

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Koselugo 10 mg hörð hylki
Koselugo 25 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Koselugo 10 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 10 mg selumetinib (sem vetnissúlfat).

Koselugo 25 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 25 mg selumetinib (sem vetnissúlfat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Koselugo 10 mg hörð hylki
Hvít til beinhvít, ógegnsætt hart hylki af stærð 4 (u.þ.b. 14 mm x 5 mm) með rönd um miðjuna og er merkt með „SEL 10“ með svörtu bleki.

Koselugo 25 mg hörð hylki
Blátt, ógegnsætt hart hylki af stærð 4 (u.þ.b. 14 mm x 5 mm) með rönd um miðjuna og er merkt með „SEL 25“ með svörtu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Koselugo sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar á óskurðtækum góðkynja taugatrefjaæxlum (plexiform neurofibromas, PN), með einkennum, hjá börnum 3 ára og eldri með taugatrefjaæxlager af gerð 1 (NF1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í greiningu og meðferð sjúklinga með æxli sem tengjast taugatrefjaæxlageri af gerð 1 á að hefja meðferð með Koselugo.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Koselugo er 25 mg/m² líkamsyfirborðs með inntöku tvisvar á dag (á u.þ.b. 12 klst. fresti).

Skömmtun er einstaklingsbundin og byggist á líkamsyfirborði (mg/m²) og námunduð að næsta 5 mg eða 10 mg skammti (allt að stökum 50 mg skammti að hámarki) sem fæst. Taka má mismunandi styrkleika Koselugo hylkja saman til þess að fá tilætlaðan skammt (tafla 1).

Tafla 1. Ráðlagður skammtur samkvæmt líkamsyfirborði

Líkamsyfirborð ^a	Ráðlagður skammtur
0,55 – 0,69 m ²	20 mg morgni og 10 mg að kvöldi
0,70 – 0,89 m ²	20 mg tvisvar á dag
0,90 – 1,09 m ²	25 mg tvisvar á dag
1,10 – 1,29 m ²	30 mg tvisvar á dag
1,30 – 1,49 m ²	35 mg tvisvar á dag
1,50 – 1,69 m ²	40 mg tvisvar á dag
1,70 – 1,89 m ²	45 mg tvisvar á dag
≥ 1,90 m ²	50 mg tvisvar á dag

^a Ráðlagðir skammtar hjá sjúklingum með líkamsyfirborð minna en 0,55 m² hafa ekki verið staðfestir.

Meðferð með Koselugo á að halda áfram eins lengi og klínískur ávinningur stendur eða þar til PN ágerist eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum eldri en 18 ára, þess vegna á áframhaldandi meðferð eftir að fullorðinsaldri er náð að byggjast á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu samkvæmt mati læknisins. Hins vegar er ekki viðeigandi að byrja meðferð með Koselugo hjá fullorðnum.

Skammtur sem gleymist

Ef gleymist að taka skammt af Koselugo á eingöngu að taka hann ef meira en 6 klst. eru í næsta áætlaða skammt.

Uppköst

Ef kastað er upp eftir töku Koselugo á ekki að taka viðbótarskammt. Sjúklingurinn á að halda áfram og taka næsta skammt samkvæmt áætluninni.

Skammtaaðlögun

Byggt á öryggi og þoli hvers sjúklings fyrir sig getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð og/eða minnka skammta eða hætta meðferð með selumetinibi fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Ráðleggingar um skammtaminnkun eru gefnar í töflu 2 og geta krafist þess að dagskammtinum sé skipt í tvær lyfjagjafir með mismunandi styrkleikum eða að lyfið sé gefið einu sinni á dag.

Tafla 2. Ráðlögð skammtaminnkun vegna aukaverkana

Líkamsyfirborð	Upphafsskammtur Koselugo ^a (mg tvisvar á dag)	Fyrsta skammtaminnkun (mg/skammt)		Önnur skammtaminnkun (mg/skammt) ^b	
		Að morgni	Að kvöldi	Að morgni	Að kvöldi
0,55 – 0,69 m ²	20 mg að morgni og 10 mg að kvöldi	10	10	10 einu sinni á dag	
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

Tafla 2. Ráðlögð skammtaminnkun vegna aukaverkana

Líkamsyfirborð	Upphafsskammtur Koselugo ^a (mg tvisvar á dag)	Fyrsta skammtaminnkun (mg/skammt)		Önnur skammtaminnkun (mg/skammt) ^b	
		Að morgni	Að kvöldi	Að morgni	Að kvöldi
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 Samkvæmt líkamsyfirborð eins og sýnt er í töflu 1.

^b Meðferð hætt fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem þola ekki Koselugo eftir skammtaminnkun í tvígang.

Breytingar á skömmtum til þess að ráða bót á aukaverkunum af lyfinu eru sýndar í töflu 3.

Tafla 3. Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna aukaverkana

Stig samkvæmt CTCAE*	Leiðbeiningar um breytingar á skömmtum
1. eða 2. stig (þolanlegar – hægt að ráða bót á þeim með stuðningsmeðferð)	Meðferð haldið áfram og eftirlit eins og við á klínískt
2. stig (óbærilegar – ekki er hægt að ráða bót á þeim með stuðningsmeðferð) eða 3. stig	Hlé gert á meðferð þar til eiturverkanir ná stigi 0 eða 1 og skammtur minnkaður um eitt skammtaþrep þegar meðferð er hafin á ný (sjá töflu 2)
4. stig	Hlé gert á meðferð þar til eiturverkanir ná stigi 0 eða 1 og skammtur minnkaður um eitt skammtaþrep þegar meðferð er hafin á ný (sjá töflu 2). Íhuga á stöðvun meðferðar

* CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Leiðbeiningar um breytingar á skömmtum vegna minnkaðs útfallsbrots vinstra slegils

Við einkennalaus minnkun á útfallsbroti vinstra slegils um ≥ 10 prósentustig miðað við upphafsgildi og undir eðlilegum neðri mörkum á að gera hlé á meðferð með selumetinibi þangað til einkennin ganga til baka. Þegar þau hafa gengið til baka á að minnka skammt selumetinibs um eitt skammtaþrep þegar meðferð er hafin á ný (sjá töflu 2).

Hjá sjúklingum með minnkun á útfallsbroti vinstra slegils með einkennum eða 3. eða 4. stigs minnkun á útfallsbroti vinstra slegils á að hætta meðferð með selumetinibi og vísa sjúklingi tafarlaust til hjartalæknis (sjá kafla 4.4).

Leiðbeiningar um breytingar á skömmtum vegna eiturverkana á augu

Gera á hlé á meðferð með selumetinibi hjá sjúklingum sem greinast með litþekjulos í sjónhimnu (RPED) eða miðlægán vessandi sjónukvilla (CSR) ásamt minnkaðri sjónskerpu þangað til viðbrögðin ganga til baka; minnka skal skammt selumetinibs um eitt skammtaþrep þegar meðferð er hafin á ný (sjá töflu 2). Augnlæknir skal meta sjúklinga sem greinast með litþekjulos í sjónhimnu eða miðlægán vessandi sjónukvilla án minnkaðrar sjónskerpu á 3 vikna fresti þar til viðbrögðin ganga til baka. Hjá sjúklingum sem greinast með sjónubláæðalokun (RVO) á að hætta meðferð með selumetinibi fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.4).

Aðlögun skammta þegar CYP3A4 eða CYP2C19 hemlar eru notaðir samhliða

Notkun öflugra eða meðalöflugra CYP3A4 eða CYP2C19 hemla samhliða er ekki ráðlögð og íhuga á notkun annarra lyfja. Ef nauðsynlegt er að nota öfluga eða meðalöfluga CYP3A4 eða CYP2C19 hemla samhliða er eftirfarandi skammtaminnkun Koselugo ráðlögð: Ef sjúklingur tekur 25 mg/m² tvisvar á dag, á að minnka skammtinn í 20 mg/m² tvisvar á dag. Ef sjúklingur tekur 20 mg/m² tvisvar á dag, á að minnka skammtinn í 15 mg/m² tvisvar á dag (sjá töflu 4 og kafla 4.5).

