecija] kod 12 bolesnika (24%)); kod 7 bolesnika (14%) prijavljeni su i alopecija i promjene boje kose tijekom liječenja. Svi su slučajevi bili 1. stupnja i nisu zahtijevali privremeni prekid primjene ni smanjenje doze.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog liječenja za predoziranje. U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma nuspojava te po potrebi potpuno liječiti uz odgovarajuće praćenje. Dijaliza nije djelotvorna u liječenju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EE04

Mehanizam djelovanja

Selumetinib je selektivan inhibitor kinaza 1 i 2 mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MEK 1/2). Selumetinib blokira aktivnost MEK-a i signalizacijski put RAF-MEK-ERK. Stoga inhibicija MEK-a može onemogućiti proliferaciju i preživljenje tumorskih stanica kod kojih je aktiviran signalizacijski put RAF-MEK-ERK.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost lijeka Koselugo ocjenjivala se u otvorenom, multicentričnom, neusporednom ispitivanju (SPRINT), u kojem je skupina 1 u fazi II uključivala 50 pedijatrijskih bolesnika s NF1 i inoperabilnim PN-om koji je uzrokovao značajan pobol. Inoperabilni PN definirao se kao PN koji se nije mogao potpuno kirurški odstraniti bez rizika od značajnog pobola zbog zahvaćenosti ili neposredne blizine vitalnih struktura, invazivnosti ili velike prokrvljenosti PN-a. Bolesnici nisu mogli sudjelovati u ispitivanju ako su imali sljedeće toksične učinke na oči: trenutni CSR ili CSR u anamnezi, trenutni RVO ili RVO u anamnezi, potvrđen intraokularni tlak > 21 mmHg (ili iznad gornje granice normale prilagođene za dob) ili nekontrolirani glaukom. Bolesnici su primali dozu od 25 mg/m² tjelesne površine dvaput na dan tijekom 28 dana (1 ciklus liječenja) prema rasporedu kontinuirane primjene. Liječenje se prekidalo ako bolesnik više nije ostvarivao kliničku korist ili ako je došlo do neprihvatljive toksičnosti ili progresije PN-a, odnosno prema odluci ispitivača.

Stopa odgovora ciljnog PN-a, tj. PN-a koji je uzrokovao značajne kliničke simptome ili komplikacije (tegobe uzrokovane PN-om), ocjenjivala se volumetrijskom analizom centralno očitanih nalaza oslikavanja magnetskom rezonancijom na temelju Kriterija za ocjenu odgovora kod neurofibromatoze i švanomatoze (engl. *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*, REiNS). Tumorski odgovor ocjenjivao se na početku ispitivanja te tijekom liječenja, i to nakon svaka 4 ciklusa tijekom prve 2 godine, a zatim nakon svakih 6 ciklusa.

Kod bolesnika su se provodile volumetrijske ocjene nalaza MR oslikavanja ciljnog PN-a i ocjene kliničkih ishoda, koje su uključivale funkcionalne ocjene i ishode koje su prijavljivali bolesnici.

Medijan dobi bolesnika iznosio je 10,2 godine (raspon: 3,5 - 17,4 godine); 60% bolesnika bilo je muškog spola, a 84% njih bili su bijelci.

Medijan volumena ciljnog PN-a na početku ispitivanja iznosio je 487,5 ml (raspon: 5,6 - 3820 ml). Tegobe uzrokovane PN-om koje su zabilježene kod ≥ 20% bolesnika uključivale su deformaciju, poremećaj motoričke funkcije, bol, poremećaj funkcije dišnih putova, poremećaj vida i poremećaj funkcije mokraćnog mjehura/crijeva.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), koja se definirala kao postotak bolesnika s potpunim odgovorom (koji se definirao kao nestanak ciljnog PN-a) ili potvrđenim djelomičnim odgovorom (koji se definirao kao smanjenje volumena PN-a za ≥ 20%, potvrđeno pri sljedećoj tumorskoj ocjeni unutar 3 - 6 mjeseci) na temelju centralne ocjene Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI). Također se ocjenjivalo i trajanje odgovora.

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 6.

Tablica 6. Rezultati za djelotvornost u skupini 1 iz faze II ispitivanja SPRINT

Parametar djelotvornosti	SPRINT (N = 50)
Stopa objektivnog odgovora^{a, b}	
Stopa objektivnog odgovora, % (95% CI)	33 (66%) (51,2 - 78,8)
Potpun odgovor	0
Potvrđen djelomičan odgovor, n (%) ^b	33 (66%)
Trajanje odgovora	
Trajanje odgovora ≥ 12 mjeseci, n (%)	27 (82%)

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti.

