

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Koselugo 10 mg kemény kapszula
Koselugo 25 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Koselugo 10 mg kemény kapszula

10 mg szelumetinibet tartalmaz kemény kapszulánként (hidrogén-szulfát formájában).

Koselugo 25 mg kemény kapszula

25 mg szelumetinibet tartalmaz kemény kapszulánként (hidrogén-szulfát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Koselugo 10 mg kemény kapszula

Fehér vagy csaknem fehér, nem átlátszó, 4-es méretű (körülbelül 14 mm × 5 mm) kemény kapszula, középső részén csíkkal és fekete tintával írt „SEL 10” jelzéssel.

Koselugo 25 mg kemény kapszula

Kék, nem átlátszó, 4-es méretű (körülbelül 14 mm × 5 mm) kemény kapszula, középső részén csíkkal és fekete tintával írt „SEL 25” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Koselugo a 3. életévüket betöltött gyermek- és serdülőkorú, I-es típusú neurofibromatózisban (NF1) szenvedő betegek tünetekkel járó, inoperábilis plexiform neurofibromáinak (PN) kezelésére javallt monoterápiaként.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Koselugo-val történő kezelést az NF1-gyel összefüggő daganatok diagnosztikájában és kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

A Koselugo javasolt adagja 25 mg/testfelszín-m², naponta kétszer (körülbelül 12 óránként) szájon át bevéve.

Az adagot a testfelszín (mg/m²) alapján egyedileg kell meghatározni, és a számított adagot a hozzá legközelebb eső 5 vagy 10 mg-mal osztható dózissra kell kerekíteni (a maximális egyszeri dózis legfeljebb 50 mg lehet). A Koselugo kapszulák különböző hatásereőségei kombinálhatók a kívánt dózis elérése érdekében (1. táblázat).

1. táblázat A testfelszín alapján javasolt adag

Testfelszín ^a	Javasolt adag
0,55 – 0,69 m ²	20 mg reggel és 10 mg este
0,70 – 0,89 m ²	20 mg naponta kétszer
0,90 – 1,09 m ²	25 mg naponta kétszer
1,10 – 1,29 m ²	30 mg naponta kétszer
1,30 – 1,49 m ²	35 mg naponta kétszer
1,50 – 1,69 m ²	40 mg naponta kétszer
1,70 – 1,89 m ²	45 mg naponta kétszer
≥ 1,90 m ²	50 mg naponta kétszer

^a 0,55 m² alatti testfelszínnel rendelkező betegekre vonatkozóan a javasolt adagot nem határozták meg.

A Koselugo-val történő kezelést addig folytatni kell, amíg abból klinikai előny származik, illetve amíg a PN nem progrediál vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás ki nem alakul. A 18 éves kor feletti betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, ezért a kezelés felnőttkorban történő folytatásáról az egyéni előnyök és kockázatok értékelését követően a kezelőorvosnak kell döntenie. A Koselugo-kezelést azonban felnőtteknél nem szabad elkezdni.

Kihagyott adag

Ha a Koselugo egy adagja kimarad, azt csak akkor szabad bevenni, ha a következő szokásos adagig több mint 6 óra van hátra.

Hányás

Ha a Koselugo bevitelét követően hányás jelentkezik, újabb adagot nem szabad bevenni. A beteg folytassa a következő adaggal a szokásos időben.

Dózismódosítások

Az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság függvényében a szelumetinib adagolásának felfüggesztése és/vagy a dózis csökkentése vagy a kezelés végleges leállítása is szükségessé válhat (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az ajánlott dóziscsökkentéseket a 2. táblázat tartalmazza. Előfordulhat, hogy a napi adagot két részletben, két különböző hatáserősségű tablettá formájában, de van, hogy napi egyszeri adagban kell bevenni.

2. táblázat Ajánlott dóziscsökkentések mellékhatások esetén

Testfelszín	Kezdeti Koselugo adag ^a (mg/naponta kétszer)	Első dóziscsökkentés (mg/adag)		Második dóziscsökkentés (mg/adag) ^b	
		Reggel	Este	Reggel	Este
0,55 – 0,69 m ²	20 mg reggel és 10 mg este	10	10	10 mg naponta egyszer	
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 Az 1. táblázatban szereplő testfelszín alapján.

^b A kezelést véglegesen hagyja abba azoknál a betegeknél, akik két dóziscsökkentés után sem tolerálják a Koselugo-t.

Az ezzel a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások kezelésére ajánlott dózismódosításokat a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat Ajánlott dózismódosítások mellékhatások esetén

CTCAE fokozat*	Ajánlott dózismódosítás
1. vagy 2. fokozat (tolerálható – szupportív kezelés elégséges)	Folytassa a kezelést és monitorozza a beteget a klinikai állapotától függően.
2. fokozat (nem tolerálható – szupportív kezelés nem elégséges) vagy 3. fokozat	Függeszse fel a kezelést, amíg a toxicitás 0 vagy 1. fokozatúra nem csökken, majd a kezelés folytatásakor a dózist egy szinttel csökkentse (lásd 2. táblázat).
4. fokozat	Függeszse fel a kezelést, amíg a toxicitás 0 vagy 1. fokozatúra nem csökken, majd a kezelés folytatásakor a dózist egy szinttel csökkentse (lásd 2. táblázat). Fontolja meg a kezelés leállítását.

* Nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumok (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

Dózismódosítási javaslat csökkent balkamrai ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction, LVEF) esetén

A kiindulási értékhez képest ≥ 10 százalékpontos, tünetmentes LVEF-csökkenés és az adott intézményben alkalmazott normálérték alsó határánál (LLN) kisebb érték esetén a szelumetinib-kezelést az állapot rendeződéséig fel kell függeszteni. Az állapot rendeződését követően, a kezelés folytatásakor a szelumetinib dózisének egy szinttel csökkenteni kell (lásd 2. táblázat).

Tünetekkel járó LVEF csökkenés vagy 3. vagy 4. fokozatú LVEF csökkenés esetén a szelumetinib-kezelést le kell állítani és azonnali kardiológiai kivizsgálást kell végezni (lásd 4.4 pont).

Dózismódosítási javaslat okuláris toxicitás esetén

Azoknál a betegeknél, akiknél retinális pigmentepithelium-leválást (*retinal pigment epithelial detachment*, RPED) vagy centralis serous retinopathiát (*central serous retinopathy*, CSR) diagnosztizálnak és ezek mellett látásélességük is csökken, a szelumetinib-kezelést az állapot rendeződéséig fel kell függeszteni; a kezelés folytatásakor a szelumetinib dózisének egy szinttel csökkenteni kell (lásd 2. táblázat). Azoknál a betegeknél, akiknél RPED-et vagy CSR-t diagnosztizálnak, de látásélességük nem csökken, 3 hetente szemészeti vizsgálatot kell végezni, amíg az állapotuk nem rendeződik. Retinális vénaelzáródással (*retinal vein occlusion*, RVO) diagnosztizált betegeknél a szelumetinib-kezelést véglegesen le kell állítani (lásd 4.4 pont).

Dózismódosítások CYP3A4- vagy CYP2C19-gátlók együttes alkalmazása esetén

Erős vagy közepesen erős CYP3A4- vagy CYP2C19-gátlókkal történő együttes alkalmazás nem javasolt és megfontolandó az alternatív szerek alkalmazása. Amennyiben egy erős vagy közepesen erős CYP3A4- vagy CYP2C19-gátló együttes alkalmazása mindenképpen szükséges, a Koselugo következő dóziscsökkentése ajánlott: ha a beteg jelenleg naponta kétszer 25 mg/m² dózist szed, ezt naponta kétszeri 20 mg/m² dózissal kell csökkenteni. Ha a beteg jelenleg naponta kétszer 20 mg/m² dózist szed, ezt naponta kétszeri 15 mg/m² dózissal kell csökkenteni (lásd 4. táblázat és 4.5 pont).

3. táblázat A naponta kétszeri 20 mg/m² vagy 15 mg/m² dózisszint eléréséhez javasolt adag

Testfelszín	20 mg/m ² naponta kétszer (mg/adag)		15 mg/m ² naponta kétszer (mg/adag)	
	Reggel	Este	Reggel	Este
0,55 – 0,69 m ²	10	10	10 mg naponta egyszer	
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

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A klinikai vizsgálatok alapján enyhe, közepesen súlyos, súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben (*end stage renal disease*, ESRD) szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A klinikai vizsgálatok alapján enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a kezdő adagot napi kétszeri 20 mg/testfelszín m²-re kell csökkenteni (lásd 4. táblázat). A Koselugo alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Etnikum

A felnőtt ázsiai alanyoknál fokozott szisztémás expozíciót figyeltek meg, bár a testtömegre történő korrekciót követően nagymértékű átfedés mutatkozik az ázsiai és a nyugati országokból származó alanyok között. A gyermek- és serdülőkorú ázsiai betegek kezdő adagjának módosítása nem szükséges, azonban a nemkívánatos események szempontjából ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Koselugo biztonságosságát és hatásosságát 3 éves kor alatti gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Koselugo szájon át alkalmazandó. Éhgyomorra kell bevenni, a bevétel előtt 2 órával vagy azt követően 1 órával ételt, vagy víz kivételével italt fogyasztani nem szabad (lásd 4.5 és 5.2 pont).