Tafla 4. Ráðlagður skammtur til þess að ná skammtagildinu 20 mg/m² eða 15 mg/m² tvisvar á dag

Líkamsyfirborð	20 mg/m ² tvisvar á dag (mg/skammt)		15 mg/m ² tvisvar á dag (mg/skammt)	
	Að morgni	Að kvöldi	Að morgni	Að kvöldi
0,55 – 0,69 m ²	10	10	10 mg einu sinni á dag	
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

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Samkvæmt klínískum rannsóknum er engin skammtaaðlögun ráðlögð hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi eða þeim sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Samkvæmt klínískum rannsóknum er engin skammtaaðlögun ráðlögð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi. Minnka á upphafsskammt hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi í 20 mg/m² líkamsyfirborðs, tvisvar á dag (sjá töflu 4). Koselugo má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Uppruni

Aukin altæk útsetning hefur sést hjá asískum fullorðnum einstaklingum enda þótt töluverð skörun við Vesturlandabúa sé til staðar þegar leiðrétt er fyrir líkamsþyngd. Engar sérstakar ráðleggingar eru fyrir aðlögun upphafsskammts hjá asískum börnum, engu að síður á að fylgjast náið með þessum sjúklingum með tilliti til aukaverkana (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Koselugo hjá börnum yngri en 3 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Koselugo er ætlað til inntöku. Það á að taka á fastandi maga og neyta hvorki matar né vatns 2 klst. fyrir inntöku og 1 klst. eftir inntöku (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Hylkin á að gleypa heil með vatni. Hylkin má ekki tryggja, leysa upp eða opna vegna þess að það getur skert losun lyfsins og haft áhrif á frásog selumetinibs.

Koselugo á ekki að gefa sjúklingum sem geta ekki eða vilja ekki gleypa hylkin heil. Áður en meðferð hefst á að meta sjúklinga með tilliti til getu til að gleypa hylki. Hefðbundin aðferð við að gleypa hylki er talin fullnægjandi til að gleypa selumetinib hylki. Íhuga má að vísa þeim sjúklingum sem eiga í

erfiðleikum með að gleypa hylkið til viðeigandi heilbrigðisstarfsmanns eins og talmeinafræðings til þess að finna hentuga aðferð sem má sérsníða fyrir hvern og einn sjúkling.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Verulega skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Minnkað útfallsbrots vinstra slegils

Greint hefur verið frá einkennalausri minnkun útfallsbrots hjá 22% sjúklinga á barnsaldri í klínísku lykilorannsókninni. Miðgildi tíma þar til þessi aukaverkun byrjaði var 226 dagar. Greint hefur verið frá örfáum alvarlegum tilvikum minnkaðs útfallsbrots vinstra slegils með selumetinibi hjá börnum sem tóku þátt í útvíkkaðri þátttökurannsókn (sjá kafla 4.8).

Börn með sögu um skerta starfsemi vinstri slegils eða með upphafsgildi útfallsbrots vinstra slegils undir eðlilegum neðri mörkum hafa ekki verið rannsökuð. Útfallsbrot vinstra slegils á að meta með hjartaómun áður en meðferð hefst til þess að staðfesta upphafsgildi. Áður en meðferð með selumetinibi hefst á útfallsbrot vinstra slegils að vera hærra en eðlileg neðri mörk.

Útfallsbrot vinstra slegils á að meta á u.þ.b. þriggja mánaða fresti eða oftar eftir því sem við á klínískt meðan á meðferð stendur. Ráða má bót á minnkuðu útfallsbroti vinstra slegils með því að gera hlé á meðferð, minnka skammt eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Eiturverkun á augu

Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna allar nýtilkomnar sjóntruflanir. Greint hefur verið frá þokusýn sem aukaverkun hjá börnum sem fá selumetinib. Einangruð tilvik litþekjuloss í sjónhimnu (RPED), miðlægs vessandi sjónukvilla (CSR) og sjónubláæðalokunar (RVO) hafa komið fram hjá fullorðnum sjúklingum með ýmsar æxlisgerðir sem fá einlyfjameðferð með selumetinibi og samhliða öðrum krabbameinslyfjum, og hjá einum sjúklingi á barnsaldri með stjarnfrumuæxli af hárfumugerð (pilocytic astrocytoma) á einlyfjameðferð með selumetinibi (sjá kafla 4.8).

Samkvæmt klínísku verklagi er skoðun hjá augnlækni ráðlögð áður en meðferð hefst og þegar sjúklingur greinir frá nýtilkomnum sjóntruflunum. Hjá sjúklingum sem greinast með litþekjuloss í sjónhimnu eða miðlægan vessandi sjónukvilla án minnkaðrar sjónskerpu á að meta sjón á 3 vikna fresti þar til áhrifin ganga til baka. Við greiningu á litþekjulossi í sjónhimnu eða miðlægum vessandi sjónukvilla þegar áhrif eru á sjónskerpu á að gera hlé á meðferð með selumetinibi og þegar meðferð er hafin á ný á að minnka skammtinn (sjá kafla 4.2). Við greiningu á sjónubláæðalokun á að hætta meðferð með selumetinibi fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, einkum hækkun á ASAT og ALAT, geta komið fyrir með selumetinibi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með gildum lifrarprófa áður en meðferð með selumetinibi hefst og minnst mánaðarlega fyrstu 6 mánuði meðferðarinnar og síðan eins og við á klínískt. Meðhöndla skal óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá töflu 2 í kafla 4.2).

Húð og undirhúð

Mjög algengt var að greint væri frá húðútbrotum (m.a. dröfnuörðuútbrotum og þrymlabólulikum útbrotum), naglgerðisbólgu og breytingum á hári í klínísku lykilorannsókninni (sjá kafla 4.8).

Graftarútbrot, breytingar á hárlit og þurr húð voru algengari hjá yngri börnum (3-11 ára) og þrymlabólulík útbrot voru algengari hjá börnum eftir kynþroska (12-16 ára).

E-vítamín uppbót

Ráðleggja skal sjúklingum um að taka ekki E-vítamín sem fæðubótarefni. Koselugo 10 mg hylki innihalda 32 mg af E-vítamíni sem hjálparefnið TPGS (D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinat). Koselugo 25 mg hylki innihalda 36 mg af E-vítamíni sem TPGS. Stórir skammtar af E-vítamíni geta aukið hættu á blæðingu hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf eða blóðflöguhemjandi lyf samhliða (t.d. warfarin eða asetýlsalisýlsýru). Meta á blóðflöguhemjandi áhrif, þ.m.t. INR (international normalised ratio) eða prótrómbíntíma, oftast til þess að greina hvenær réttlæt看legt sé að aðlaga skammta segavarnandi eða blóðflöguhemjandi lyfja (sjá kafla 4.5).

Hætta á köfnun

Selumetinib kemur í hylkum sem á að gleypa í heilu lagi. Sumir sjúklingar, einkum börn < 6 ára, geta verið í hættu á að kafna vegna hylkja, af ástæðum sem tengjast þroska eða eru af líffærafræðilegum eða sálrænum toga. Þess vegna á ekki að gefa sjúklingum selumetinib sem geta ekki eða vilja ekki gleypa hylkin heil (sjá kafla 4.2).

Konur sem geta orðið þungaðar

Koselugo er ekki ætlað til notkunar hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá heilbrigðum fullorðnum (≥ 18 ára).

Virk efni sem geta aukið plasmabéttni selumetinibs

Notkun öflugs CYP3A4 hemils samhliða (200 mg itraconazol tvisvar á dag í 4 daga) jók C_{max} fyrir selumetinib um 19% (90% CI 4; 35) og AUC um 49% (90% CI 40; 59) hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum.

Notkun öflugs CYP2C19/meðalöflugs CYP3A4 hemils samhliða (200 mg fluconazol einu sinni á dag í 4 daga) jók C_{max} fyrir selumetinib um 26% (90% CI 10; 43) og AUC um 53% (90% CI 44; 63) hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum.

Gert er ráð fyrir að notkun erythromycins (meðalöflugur CYP3A4 hemill) eða fluoxetins (öflugur CYP2C19/CYP2D6 hemill) samhliða auki AUC fyrir selumetinib um ~30-40% og C_{max} by ~20%.

Forðast á notkun lyfja samhliða sem eru öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. clarithromycin, greipaldinsafi, ketoconazol til inntöku) eða CYP2C19 hemlar (t.d. ticlopidin). Forðast á samhliðanotkun lyfja sem eru meðalöflugir CYP3A4 hemlar (t.d. erythromycin og fluconazol) og CYP2C19 hemlar (t.d. omeprazol). Ef óhjákvæmilegt er að nota lyfin samhliða á að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til aukaverkana og minnka skal skammt selumetinibs (sjá kafla 4.2 og töflu 4).

Virk efni sem geta dregið úr plasmabéttni selumetinibs

Samhliðanotkun öflugs CYP3A4 virkis (600 mg rifampicin daglega í 8 daga) lækkaði C_{max} fyrir selumetinib um -26% (90% CI -17; -34) og AUC um -51% (90% CI -47; -54).

Forðast á notkun öflugra CYP3A4 virkja (t.d. phenytoin, rifampicin, carbamazepin, jóhannesarjurt) eða meðalöflugra CYP3A4 virkja samhliða Koselugo.

Virk efni þar sem plasmabéttni getur breyst af völdum selumetinibs

In vitro er selumetinib OAT3 hemill. Ekki er hægt að útiloka klínískt mikilvægt áhrif á lyfjahvörf OAT3 hvarfefna (t.d. metotrexat og furosemid) sem gefin eru samhliða (sjá kafla 5.2).