^a Odgovor se morao potvrditi najmanje 3 mjeseca nakon što su ispunjeni kriteriji za prvi djelomičan odgovor.

^b Potpun odgovor: nestanak ciljne lezije; djelomičan odgovor: smanjenje volumena ciljnog PN-a za ≥ 20% u odnosu na početnu vrijednost.

Prema neovisnoj centraliziranoj ocjeni tumorskog odgovora na temelju REiNS kriterija ORR je iznosio 44% (95% CI: 30,0; 58,7).

Medijan vremena do nastupa odgovora iznosio je 7,2 mjeseca (raspon od 3,3 mjeseca do 1,6 godina). Medijan (minimalno-maksimalno) vremena do maksimalnog smanjenja veličine PN-a od početne vrijednosti iznosio je 14,6 mjeseci (3,3 mjeseca do 2,7 godina). Medijan trajanja odgovora od njegova nastupa nije dosegnut; u trenutku prestanka prikupljanja podataka medijan praćenja iznosio je 22,1 mjesec. Medijan vremena od početka liječenja do progresije bolesti tijekom liječenja nije dosegnut.

U trenutku prestanka prikupljanja podataka 28 (56%) bolesnika imalo je održan djelomičan odgovor, 2 (4%) bolesnika imala su nepotvrđen djelomičan odgovor, njih 15 (30%) imalo je stabilnu bolest, dok su 3 (6%) bolesnika doživjela progresiju bolesti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Koselugo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje PN-a povezanog s NF1 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kod primjene preporučene doze od 25 mg/m² dvaput na dan kod pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do ≤ 18 godina), geometrijska srednja vrijednost (koeficijent varijacije [CV%]) maksimalne plazmatske koncentracije (C_{max}) lijeka iznosila je 731 (62%) ng/ml, dok je geometrijska srednja vrijednost (CV%) površine ispod krivulje plazmatske koncentracije lijeka (AUC₀₋₁₂) nakon primjene prve doze iznosila 2009 (35%) ng·h/ml. Nakon primjene dvaput na dan u stanju dinamičke ravnoteže opažena je minimalna akumulacija od ~1,1 puta.

Kod pedijatrijskih bolesnika pri razini doze od 25 mg/m² prividni klirens selumetiniba nakon peroralne primjene iznosi 8,8 l/h, srednja vrijednost prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže 78 l, a srednja vrijednost poluvremena eliminacije ~6,2 sata.

Apsorpcija

Kod zdravih je odraslih ispitanika srednja vrijednost apsolutne bioraspodjelivosti selumetiniba nakon peroralne primjene iznosila 62%.

Nakon peroralne primjene selumetinib se brzo apsorbira i doseže vršne plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže (T_{max}) 1 - 1,5 sati nakon primjene doze.

Učinak hrane

U zasebnim kliničkim ispitivanjima provedenima kod zdravih odraslih ispitanika i odraslih bolesnika s uznapredovalim solidnim zloćudnim tumorima koji su primali dozu od 75 mg primjena selumetiniba uz obrok s visokim udjelom masti dovela je do srednje vrijednosti smanjenja C_{max} za 50% odnosno 62% u usporedbi s primjenom natašte. Srednja vrijednost AUC-a selumetiniba smanjila se za 16% odnosno 19%, dok se vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije (T_{max}) produljilo za približno 1,5 - 3 sata (vidjeti dio 4.2).

Kod zdravih odraslih ispitanika koji su primali dozu od 50 mg primjena selumetiniba uz obrok s niskim udjelom masti smanjila je C_{max} za 60% u odnosu na primjenu natašte. AUC selumetiniba smanjio se za 38%, dok se vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije (T_{max}) produljilo za približno 0,9 sati (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Kod pedijatrijskih se bolesnika srednja vrijednost prividnog volumena distribucije selumetiniba u stanju dinamičke ravnoteže pri primjeni doza od 20 do 30 mg/m² kretala u rasponu od 78 do 171 l, što ukazuje na umjerenu distribuciju u tkiva.

Vezivanje za proteine u plazmi ljudi *in vitro* iznosi 98,4%. Selumetinib se prvenstveno vezuje za albumin u serumu (96,1%), a u manjoj mjeri za alfa-1-kiselni glikoprotein (< 35%).