A kapszulát egészben, vízzel kell lenyelni. A kapszulát nem szabad összerágni, feloldani vagy felnyitni, mert ez ronthatja a hatóanyag kioldódását és befolyásolhatja a szelumetinib felszívódását.

A Koselugo nem adható olyan betegeknél, akik nem tudják vagy nem akarják egészben lenyelni a kapszulát. A kezelés megkezdése előtt fel kell mérni, hogy a beteg képes-e lenyelni egy kapszulát. A gyógyszerek lenyelésére általánosan alkalmazott technikák valamelyike valószínűleg a szelumetinib kapszula lenyelésénél is eredményes lesz. Azokat a betegeket, akiknek nehézséget okoz a kapszula lenyelése, ajánlott lehet megfelelő egészségügyi szakemberhez, például egy beszéd- és nyelvterapeuta felé irányítani az adott betegnél alkalmazható technikák kiválasztása érdekében.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodás (lásd 4.2 és 5.2 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Csökkent balkamrai ejekciós frakció (LVEF)

A pivotális klinikai vizsgálat során a gyermek- és serdülőkorú betegek 22%-ánál jelentettek tünetmentes ejekciós frakció csökkenést. Ezen mellékhatások megjelenéséig eltelt medián idő 226 nap volt. A szelumetinib-kezeléssel összefüggésben néhány esetben súlyos LVEF-csökkenésről számoltak be gyermek- és serdülőkorú betegeknél, akik egy kiterjesztett hozzáférési programban (*expanded access program*) vettek részt (lásd 4.8 pont).

Azokat a gyermek- és serdülőkorú betegeket nem vizsgálták, akiknek a kórelőzményében csökkent bal kamra funkció szerepelt, vagy az adott intézményben alkalmazott LLN-nél kisebb LVEF-értékkel rendelkeztek. A kiindulási értékek megállapítása érdekében az LVEF-et a kezelés megkezdése előtt echokardiográfiával értékelni kell. A szelumetinib-kezelés megkezdése előtt a betegek ejekciós frakció értékének az adott intézményben alkalmazott LLN felett kell lennie.

A kezelés időtartama alatt az LVEF-et megközelítőleg 3 hónapos időközönként, klinikailag indokolt esetben pedig ennél gyakrabban ellenőrizni kell. Az LVEF csökkenése a kezelés megszakításával, a dózis csökkentésével vagy a kezelés leállításával kezelhető (lásd 4.2 pont).

Okuláris toxicitás

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy jelentsenek bármilyen újonnan fellépő látászavart. A szelumetinib-kezelésben részesülő gyermek- és serdülőkorú betegek mellékhatásként homályos látásról számoltak be. Szórványos esetekben RPED-et, CSR-t vagy RVO-t figyeltek meg a szelumetinibet monoterápiaként, illetve egyéb daganatellenes szerekek kombinációjában szedő, többféle daganatos betegségben szenvedő felnőtt betegeknél, valamint egyetlen egy pilocytás astrocytomában szenvedő gyermeknél, aki szelumetinib-monoterápiában részesült (lásd 4.8 pont).

A klinikai gyakorlattal összhangban szemészeti kivizsgálás javasolt a kezelés megkezdése előtt, illetve bármikor annak időtartama alatt, ha a betegnél újonnan jelentkező látászavar lép fel. Azoknál a betegeknél, akiknél RPED-et vagy CSR-t diagnosztizálnak, de látásélességük nem csökkent, 3 hetente szemészeti vizsgálatot kell végezni, amíg az állapotuk nem rendeződik. Diagnosztizált RPED vagy CSR és a látásélesség érintettsége esetén a szelumetinib-kezelését fel kell függeszteni és a kezelés folytatásakor a dózist csökkenteni kell (lásd 4.2 pont). Diagnosztizált RVO esetén a szelumetinib-kezelést véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Májenzimszintek kóros laboratóriumi eltérései

A szelumetinib alkalmazása során a májenzimszintek, különösen a GOT- és GPT-szint, emelkedhetnek (lásd 4.8 pont). A májenzimszintek laboratóriumi értékeit ellenőrizni kell a szelumetinib-kezelés megkezdése előtt és a kezelés első 6 hónapjában havonta, majd ezt követően a klinikailag indokolt esetekben. A májenzimek kóros laboratóriumi eltéréseit a dózis csökkentésével, felfüggesztésével vagy a kezelés leállításával kell kezelni (lásd 4.2 pont, 2. táblázat).

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

A pivotális klinikai vizsgálatban nagyon gyakran jelentettek bőrkiütést (beleértve a maculo-papulosus és acneiform bőrkiütést), paronychiát és a hajat érintő elváltozásokat (lásd 4.8 pont). A pustulosus bőrkiütést, a hajszínváltozást és a száraz bőrt gyakrabban figyelték meg fiatalabb gyermekeknél (3-11 éves életkor), az acneiform bőrkiütést pedig a pubertáskort követően (12-16 éves életkor).

E-vitamin-pótlás

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy ne szedjenek E-vitamin-pótló készítményt. A Koselugo 10 mg kapszula segédanyagként 32 mg E-vitamint tartalmaz D-alfa-tokoferil-polietilén-glikol-1000-szukcinát (TPGS) formájában. A Koselugo 25 mg kapszula 36 mg E-vitamint tartalmaz TPGS formájában. Az

E-vitamin nagy dózisban növelheti a vérzés kockázatát azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg antikoaguláns hatású vagy thrombocyt-aggregációt gátló gyógyszereket (pl. warfarin vagy acetilszalicilsav) szednek. Véralvadásvizsgálatokat, beleértve a nemzetközi normalizált arány vagy a protrombin idő ellenőrzését, gyakrabban kell végezni, hogy az antikoaguláns vagy thrombocyt-aggregációt gátló gyógyszerek dózisént indokolt esetben módosítani lehessen (lásd 4.5 pont).

Fulladásveszély

A szelumetinib kapszula formájában elérhető, amelyet egészben kell lenyelni. Egyes betegeknél, különösen a 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél, fejlődési, anatómiai vagy pszichológiai okoknál fogva fulladásveszély állhat fenn a gyógyszerforma (kapszula) miatt. Ezért a szelumetinib nem adható olyan betegeknél, akik nem tudják vagy nem akarják egészben lenyelni a kapszulát (lásd 4.2 pont).

Fogamzóképes nők

A Koselugo alkalmazása nem javallt olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzózátlást (lásd 4.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat kizárólag egészséges felnőtteknél (≥ 18 éves kor) végeztek.

Hatóanyagok, melyek növelhetik a szelumetinib plazmakoncentrációját

Egészséges felnőtteknél, egy erős CYP3A4-gátló (200 mg itrakonazol, naponta kétszer, 4 napig) együttes alkalmazása a szelumetinib C_{max} értékének 19%-os (90%-os CI: 4–35) és AUC értékének 49%-os (90%-os CI: 40–59) növekedését eredményezte.

Egészséges felnőtteknél egy erős CYP2C19/közepesen erős CYP3A4-gátló (200 mg flukonazol, naponta egyszer, 4 napig) együttes alkalmazása a szelumetinib C_{max} értékének 26%-os (90%-os CI: 10–43) és AUC értékének 53%-os (90%-os CI: 44–63) növekedését eredményezte.

Az eritromicin (közepesen erős CYP3A4-gátló) vagy a fluoxetin (erős CYP2C19/CYP2D6-gátló) egyidejű alkalmazása a szelumetinib AUC-t várhatóan ~30-40%-kal, C_{max} értékét pedig ~20%-kal növeli.

Az erős CYP3A4-gátló (pl. klaritromicin, grépfrútlé, orális ketokonazol) vagy CYP2C19-gátló (pl. tiklopidin) gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás kerülendő.

Közepesen erős CYP3A4-gátló (pl. eritromicin és flukonazol) és CYP2C19-gátló (pl. omeprazol) gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás kerülendő. Amennyiben az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, a nemkívánatos események lehetősége miatt a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani és a szelumetinib dózisént csökkenteni kell (lásd 4.2 pont és 4. táblázat).

Hatóanyagok, melyek csökkenthetik a szelumetinib plazmakoncentrációját

Egy erős CYP3A4-induktor (napi 600 mg rifampicin, 8 napig) együttes alkalmazása a szelumetinib C_{max} értékének 26%-os (90%-os CI: 17–34) és AUC értékének 51%-os (90%-os CI: 47–54) csökkenését eredményezte.

Az erős CYP3A4-induktorok (pl. fenitoin, rifampicin, karbamazepin, közönséges orbáncfű) vagy közepesen erős CYP3A4-induktorok Koselugo-val történő együttes alkalmazása kerülendő.

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját a szelumetinib módosíthatja

A szelumetinib *in vitro* gátolja az OAT3 transzportert. Az együttesen alkalmazott OAT3-szubsztrátok (pl. metotrexát és furoszemid) farmakokinetikájára gyakorolt klinikailag releváns hatást nem lehet kizárni (lásd 5.2 pont).

A TPGS *in vitro* gátolja a P-glikoproteint és nem zárható ki, hogy klinikailag releváns gyógyszerkölesönhatásokat okozhat a P-glikoprotein szubsztrátjaival (pl. digoxin vagy fexofenadin).

A szelumetinib orális fogamzásgátlók expozíciójára gyakorolt hatását nem vizsgálták. Ezért a hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nőknek kiegészítő fogamzásgátló (barrier) módszer alkalmazását kell javasolni (lásd 4.6 pont).