TPGS er P-gp hemill *in vitro* og ekki er hægt að útiloka að það geti valdið klínískt mikilvægum milliverkunum með hvarfefnum P-gp (t.d. digoxin eða fexofenadín).

Áhrif selumetinibs á útsetningu fyrir getnaðarvarnatöflum til inntöku hafa ekki verið metin. Þess vegna á að ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvörn að nota hindrandi vörn til viðbótar (sjá kafla 4.6).

Áhrif lyfja sem draga úr magasýru á selumetinib

Sundrun selumetinib hylkja er ekki háð sýrustigi. Koselugo má nota samhliða lyfjum sem hafa áhrif á sýrustig í maga (þ.e. H2-blokkum og prótónpumpuhemlum) án takmarkana, að undanskildu omeprazoli sem er CYP2C19 hemill.

E-vítamín

Koselugo hylki innihalda E-vítamín sem hjálparefnið TPGS. Þess vegna eiga sjúklingar að forðast töku E-vítamíns sem fæðubótarefni og meta á segavarnandi áhrif reglulega hjá sjúklingum sem nota segavarnarlyf og blóðflöguhemjandi lyf (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvörn hjá körlum og konum

Upplýsa á konur sem geta orðið þungaðar um að forðast þungun meðan á töku Koselugo stendur. Ráðlagt er að taka þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð hefst.

Ráðleggja skal körlum og konum (þegar möguleiki er á þungun) að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Koselugo stendur og í minnst 1 viku eftir að meðferð með Koselugo er lokið. Ekki er hægt að útiloka að selumetinib dragi hugsanlega úr virkni getnaðarvarnarlyfja til inntöku, þess vegna á að ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvörn að nota hindrandi vörn til viðbótar (sjá kafla 4.5)

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun selumetinibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekun á æxlun m.a. fósturvísis/fósturdauða, fósturgalla og minnkaða fósturþyngd (sjá kafla 5.3). Koselugo er ekki ráðlagt til notkunar hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvarnir (sjá kafla 4.4).

Ef þungun verður hjá konu sem tekur Koselugo eða maka karlsjúklings sem tekur Koselugo á að upplýsa konuna um hugsanlega hættu fyrir fóstur.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort selumetinib eða umbrotsefni þess berist í brjóstamjólki. Selumetinib og virka umbrotsefni þess berast í mjólk hjá mjólkandi músum (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti, þess vegna á að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með Koselugo stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Koselugo á frjósemi hjá mönnum. Selumetinib hafði hvorki áhrif á frjósemi né mökun hjá karl- og kvenkynsmúsúsum enda þótt fækkun lifandi fósturvísa hafi komið fram hjá kvenkynsmúsúsum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Koselugo getur haft smávægileg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá þreytu, þróttleysi og sjóntruflunum meðan á meðferð með selumetinibi stendur og sjúklingar sem finna fyrir þessum einkennum eiga að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi einlyfjameðferðar með selumetinibi hjá börnum með taugatrefjaæxlager af gerð 1 (NF1) sem eru með óskurðtæk PN hefur verið ákvarðað að loknu mati á sameinuðu öryggisþýði með 74 börnum (20-30 mg/m² tvisvar á dag). Þessi hópur með börnum samanstóð af 50 sjúklingum í SPRINT II. stigs rannsókn (lagskipting 1) sem fengu selumetinib 25 mg/m² tvisvar á dag (lykilgagnagrunnur) og 24 sjúklingum í SPRINT I. stigs rannsókn sem fengu 20 til 30 mg/m² af selumetinibi tvisvar á dag (rannsókn til að finna skammta). Enginn munur sem skiptir máli klínískt var á öryggi í SPRINT I. stigs og SPRINT II. stigs (lagskipting 1). Frekari stoðum var rennt undir þetta öryggismat lyfsins með sameinuðum öryggisupplýsingum úr 7 rannsóknum styrktum af AstraZeneca með fullorðnum sjúklingum með margar æxlisgerðir (N = 347) sem fengu 75 til 100 mg tvisvar á dag.

Hjá sameinaða barnahópnum var miðgildi heildarmeðferðarlengdar með selumetinibi hjá börnum með taugatrefjaæxlager af gerð 1 sem eru með PN 28 mánuðir (á bilinu: < 1 til 71 mánuður), 23% sjúklinga fengu meðferð með selumetinibi í > 48 mánuði. Hjá sjúklingum ≥ 2 til 11 ára (N = 45) var hærri tíðni eftirfarandi aukaverkana miðað við sjúklinga 12 til 18 ára (N = 29): blóðalbúmínlækkun, þurr húð, hiti, breytingar á háralit.

Í sameinaða barnahópnum (N=74; felur í sér 50 sjúklinga úr gagnsafni úr SPRINT II. stigs lykilrannsókninni, lagskipting 1, og 24 sjúklinga úr gagnsafni úr SPRINT I. stigs rannsókninni til stuðnings) voru algengustu aukaverkanir af hvaða stigi sem er (tíðni ≥ 45%) uppköst (82%), útbrot (80%), hækkun kreatínínasa í blóði (76%), niðurgangur (77%), ógleði (73%), þróttleysi (59%), þurr húð (58%), hiti (57%), þrymlabólulík útbrot (54%), blóðalbúmínlækkun (50%), hækkun aspartat amínótransferasa (50%) og naglgerðisbólga (45%). Greint var frá hléi á meðferð vegna aukaverkana hjá 78% sjúklinga og minnkun skammta hjá 32% sjúklinga. Algengustu aukaverkanir sem urðu til þess að breyta þurfti skömmtun (hlé á meðferð eða skammtar minnkaðir) selumetinibs voru uppköst (26%), naglgerðisbólga (16%), niðurgangur (15%) og ógleði (11%). Meðferð var hætt fyrir fullt og allt vegna aukaverkana hjá 12% sjúklinga. Greint var frá eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum: niðurgangur (3%), blóðleysi (3%), hiti (3%), hækkun kreatínínasa í blóði (3%), hækkun kreatíníns í blóði (1%).

Tafla með aukaverkunum

Í töflu 5 eru aukaverkanir sýndar sem hafa sést hjá þeim börnum með taugatrefjaæxlager af gerð 1 sem eru með óskurðtækt PN og fullorðnum sjúklingum (sjá neðanmálgrein fyrir neðan töflu 5). Tíðnin er ákvörðuð út frá sameinuðum barnahópi (N = 74), sem samanstendur af 50 sjúklingum úr lykilgagnagrunninum úr SPRINT II. stigs rannsókninni með lagskiptingu 1 og 24 sjúklingum úr SPRINT I. stigs rannsókninni gagnasafninu til stuðnings. Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA líffæraflokkun. Kjörheiti aukaverkunar innan hvers líffæraflokks er raðað eftir minnkandi tíðni og síðan alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni aukaverkana skilgreind sem: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); mjög sjaldgæfar (< 1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) þ.m.t. einangruð tilvik.

Tafla 5. Aukaverkanir sem tilkynntar voru í sameinaðan gagnagrunninum yfir börn (II. stigs lykilrannsóknin SPRINT, með lagskiptingu 1 [N = 50] og stuðningsgögn úr SPRINT I. stigs rannsókninni) og í öðrum tilgreindum klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum (N = 347)

Líffærakerfi skv. MedDRA flokkun	Aukaverkun (MedDRA)	Heildartíðni (öll CTCAE alvarleikastig) Sameinaður NF1 barnahópur [‡] (N = 74)	Tíðni 3. stigs CTCAE aukaverkunar og alvarlegri [†] Sameinaður NF1 barnahópur [‡] (N = 74)
Augu	Þokusýn [^]	Algengar (9%)	-
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði*	Algengar (5%)	-
Meltingarfæri	Uppköst [^]	Mjög algengar (82%)	Algengar (8%)
	Niðurgangur [^]	Mjög algengar (77%)	Mjög algengar (15%)
	Ógleði [^]	Mjög algengar (73%)	Algengar (1%)
	Munnbólga [^]	Mjög algengar (38%)	Algengar (1%)
	Munnþurrkur	Algengar (5%)	-
Húð og undirhúð	Útbrot [^] *	Mjög algengar (80%)	Algengar (5%)
	Þurr húð	Mjög algengar (58%)	-
	Þrymlabólulík útbrot [^] *	Mjög algengar (54%)	Algengar (3%)
	Naglgerðisbólga [^]	Mjög algengar (45%)	Algengar (9%)
	Breytingar á hári [^] *	Mjög algengar (39%)	-
Almennar aukaverkanir	Þróttleysistilvik*	Mjög algengar (59%)	-
	Hiti	Mjög algengar (57%)	Algengar (8%)
	Útlægur bjúgur*	Mjög algengar (12%)	-
	Andlitsbjúgur*	Algengar (7%)	-
Rannsóknaniðurstöður	Hækkað CK í blóði [^]	Mjög algengar (76%)	Algengar (9%)
	Blóðalbúmínúlkun	Mjög algengar (50%)	-
	Hækkað ASAT	Mjög algengar (50%)	Algengar (1%)
	Lækkað hemóglóbín*	Mjög algengar (45%)	Algengar (3%)
	Hækkað ALAT	Mjög algengar (36%)	Algengar (3%)
	Hækkað kreatínín í blóði	Mjög algengar (28%)	Algengar (1%)