Biotransformacija

Selumetinib *in vitro* podliježe metaboličkim reakcijama faze 1, uključujući oksidaciju bočnog lanca, N-demetilaciju i gubitak bočnog lanca, pri čemu nastaju amidni i kiselinski metaboliti. Za oksidacijski metabolizam selumetiniba prvenstveno je odgovoran izooblik CYP3A4, dok CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 i CYP3A5 u njemu sudjeluju u manjoj mjeri. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da selumetinib također podliježe izravnim metaboličkim reakcijama faze 2 kojima nastaju glukuronidni konjugati, a koje prvenstveno uključuju enzime UGT1A1 i UGT1A3. Glukuronidacija je značajan put eliminacije metabolita selumetiniba faze 1 u kojem sudjeluje nekoliko izooblika enzima UGT.

Nakon peroralne primjene ¹⁴C-selumetiniba zdravim ispitanicima muškog spola, glavninu cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi ljudi činili su selumetinib u nepromijenjenom obliku (~40% radioaktivnosti) i drugi metaboliti, uključujući glukuronid imidazoindazolnog metabolita (M2; 22%), glukuronid selumetiniba (M4; 7%), N-dezmetil selumetinib (M8; 3%) i N-dezmetil karboksilnu kiselinu (M11; 4%). N-dezmetil selumetinib čini manje od 10% koncentracije selumetiniba u plazmi ljudi, no približno je 3 - 5 puta potentniji od ishodišnog spoja te čini približno 21% - 35% ukupne farmakološke aktivnosti.

Interakcije

In vitro selumetinib nije inhibitor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 i CYP2E1. *In vitro* selumetinib nije induktor CYP1A2 i CYP2B6. Selumetinib je induktor CYP3A4 *in vitro*, no ne očekuje se da će to biti klinički značajno.

Selumetinib inhibira UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 i UGT1A9 *in vitro*. Međutim, ne očekuje se da će ti učinci biti klinički značajni.

Interakcije s prijenosnim proteinima

Prema podacima iz ispitivanja *in vitro*, selumetinib je supstrat prijenosnika BCRP i P-gp, no nije vjerojatno da će ući u klinički značajne interakcije s drugim lijekovima. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da selumetinib primijenjen u preporučenoj dozi za pedijatrijske bolesnike ne inhibira protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na liječenje (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glikoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 i MATE2K. Ne može se isključiti klinički značajan učinak na farmakokinetiku istodobno primijenjenih supstrata OAT3.

Eliminacija

Nakon primjene jedne peroralne doze od 75 mg radioaktivno označenog selumetiniba zdravim odraslim ispitanicima 59% doze pronađeno je u fecesu (19% u nepromijenjenom obliku), dok je 33% primijenjene doze (< 1% u obliku ishodišnog spoja) pronađeno u mokraći u uzorku prikupljenom nakon 9 dana.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost selumetinibu nakon peroralne primjene doze od 50 mg ispitala se kod odraslih ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom (n = 11) i ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti (n = 12). Kod bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti utvrđen je 16% manji C_{max} i 28% manji AUC, dok je udio nevezanog selumetiniba bio 35% veći kod ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti. Stoga su u toj skupini bolesnika omjeri C_{max} i AUC-a nevezanog lijeka iznosili 0,97 odnosno 1,13 u usporedbi sa skupinom s normalnom bubrežnom funkcijom. Kod bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti utvrđeno je malo povećanje omjera AUC-a N-dezmetilnog metabolita i ishodišnog

spoja za približno 20% u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Izloženost lijeku kod ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti bila je slična onoj kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, dok se kod onih s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije nije ispitivala. Ne očekuje se da će oštećenje bubrežne funkcije u značajnoj mjeri utjecati na izloženost selumetinibu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Odrasli ispitanici s normalnom jetrenom funkcijom (n = 8) i oni s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A, n = 8) primili su dozu od 50 mg selumetiniba, ispitanici s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B, n = 8) dozu od 50 ili 25 mg, a ispitanici s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C, n = 8) dozu od 20 mg. Kod ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije normalizirani AUC ukupne doze selumetiniba iznosio je 86%, a AUC nevezanog selumetiniba 69% u odnosu na vrijednosti AUC-a kod ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. Izloženost selumetinibu (AUC) bila je veća kod bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stadij B) i teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije; ukupan AUC i AUC nevezanog lijeka iznosili su 159% odnosno 141% (Child-Pugh stadij B) te 157% odnosno 317% (Child-Pugh stadij C) u odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.2). Opažen je trend smanjenog vezivanja za proteine kod ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, iako se ono održalo iznad 99% (vidjeti dio 4.3).