A gyomorsavcsökkentő szerek szelumetinibre gyakorolt hatása

A szelumetinib kapszula feloldódása nem mutat pH-függést. A Koselugo, a CYP2C19-gátló omeprazol kivételével, korlátozás nélkül alkalmazható a gyomor pH-értékét módosító szerekkel (azaz H2-receptor antagonistákkal vagy protonpumpa-gátlókkal) együtt.

E-vitamin

A Koselugo, TPGS formájában, segédanyagként E-vitamint tartalmaz. Emiatt a betegeknek az E-vitamin-pótló készítmények szedését kerülniük kell, és az egyidejűleg antikoaguláns hatású vagy thrombocytá-aggregációt gátló gyógyszereket szedő betegeknél véralvadásvizsgálatokat gyakrabban kell végezni (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A fogamzóképes nőket figyelmeztetni kell arra, hogy a Koselugo-kezelés alatt ne essenek teherbe. Fogamzóképes nőknél a kezelés megkezdése előtt javasolt terhességi tesztet végezni.

A férfi és női (fogamzóképes) betegeket egyaránt figyelmeztetni kell, hogy a Koselugo-kezelés alatt és a kezelés befejezése után még legalább 1 hétig hatékony fogamzásgátlás alkalmazása szükséges. Nem zárható ki, hogy a szelumetinib csökkenti az orális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért a hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nőknek javasolni kell, hogy mellette alkalmazzanak egy barrier típusú módszert is (lásd 4.5 pont).

Terhesség

A szelumetinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre adat. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak, beleértve az embriofetális halálozást, a csontszerkezeti elváltozásokat és a csökkent magzati súlyt (lásd 5.3 pont). A Koselugo alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást (lásd 4.4 pont).

Amennyiben a Koselugo-kezelésben részesülő nőbeteg, vagy a férfitbeteg nő partnere teherbe esik, tájékoztatni kell az esetleges magzati kockázatot illetően.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szelumetinib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A szelumetinib és aktív metabolitja egereknél kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni, ezért a Koselugo alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A Koselugo termékenységre gyakorolt hatására vonatkozóan humán adat nem áll rendelkezésre. A szelumetinib nem befolyásolta a hím és nőtény egerek termékenységét és párzási képességét, bár a nőtény egereknél az embrionális túlélés csökkenése volt megfigyelhető (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Koselugo kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A szelumetinib-kezelés során fáradtságról, gyengeségről és látászavarokról számoltak be. Az ezen tüneteket tapasztaló betegeknek körültekintően kell eljárniuk gépjárművezetés vagy gépek kezelése esetén.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az inoperábilis PN-nel rendelkező, NF1-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél alkalmazott szelumetinib-monoterápia (20-30 mg/m², naponta kétszer) biztonságossági profilját egy 74 gyermek- és serdülőkorú beteget magába foglaló egyesített biztonságossági populáció elemzése alapján határozták meg. Ezen összesített pediátriai beteganyag (pool) a II. fázisú SPRINT vizsgálat 1. rétegében naponta kétszer 25 mg/m² szelumetinibbel kezelt 50 beteget (pivotális adatbázis) és az I.fázisú SPRINT vizsgálatba bevont, naponta kétszer 20-30 mg/m² szelumetinibbel kezelt (dózis-kereső vizsgálat) 24 beteget foglalta magába. Az I. és II. fázisú SPRINT vizsgálat 1. rétegének biztonságossági profilja között nem volt klinikailag releváns különbség. Ezt a biztonságossági profilt további 7, az AstraZeneca által szponzorált, többféle daganatos betegségben szenvedő, naponta kétszer 75–100 mg szelumetinibbel kezelt felnőtt betegeken (N = 347) végzett klinikai vizsgálat összesített biztonságossági adata is igazolta.

A pediátriai poolban az inoperábilis PN-nel rendelkező, NF1-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek csoportjában a teljes szelumetinib-terápia medián időtartama 28 hónap volt (tartomány: < 1–71 hónap) úgy, hogy a betegek 23%-a kapott > 48 hónapos szelumetinib-kezelést. A 2–11 éves (N = 45) betegeknél a következő gyógyszer mellékhatások gyakorisága volt magasabb a 12–18 éves (N = 29) betegekhez képest: hypoalbuminaemia, bőrszárazság, láz, a hajszín változásai.

A pediátriai poolban (N = 74; 50 beteg a pivotális II. fázisú SPRINT vizsgálat 1. rétegének adathalmazából és 24 beteg a szupportív I. fázisú SPRINT vizsgálat adathalmazából) a leggyakrabban jelentett mellékhatások (gyakoriság $\geq 45\%$) súlyossági fokozatra való tekintet nélkül a hányás (82%), bőrkiütés (80%), a kreatin-foszfokináz vérszintjének emelkedése (76%), hasmenés (77%), hányinger (73%), astheniás események (59%), bőrszárazság (58%), láz (57%), acneiform bőrkiütés (54%), hypoalbuminaemia (50%), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (50%) és paronychia (45%) voltak. Nemkívánatos esemény miatt a kezelés felfüggesztéséről a betegek 78%-ánál, dóziscsökkentéséről pedig 32%-uknál számoltak be. A szelumetinib dózisének módosítását (a kezelés felfüggesztése vagy dóziscsökkentés) leggyakrabban igénylő gyógyszer mellékhatások a hányás (26%), paronychia (16%), hasmenés (15%) és hányinger (11%) voltak. A kezelés nemkívánatos esemény miatti leállítását a betegek 12%-ánál jelentették. A következő súlyos mellékhatásokat jelentették: hasmenés (3%), anaemia (3%), láz (3%), emelkedett CPK-szint a vérben (3%), emelkedett kreatininszint a vérben (1%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az inoperábilis PN-nel rendelkező, NF1-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél, valamint a felnőttkorú betegeknél (lásd 5. táblázat lábjegyzete) jelentkező mellékhatásokat az 5. táblázat mutatja be. A gyakoriságokat a pediátriai pool (N = 74) alapján határozták meg; 50 beteg a pivotális II. fázisú SPRINT vizsgálat 1. rétegének adathalmazából és 24 beteg a szupportív I. fázisú SPRINT vizsgálat adathalmazából). A gyógyszer mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak rendszerezve. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások preferált kifejezései csökkenő gyakoriság, majd csökkenő súlyosság szerint kerültek felsorolásra. A mellékhatások előfordulási gyakoriságának meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg), beleértve az egyedi jelentéseket is.

5. táblázat A pediátriai poolnál (pivotális II. fázisú SPRINT vizsgálat 1. rétege [N = 50] és a szupportív I. fázisú SPRINT vizsgálat [N = 24]), valamint egyéb, felnőtt betegek bevonásával végzett, azonosított klinikai vizsgálatok (N = 347)^{††} során jelentett gyógyszer mellékhatások^{††}

MedDRA szervrendszer	MedDRA kifejezés	Összesített gyakoriság (Összes CTCAE fokozat) NF1-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegekből álló pediátriai pool [‡] (N = 74)	CTCAE szerinti 3-as és magasabb súlyossági fokozat [†] gyakorisága NF1-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegekből álló pediátriai pool [‡] (N = 74)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Homályos látás [^]	Gyakori (9%)	-
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe*	Gyakori (5%)	-
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás [^]	Nagyon gyakori (82%)	Gyakori (8%)
	Hasmenés [^]	Nagyon gyakori (77%)	Nagyon gyakori (15%)
	Hányinger [^]	Nagyon gyakori (73%)	Gyakori (1%)
	Stomatitis [^]	Nagyon gyakori (38%)	Gyakori (1%)
	Szájszárazság	Gyakori (5%)	-
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés [^] *	Nagyon gyakori (80%)	Gyakori (5%)
	Bőrszárazság	Nagyon gyakori (58%)	-
	Acneiform bőrkiütés [^] *	Nagyon gyakori (54%)	Gyakori (3%)
	Paronychia [^]	Nagyon gyakori (45%)	Gyakori (9%)
	A haj elváltozásai [^] *	Nagyon gyakori (39%)	-
Általános tünetek	Astheniás események*	Nagyon gyakori (59%)	-
	Láz	Nagyon gyakori (57%)	Gyakori (8%)
	Peripheriás oedema*	Nagyon gyakori (12%)	-
	Arcoedema*	Gyakori (7%)	-
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett CPK-szint a vérben [^]	Nagyon gyakori (76%)	Gyakori (9%)
	Hypoalbuminaemia	Nagyon gyakori (50%)	-
	Emelkedett GOT-szint	Nagyon gyakori (50%)	Gyakori (1%)

5. táblázat A pediátriai poolnál (pivótális II. fázisú SPRINT vizsgálat 1. rétege [N = 50] és a szupportív I. fázisú SPRINT vizsgálat [N = 24]), valamint egyéb, felnőtt betegek bevonásával végzett, azonosított klinikai vizsgálatok (N = 347)^{††} során jelentett gyógyszer mellékhatások^{††}

MedDRA szervrendszer	MedDRA kifejezés	Összesített gyakoriság (Összes CTCAE fokozat) NF1-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegekből álló pediátriai pool [‡] (N = 74)	CTCAE szerinti 3-as és magasabb súlyossági fokozat [†] gyakorisága NF1-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegekből álló pediátriai pool [‡] (N = 74)
	Csökkent haemoglobinszint*	Nagyon gyakori (45%)	Gyakori (3%)
	Emelkedett GPT-szint	Nagyon gyakori (36%)	Gyakori (3%)
	Emelkedett kreatininszint a vérben	Nagyon gyakori (28%)	Gyakori (1%)
	Csökkent ejekciós frakció [^]	Nagyon gyakori (23%)	Gyakori (1%)
	Emelkedett vérnyomás*	Nagyon gyakori (16%)	-
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Retinális pigmentepithelium-leválás (RPED)/Centralis serosus retinopathia (CSR))* ††	Nem gyakori (0,6%)	
	Retinális vénaelzáródás (RVO)* ††	Nem gyakori (0,3%)	

Az Egyesült Államok Nemzeti Onkológiai Intézet CTCAE 4.03-as változata alapján

CPK = kreatin-foszfokináz; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz.