Líffærakerfi skv. MedDRA flokkun	Aukaverkun (MedDRA)	Heildartíðni (öll CTCAE alvarleikastig) Sameinaður NF1 barnahópur [‡] (N = 74)	Tíðni 3. stigs CTCAE aukaverkunar og alvarlegri [†] Sameinaður NF1 barnahópur [‡] (N = 74)
	Minnkað útfallsbrot [^]	Mjög algengar (23%)	Algengar (1%)
	Hækkaður blóðþrýstingur*	Mjög algengar (16%)	-
Augu	Sjónulitþekjulos (RPED)/miðlægur vessandi sjónukvilli (CSR)* ††	Sjaldgæfar (0,6%)	-
	Sjónubláæðalokun (RVO) * ††	Sjaldgæfar (0,3%)	-

Samkvæmt CTCAE National Cancer Institute útgáfu 4.03 – (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)

CK = kreatínkinasi; ASAT = aspartat aminótransferasi; ALAT = alanín aminótransferasi.

[^] Sjá Lýsing á völdum aukaverkunum

[†] Öll viðbrögðin voru 3. stigs samkvæmt CTCAE fyrir utan eitt 4. stigs tilvik hækkaðs CK í blóði og eitt 4. stigs tilvik hækkaðs kreatínins í blóði samkvæmt CTCAE. Engin dauðsföll áttu sér stað.

^{††} Aukaverkanir sem komið hafa fram í öðrum klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum (N=347), með margar æxlisgerðir, sem fengu meðferð með selumetiníbi (75 mg tvisvar á dag). Ekki hefur verið tilkynnt um þessar aukaverkanir í þýði barna með NF1 sem eru með óskurðtækt PN.

[‡] Hundraðshlutfall úr sameinuðum barnahópi (N=74) námundað að næsta tug.

*Aukaverkanir sem felast í einstökum kjörheitum:

Þróttleysistilvik: þróttleysi, þreyta

CSR/RPED: Los á sjónulitþekju sjónudeplis, sjónu- og æðukvilli

Mæði: áreynslutengd mæði, mæði, mæði í hvíld

Andlitsbjúgur: búgur í andliti, búgur umhverfis augu

Lækkað hemóglóbín: blóðleysi, lækkað hemóglóbín

Breytingar á hári: hárlas, breyting á háralit

Blóðþrýstingshækkun: hækkaður blóðþrýstingur, háþrýstingur

Útlægur búgur: búgur í útlimum, búgur

Útbrot (þrymlabólulík): þrymlabólulík húðbólga

Útbrot: þrymlabólulík húðbólga, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, útbrot, roðaútbrot, dröfnuútbrot

RVO: æðakvillar í sjónu, bláæðarlokun í sjónu, segamyndun í bláæð í sjónu

Lýsing á völdum aukaverkunum

Minnkað útfallsbrot vinstra slegils

Í SPRINT, II. stigs rannsókn með lagskiptingu 1, var greint frá minnkuðu útfallsbroti vinstra slegils (kjörheiti: minnkað útfallsbrot) hjá 11 (22%) sjúklingum. Öll tilvikin voru einkennalaus og 2. stigs og urðu ekki til þess að gera þurfti hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferðinni. Hjá 6 sjúklingum af þessum 11 gengu áhrifin til baka og ekki var greint frá niðurstöðum hjá 5 sjúklingum. Miðgildi tíma þar til minnkað útfallsbrot vinstra slegils kom fram var 226 dagar (stóð yfir í 78 daga (miðgildi)). Greint var frá flestum tilvikum minnkaðs útfallsbrots vinstra slegils sem minnkun frá upphafsgildi ($\geq 10\%$ minnkun) en taldist áfram innan eðlilegra gilda. Sjúklingar með upphafsgildi útfallsbrots vinstra slegils undir eðlilegum neðri mörkum voru ekki teknir með í lykilarannsókninni. Að auki hefur verið greint frá 2 alvarlegum tilvikum minnkunar á útfallsbroti vinstra slegils í tengslum við selumetinib hjá börnum sem

tóku þátt í útvíkkaðri þátttökurannsókn. Varðandi meðferðarúræði fyrir minnkun útfallsbrots, sjá kafla 4.2 og 4.4

Eiturverkun á augu

Í SPRINT, II. stigs rannsókn með lagskiptingu 1, var greint frá 1. og 2. stigs þokusýn hjá 4 (8%) sjúklingum. Hjá tveimur sjúklingum þurfti að gera hlé á skömmtnun. Ráðin var bót á öllum aukaverkununum án þess að minnka skammta. Varðandi meðferðarúræði fyrir nýtilkomnar sjóntruflanir, sjá kafla 4.2 og 4.4.

Að auki var greint frá einu tilviki um litþekjulos í sjónhimnu (RPED) hjá barni sem fékk selumetinib einlyfjameðferð (25 mg/m² tvisvar á dag) vegna stjarnfrumuæxlis af háfrumugerð (pilocytic astrocytoma) sem nær til sjónbrautar (optic pathway) í rannsókn á börnum sem styrkt var af utanaðkomandi aðila (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Naglgerðisbólga

Í SPRINT, II. stigs rannsókn með lagskiptingu 1, var greint frá naglgerðisbólgu hjá 23 (46%) sjúklingum. Miðgildi tíma þar til hámarksstig naglgerðisbólgu sem aukaverkun kom fyrst fram var 306 dagar og hún stóð yfir að miðgildi í 96 daga. Flestar aukaverkanirnar voru 1. eða 2. stigs og var ráðin bót á þeim með stuðnings- eða einkenameðferð og/eða breytingu á skömmtnun. Hjá þremur (6%) sjúklingum komu ≥ 3 . stigs tilvik fram. Hjá sjö sjúklingum (3 með að hámarki 3. stigs aukaverkun og 4 með að hámarki 2. stigs aukaverkun) var gert hlé á skömmtnun selumetinibs vegna naglgerðisbólgu, þar af voru skammtar minnkaðir hjá 3 eftir að hlé hafði verið gert á meðferð (hjá 2 sjúklingum þurfti að minnka skammta öðru sinni). Hjá einum sjúklingi (2%) varð aukaverkunin til þess að hætta þurfti meðferðinni.

Hækkun kreatínínasa í blóði

Hækkun kreatínínasa í blóði sem aukaverkun kom fyrir hjá 76% of sjúklinga í SPRINT, II. stigs rannsókn með lagskiptingu 1. Miðgildi tíma þar til hámarks kreatínínasahækkun kom fram var 106 dagar og hún stóð yfir að miðgildi í 126 daga. Flestar aukaverkanirnar voru 1. eða 2. stigs og gengu til baka án breytinga á skammti selumetinibs. Hjá þremur (6%) sjúklingum var aukaverkunin ≥ 3 . stigs. 4. stigs aukaverkun varð til þess að gera þurfti hlé á meðferð og minnka skammta í kjölfarið.

Eiturverkanir á meltingarfæri

Í SPRINT, II. stigs rannsókn með lagskiptingu 1, voru uppköst (41 sjúklingur, 82%, stóð yfir í 3 daga (miðgildi)), niðurgangur (35 sjúklingar, 70%, stóð yfir í 5 daga (miðgildi)), ógleði (33 sjúklingar, 66%, stóð yfir í 16 daga (miðgildi)), og munnbólga (25 sjúklingar, 50%, stóð yfir í 12 daga (miðgildi)) algengustu aukaverkanirnar frá meltingarfærum sem greint var frá. Flest tilvikin voru 1. eða 2. stigs og ekki þurfti að gera hlé á skömmtnun eða minnka skammta.

Greint var frá 3. stigs aukaverkun hvað varðar niðurgang (8 sjúklingar, 16%), ógleði (1 sjúklingur, 2%), og uppköst (3 sjúklingar, 6%). Hjá einum sjúklingi varð niðurgangur til þess að minnka þurfti skammta og hætta meðferð í kjölfarið. Ekki þurfti að gera hlé á skömmtnun eða minnka skammta vegna ógleði, uppkasta eða munnbólgu.

Eiturverkanir á húð

Í SPRINT, II. stigs rannsókn með lagskiptingu 1, komu þrymlabólulík útbrot fram hjá 25 (50%) sjúklingum (miðgildi þar til aukaverkun kom fram var 13 dagar og hæsta stig aukaverkunarinnar samkvæmt CTCAE stóð yfir í 60 daga (miðgildi)). Flest þessara tilvika voru 1. eða 2. stigs og komu fram hjá unglíngum eftir kynþroska (> 12 ára) og ekki þurfti að gera hlé á skömmtnun eða minnka skammta. Greint var frá 3. stigs aukaverkunum hjá 4%.