Etničko porijeklo

Nakon primjene jedne doze izloženost selumetinibu naizgled je veća u zdravih odraslih ispitanika japanskog podrijetla, drugih Azijaca i Indijaca nego u odraslih ispitanika iz zapadnih zemalja. Međutim, postoji značajna podudarnost s ispitanicima iz zapadnih zemalja nakon korekcije za tjelesnu težinu ili tjelesnu površinu (vidjeti dio 4.2).

Odrasli bolesnici (> 18 godina)

Farmakokinetički parametri kod zdravih odraslih ispitanika i odraslih bolesnika s uznapredovalim solidnim zloćudnim tumorima slični su onima opaženima kod pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do ≤ 18 godina).

Kod odraslih su se bolesnika C_{max} i AUC povećavali proporcionalno dozi u rasponu doza od 25 mg do 100 mg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Genotoksičnost

U mikronukleus testu na miševima selumetinib je aneugenim mehanizmom ostvario genotoksične učinke. Srednja vrijednost izloženosti slobodnom selumetinibu (C_{max}) pri razini izloženosti pri kojoj nisu opaženi učinci (engl. *no observed effect level*, NOEL) bila je približno 27 puta veća od razine kliničke izloženosti slobodnom lijeku koja se postiže primjenom maksimalne preporučene doze kod ljudi od 25 mg/m².

Kancerogenost

Selumetinib nije bio kancerogen kod štakora ni transgeničnih miševa.

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na miševima, štakorima i majmunima glavni učinci opaženi nakon izlaganja selumetinibu bili su učinci na kožu, probavni sustav i kosti. Kod štakora su opažene kraste praćene mikroskopskim erozijama i ulceracijama pri razini izloženosti slobodnom lijeku sličnoj kliničkoj razini izloženosti (AUC slobodnog lijeka) koja se postiže maksimalnom preporučenom dozom kod ljudi. Kod miševa su zabilježeni upalni i ulcerozni nalazi u probavnom sustavu praćeni sekundarnim promjenama u jetri i limforetikularnom sustavu pri razinama izloženosti slobodnom lijeku približno 28 puta većima od kliničke razine izloženosti slobodnom lijeku koja se postiže maksimalnom preporučenom dozom kod ljudi. Kod mužjaka štakora koji su primali selumetinib tijekom razdoblja do 3 mjeseca opažena je displazija epifizne ploče (fize) pri razinama izloženosti slobodnom lijeku 11 puta većima od kliničke razine izloženosti slobodnom lijeku pri

maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi. Nalazi u probavnom sustavu pokazali su se reverzibilnima nakon razdoblja oporavka. Reverzibilnost toksičnih učinaka na kožu i displazije fize nije se ocjenjivala. U 26-tjednom ispitivanju na mužjacima miševa kojima se primjenjivala doza od 40 mg/kg na dan (izloženost 28 puta veća od AUC-a slobodnog lijeka koji se postiže maksimalnom preporučenom dozom kod ljudi) opažen je povećan protok krvi kroz žile kavernoznog tijela u bulbokavernoznom mišiću, koji je uzrokovao značajnu opstrukciju mokraćnih putova te upalu i krvarenje lumena mokraćne cijevi, a koji su doveli do prijevremene smrti mužjaka miševa.