[^] Lásd Kiválasztott mellékhatások leírása

[†] Minden mellékhatás CTCAE szerinti 3. fokozatú volt, egy CTCAE szerinti 4. fokozatú emelkedett CPK-vérszint és egy CTCAE szerinti 4. fokozatú emelkedett vér-kreatininszint eseményt kivéve. Halálest nem történt.

^{††} Egyéb, többféle daganatos betegségben szenvedő, szelumetinibbel (75 mg, naponta kétszer) kezelt felnőtt betegek bevonásával végzett (N = 347) klinikai vizsgálatok során jelentett gyógyszer mellékhatások. Ezeket a gyógyszer mellékhatásokat az inoperábilis PN-nel rendelkező, NF1-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek csoportjában nem jelentették.

[‡] A pediátriai pool (N = 74) százalékos aránya a legközelebbi tizedesjegyre kerekítve.

*Különálló preferált kifejezések (*preferred term*, PT) csoportosításán alapuló gyógyszer mellékhatások:

Astheniás események: asthenia, fáradtság

CSR/RPED: A makuláris-retinális pigmentepithelium leválása, chorioretinopathia

Dyspnoe: terheléses dyspnoe, dyspnoe, nyugalmi dyspnoe

Arcoedema: arcoedema, periorbitalis oedema

Csökkent haemoglobinszint: anaemia, csökkent haemoglobinszint

A haj elváltozásai: alopecia, a hajsín változása

Emelkedett vérnyomás: emelkedett vérnyomás, hipertensio

Peripheriás oedema: peripheriás oedema, oedema

Bőrkiütés (acneiform): acneiform dermatitis

Bőrkiütés: acneiform dermatitis, maculo-papulosus bőrkiütés, papulosus bőrkiütés, bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, macularis bőrkiütés

RVO: retinális érrendszeri rendellenesség, retinális vénaelzáródás, retinális vénák thrombosisa

Kiválasztott mellékhatások leírása

Csökkent balkamrai ejekciós frakció (LVEF)

A II. fázisú SPRINT 1. rétegében 11 betegnél (22%) jelentkezett LVEF-csökkenés (PT: csökkent ejekciós frakció); minden eset 2. fokozatú, tünetmentes volt és nem vezetett az adagolás felfüggesztéséhez, dóziscsökkentéshez vagy a kezelés leállításához. A 11 betegből 6-nak az állapota rendeződött és 5 beteg esetében a kimenetet nem jelentették. Az LVEF-csökkenés első megjelenéséig eltelt medián idő 226 nap volt (medián időtartam: 78 nap). Az LVEF-csökkenésként jelentett mellékhatások többségénél ($\geq 10\%$ -os) csökkenés jelentkezett a kiindulási értékhez képest, amit azonban még a normális tartományon belüli értéknek ítélték. Az adott intézményben alkalmazott LLN-nél alacsonyabb LVEF kiindulási értékkel rendelkező betegeket a pivotális vizsgálatba nem vonták be. Ezen túlmenően, a szelumetinib-kezeléssel összefüggésben két, LVEF-csökkenéssel járó súlyos esetet jelentettek gyermek- és serdülőkorú betegekkel kapcsolatban, akik egy kiterjesztett hozzáférési programban vettek részt. Az LVEF-csökkenés klinikai kezelését lásd a 4.2 és 4.4 pontokban.

Okuláris toxicitás

A II. fázisú SPRINT vizsgálat 1. rétegében 4 (8%) betegnél jelentkezett 1. vagy 2. fokozatú mellékhatásként homályos látás. Két beteg esetében volt szükség a kezelés felfüggesztésére. Az összes esetet dóziscsökkentés nélkül kezelték. Az újonnan jelentkező látászavarok klinikai kezelését lásd a 4.2 és 4.4 pontokban.

A fentiekén kívül egyetlen RPED esetet jelentettek egy külső megbízású pediátriai vizsgálatban részt vevő, szelumetinib-monoterápiában (naponta kétszeri 25 mg/m²) részesülő, a látópályát érintő pilocytás astrocytomában szenvedő gyermeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Paronychia

A II. fázisú SPRINT vizsgálat 1. rétegében 23 betegnél (46%) jelentkezett paronychia. A legmagasabb súlyossági fokozatú paronychia mellékhatás első megjelenéséig eltelt medián idő 306 nap volt, és a mellékhatás fennállásának medián időtartama 96 nap volt. Ezen mellékhatások többsége 1. vagy 2. súlyossági fokozatú volt és szupportív vagy tüneti kezelést, és/vagy dózismódosítást igényeltek. Három fokozatú vagy annál súlyosabb esemény három (6%) betegnél jelentkezett. Hét betegnél (3 esetben a mellékhatás legmagasabb súlyossági fokozata 3-as volt, 4 esetben pedig 2-es fokozatú) függesztették fel a szelumetinib-kezelést a paronychia mellékhatás miatt, akik közül 3 betegnél történt dóziscsökkentés a felfüggesztést követően (2 betegnél második dóziscsökkentés is szükséges volt). Egy betegnél (2%) az esemény a kezelés befejezéséhez vezetett.

Emelkedett kreatin-foszfokináz (CPK) vérszint

A II. fázisú SPRINT vizsgálat 1. rétegébe bevont betegek 76%-ánál jelentkezett a CPK vérszintjének emelkedése mellékhatásként. A legmagasabb fokozatú CPK-emelkedés első megjelenéséig eltelt medián idő 106 nap volt és a mellékhatás fennállásának medián időtartama 126 nap volt. A mellékhatások súlyossága a legtöbb esetben 1. vagy 2. fokozatú volt és a szelumetinib dózisának módosítása nélkül rendeződtek. Három fokozatú vagy annál súlyosabb esemény három (6%) betegnél jelentkezett. Egy 4. fokozatú mellékhatás a kezelés felfüggesztéséhez, majd azt követő dóziscsökkentéshez vezetett.

Gastrointestinalis toxicitás

A II. fázisú SPRINT vizsgálat 1. rétegében leggyakrabban jelentett gastrointestinalis (GI) reakciók a hányás (41 beteg, 82%, medián időtartam: 3 nap), a hasmenés (35 beteg, 70%, medián időtartam: 5 nap), a hányinger (33 beteg, 66%, medián időtartam: 16 nap) és a stomatitis (25 beteg, 50%, medián időtartam: 12 nap) voltak. Ezen esetek többsége 1. vagy 2. fokozatú volt és nem volt szükség az adagolás felfüggesztésére vagy a dózis csökkentésére.

Három fokozatú mellékhatásként hasmenést (8 beteg, 16%), hányingert (1 beteg, 2%) és hányást (3 beteg, 6%) jelentettek. Egy betegnél a hasmenés a dózis csökkentéséhez, majd ezt követően a

kezelés leállításához vezetett. A mellékhatásként jelentkező hányinger, hányás vagy stomatitis miatt dóziscsökkentésre vagy a kezelés leállítására nem volt szükség.

Bőrgyógyászati toxicitás

A II. fázisú SPRINT vizsgálat 1. rétegében 25 (50%) betegnél jelentkezett acneiform bőrkiütés (a mellékhatás jelentkezéséig eltelt medián idő 13 nap; a legmagasabb CTCAE fokozatú esemény fennállásának medián időtartama 60 nap). Ezen esetek többsége 1. vagy 2. fokozatú volt, posztpubertás korú (> 12 éves) betegeknél jelentkezett és nem igényelte a kezelés felfüggesztését vagy a dózis csökkentését. Három fokozatú mellékhatást 4%-uknál jelentettek.

A pivotális vizsgálatban egyéb (nem acneiform) bőrkiütés 35 (70%) betegnél jelentkezett, melyek főleg 1. vagy 2. fokozatúak voltak.

A haj elváltozásai

A II. fázisú SPRINT vizsgálat 1. rétegében a betegek 32%-ánál jelentkezett a haj elváltozása (amely 11 betegnél (22%) a haj színének világosodását [PT: haj színének változása], 12 betegnél (24%) a haj gyűrülését [PT: alopecia] jelentette); 7 betegnél (14%) mind alopeciát, mind pedig a haj színének változását jelentették a kezelés ideje alatt. Minden eset 1. fokozatú volt és nem igényelte a kezelés felfüggesztését vagy a dózis csökkentését.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén nincs specifikus kezelés. Túlادagolás esetén a beteget a mellékhatásokra utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében szorosan monitorozni kell, és szükség esetén, megfelelő monitorozás mellett, szupportív kezelést kell biztosítani. A dialízis a túlادagolás kezelésére hatástalan.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, proteinkináz-inhibitorok, ATC kód: L01EE04

Hatásmechanizmus

A szelumetinib a mitogénaktivált proteinkináz 1-es és 2-es izoformájának (MEK 1/2) szelektív gátlója. A szelumetinib blokkolja a MEK aktivitását és a RAF-MEK-ERK útvonalat. A MEK gátlása révén tehát azon tumorsejtek proliferációját és túlélését blokkolja, melyekben a RAF-MEK-ERK pálya aktíválva van.