Önnur útbrot (ekki þrymlabólulík) komu fram hjá 35 (70%) sjúklingum í lykilrannsókninni og voru aðallega 1. eða 2. stigs.

Breytingar á hári

Í SPRINT, II. stigs rannsókn með lagskiptingu 1, komu breytingar á hári fyrir hjá 32% sjúklinga (sem lýsing hárs [kjörheiti: breytingar á háralit] hjá 11 sjúklingum (22%) og þynning hárs [kjörheiti: hárlas]) hjá 12 sjúklingum (24%); hjá 7 sjúklingum (14%) var greint frá bæði hárlasi og breytingu á háralit meðan á meðferð stóð. Öll tilvikin voru 1. stigs og ekki þurfti að gera hlé á skömmtun eða minnka skammta.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engin sérstök meðferð er við ofskömmtun. Við ofskömmtun á að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og veita stuðningsmeðferð með viðeigandi eftirliti eftir þörfum. Himnuskilun skilar ekki árangri við ofskömmtun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf (antineoplastic agents), próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EE04

Verkunarháttur

Selumetinib er sértækur hemill MEK 1 og 2 (mitogen activated protein kinase kinases 1 and 2). Selumetinib blokkar MEK-virkni og RAF-MEK-ERK ferlið. Þess vegna getur MEK hömlun blokkað fjölgun og lifun æxlisfrumna sem eru með virkjað RAF-MEK-ERK ferli.

Verkun

Verkun Koselugo var metin í opinni, fjölsetra, einarma II. stigs rannsókn (SPRINT) með lagskiptingu 1 með 50 börnum með taugatrefjaæxlagar af gerð 1 með óskurðtæku PN sem veldur verulegri sjúkdómsbyrði. Óskurðtækt PN var skilgreint sem PN sem ekki var hægt að fjarlægja að fullu með skurðaðgerð án hættu á allmikilli sjúkdómsbyrði þar sem það er umlukið eða mjög nálægt mikilvægu líffæri, vegna íferðar eða mikillar æðapéttni PN. Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku vegna eftirfarandi eiturverkana á augu: sjónu- eða æðakvilli var til staðar eða einhver saga um slíkt, sjónubláæðalokun var til staðar eða einhver saga um slíkt, þekkt hækkun augnþrýstings > 21 mmHg (eða efri eðlileg mörk, aðlöguð að aldri) eða gláka sem ekki hafði náðst stjórn á. Sjúklingar fengu 25 mg/m² (líkamsyfirborðs) tvisvar á dag í 28 daga (1 meðferðarlota) samfelldri skammtáætlun. Meðferð var hætt ef klínískur ávinningur var ekki lengur til staðar, vegna óásættanlegra eiturverkana eða vegna framgangs PN eða samkvæmt ákvörðun rannsakanda.

Mark (target) PN, þ.e. PN sem olli viðkomandi klínískum einkennum eða fylgikvillum (sjúkdómsbyrði sem tengist PN), var metinn með tilliti til svörunartíðni með miðlægum álestri þrívíddar segulómunar (volumetric MRI) samkvæmt viðmiðum REiNS (Response Evaluation in Neurofibromatosis and

Schwannomatosis). Æxlissvörun var metin við upphaf og meðan á meðferð stóð eftir 4. hverja lotu í 2 ár og síðan eftir 6. hverja lotu.

Mat á mark-PN var samkvæmt þrívíddar segulómun og klínískri útkomu, sem fólu í sér mat á virkni og útkomu sem sjúklingur sjálfur greinir frá.

Miðgildi aldurs sjúklinga var 10,2 ár (á bilinu: 3,5 til 17,4 ár), 60% voru karlkyns og 84% voru hvítir.

Miðgildi umfangs mark-PN við upphaf var 487,5 ml (á bilinu: 5,6 – 3.820 ml). PN tengd sjúkdómsbyrði sem var til staðar hjá $\geq 20\%$ sjúklinga var m.a. lýti, hreyfitruflun, verkur, öndunartruflun, sjónskerðing og starfstruflun blöðru/ristils.

Aðalendapunktur verkunar var hlutlæg svörunartíðni (ORR), skilgreind sem hlutfall sjúklinga með fulla svörun (skilgreind sem brotthvarf mark-PN) eða staðfest hlutasvörun (skilgreind sem $\geq 20\%$ rúmmálsminnkun á PN, staðfest með mati á æxli í framhaldi innan 3-6 mánaða) samkvæmt miðlægrri skoðun NCI (National Cancer Institute). Lengd svörunar (DoR) var einnig metin.

Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 6.

Tafla 6. Verkunarniðurstöður úr II. stigs rannsókn SPRINT með lagskiptingu 1

Verkunarbreyta	SPRINT (N = 50)
Hlutlæg svörunartíðni ^{a, b}	
Hlutlæg svörunartíðni, % (95% CI)	33 (66%) (51,2 - 78,8)
Full svörun	0
Staðfest hlutasvörun, n (%) ^b	33 (66%)
Lengd svörunar	
DoR ≥ 12 mánuðir, n (%)	27 (82%)

CI - öryggisbil, DoR – lengd svörunar.

^a Staðfesta þurfti svörun minnst 3 mánuðum eftir að viðmiðum fyrir fyrstu hlutasvörun var náð.

^b Full svörun: Brotthvarf markskemmdarinnar; hlutasvörun: rúmmál mark-PN hefur minnkað um $\geq 20\%$ frá upphafsgildi.

Óháð miðlæg skoðun á æxlissvörun samkvæmt REiNS viðmiði leiddi til ORR sem var 44% (95% CI: 30,0; 58,7).

Miðgildi tíma þar til svörun kom fram var 7,2 mánuðir (á bilinu 3,3 mánuðir til 1,6 ár). Miðgildi (min-max) tíma fram að hámarksrýrnun PN miðað við upphafsgildi var 14,6 mánuðir (3,3 mánuðir til 2,7 ár). Miðgildi lengdar svörunar frá því svörun hófst var ekki náð, við lokadagsetningu gagnaöflunar var miðgildi eftirfylgni 22,1 mánuður. Miðgildi tíma frá því meðferð hófst þar til sjúkdómur ágerðist meðan á meðferð stór var ekki náð.

Við lokadagsetninguna gagnaöflunar viðhélst staðfest hlutasvörun hjá 28 (56%) sjúklingum, 2 (4%) voru með óstaðfesta hlutasvörun, 15 (30%) voru með stöðugan sjúkdóm og 3 (6%) voru með ágengan sjúkdóm.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Koselugo hjá einum eða fleiri undirhópum barna með óskurðtæk góðkynja taugatrefjaæxli (PN) í tengslum við taugatrefjaæxlager af gerð 1 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Við ráðlagðan skammt 25 mg/m² tvisvar á dag hjá börnum (3 til ≤ 18 ára) var margfeldismeðaltal (frávíksstuðull [CV%]) hámarksplasmabéttni (C_{max}) 731 (62%) ng/ml og flatarmáls undir þéttiferli (AUC₀₋₁₂) eftir fyrsta skammtinn 2.009 (35%) ng·klst./ml. Lágmarksuppsöfnun ~1,1-föld sást við jafnvægi við skömmtun tvisvar á dag.

Við 25 mg/m² skammt hjá börnum var úthreinsun eftir inntöku selumetinibs 8,8 l/klst., meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi 78 l og meðalhelmingunartími brotthvarfs ~6,2 klst.

Frásog

Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum var meðalnýting selumetinibs eftir inntöku 62%. Eftir inntöku frásogast selumetinib hratt með hámarksplasmabéttni (T_{max}) á bilinu 1-1,5 klst. eftir skammt.

Áhrif fæðu

Í aðskildum klínískum rannsóknum leiddi 75 mg skammtur af selumetinibi ásamt fituríkri máltíð til 50% meðallækkunar á C_{max} hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og 62% meðallækkunar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna illkynja æxlissjúkdóma, samanborið við gjöf við fastandi ástand. Meðalgildi AUC fyrir selumetinib minnkaði um 16% og 19%, talið í sömu röð, og um 1,5 til 3 klst. töf var þar til hámarksþéttni (T_{max}) var náð (sjá kafla 4.2).

Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum leiddi 50 mg skammtur ásamt fitusnauðri máltíð til 60% lækkunar á C_{max} samanborið við gjöf við fastandi ástand. AUC fyrir selumetinib minnkaði um 38%, og um 0,9 klst. töf var þar til hámarksþéttni (T_{max}) var náð (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál selumetinibs við jafnvægi fyrir 20 til 30 mg/m² er á bilinu 78 til 171 l hjá börnum sem bendir til meðalmikillar dreifingar í vefi.