Reproduktivna toksičnost

Provedena su ispitivanja razvojne i reproduktivne toksičnosti na miševima. Kod mužjaka miševa nisu opaženi učinci na plodnost pri dozama do 40 mg/kg na dan (kojima se postiže izloženost 22 puta veća od AUC-a slobodnog lijeka pri maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi). Kod ženki nije opažen utjecaj na uspješnost parenja i plodnost pri dozama do 75 mg/kg na dan, no došlo je do reverzibilnog smanjenja broja živih plodova pri toj razini doze; razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) u smislu reproduktivne sposobnosti iznosila je 5 mg/kg na dan (izloženost približno 3,5 puta veća od AUC-a slobodnog lijeka pri maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi). U ispitivanjima embriofetalnog razvoja pri dozi od > 5 mg/kg na dan te u ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja pri dozi od ≥ 1 mg/kg na dan (kojom se postiže koncentracija koja odgovara 40% vrijednosti C_{max} slobodnog lijeka pri maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi) prijavljeno je s liječenjem povezano povećanje incidencije vanjskih malformacija (otvoreno oko, rascjep nepca), bez toksičnih učinaka na majku. Drugi učinci povezani s liječenjem koji su opaženi u tim ispitivanjima pri razinama doze koje nisu bile toksične za majku uključivali su smrt zametka i smanjenu tjelesnu težinu ploda pri dozi od ≥ 25 mg/kg na dan (kojom se postiže izloženost 22 puta veća od AUC-a slobodnog lijeka pri maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi), smanjen postnatalni rast mladunčadi i manji broj mladunaca koji su pri prestanku sisanja ispunjavali kriterije za suženje zjenica pri dozi od 15 mg/kg na dan (kojom se postiže koncentracija 3,6 puta veća od C_{max} slobodnog lijeka pri maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi). Selumetinib i njegov aktivni metabolit izlučivali su se u mlijeko ženki miševa u laktaciji u koncentracijama približno jednakima onima u plazmi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Vitamin E polietilenglikol sukcinat (D-alfa-tokoferil polietilenglikol sukcinat).

Ovojnica kapsule

Koselugo 10 mg tvrde kapsule

hipromeloza (E464)

karagenan (E407)

kalijev klorid (E508)

titanijev dioksid (E171)

karnauba vosak (E903)

Koselugo 25 mg tvrde kapsule

hipromeloza (E464)

karagenan (E407)

kalijev klorid (E508)

titanijev dioksid (E171)

boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132)

željezov oksid, žuti (E172)

karnauba vosak (E903)

kukuruzni škrob

Tinta za označavanje

Koselugo 10 mg tvrde kapsule

šelak glazura, standardna (E904)

željezov oksid, crni (E172)

propilenglikol (E1520)

amonijev hidroksid (E527)

Koselugo 25 mg tvrde kapsule

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)

boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132)

karnauba vosak (E903)

šelak, standardni (E904)

glicerilmonooleat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od vlage i svjetlosti.

Bocu držati čvrsto zatvorenom.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Koselugo 10 mg tvrde kapsule

Plastična boca načinjena od polietilena velike gustoće (HDPE) s bijelim polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu.

Koselugo 25 mg tvrde kapsule

Plastična boca načinjena od polietilena velike gustoće (HDPE) s plavim polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu.

Jedna boca sadrži 60 tvrdih kapsula i silika gel kao sredstvo za sušenje. Jedna kutija sadrži jednu bocu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bolesnicima treba reći da ne uklanjaju sredstvo za sušenje iz boce.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1552/001 10 mg tvrde kapsule

EU/1/21/1552/001 25 mg tvrde kapsule

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. lipnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a stavku 4. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
<p>Da bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost selumetiniba u liječenju simptomatskih, inoperabilnih pleksiformnih neurofibroma (PN) kod pedijatrijskih bolesnika s neurofibromatozom tipa 1 (NF1) u dobi od 3 ili više godina, nositelj odobrenja treba dostaviti rezultate duljeg praćenja bolesnika uključenih u skupinu 1 iz faze II ispitivanja SPRINT, sa završnim datumom prikupljanja podataka 31. ožujka 2021.</p> <p>Izvješće o kliničkom ispitivanju treba dostaviti do:</p>	10.5.2022.
<p>Da bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost selumetiniba u liječenju simptomatskih, inoperabilnih pleksiformnih neurofibroma (PN) kod pedijatrijskih bolesnika s neurofibromatozom tipa 1 (NF1) u dobi od 3 ili više godina, nositelj odobrenja treba dostaviti rezultate duljeg praćenja bolesnika iz faze I ispitivanja SPRINT, sa završnim datumom prikupljanja podataka 27. veljače 2021.</p> <p>Izvješće o kliničkom ispitivanju treba dostaviti do:</p>	10.5.2022.
<p>Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Da bi se potvrdila dugoročna sigurnost selumetiniba u liječenju simptomatskog, inoperabilnog PN-a kod pedijatrijskih bolesnika s NF1 u dobi od 3 ili više godina, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate neintervencijskog PASS-a kod bolesnika s NF1 kojima je propisana najmanje jedna doza selumetiniba i koji su na početku liječenja selumetinibom imali od 3 do ≤ 18 godina. Prospektivno će se pratiti ugniježđena kohorta bolesnika u dobi od ≥ 8 godina (prije postizanja stadija V prema Tanneru [ljestvica za ocjenu spolne zrelosti]).</p> <p>Izvješće o kliničkom ispitivanju treba dostaviti do:</p>	31.3.2028.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Koselugo 10 mg tvrde kapsule
selumetinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg selumetiniba (u obliku hidrogensulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od vlage i svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1552/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