Klinikai hatásosság

A Koselugo hatásosságát egy nyílt multicentrikus, egykarú (SPRINT) II. fázisú vizsgálat 1. rétegébe bevont 50, NF1-ben szenvedő, szignifikáns morbiditást okozó inoperábilis plexiform neurofibromákkal (PN) rendelkező gyermek-és serdülőkorú betegen vizsgálták. Azon PN-eket tekintették inoperábilisnak, melyek teljes eltávolítása sebészeti úton – akár vitális szervek behálózottsága vagy szoros közelsége, akár a PN invazív jellege vagy magas vaszkularizációja miatt – lényeges morbiditási kockázat nélkül nem volt lehetséges. Az okuláris toxicitás következő formáit mutató betegeket kizárták: fennálló vagy kórelőzményben szereplő CSR, fennálló vagy kórelőzményben szereplő RVO, > 21 Hgmm (vagy a kor szerint adjusztált normálérték felső határát meghaladó) intraokuláris nyomás, vagy nem kontrollált glaukóma. A betegek 25 mg/testfelszín-m²

kezelést kaptak naponta kétszer, 28 napon keresztül (1 kezelési ciklus) folyamatos adagolási séma szerint. A kezelést leállították, ha a beteg részére további klinikai javulás már nem volt várható vagy elfogadhatatlan toxicitást tapasztalt, illetve a PN progressziója esetén és a vizsgáló döntése alapján.

A klinikailag releváns tüneteket vagy szövődeményeket (PN-kapcsolódású morbiditás) okozó PN (kezeléssel célzott PN) válaszártáját a központilag értékelt mágneses rezonancia (MRI) volumetria alapján, a Neurofibromatózis és Schwannomatózis Válasz Értékelési kritériumok (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*, REiNS) szerint értékelték. A tumorválaszt a bevonás időpontjában, illetve a kezelés időtartama során 2 évig 4 ciklusonként, azt követően pedig 6 ciklusonként értékelték.

A kezeléssel célzott PN értékelését MRI volumetria és klinikai végpontok szerint, funkcionális vizsgálatok, illetve a betegek által jelentett eredmények alapján végezték.

A bevont betegek medián életkora 10,2 év (tartomány: 3,5–17,4 év) volt, 60%-uk volt fiú és 84%-uk kaukázusi.

A kezeléssel célzott PN térfogatának medián kiindulási értéke 487,5 ml (tartomány: 5,6 – 3820 ml) volt. A betegek $\geq 20\%$ -ánál jelentkező PN-kapcsolódású morbiditás torzulásként, motorikus diszfunkcióként, fájdalomként, légúti diszfunkcióként, látászavarként és hólyag/bél diszfunkcióként jelentkezett.

Az elsődleges hatásossági végpont az objektív válaszarány (*objective response rate*, ORR) volt, amelyet a teljes választ (amit a kezeléssel célzott PN teljes eltűnéseként definiáltak) vagy megerősített részleges választ (amit a PN térfogatának, a következő 3-6 hónapban végzett tumorvizsgálat során megerősített, $\geq 20\%$ -os mértékű csökkenéseként definiáltak) mutató betegek arányában határoztak meg, az Egyesült Államok Nemzeti Onkológiai Intézete (National Cancer Institute, NCI) központi értékelése során. A válasz időtartamát (*duration of response*, DoR) szintén vizsgálták.

A hatásossági eredményeket a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat A II. fázisú SPRINT 1. rétegének hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	SPRINT (N = 50)
Objektív válaszarány^{a, b}	
Objektív válaszarány, % (95%-os CI)	33 (66%) (51,2 – 78,8)
Teljes válasz	0
Megerősített részleges válasz, n (%) ^b	33 (66%)
Válasz időtartama	
DoR ≥ 12 hónap, n (%)	27 (82%)

CI – konfidencia intervallum, DoR – válasz időtartama.

^a A részleges válasz kritériumainak első teljesülését követően legalább 3 hónappal a válaszokat meg kellett erősíteni.

^b Teljes válasz: a kezeléssel célzott lézió eltűnése; részleges válasz: a kezeléssel célzott PN térfogatának $\geq 20\%$ mértékű csökkenése a kiindulási értékhez képest.

A tumorválasz REiNS kritériumok szerinti független, központi értékelése 44%-os ORR-t mutatott ki (95%-os CI: 30,0–58,7).

A kezdeti válaszig eltelt medián idő 7,2 hónap (tartomány: 3,3 hónap – 1,6 év) volt. A PN térfogatának a kiindulási értékhez képest mért legnagyobb mértékű csökkenéséig eltelt medián (min-max) idő 14,6 hónap (3,3 hónap – 2,7 év) volt. A kezdeti választól számított medián DoR-t nem érték el; az adatok lezárásának időpontjában a medián követési idő 22,1 hónap volt. A kezelés megkezdésétől a betegség kezelés során bekövetkező progressziójáig eltelt medián időt nem érték el. Az adatok lezárásának időpontjában, 28 (56%) beteg megerősített részleges választ, 2 (4%) beteg megerősített részleges választ, 15 (30%) beteg stabil betegséget és 3 (6%) beteg progresszív betegséget mutatott.

Gyermekek és serdülők

A Koselugo-val a plexiform neurofibromákkal rendelkező (PN) NF1-ben szenvedő beteg gyermekek egy vagy több korcsoportjában végzett vizsgálatok eredményei benyújtásának kötelezettségére vonatkozóan az Európai Gyógyszerügynökség halasztást engedélyezett (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A 3–18 éves gyermek- és serdülőkorú betegeknek javasolt napi kétszeri 25 mg/m² dózist követően a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) geometriai átlaga (variációs koefficiens [CV%]) 731 (62%) ng/ml, a plazmakoncentráció görbe alatti terület (AUC₀₋₁₂) az első dózist követően pedig 2009 (35%) ng×óra/ml volt. Dinamikus egyensúlyi állapotban, napi kétszeri adagolás mellett ~1,1-szeres minimális akkumuláció volt megfigyelhető.

Gyermek- és serdülőkorú betegeknél, 25 mg/m² dózisszint mellett, az orálisan adagolt szelumetinib látszólagos clearance-e 8,8 l/óra, dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos látszólagos eloszlási térfogata 78 l, átlagos eliminációs felezési ideje pedig ~6,2 óra.

Felszívódás

Egészséges felnőtteknél, a szelumetinib átlagos abszolút biohasznosulása 62% volt. Orális adagolást követően a szelumetinib felszívódása gyors, a *steady-state* csúcskoncentrációt (T_{max}) a bevételt követően 1–1,5 órával éri el.

Étkezés/étel hatása

Külön klinikai vizsgálatokban, egészséges felnőtteknél és előrehaladott szolid tumoros felnőtt betegeknél, a nagy zsírtartalmú étellel egyidőben adagolt 75 mg szelumetinib C_{max} értéke az éhgyomri adagoláshoz képest 50%-kal csökkent az egészséges felnőtteknél, illetve 62%-kal a felnőtt betegeknél. A szelumetinib átlagos AUC értéke az előbbi sorrendben 16%-kal, illetve 19%-kal csökkent, és a maximális koncentrációig eltelt idő (T_{max}) megközelítőleg 1,5–3 órával megnyúlt (lásd 4.2 pont).

Egészséges felnőtteknél az alacsony zsírtartalmú étellel egyidőben adagolt 50 mg szelumetinib C_{max} értéke az éhgyomri adagoláshoz képest 60%-kal csökkent. Az AUC 38%-kal csökkent, és a maximális koncentrációig eltelt idő (T_{max}) megközelítőleg 0,9 órával megnyúlt (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A 20 és 30 mg/m² dózistartományban adagolt szelumetinib átlagos látszólagos eloszlási térfogata a *steady-state* elérése után gyermekeknél és serdülőkorúaknál 78 és 171 l közötti volt, ami közepes mértékű szöveti eloszlást jelez.

In vitro vizsgálatok alapján, a szelumetinib 98,4%-ban kötődik a humán plazma fehérjékhez, főként szérumalbuminhoz (96,1%) és kisebb mértékben az α-1 savas glikoproteinhez (< 35%).

Biotranszformáció

In vitro vizsgálatok alapján, a szelumetinib 1. fázisú metabolikus reakciók során átalakul, többek között az oldallánc oxidációja, N-demetiláció, valamint az oldallánc amid és savas metabolitok képződését eredményező leválasztása révén. A szelumetinib oxidatív metabolizmusában túlnyomórészt a CYP3A4 izoforma játszik szerepet, a CYP2C129, CYP2C9, CYP2E1 és CYP3A5 szerepe kisebb. *In vitro* vizsgálatok alapján, a szelumetinib direkt 2. fázisú metabolikus reakcióutakon is metabolizálódik, melyek során glükuronid-konjugáció történik főként az UGT1A1 és UGT1A3 enzimek révén. A glükuronidáció a szelumetinib 1. fázisú metabolitjainak eliminációjában lényeges szerepet játszik, mely több UGT izoenzim közreműködésével történik.