In vitro er próteinbinding í plasma 98,4% hjá mönnum. Selumetinib er aðallega bundið albúminu í sermi (96,1%) en α-1 acid glýkópróteini (< 35%).

Umbrot

In vitro umbrotnar selumetinib með 1. stigs umbroti með oxun hliðarkeðjunnar, N-afmetýleringu og tapi á hliðarkeðju og myndar amíð- og sýruumbrotsefni. CYP3A4 er aðalísóformið sem stendur fyrir oxunarumbrotum selumetinibs og CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 og CYP3A5 taka þátt í minni mæli. *In vitro* rannsóknir benda til að umbrot selumetinibs séu einnig 2. stigs lyfjahvörf með myndun glúkúroníðafleiða aðallega með aðkomu ensímanna UGT1A1 og UGT1A3. Glúkúronmyndun er mikilvæg brotthvarfsleið fyrir 1. stigs umbrotsefni selumetinibs sem ná til nokkurra UGT ísóforma.

Eftir inntöku ¹⁴C-selumetinibs hjá heilbrigðum karlkynspátttakendum stóð óbreytt selumetinib (~40% af geislavirkni) ásamt öðrum umbrotsefnum m.a. glucuroníði imidazoindazols-umbrotsefnisins (M2; 22%), selumetinib-glucuroníði (M4; 7%), N-desmetýl-selumetinibi (M8; 3%), og N-desmetýl-carboxylsýru (M11; 4%) fyrir meirihluta geislavirkni í plasma hjá mönnum. N-desmetýl-selumetinib stendur fyrir innan við 10% selumetinibs í plasma hjá mönnum en er u.þ.b. 3 til 5 sinnum öflugra en móðurefnið og stendur fyrir u.þ.b. 21% til 35% af allri lyfjafræðilegu virkninni.

Milliverkanir

In vitro er selumetinib ekki hemill á CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eða CYP2E1. *In vitro* er selumetinib ekki virkir á CYP1A2 eða CYP2B6. Selumetinib er virkir CYP3A4 *in vitro*, hins vegar er ekki búist við að það hafi klínísk áhrif sem skipta máli.

In vitro hamlar selumetinib UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 og UGT1A9, það er þó ekki talið hafa klínísk áhrif sem skipta máli.

Milliverkanir við flutningsprótein

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er selumetinib hvarfefni fyrir BCRP og P-gp flutningsprótein en klínískt mikilvægar milliverkanir eru ólíklegar. *In vitro* rannsóknir benda til að selumetinib hamli ekki BCRP, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 og MATE2K við ráðlagðan skammt handa börnum. Ekki er hægt að útiloka klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahlöndum OAT3 hvarfefna sem notuð eru samhliða.

Brotthvarf

Eftir stakan 75 mg skammt hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum af geislamerktu selumetinibi greindist 59% af skammtinum í hægðum (19% óbreytt) og 33% af gefnum skammti (< 1% móðurlyf) greindist í þvagi í sýni sem safnað var á 9 dögum.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Útsetning eftir 50 mg skammt af selumetinibi til inntöku var rannsökuð hjá fullorðnum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (n = 11) og einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (n = 12). Hjá þeim sem voru með nýrnasjúkdóm á lokastigi var C_{max} 16% lægra og AUC var 28% lægra og hluti óbundins selumetinibs var 35% hærra hjá þeim sem voru með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Þar af leiðandi var hlutfall C_{max} 0,97 og AUC 1,13 fyrir óbundið lyf hjá þeim sem voru með nýrnasjúkdóm á lokastigi samanborið við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi. Lítilsháttar aukning, u.þ.b. 20% AUC, á hlutfalli N-desmetýl-umbrotsefnisins á móti móðurefni greindist hjá þeim sem voru með nýrnasjúkdóm á lokastigi samanborið við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi. Vegna þess að útsetning hjá þátttakendum með nýrnasjúkdóm á lokastigi var svipuð og hjá þeim sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi voru rannsóknir á einstaklingum með vægt skerta, meðalskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi ekki gerðar. Ekki er gert ráð fyrir að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif sem skipta máli á útsetningu fyrir selumetinibi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Fullorðnir einstaklingar með eðlilega lifrarstarfsemi (n = 8) og vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A, n = 8) fengu 50 mg af selumetinibi, einstaklingar með meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B, n = 8) fengu 50 eða 25 mg skammt og einstaklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C, n = 8) fengu 20 mg skammt. AUC fyrir selumetinib aðlagð að heildarskammti var 86% og AUC fyrir óbundið lyf var 69% við vægt skerta lifrarstarfsemi samanborið við AUC gildi hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Útsetning (AUC) fyrir selumetinibi var meiri hjá sjúklingum með meðalskerta (Child-Pugh B) og verulega (Child-Pugh C) skerta lifrarstarfsemi; gildi fyrir heildar AUC og óbundið AUC voru 159% og 141% (Child-Pugh B) og 157% og 317% (Child-Pugh C), talið í sömu röð miðað við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Minni tilhneiging var til próteinbindingar hjá þátttakendum með verulega skerta lifrarstarfsemi enda þótt próteinbinding hafi haldist > 99% (sjá kafla 4.3).

Uppruni

Eftir stakan skammt virðist útsetning fyrir selumetinibi vera meiri hjá heilbrigðum fullorðnum Japönnum, Asíubúum öðrum en Japönnum, og Indverjum samanborið við fullorðna Vesturlandabúa þó er veruleg skörun við Vesturlandabúa þegar leiðrétt er fyrir líkamsþyngd eða líkamsyfirborði (sjá kafla 4.2).

Fullorðnir sjúklingar (> 18 ára)

Lyfjahvarfabreytur hjá heilbrigðum fullorðnum og fullorðnum sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma eru svipaðar og hjá börnum (3 til ≤ 18 ára) með taugatrefjaæxlager af gerð 1.

Hjá fullorðnum sjúklingum jókst C_{max} og AUC í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 25 mg til 100 mg.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkun á erfðaeefni

Selumetinib var jákvætt í örkjarnarannsókn á músum með litningabrenslandi verkunarhætti. Meðalútsetning fyrir óbundnu efni (C_{max}) við NOEL (mörk þar sem engin skaðleg áhrif koma fram) var u.þ.b. 27 falt meiri en klínísk útsetning fyrir óbundnu efni við ráðlagðan 25 mg/m² hámarksskammt hjá mönnum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Selumetinib hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif á rottur eða erfðabreyttar mýs.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá músum, rottum og öpum voru aðaláhrifin eftir útsetningu fyrir selumetinibi á húð, meltingarveg og bein. Hróður með örsmáum fleiðrum og sárum við útsetningu fyrir óbundnu lyfi sem er sambærileg klínískri útsetningu (AUC) fyrir óbundnu lyfi við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum sást hjá rottum. Bólga og sár í meltingarvegi með afleiddum breytingar í lifur og átfrumnakerfi við útsetningu fyrir óbundnu lyfi sem er u.þ.b. 28 föld klínísk útsetning fyrir óbundnu lyfi við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum sást hjá músum. Rangvöxtur brjósksplatna sást hjá karlkynsrottum við lyfjagið í allt að 3 mánuði þar sem útsetning fyrir óbundnu selumetinibi var 11 föld klínísk útsetning fyrir óbundnu lyfi við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum. Niðurstöður varðandi meltingarveg benda til þess að viðbrögðin gangi til baka eftir ákveðinn endurheimtartilma. Ekki var lagt mat á það hvort eiturverkanir á húð og misvöxt brjósksplatna gengu til baka. Aukin æðafylling sást í groppu (corpus cavernosum) risvöðva reðurs (bulbocavernosus) í 26 vikna rannsókn á karlkyns músum við skammt sem var 40 mg/kg/dag (28 falt frítt AUC hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn) sem leiddi til verulegrar þvagfærastíflu og jafnframt bólgu og blæðinga í þvagrás, sem olli snemmbærum dauða hjá karlkyns músum.

Eiturverkanir á æxlunRannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska voru gerðar á músum. Skammtar allt að 40 mg/kg/dag (jafngildir 22 földu AUC fyrir óbundið lyf hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt) höfðu ekki áhrif á frjósemi hjá karlkynsmúsum. Skammtar allt að 75 mg/kg/dag höfðu ekki áhrif á mökunarhæfni og frjósemi hjá kvenkynsmúsum en tímabundin fækkun lifandi fóstura kom fram við þessa skammta. NOAEL fyrir áhrif á æxlun var 5 mg/kg/dag (u.þ.b. 3,5 falt AUC fyrir óbundið lyf hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn). Greint var frá meðferðartengdri aukningu á tíðni ytri vansköpunar (opin augu, klofinn gómur) án eiturverkunar á móðurdýr í rannsóknum á fósturvísis-fósturþroska við > 5 mg/kg/dag og í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu við ≥ 1 mg/kg/dag (jafngildir 0,4 faldri C_{max} fyrir óbundið lyf hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn). Önnur meðferðartengd áhrif sem komu fram við skammta sem höfðu ekki eiturverkanir á móðurdýr í rannsóknunum voru fósturvísisdauði og minnkuð fæðingarþyngd við ≥ 25 mg/kg/dag (jafngildir 22 földu AUC fyrir óbundið lyf við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn), við 15 mg/kg/dag (jafngildir 3,6 földun á C_{max} fyrir óbundið lyf við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn) voru áhrifin

minnkaður vöxtur afkvæma eftir fæðingu og færri afkvæmi náðu viðmiðum ljósopsþrengingar þegar þau voru hætt á spena. Selumetinib og virka umbrotsefni þess skildust út í mjólk hjá mjólkandi músum í u.þ.b. í sömu þéttni og í plasma.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Inihald hylkis

E-vítamín pólýetýlen glýcól succinat (D α-tocopheryl polyethylen glycol succinat).