koselugo 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Koselugo 10 mg tvrde kapsule
selumetinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg selumetiniba (u obliku hidrogensulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od vlage i svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1552/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Koselugo 25 mg tvrde kapsule
selumetinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 25 mg selumetiniba (u obliku hidrogensulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne uklanjati sredstvo sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od vlage i svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1552/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

koselugo 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Koselugo 25 mg tvrde kapsule
selumetinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 25 mg selumetiniba (u obliku hidrogensulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od vlage i svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1552/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Koselugo 10 mg tvrde kapsule

Koselugo 25 mg tvrde kapsule

selumetinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Koselugo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Koselugo
3. Kako uzimati Koselugo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Koselugo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Koselugo i za što se koristi

Što je Koselugo i kako djeluje

Koselugo sadrži djelatnu tvar selumetinib.

Selumetinib je vrsta lijeka koji se zove inhibitor MEK kinaze. Djeluje tako što blokira djelovanje određenih proteina koji sudjeluju u rastu tumorskih stanica.

Očekuje se da će Koselugo smanjiti veličinu tumora koji rastu uzduž živaca, a zovu se pleksiformni neurofibromi.

Te tumore uzrokuje genska bolest koja se zove neurofibromatoza tipa 1 (NF1).

Za što se Koselugo koristi

Koselugo se koristi za liječenje djece u dobi od 3 ili više godina koji imaju pleksiformne neurofibrome koji se ne mogu u cijelosti kirurški odstraniti.

Ako imate pitanja o tome kako Koselugo djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Koselugo

Nemojte uzeti Koselugo:

- ako ste alergični na selumetinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate tešku jetrenu bolest

Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego što uzmete Koselugo.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije i tijekom liječenja lijekom Koselugo:

- ako imate očnih tegoba
- ako imate srčanih tegoba
- ako imate jetrenih tegoba
- ako uzimate nadomjeske koji sadrže vitamin E
- ako kapsulu ne možete progutati cijelu

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego uzmete ovaj lijek.

Očne tegobe

Koselugo može uzrokovati očne tegobe (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave). **Odmah se obratite liječniku** ako primijetite zamagljen vid ili bilo koju drugu promjenu vida koja nastupi tijekom liječenja. Ako se tijekom liječenja ovim lijekom pojave nove ili pogoršaju postojeće vidne tegobe, liječnik bi Vam trebao pregledati oči.

Srčane tegobe

Koselugo može smanjiti količinu krvi koju srce pumpa (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave). Vaš će liječnik prije i tijekom liječenja lijekom Koselugo provjeravati koliko Vam dobro srce radi.

Jetrene tegobe

Koselugo može povećati količinu nekih jetrenih enzima u krvi (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave). Liječnik će prije i tijekom liječenja provoditi krvne pretrage kako bi provjerio koliko Vam dobro radi jetra.

Nadomjesci vitamina E

Kapsule lijeka Koselugo sadrže vitamin E, koji može povećati rizik od krvarenja. Stoga trebate reći liječniku ako uzimate i neke druge lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja kao što su:

- acetilsalicilatna kiselina (poznata i kao aspirin) za liječenje boli i upale
- antikoagulansi (lijekovi za razrjeđivanje krvi) poput varfarina ili neki drugi lijekovi koji se koriste za sprječavanje krvnih ugrušaka
- nadomjesci koji mogu povećati rizik od krvarenja, kao što je vitamin E

Poteškoće s gutanjem kapsula

Obratite se liječniku ako mislite da biste mogli imati poteškoća s gutanjem cijelih kapsula (pogledajte dio 3. Kako uzimati Koselugo).

Problemi s kožom, noktima i kosom

Koselugo može uzrokovati kožni osip, infekciju noktiju i stanjivanje kose ili promjene boje kose (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave). Obavijestite liječnika ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma tijekom liječenja.