¹⁴C-szelumetinib egészséges felnőtt férfiaknak történt adagolását követően a humán plazmában keringő radioaktivitás legnagyobb részét a változatlan formájú szelumetinib (a radioaktivitás 40%-a) és metabolitjai adták, mely utóbbiak között volt az imidazoindazol metabolit glükuronidja (M2; 22%), a szelumetinib-glükuronid (M4; 7%), az N-dezmetil-szelumetinib (M8; 3%) és az N-dezmetil-karboxilsav (M11; 4%). Az N-dezmetil-szelumetinib a szelumetinib plazmaszintjének kevesebb, mint 10%-át teszi ki, de az anyavegyületnél 3-5-ször erősebb hatású, és ezáltal a teljes farmakológiai aktivitás 21–35%-áért felelős.

Interakciók

In vitro a szelumetinib nem gátolja a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 és CYP2E1 izoenzimeket. *In vitro* a szelumetinib nem indukálja a CYP1A2 és CYP2B6 izoenzimeket. A szelumetinib *in vitro* indukálja a CYP3A4 izoenzimet, viszont ez a hatás klinikai szempontból valószínűleg nem releváns.

In vitro a szelumetinib gátolja az UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 és UGT1A9 enzimek aktivitását, de ezek a hatások klinikai szempontból valószínűleg nem relevánsak.

Interakciók transzporter fehérjékkel

In vitro vizsgálatokban a szelumetinib a BCRP és P-gp transzporterek szubsztrátjának bizonyult, bár nem valószínű, hogy ez klinikailag releváns interakciót eredményez. *In vitro* vizsgálatokban a javasolt gyermekgyógyászati dózisban a szelumetinib nem gátolta az emlőrák rezisztencia fehérje (*breast cancer resistance protein*, BCRP), a P-glikoprotein (P-gp), az OATP1B1, az OATP1B3, az OCT2, az OAT1, a MATE1 és a MATE2K transzporterek aktivitását. Az OAT3-szubsztrátok farmakokinetikájának klinikailag releváns módosulása, egyidejű alkalmazása esetén, nem zárható ki.

Elimináció

Egészséges felnőtteknél 75 mg, izotóppal jelzett szelumetinib egyszeri orális adagolása után a dózis 59%-a ürült a széklettel (19% változatlan formában), és 33%-a (< 1% anyavegyületként) volt fellelhető a vizeletben, a mintavételezés 9 napos időtartama alatt.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A szelumetinib expozícióját normális vesefunkcióval rendelkező felnőtteknél (n = 11) és végstádiumú vesebetegségben (*end stage renal disease*, ESRD) szenvedő betegeknél (ESRD, n = 12), 50 mg orális adagolás után vizsgálták. Az ESRD-csoportban a C_{max} 16%-kal, az AUC 28%-kal alacsonyabb volt, a szelumetinib szabad frakciója pedig 35%-kal magasabb volt az ESRD-ben szenvedő alanyoknál. Ennek eredményeként, a szabad frakció C_{max}, illetve AUC aránya a normális vesefunkcióval rendelkező önkéntesek csoportjához képest az ESRD-csoportban 0,97, illetve 1,13 volt. Az ESRD-csoportban az N-dezmetil metabolit és az anyavegyület AUC aránya enyhén, a normális csoporthoz képest körülbelül 20%-kal növekedett. Mivel az expozíció az ESRD betegeknél a normális vesefunkcióval rendelkező egyénekéhez hasonló volt, enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek vizsgálatot. Vélelmezhető, hogy a vesekárosodás nem befolyásolja érdemben a szelumetinib expozícióját (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Normális májfunckióval rendelkező (n = 8) és enyhe májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh A, n = 8) felnőttek 50 mg szelumetinibet, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh B, n = 8) felnőttek 50 vagy 25 mg szelumetinibet, valamint súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh C, n = 8) felnőttek 20 mg szelumetinibet kaptak. A szelumetinib teljes dózissra normalizált AUC értéke, illetve a szabad frakció AUC értéke az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges önkénteseknél kapott értékek 86%-a, illetve 69%-a volt. A szelumetinib-expozíció magasabb volt a közepesen súlyos (Child-Pugh B) és súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő betegeknél; az egészséges önkéntesekhez képest a teljes AUC és a szabad frakció AUC értéke 159%, illetve 141% (Child-Pugh B), valamint 157%, illetve 317% (Child-Pugh C) volt (lásd 4.2 pont). A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél alacsonyabb fehérjekötődési tendenciát figyeltek meg, bár a fehérjekötődés > 99% maradt (lásd 4.3 pont).

Etnikum

Egyszeri adagolást követően a szelumetinib-expozíció úgy tűnik, hogy magasabb a japán, az egyéb ázsiai és az indiai származású egészséges felnőttekben, mint a nyugati országokból származó felnőttekben, bár a testtömegre vagy testfelszínre történő korrekciót követően jelentős átfedés mutatkozik a nyugati országokból származó alanyokkal (lásd 4.2 pont).

Felnőtt betegek (> 18 éves kor)

Egészséges felnőtteknél és előrehaladott szolid tumoros felnőtt betegeknél, a PK paraméterek az NF1-ben szenvedő gyermek-és serdülőkorú (3–18 éves) betegekéihez hasonlóak.

Felnőtt betegeknél a C_{max} és az AUC a 25 mg és 100 mg közötti dózistartományban dózisarányosan növekedett.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Genotoxicitás

Az egereken végzett mikronukleusz teszt során a szelumetinib, aneugén hatása miatt, pozitív eredményt adott. A szabad frakció átlagos expozíciója (C_{max}), a megfigyelhető hatást nem okozó szinten (*no observed effect level*, NOEL), körülbelül 27-szeresen haladta meg a szabad frakció 25 mg/m²-es a legnagyobb ajánlott humán dózis (*maximum recommended human dose*, MRHD) mellett kialakuló, klinikumban megfigyelt expozícióját.

Karcinogenitás

A szelumetinibbel patkányokon és transzgénikus egereken végzett vizsgálatok nem mutattak ki karcinogén hatást.

Ismételt adagolási toxicitás

Az egereken, patkányokon és majmokon végzett ismételt adagolású toxicitásvizsgálatok során a szelumetinib-expozíciót követően hatásokat főként a bőr, a gyomor-bél traktus és a csontok vonatkozásában figyeltek meg. Patkányokban, a szabad frakció expozíciója mellett, ami hasonló az MRHD-nak megfelelő klinikai expozícióhoz (szabad frakció AUC-értéke), mikroszkopikus erózióval és fekélyesedéssel összefüggő hegesedést észleltek. A máj és a limforetikularis rendszer másodlagos elváltozásaihoz kapcsolódó gyulladással és fekélyes képletet figyeltek meg egereknél a gyomor-bél traktusban, a szabad frakció expozíciós szintjei mellett, amik az MRHD adásakor mért szabad frakció klinikai expozíciójának körülbelül 28-szorosának felelnek meg.

A növekedési lemez dysplasiáját (physealis dysplasia) figyelték meg patkányoknál legfeljebb 3 hónapos szelumetinib-adagolást követően, az MRHD-nak megfelelő klinikai szabad frakció expozícióját 11-szeresen meghaladó szabad frakció-expozíció mellett. A gyomor-bél traktus elváltozásai a gyógyulási időszakot követően reverzibilisnek bizonyultak. A bőrtoxicitás és a physealis dysplasia reverzibilitását nem vizsgálták. Egy egereken végzett 26 hetes vizsgálat során a hím egyedeknél, napi 40 mg/kg dózis (az MRHD-nak megfelelő humán szabad frakció AUC-értékének 28-szoros) mellett, a corpus cavernosus bulbocavernosus izmában érgyulladást figyeltek meg, amely jelentős húgyúti obstrukciót, valamint gyulladást és intraluminális vérzést okozott a húgycsőben, és a hím egyedek korai elhullásához vezetett.

Reprodukciós toxicitás

Fejlődési és reprodukciós toxicitási vizsgálatokat egereken végeztek. A szelumetinib napi 40 mg/kg-ot (az MRHD-nak megfelelő humán szabad frakció AUC-értékének 22-szeresét) meg nem haladó dózisban hím egereknél nem befolyásolta a termékenységet. A nőstény egyedek párzási képessége és termékenysége napi 75 mg/kg-ig nem változott, de ezen dózisszintnél az élő magzatok számának reverzibilis csökkenését figyelték meg; a reprodukciós teljesítményre gyakorolt hatások NOAEL értéke napi 5 mg/kg (az MRHD-nak megfelelő humán szabad frakció AUC-értékének körülbelül 3,5-szerese) volt. Embriofoetális fejlődési vizsgálatok során napi > 5 mg/kg dózis mellett, a pre- és postnatalis fejlődési vizsgálat során pedig napi ≥ 1 mg/kg dózis (az MRHD-nak megfelelő humán szabad frakció C_{max} -értékének 0,4-szerese) mellett az anyai toxicitás hiányában is megfigyelték a külső

malformációk (rendellenesen nyitott szem, szájpadhasadék) gyakoriságának kezeléssel összefüggő növekedését. Ezen vizsgálatok során az anyaállatokra nem toxikus dózisok mellett megfigyelt egyéb, kezeléssel összefüggő hatások a következők voltak: napi ≥ 25 mg/kg dózis (az MRHD-nak megfelelő humán szabad frakció AUC-értékének 22-szerese) mellett az embriók elhullása és magzati súlycsökkenés, napi 15 mg/kg dózis (az MRHD-nak megfelelő humán szabad frakció C_{max} -értékének 3,6-szorosa) mellett pedig az újszülött egyedek gyarapodásának csökkenése és az elválasztáskor a pupilla-konstriktós kritériumot teljesítő egyedek számának csökkenése. A szelumetinib és aktív metabolitja egereknél az anyatejbe kiválasztódik, a plazmakoncentrációval körülbelül megegyező koncentrációban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatöltet

E-vitamin polietilén-glikol-szukcinát (D-alfa-tokoferil-polietilén-glikol-szukcinát).