Hylkisskel

Koselugo 10 mg hörð hylki

Hýprómellósi (E464)

Karragenan (E407)

Kalíumklóríð (E508)

Títandíoxíð (E171)

Karnaubavax (E903)

Koselugo 25 mg hörð hylki

Hýprómellósi (E464)

Karragenan (E407)

Kalíumklóríð (E508)

Títandíoxíð (E171)

Indigótín (E132)

Gult járnnoxíð (E172)

Karnaubavax (E903)

Maíssterkja

Prentblek

Koselugo 10 mg hörð hylki

Gljálakk, hefðbundið (E904)

Svart járnnoxíð (E172)

Própýlenglýkól (E1520)

Ammoníumhýdroxíð (E527)

Koselugo 25 mg hörð hylki

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

Indigótín (E132)

Karnaubavax (E903)

Gljálakk, hefðbundið (E904)

Glýserýlmónóoleat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn raka og ljósi.

Geymið glasið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Koselugo 10 mg hörð hylki

Háþéttnipólýetýlen (HDPE) plastglas með hvítu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni.

Koselugo 25 mg hörð hylki

Háþéttnipólýetýlen (HDPE) plastglas með bláu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni.

Hvert glas inniheldur 60 hörð hylki og kísilgelþurrkefni. Hver askja inniheldur eitt glas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að fjarlægja ekki þurrkefnið úr glasinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1552/001 10 mg hörð hylki

EU/1/21/1552/002 25 mg hörð hylki

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júní 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<p>Til staðfestingar á verkun og öryggi selumetinibs við meðferð óskurðtækra góðkynja taugatrefjaæxla (plexiform neurofibromas), með einkennum, hjá börnum 3 ára og eldri með taugatrefjaæxlager af gerð 1 (NF1), mun umsækjandi leggja fram niðurstöður lengri eftirfylgni sjúklinga sem tóku þátt í SPRINT sem var II. stigs rannsókn, með lagskiptingu 1, með lokadagsetningu gagnaöflunar þann 31. mars 2021.</p> <p>Klínísk rannsóknarskýrsla verður lögð fram fyrir:</p>	10/05/2022
<p>Til staðfestingar á verkun og öryggi selumetinibs við meðferð óskurðtækra góðkynja taugatrefjaæxla (plexiform neurofibromas), með einkennum, hjá börnum 3 ára og eldri með taugatrefjaæxlager af gerð 1 (NF1), mun umsækjandi leggja fram niðurstöður lengri eftirfylgni sjúklinga sem tóku þátt í SPRINT sem var I. stigs rannsókn með lokadagsetningu gagnaöflunar þann 27 febrúar 2021.</p> <p>Klínísk rannsóknarskýrsla verður lögð fram fyrir:</p>	10/05/2022
<p>Rannsókn á öryggi, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): til staðfestingar á langtímaöryggi selumetinibs við meðferð óskurðtækra góðkynja taugatrefjaæxla (plexiform neurofibromas), með einkennum, hjá börnum 3 ára og eldri með taugatrefjaæxlager af gerð 1 (NF1), umsækjandi mun framkvæma og leggja fram niðurstöður rannsóknar án inngrips, PASS, hjá sjúklingum með NF1 sem hefur verið ávísað að minnsta kosti einum skammti af selumetinibi og sem eru á aldrinum 3 til ≤ 18 ára við upphaf meðferðar með selumetinibi. Ákveðnum hópi sjúklinga á aldrinum ≥ 8 ára (og áður en V stig samkvæmt Tanner [stigun kynþroska] er náð) verður fylgt eftir á framskyggnan hátt.</p> <p>Klínísk rannsóknarskýrsla verður lögð fram fyrir:</p>	31/03/2028

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Koselugo 10 mg hörð hylki
selumetinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 10 mg selumetinib (sem vetnissúlfat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki á að fjarlægja þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.
Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn raka og ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1552/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

koselugo 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MIDI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Koselugo 10 mg hörð hylki
selumetinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 10 mg selumetinib (sem vetnissúlfat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má fjarlægja þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.
Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn raka og ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/21/1552/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Koselugo 25 mg hörð hylki
selumetinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 25 mg selumetinib (sem vetnissúlfat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má fjarlægja þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.
Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn raka og ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/21/1552/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

koselugo 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MIDI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Koselugo 25 mg hörð hylki
selumetinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 25 mg selumetinib (sem vetnissúlfat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má fjarlægja þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.
Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn raka og ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1552/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Koselugo 10 mg hörð hylki

Koselugo 25 mg hörð hylki

selumetinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Koselugo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Koselugo
3. Hvernig nota á Koselugo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Koselugo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Koselugo og við hverju það er notað

Upplýsingar um Koselugo og verkun þess

Koselugo inniheldur virka efnið selumetinib.

Selumetinib er af gerð lyfja sem kallast MEK-hemlar. Það blokkar ákveðin prótein sem eiga þátt í vexti krabbameinsfrumna.

Koselugo er ætlað að minnka æxli sem vaxa meðfram taugum og eru góðkynja taugatrefjaæxli (nefnast á ensku plexiform neurofibromas [PN]).

Þessi æxli eru af völdum erfðasjúkdóms sem kallast taugatrefjaæxlager af gerð 1 (NF1).

Notkun Koselugo

Koselugo er notað hjá börnum 3 ára og eldri með PN sem ekki er hægt að fjarlægja að fullu með skurðaðgerð.

Ef þú ert með spurningar um verkun Koselugo eða hvers vegna þú hefur fengið lyfinu ávísað skaltu ræða við lækninn.

2. Áður en byrjað er að nota Koselugo

Ekki má nota Koselugo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir selumetinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með verulegan lifrarsjúkdóm

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur Koselugo.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Koselugo er notað og meðan á meðferðinni stendur:

- ef þú ert með augnvandamál
- ef þú ert með hjartavandamál
- ef þú ert með lifrарvandamál
- ef þú notar fæðubótarefni sem innihalda E-vítamín
- ef þú getur ekki gleypst hylkin heil

Ef eitthvað af ofangreindu á við (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Augnvandamál

Koselugo getur valdið augnvandamálum (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). **Láttu lækinn strax vita** ef þú færð þokusýn eða aðrar breytingar á sjón meðan á meðferðinni stendur. Læknirinn á að skoða augun ef þú ert með nýtilkomin eða versnandi vandamál í tengslum við sjón meðan á töku lyfsins stendur.

Hjartavandamál

Koselugo getur dregið úr magni blóðs sem hjartað dælir (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Læknum ber að athuga hversu góð hjartastarfsemi er áður en meðferð með Koselugo hefst og meðan á henni stendur.

Lifrarvandamál

Koselugo getur aukið magn nokkurra lifrарensíma í blóði (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Læknirinn tekur blóðpróf fyrir meðferðina og meðan á henni stendur til þess að athuga lifrarstarfsemi.

E-vítamín uppbót

Koselugo hylki innihalda E-vítamín sem getur aukið hættu á blæðingu. Þetta þýðir að þú skalt láta lækinn vita ef þú tekur önnur lyf sem auka hættu á blæðingu t.d.:

- asetýlsalicýlsýru (einnig þekkt sem aspirín) við verkjum og bólgu
- lyf sem hindra storknun blóðs (blóðþynningarlyf) t.d. warfarin eða önnur lyf sem notuð eru til þess að koma í veg fyrir blóðtappa
- fæðubótarefni sem geta aukið blæðingarhættu t.d. E-vítamín

Erfiðleikar við að gleypa hylkin

Láttu lækinn vita ef þú heldur að þú gætir komið til með að eiga erfitt með að gleypa hylkin í heilu lagi (sjá kafla 3 „Hvernig nota á Koselugo“).

Húð-, nagla- og hárvandamál

Koselugo getur valdið húðútbrotum, naglasýkingu eða hárfynningu eða breytingu á háralit (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Láttu lækinn vita ef þessi einkenni eru til vandræða meðan á meðferðinni stendur.