Djeca mlađa od 3 godine

Koselugo se ne smije davati djeci mlađoj od 3 godine jer nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Koselugo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključujuće biljne lijekove, dodatke prehrani i druge lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Koselugo može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova. Isto tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Koselugo. Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- klaritromicin ili eritromicin (koriste se za liječenje bakterijskih infekcija)
- karbamazepin ili fenitoin (koristi se za liječenje napadaja i epilepsije)
- digoksin (koristi se za liječenje zatajivanja srca)
- fleksofenadin (koristi se za liječenje simptoma alergije)
- flukonazol ili itrakonazol (koriste se za liječenje gljivičnih infekcija)
- ketokonazol (koristi se za liječenje Cushingova sindroma)
- furosemid (koristi se za liječenje zadržavanja tekućine povećanjem količine mokraće)
- metotreksat (koristi se za liječenje nekih vrsta raka, psorijaze ili reumatoidnog artritisa)
- omeprazol (koristi se za liječenje refluksa kiseline ili čira na želucu)
- rifampicin (koristi se za liječenje tuberkuloze (TBC) i nekih drugih bakterijskih infekcija)
- gospina trava (*Hypericum perforatum*), biljni lijek (koristi se za liječenje blage depresije i drugih stanja)
- tiklopidin (koristi se za sprječavanje krvnih ugrušaka)

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koji od navedenih lijekova ili neke druge lijekove, čak i one bezreceptne.

Koselugo s hranom i pićem

Dok uzimate Koselugo nemojte piti sok od grejpa jer on može utjecati na djelovanje lijeka.

Trudnoća – informacije za žene

Ne preporučuje se primjena lijeka Koselugo u trudnoći. Koselugo može naškoditi nerođenom djetetu.

Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vam možda reći da napravite test na trudnoću prije početka liječenja.

Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek. Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju. Pogledajte odlomak „Kontracepcija - informacije za žene i muškarce“ u nastavku.

Ako zatrudnite tijekom liječenja, odmah o tome obavijestite liječnika.

Trudnoća – informacije za muškarce

Ako Vaša partnerica zatrudni tijekom Vašeg liječenja ovim lijekom, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Kontracepcija – informacije za žene i muškarce

Ako ste spolno aktivni, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate ovaj lijek i još najmanje tjedan dana nakon primjene posljednje doze. Nije poznato može li Koselugo utjecati na djelovanje hormonskih kontraceptiva. Ako uzimate hormonske kontraceptive, o tome obavijestite liječnika, koji će Vam možda preporučiti da uz njih koristite i nehormonsku metodu sprječavanja začeća.

Dojenje

Ne smijete dojiti dok uzimate Koselugo. Nije poznato izlučuje li se Koselugo u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Koselugo može uzrokovati nuspojave koje utječu na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima. Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima ako ste umorni ili ako imate vidne tegobe (poput zamagljenog vida).

3. Kako uzimati Koselugo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Liječnik će izračunati točnu dozu za Vas na temelju Vaše visine i težine. Liječnik će Vam reći koliko kapsula lijeka Koselugo trebate uzeti.

Liječnik će Vam možda propisati manju dozu ako imate imate jetrenih tegoba (oštećenje jetrene funkcije).

Ako se tijekom liječenja lijekom Koselugo jave određene nuspojave (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave), liječnik će Vam možda smanjiti dozu ili pak privremeno prekinuti ili trajno obustaviti liječenje.

Kako uzimati lijek

- Koselugo se uzima dvaput na dan, u razmaku od približno 12 sati.
- Kapsule treba uzeti na prazan želudac. To znači da:
 - nakon jela morate pričekati najmanje 2 sata prije uzimanja lijeka Koselugo i
 - nakon uzimanja lijeka Koselugo morate pričekati najmanje 1 sat prije jela
- Kapsule progutajte cijele s vodom.
- Kapsule nemojte žvakati, otapati ni otvarati.
- Ako Vam je teško ili mislite da bi Vam moglo biti teško progutati cijelu kapsulu, prije početka liječenja razgovarajte s liječnikom.

Ako povratite

Ako povratite u bilo kojem trenutku nakon uzimanja lijeka Koselugo, nemojte uzeti dodatnu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako uzmete više lijeka Koselugo nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Koselugo nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Koselugo

Što trebate učiniti ako zaboravite uzeti dozu lijeka Koselugo ovisi o tome koliko je vremena preostalo do sljedeće doze.