Kapszulahéj

Koselugo 10 mg kemény kapszula

Hipromellóz (E464)

Karragén (E407)

Kálium-klorid (E508)

Titán-dioxid (E171)

Karnaubaviasz (E903)

Koselugo 25 mg kemény kapszula

Hipromellóz (E464)

Karragén (E407)

Kálium-klorid (E508)

Titán-dioxid (E171)

Indigókármin alumínium lakk (E132)

Sárga vas-oxid (E172)

Karnaubaviasz (E903)

Kukoricakeményítő

Jelölőfesték

Koselugo 10 mg kemény kapszula

Sellak (E904)

Fekete vas-oxid (E172)

Propilén-glikol (E1520)

Ammónium-hidroxid (E527)

Koselugo 25 mg kemény kapszula

Vörös vas-oxid (E172)

Sárga vas-oxid (E172)

Indigókármin alumínium lakk (E132)

Karnaubaviasz (E903)

Sellak (E904)

Gliceril-monooleát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Koselugo 10 mg kemény kapszula

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) műanyag tartály, fehér színű gyermekbiztos polipropilén zárókupakkal.

Koselugo 25 mg kemény kapszula

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) műanyag tartály, kék színű gyermekbiztos polipropilén zárókupakkal.

A tartály 60 darab kemény kapszulát és szilikagél nedvességmegkötő betétet tartalmaz. A doboz egy tartályt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy a nedvességmegkötőt ne távolítsák el a tartályból.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1552/001 10 mg kemény kapszula

EU/1/21/1552/002 25 mg kemény kapszula

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. június 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárati napja
<p>Az I-es típusú neurofibromatózisban (NF1) szenvedő, 3 éves és idősebb gyermek- és serdülőkorú betegek tünetekkel járó, inoperábilis plexiform neurofibromáinak (PN) kezelésében alkalmazott szelumetinib hatásosságának és biztonságosságának igazolása érdekében a kérelmezőnek be kell nyújtania a II. fázisú SPRINT vizsgálat 1. rétegének hosszabb utánkövetési adatait, 2021. március 31-i záróponttal.</p> <p>A klinikai vizsgálati jelentés benyújtásának időpontja:</p>	2022.05.10.
<p>Az I-es típusú neurofibromatózisban (NF1) szenvedő, 3 éves és idősebb gyermek- és serdülőkorú betegek tünetekkel járó, inoperábilis plexiform neurofibromáinak (PN) kezelésében alkalmazott szelumetinib hatásosságának és biztonságosságának igazolása érdekében a kérelmezőnek be kell nyújtania az I.fázisú SPRINT vizsgálat hosszabb utánkövetésének adatait, 2021. február 27-i záróponttal.</p> <p>A klinikai vizsgálati jelentés benyújtásának időpontja:</p>	2022.05.10.
<p>Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): az I-es típusú neurofibromatózisban (NF1) szenvedő, 3 éves és idősebb gyermek- és serdülőkorú betegek tünetekkel járó inoperábilis plexiform neurofibromáinak (PN) kezelésében alkalmazott szelumetinib hosszú távú biztonságosságának igazolása érdekében a kérelmezőnek beavatkozással nem járó PASS vizsgálatot kell végeznie olyan NF1 betegeken, akiknek legalább 1 adag szelumetinibet írtak fel és a kezelés megkezdésekor életkoruk 3-18 év közötti. A betegek egy, ≥ 8 éves korú (és a Tanner V. stádium [szexuális érettség] elérését megelőző) csoportjában prospektív megfigyelést kell végezni.</p> <p>A klinikai vizsgálati jelentés benyújtásának időpontja:</p>	2028.03.31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Koselugo 10 mg kemény kapszula
szelumetinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg szelumetinibet tartalmaz kemény kapszulánként (hidrogén-szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

60 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tartályban található nedvességmegkötőt ne távolítsa el!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1552/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

koselugo 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Koselugo 10 mg kemény kapszula
szelumetinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg szelumetinibet tartalmaz kemény kapszulánként (hidrogén-szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

60 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tartályban található nedvességmegkötőt ne távolítsa el!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1552/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Koselugo 25 mg kemény kapszula
szelumetinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg szelumetinibet tartalmaz kemény kapszulánként (hidrogén-szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

60 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tartályban található nedvességmegkötőt ne távolítsa el!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1552/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

koselugo 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUM

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Koselugo 25 mg kemény kapszula
szelumetinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg szelumetinibet tartalmaz kemény kapszulánként (hidrogén-szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

60 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tartályban található nedvességmegkötőt ne távolítsa el!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1552/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUM

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Koselugo 10 mg kemény kapszula Koselugo 25 mg kemény kapszula szelumetinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Koselugo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Koselugo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Koselugo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Koselugo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Koselugo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Koselugo, és hogyan hat?

A Koselugo szelumetinib hatóanyagot tartalmaz.

A szelumetinib egy olyan típusú gyógyszer, amelyet MEK-gátlónak neveznek. A tumorsejtek növekedésében résztvevő bizonyos fehérjék működését gátolja.

A Koselugo várhatóan zsugorítja az idegek mentén növekedő, plexiform neurofibromáknak nevezett daganatokat.

Ezeket a daganatokat egy I-es típusú neurofibromatózisnak (NF1) nevezett genetikai rendellenesség okozza.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Koselugo?

A Koselugo-t a 3. életévüket betöltött gyermekek kezelésére alkalmazzák olyan plexiform neurofibromák esetén, amelyeket sebészeti eljárással nem lehet teljes mértékben eltávolítani.

Amennyiben bármilyen kérdése van a Koselugo hatásával vagy azzal kapcsolatban, hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a Koselugo szedése előtt

Ne szedje a Koselugo-t:

- ha allergiás a szelumetinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha súlyos májbetegségben szenved.

Ha nem biztos benne, a Koselugo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Koselugo-kezelés megkezdése előtt és alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha szemészeti problémái vannak,
- ha szívproblémái vannak,
- ha májproblémái vannak,
- ha olyan készítményt szed, ami E-vitamint tartalmaz/ ha E-vitamin-pótló készítményt szed,
- ha nem tudja egészben lenyelni a kapszulát.

Ha úgy gondolja, hogy a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy nem biztos benne), akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Szemészeti problémák

A Koselugo szemészeti problémákat okozhat (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”). **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha a kezelés során a látása homályossá válik vagy bármilyen egyéb változást észlel a látásával kapcsolatban. Kezelőorvosának meg kell vizsgálnia a szemét, ha bármilyen újonnan jelentkező vagy súlyosbodó látásproblémája van a gyógyszer szedése alatt.

Szívproblémák

A Koselugo csökkentheti a szív által pumpált vér mennyiségét (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”). A Koselugo-val történő kezelés előtt és alatt kezelőorvosa ellenőrző vizsgálatokat fog végezni, hogy az Ön szíve megfelelően működik-e.

Májproblémák

A Koselugo növelheti egyes májenzimek szintjét a vérben (lásd 4. pont “Lehetséges mellékhatások”). Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a kezelés megkezdése előtt és alatt, hogy ellenőrizze a máj megfelelő működését.

E-vitamint tartalmazó étrendkiegészítő

A Koselugo kapszula E-vitamint tartalmaz, amely növelheti a vérzés kockázatát. Ez azt jelenti, hogy tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha egyéb olyan gyógyszereket is szed, amelyek szintén növelik a vérzés kockázatát, mint például:

- acetilszalicilsav (aszpirinként is ismert), fájdalom és gyulladás kezelésére,
- antikoaguláns gyógyszerek (vérhígítók), például warfarin vagy egyéb vérrögképződést megelőző gyógyszerek,
- étrendkiegészítők, melyek növelhetik a vérzés kockázatát, például az E-vitamin.

A kapszulák lenyelésének nehézsége

Beszéljen kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy nehezen tudja egészben lenyelni a kapszulát (lásd 3. pont „Hogyan kell szedni a Koselugo-t?”).

Bőr-, köröm- és hajproblémák

A Koselugo bőrkiütést, a körmököt érintő fertőzést, hajhullást vagy hajszínváltozást okozhat (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezen tünetek bármelyike gondot okoz Önnek a kezelés során.

3 éves kor alatti gyermekek

A Koselugo 3 éves kor alatti gyermekeknek nem adható, mivel a gyógyszert ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Koselugo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a növényi (gyógynövényalapú) gyógyszerekre, az étrendkiegészítőkre és a vény nélkül kapható gyógyszerekre is vonatkozik.