Börn yngri en 3 ára

Koselugo er ekki ætlað börnum yngri en 3 ára. Það er vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Koselugo

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á við um jurtalyf, fæðubótarefni og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Koselugo getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun Koselugo. Láttu lækninn vita ef þú notar eftirfarandi lyf:

- claritromycin eða erytromycin (notuð við bakteríusýkingum)
- carbamazepin eða phenytoin (notuð við flogum og flogaveiki)
- digoxin (notað við hjartabilun)
- fexofenadin (notað við einkennum ofnæmis)
- fluconazol eða itraconazol (notuð við sveppasýkingum)
- ketoconazol (notað við Cushing heilkenni)
- furosemid (notað við vökvasöfnun með því að auka magn þvags)
- metotrexat (notað við nokkrum tegundum krabbameins, psoriasis eða liðagigt)
- omeprazol (notað við vélindabakflæði og magasári)
- rifampicin (notað við berklum og sumum öðrum bakteríusýkingum)
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), náttúruylf (notað við vægu þunglyndi eða öðrum sjúkdómum)
- ticlopidin (notað til þess að fyrirbyggja blóðtappa)

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita hvort ofangreind lyf eru notuð eða hafa nýlega verið notuð eða einhver önnur lyf, einnig þau sem fást án lyfseðils.

Notkun Koselugo með mat eða drykk

Ekki drekka greipaldinsafa meðan á töku Koselugo stendur vegna þess að það getur haft áhrif á verkun lyfsins.

Meðganga – upplýsingar fyrir konur

Ekki er ráðlagt að nota Koselugo á meðgöngu. Það getur skaðað fóstrið.

Við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn gæti beðið þig um að taka þungunarpróf áður en meðferð hefst.

Þú mátt ekki verða þunguð meðan á töku lyfsins stendur. Ef þú gætir orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn. Sjá „Getnaðarvarnir – upplýsingar fyrir konur og karla“ hér á eftir.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð stendur skaltu láta lækninn strax vita.

Meðganga – upplýsingar fyrir karla

Ef maki þinn verður þunguður meðan á töku lyfsins stendur skaltu tafarlaust ræða við lækninn.

Getnaðarvarnir – upplýsingar fyrir konur og karla

Ef þú stundar kynlíf verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á töku lyfsins stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammt. Ekki er vitað hvort Koselugo geti haft áhrif á hversu vel

hormónagetnaðarvarnir virka. Láttu lækninn vita ef þú notar hormónagetnaðarvörn, þar sem læknirinn gæti ráðlagt þér að nota til viðbótar getnaðarvörn án hormóna.

Brjóstgjöf

Þú skalt ekki vera með barn á brjósti meðan á töku Koselugo stendur. Ekki er vitað hvort Koselugo berist i brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Koselugo getur valdið aukaverkunum sem hafa áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þú skalt hvorki aka né nota vélar ef þú finnur fyrir þreytu eða ef þú ert með vandamál tengd sjón (eins og þokusýn).

3. Hvernig nota á Koselugo

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Læknirinn finnur út réttan skammt fyrir þig, miðað við hæð þína og þyngd. Læknirinn mun segja þér hversu mörg Koselugo hylki þú átt að taka.

Hugsanlega ávísar læknirinn minni skammti ef þú ert með lifrарvandamál (skerta lifrarstarfsemi).

Læknirinn gæti minnkað skammtinn þinn ef þú færð ákveðnar aukaverkanir meðan þú notar Koselugo (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“) eða stöðvað meðferðina tímabundið eða fyrir fullt og allt.

Hvernig á að taka lyfið

- Koselugo er tekið tvisvar á dag á u.þ.b. 12 klst. fresti.
- Hylkin eru tekin á fastandi maga. Það þýðir að:
 - þú verður að bíða með að taka Koselugo í að minnsta kosti 2 klst. eftir að þú hefur borðað og
 - að eftir töku Koselugo verður þú að bíða í að minnsta kosti 1 klst. áður en þú borðar.
- Hylkin á að gleypa í heilu lagi með vatni.
- Hylkin má ekki tyggja, leysa upp eða opna.
- Ef þú átt í erfiðleikum eða heldur að þú gætir komið til með að eiga í erfiðleikum með að gleypa hylkin í heilu lagi skaltu ræða við lækninn áður en meðferðin hefst.

Ef þú kastar upp

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið Koselugo skaltu ekki taka viðbótarskammt. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af Koselugo en mælt er fyrir um á tafarlaust að hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Koselugo

Það sem gera á ef gleymist að taka skammt af Koselugo fer eftir því hversu langt er þangað til taka á næsta skammt.

- Ef meira en 6 klst. eru þangað til taka á næsta skammt á að taka skammtinn sem gleymdist. Síðan er næsti skammtur tekinn á venjulegum tíma.

- Ef minna en 6 klst. eru þangað til taka á næsta skammt á að sleppa skammtinum sem gleymdist. Síðan er næsti skammtur tekinn á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt (taka tvo skammta í einu) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Koselugo

Ekki hætta að taka Koselugo nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir

Augnvandamál

Koselugo getur valdið augnvandamálum. Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð þokusýn (algeng aukaverkun sem getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eða tekur eftir öðrum breytingum á sjón meðan á meðferðinni stendur. Læknirinn gæti sagt þér að hætta að taka lyfið eða sent þig til augnlæknis, ef fram koma einkenni sem eru m.a.:

- þokusýn
- sjónleysi
- dökkir bletti í sjónsviði (augngrugg)
- aðrar breytingar á sjón (t.d. skert sjón)

Láttu lækninn tafarlaust vita ef einhver þessara alvarlegu aukaverkana hér að ofan kemur fram.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef einhver þessara aukaverkana kemur fram:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- uppköst, ógleði
- niðurgangur
- munnbólga
- húð- og naglavandamál – einkenni geta verið þurr húð, útbrot, roði umhverfis fingurneglar
- hárfynning, breyting á háralit
- þreytutilfinning, mátt- eða orkuleysi
- hiti
- þroti í höndum eða fótum (útlægur bjúgur)
- lítilsháttar minnkun á blóðmagni sem hjartað dælir (minnkað útfallsbrot) – einkenni geta m.a. verið mæði eða þroti á fótleggjum, ökklum eða fótum
- háþrýstingur
- minnkað albúmín, lífsnauðsynlegt lifrarprótein (sést í blóðrannsókn)
- minnkað hemóglóbín, prótein í rauðum blóðkornum sem flytur súrefni (sést í blóðrannsókn)
- hækkun ensíma (sést í blóðrannsókn) sem bendir til álags á lifur, nýrnaskemmda eða vöðvaniðurbrots

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- munnþurrkur
- bjúgur í andliti
- mæði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Koselugo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn raka og ljósi.

Geymið glasið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Koselugo inniheldur

Virka innihaldsefnið er selumetinib. Hvert Koselugo 10 mg hart hylki inniheldur 10 mg selumetinib (sem vetnissúlfat). Hvert Koselugo 25 mg hart hylki inniheldur 25 mg selumetinib (sem vetnissúlfat).

Önnur innihaldsefni í Koselugo 10 mg hörðum hylkjum eru:

- innihald hylkis: E-vítamín pólýetýlen glýcól succinat (D α -tocopheryl polyethylen glycol succinat).
- hylkisskel: hýprómellósi (E464), karragenan (E407), kalíumklóríð (E508), titandíoxíð (E171), karnaubavax (E903).
- prentblek: hefðbundið gljálakk (E904), svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkól (E1520) ammoníumhýdroxíð (E527).

Önnur innihaldsefni í Koselugo 25 mg hörðum hylkjum eru:

- innihald hylkis: E-vítamín pólýetýlen glýcól succinat (D α -tocopheryl polyethylen glycol succinat).
- hylkisskel: hýprómellósi (E464), karragenan (E407), kalíumklóríð (E508), titandíoxíð (E171), indigótín (E132), gult járnnoxíð (E172), karnaubavax (E903), maíssterkja.
- prentblek: rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), indigótín (E132), karnaubavax (E903), hefðbundið gljálakk (E904), glýserýlmónóoleat.

Lýsing á útliti Koselugo og pakkningastærðir

Koselugo 10 mg hart hylki er hvítt til beinhvítt, ógegnsett hart hylki með rönd um miðjuna og er merkt með „SEL 10“ með svörtu bleki.

Koselugo 25 mg hart hylki er blátt, ógegnsett hart hylki með rönd um miðjuna og er merkt með „SEL 25“ með svörtu bleki.

Koselugo er í hvítu plastglasi með hvítu (10 mg) eða bláu (25 mg) barnaöryggisloki sem inniheldur 60 hörð hylki og kísilgelþurrkefni. Fjarlægð ekki þurrkefnið úr glasinu og gleypið það ekki.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Global External Sourcing (GES)
Astraallén
Gärtunaportan
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

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

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em
PortugalAstraZeneca
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

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