- Ako je do sljedeće doze preostalo više od 6 sati, uzmite propuštenu dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 6 sati, preskočite propuštenu dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze odjednom) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Koselugo

Nemojte prestati uzimati Koselugo, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave

Očne (vidne) tegobe

Koselugo može uzrokovati očne tegobe. Odmah obavijestite liječnika ako primijetite zamagljen vid (česta nuspojava koja se može javiti u do 1 na 10 osoba) ili bilo koju drugu promjenu vida koja nastupi tijekom liječenja. Liječnik će Vam možda reći da prestanete uzimati ovaj lijek ili će Vas uputiti liječniku specijalistu ako se jave simptomi koji uključuju:

- zamagljen vid
- gubitak vida
- tamne mrlje u vidnom polju (plutajuće čestice)
- druge promjene vida (kao što je oslabljen vid)

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od navedenih ozbiljnih nuspojava.

Ostale nuspojave

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- povraćanje, mučnina
- proljev
- upala u ustima (stomatitis)
- kožne tegobe i problemi s noktima - znakovi mogu uključivati suhu kožu, osip, crvenilo oko noktiju
- stanjivanje kose (alopecija), promjena boje kose
- umor, slabost ili nedostatak energije
- vrućica
- oticanje šaka ili stopala (periferni edem)
- blago smanjenje količine krvi koju srce pumpa (smanjena ejakcijska frakcija) – znakovi mogu uključivati nedostatak zraka ili oticanje nogu, gležnjeva ili stopala
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- snižene vrijednosti neophodnog jetrenog proteina koji se zove albumin (vidljive u nalazima krvnih pretraga)
- snižene vrijednosti proteina u crvenim krvnim stanicama koji prenosi kisik, a zove se hemoglobin (vidljive u nalazima krvnih pretraga)
- povišene vrijednosti enzima (vidljive u nalazima krvnih pretraga) koje ukazuju na opterećenje jetre, oštećenje bubrega ili razgradnju mišićnog tkiva

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- suha usta
- oticanje lica (edem lica)
- nedostatak zraka (dispneja)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Koselugo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od vlage i svjetlosti.
Bocu držati čvrsto zatvorenom.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Koselugo sadrži

Djelatna tvar je selumetinib. Jedna tvrda kapsula lijeka Koselugo od 10 mg sadrži 10 mg selumetiniba (u obliku hidrogensulfata). Jedna tvrda kapsula lijeka Koselugo od 25 mg sadrži 25 mg selumetiniba (u obliku hidrogensulfata).

Drugi sastojci tvrde kapsule lijeka Koselugo od 10 mg su:

- sadržaj kapsule: vitamin E polietilenglikol sukcinat (D-alfa-tokoferil polietilenglikol sukcinat)
- ovojnica kapsule: hipromeloza (E464), karagenan (E407), kalijev klorid (E508), titanijev dioksid (E171), karnauba vosak (E903)
- tinta za označavanje: standardni šelak (E904), crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520), amonijev hidroksid (E527)

Drugi sastojci tvrde kapsule lijeka Koselugo od 25 mg su:

- sadržaj kapsule: vitamin E polietilenglikol sukcinat (D-alfa-tokoferil polietilenglikol sukcinat)
- ovojnica kapsule: hipromeloza (E464), karagenan (E407), kalijev klorid (E508), titanijev dioksid (E171), boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132), žuti željezov oksid (E172), karnauba vosak (E903), kukuruzni škrob
- tinta za označavanje: crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132), karnauba vosak (E903), standardni šelak (E904), glicerilmonooleat

Kako Koselugo izgleda i sadržaj pakiranja

Koselugo 10 mg tvrda kapsula je bijela do bjelkasta, neprozirna tvrda kapsula s crtom na sredini i oznakom „SEL 10“ otisnutom crnom tintom.

Koselugo 25 mg tvrda kapsula je plava, neprozirna tvrda kapsula s crtom na sredini i oznakom „SEL 25“ otisnutom crnom tintom.

Koselugo dolazi u bijelim plastičnim bocama s bijelim (10 mg) ili plavim (25 mg) zatvaračem sigurnim za djecu koje sadrže 60 tvrdih kapsula i silika gel kao sredstvo za sušenje. Sredstvo za sušenje ne smije se vaditi iz boce ni progutati.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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
AstraZeneca UK Limited
Tel: +44 1582 836 836

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>