A Koselugo befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, továbbá bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a Koselugo hatását is. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- klaritromicin vagy eritromicin (baktériumok által okozott fertőzések kezelésére alkalmazzák),
- karbamazepin vagy fenitoin (görcsrohamok és epilepszia kezelésére alkalmazzák),
- digoxin (szívelégtelenség kezelésére alkalmazzák),
- fexofenadin (allergiás tünetek kezelésére alkalmazzák),
- flukonazol vagy itraconazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák),
- ketokonazol (Cushing-szindróma kezelésére alkalmazzák),
- furoszemid (folyadék-felhalmozódás kezelésére, a vizelet mennyiségének növelésével vízajtóként alkalmazzák),
- metotrexát (bizonyos típusú daganatos betegségek, pikkelysömör vagy reumatoid artritisz kezelésére alkalmazzák),
- omeprazol (savas reflux vagy gyomorfekély kezelésére alkalmazzák),
- rifampicin (tuberkulózis (TBC) és néhány egyéb, baktériumok által okozott fertőzés kezelésére alkalmazzák),
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), amely egy növényi gyógyszer (enyhe depresszió és egyéb állapotok kezelésére alkalmazzák),
- tiklopidin (vérrögződés megelőzésére alkalmazzák).

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a fentiek bármelyikét szedi vagy nemrégiben szedte, illetve bármilyen egyéb gyógyszeréről, a vény nélkül kapható gyógyszereket is beleértve.

A Koselugo egyidejű bevétele étellel és itallal

A Koselugo szedése során ne igyon grépfrútlevet, mert ez befolyásolhatja a gyógyszer hatását.

Terhesség – információk nőknek

A Koselugo alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Ártalmas lehet a magzatra.

Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa terhességi teszt elvégzését kérheti Öntől a kezelés megkezdése előtt.

A gyógyszer szedése alatt nem szabad teherbe esnie. Ha Ön szexuálisan aktív és fogamzóképes, hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Lásd alább „Fogamzásgátlás – információk nőknek és férfiaknak”.

Ha a kezelés alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Terhesség – információk férfiaknak

Ha partnere teherbe esik, amíg Ön szedi ezt a gyógyszert, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Fogamzásgátlás – információk nőknek és férfiaknak

Ha Ön szexuálisan aktív, hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, amíg szedi ezt a gyógyszert, valamint az utolsó adag után még legalább 1 hétig. Nem ismert, hogy a Koselugo hogyan befolyásolja a hormonális fogamzásgátlók hatását. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha hormonális fogamzásgátlót szed, mivel kezelőorvosa egy nem hormonalapú fogamzásgátló módszer kiegészítő alkalmazását javasolhatja.

Szoptatás

Ne szoptasson, ha szedi a Koselugo-t. Nem ismert, hogy a Koselugo kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Koselugo okozhat olyan mellékhatásokat, amelyek befolyásolják az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha fáradtnak érzi magát vagy látásproblémái vannak (például homályosan lát), ne vezessen, és ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Koselugo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni?

A megfelelő adagot kezelőorvosa fogja meghatározni a testmagassága és a testtömege alapján. A kezelőorvos megmondja, hogy hány Koselugo kapszulát kell bevennie.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa kisebb adagot ír elő, ha májproblémája van (májkárosodás).

Kezelőorvosa csökkentheti az adagját, ha Ön bizonyos mellékhatásokat tapasztal a Koselugo szedése során (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”), vagy fel is függesztheti a kezelését, de akár véglegesen le is állíthatja.

Hogyan kell szedni?

- A Koselugo-t naponta kétszer vegye be, körülbelül 12 órás különbséggel.
- A kapszulákat éhgyomorra vegye be. Ez azt jelenti, hogy:
 - étkezés után legalább 2 órát kell várnia a Koselugo bevitelével, és
 - a Koselugo bevétele után legalább 1 órát kell várnia az étkezéssel.
- A kapszulákat egészben, vízzel nyelje le.
- Ne rágja össze, ne oldja fel és ne nyissa fel a kapszulákat.
- Ha Önnek nehézségei vannak (vagy úgy gondolja, hogy nehézsége lehet) a kapszula egészben történő lenyelésével, a kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Önnél hányás jelentkezik

Ha Önnél a Koselugo bevitelét követően bármikor hányás jelentkezik, ne vegyen be egy újabb adagot. Vegye be a következő adagot a szokásos időben.

Ha az előírtnál több Koselugo-t vett be

Ha az előírtnál több Koselugo-t vett be, azonnal jelezze kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Ha elfelejtette bevenni a Koselugo-t

Mi a teendő, ha elfelejtette bevenni a Koselugo-t? Ez attól függ, hogy mennyi idő van hátra a következő adag beviteléig.

- Ha több, mint 6 óra van még a következő adag beviteléig, vegye be a kihagyott adagot. Ezt követően folytassa a gyógyszer szedését a szokásos időpontban.
- Ha kevesebb, mint 6 óra van a következő adag beviteléig, hagyja ki a kimaradt adagot. Ezután a következő adagot a szokásos időben vegye be.

Ne vegyen be kétszeres adagot (két adagot ugyanabban az időben) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Koselugo szedését

Ne hagyja abba a Koselugo szedését mindaddig, amíg kezelőorvosa ezt nem tanácsolja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások, melyek előfordulhatnak

Szemészeti problémák (látászavarok)

A Koselugo szemészeti problémákat okozhat. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha homályosan lát (gyakori mellékhatás, 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet), vagy bármilyen más változás áll be a látásában a kezelés során. Kezelőorvosa leállíthatja a gyógyszer szedését vagy szakorvoshoz irányíthatja a következő tünetek jelentkezése esetén:

- homályos látás,
- látásvesztés,
- sötét (úszkáló) foltokat lát,
- egyéb változások a látásában (például látáscsökkenés).

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben a fent felsoroltak közül bármelyik súlyos mellékhatást észleli.

Egyéb mellékhatások

Ha Önnél az alábbiak közül bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- hányás, hányinger,
- hasmenés,
- szájnyálkahártya-gyulladás (sztomatitisz),
- bőr- és körömproblémák, melynek a következő tünetei lehetnek: bőrszárazság, bőrkürités, körmök körüli bőrpír,
- hajhullás (alopécia), a hajszín változása,
- fáradtság, gyengeség vagy kimerültség,
- láz (pirexia),
- a kezek vagy a lábak duzzanata (perifériás ödéma),
- a szív által pumpált vérmennyiség enyhe csökkenése (csökkent ejekciós frakció), melynek a következő tünetei lehetnek: légszomj vagy az alsó végtagok, bokák vagy lábfejek duzzanata,
- magas vérnyomás (hipertónia),
- csökkent albuminszint, amely egy májban található alapvető fehérje (vérvizsgálattal kimutatható),
- csökkent hemoglobinszint, amely a vörösvértestekben található oxigénszállító fehérje (vérvizsgálattal kimutatható),
- megnövekedett enzimszintek (vérvizsgálattal kimutatható), melyek a máj, a vese vagy az izomzat károsodására utalhatnak.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szájszárazság,
- az arc duzzanata (arcödéma),
- légszomj (diszpnoé).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön

is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Koselugo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon az EXP jelzést követően feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

A tartályt tartsa jól lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Koselugo?

A készítmény hatóanyaga a szelumetinib. Minden Koselugo 10 mg kemény kapszula 10 mg szelumetinibet tartalmaz (hidrogén-szulfát formájában). Minden Koselugo 25 mg kemény kapszula 25 mg szelumetinibet tartalmaz (hidrogén-szulfát formájában).

Egyéb összetevők a Koselugo 10 mg kemény kapszulában:

- kapszulatöltet: E-vitamin polietilén-glikol-szukcinát (D-alfa-tokoferil-polietilén-glikol-szukcinát).
- kapszulahéj: hipromellóz (E464), karragén (E407), kálium-klorid (E508), titán-dioxid (E171), karnaubaviasz (E903).
- jelölőfesték: sellak (E904), fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol (E1520), ammónium-hidroxid (E527).

Egyéb összetevők a Koselugo 25 mg kemény kapszulában:

- kapszulatöltet: E-vitamin polietilén-glikol-szukcinát (D-alfa-tokoferil-polietilén-glikol-szukcinát).
- kapszulahéj: hipromellóz (E464), karragén (E407), kálium-klorid (E508), titán-dioxid (E171), indigókármin alumínium lakk (E132), sárga vas-oxid (E172), karnaubaviasz (E903), kukoricakeményítő.
- jelölőfesték: vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), indigókármin alumínium lakk (E132), karnaubaviasz (E903), sellak (E904), gliceril-monooleát.

Milyen a Koselugo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Koselugo 10 mg kemény kapszula fehér vagy csaknem fehér, nem átlátszó, kemény kapszula középső részén csíkkal és fekete tintával írt „SEL 10” jelzéssel.

A Koselugo 25 mg kemény kapszula kék, nem átlátszó, kemény kapszula, középső részén csíkkal és fekete tintával írt „SEL 25” jelzéssel.

A Koselugo 60 darab kemény kapszulát és szilikagél nedvességmegkötőt tartalmazó, fehér (10 mg) vagy kék (25 mg) gyermekbiztos zárókupakkal ellátott fehér műanyag tartályban kerül forgalomba. A tartályban található nedvességmegkötőt ne távolítsa el és ne nyelje le!

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

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

Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κόπος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.