

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Koselugo 10 mg capsule
Koselugo 25 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Koselugo 10 mg capsule

Fiecare capsulă conține selumetinib 10 mg (sub formă de hidrogen sulfat).

Koselugo 25 mg capsule

Fiecare capsulă conține selumetinib 25 mg (sub formă de hidrogen sulfat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Koselugo 10 mg capsule

Capsulă de culoare albă până la aproape albă, opacă, mărimea 4 (aproximativ 14 mm x 5 mm), care are o bandă pe centru și este marcată cu „SEL 10” cu cerneală neagră.

Koselugo 25 mg capsule

Capsulă de culoare albastră, opacă, mărimea 4 (aproximativ 14 mm x 5 mm), care are o bandă pe centru și este marcată cu „SEL 25” cu cerneală neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Koselugo în monoterapie este indicat la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice inoperabile din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Koselugo trebuie inițiat de un medic cu experiență în diagnosticul și îngrijirea pacienților cu tumori asociate NF1.

Doze

Doza recomandată de Koselugo este de 25 mg/m² din aria suprafeței corporale, administrată oral de două ori pe zi (aproximativ la 12 ore).

Administrarea este individualizată în funcție de suprafața corporală (mg/m²) și este rotunjită la cea mai apropiată doză de 5 mg sau 10 mg, care se poate obține (până la doza maximă de 50 mg administrată o dată). Capsulele de Koselugo de concentrații diferite pot fi combinate pentru a obține doza corespunzătoare (Tabelul 1).

Tabelul 1. Doza recomandată în funcție de aria suprafeței corporale

Aria suprafeței corporale ^a	Doza recomandată
0,55 – 0,69 m ²	20 mg dimineața și 10 mg seara
0,70 – 0,89 m ²	20 mg de două ori/zi
0,90 – 1,09 m ²	25 mg de două ori/zi
1,10 – 1,29 m ²	30 mg de două ori/zi
1,30 – 1,49 m ²	35 mg de două ori/zi
1,50 – 1,69 m ²	40 mg de două ori/zi
1,70 – 1,89 m ²	45 mg de două ori/zi
≥ 1,90 m ²	50 mg de două ori/zi

^a Doza recomandată pentru pacienții cu suprafață corporală mai mică de 0,55 m² nu a fost stabilită.

Tratamentul cu Koselugo trebuie continuat atât timp cât este observat beneficiul clinic sau până la progresia NP sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Există date limitate la pacienții cu vârsta peste 18 ani, prin urmare, continuarea tratamentului la adulți trebuie să se bazeze pe beneficiile și riscurile individuale ale pacienților, conform evaluării medicului. Cu toate acestea, începerea tratamentului la adulți nu este recomandată.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză de Koselugo, aceasta trebuie administrată numai dacă au rămas mai mult de 6 ore până la următoarea doză stabilită.

Vărsături

Dacă apar vărsături după administrarea Koselugo, nu trebuie să se utilizeze o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită.

Ajustarea dozei

Întreruperea și/sau reducerea dozei sau oprirea permanentă a administrării selumetinib pot fi necesare pe baza siguranței și a tolerabilității individuale (vezi pct. 4.4 și 4.8). Recomandările privind reducerea dozelor sunt prezentate în Tabelul 2 și pot necesita divizarea dozei zilnice în două administrări de concentrații diferite sau administrarea tratamentului ca doză zilnică unică.

Tabelul 2. Recomandările privind reducerea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Aria suprafeței corporale	Doza inițială de Koselugo ^a (mg/de două ori pe zi)	Prima reducere a dozei (mg/doză)		A doua reducere a dozei (mg/doză) ^b	
		Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
0,55 – 0,69 m ²	20 mg dimineața și 10 mg seara	10	10	10 o dată/zi	
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 În funcție de suprafața corporală, conform Tabelului 1.

^b Se întrerupe permanent tratamentul la pacienții care nu pot tolera Koselugo după două reduceri de doză.

Modificările dozei pentru controlul reacțiilor adverse asociate cu acest medicament sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Recomandări privind modificarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Grad CTCAE*	Modificarea recomandată a dozei
Grad 1 sau 2 (tolerabile – pot fi controlate cu tratament de suport)	Se continuă tratamentul și se monitorizează conform indicațiilor clinice
Grad 2 (intolerabile – nu pot fi controlate cu tratament de suport) sau Grad 3	Se întrerupe tratamentul până toxicitatea este de grad 0 sau 1 și se reduce doza cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 2)
Grad 4	Se întrerupe tratamentul până toxicitatea este de grad 0 sau 1 și se reduce doza cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 2). Se ia în considerare oprirea tratamentului

*Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCAE)

Recomandări de modificare a dozei în cazul reducerii fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)

În situațiile asimptomatice cu reducerea FEVS cu ≥ 10 puncte procentuale față de momentul inițial și sub limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN), tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt până la rezolvare. După rezolvare, doza de selumetinib trebuie redusă cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 2).

La pacienții cu reducere FEVS simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4, tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt și trebuie efectuat imediat un consult cardiologic (vezi pct. 4.4).

Recomandări de modificare a dozei în cazul toxicității oculare

Tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt la pacienții diagnosticați cu detașare a epiteliului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu acuitate vizuală redusă, până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei (vezi Tabelul 2). La pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă, evaluarea oftalmologică trebuie făcută la interval de 3 săptămâni până la rezolvare. La pacienții diagnosticați cu ocluzie venoasă retiniană (OVR), tratamentul cu selumetinib trebuie oprit permanent (vezi pct. 4.4).

Ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori CYP3A4 sau CYP2C19

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 sau CYP2C19 nu este recomandată și trebuie luați în considerare agenți alternativi. Dacă un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A4 sau CYP2C19 trebuie administrat concomitent, reducerea recomandată a dozei de Koselugo este după cum urmează: dacă un pacient utilizează în prezent 25 mg/m^2 de două ori/zi, doza se reduce la 20 mg/m^2 de două ori/zi. Dacă un pacient utilizează în prezent 20 mg/m^2 de două ori/zi, doza se reduce la 15 mg/m^2 de două ori/zi (vezi Tabelul 4 și pct. 4.5).

Tabelul 3. Doza recomandată pentru a obține un nivel de 20 mg/m^2 sau 15 mg/m^2 de două ori/zi

Aria suprafeței corporale	20 mg/m^2 de două ori pe zi (mg/doză)		15 mg/m^2 de două ori pe zi (mg/doză)	
	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
$0,55 - 0,69 \text{ m}^2$	10	10	10 mg o dată/zi	
$0,70 - 0,89 \text{ m}^2$	20	10	10	10
$0,90 - 1,09 \text{ m}^2$	20	20	20	10
$1,10 - 1,29 \text{ m}^2$	25	25	25	10

Tabelul 3. Doza recomandată pentru a obține un nivel de 20 mg/m² sau 15 mg/m² de două ori/zi

Aria suprafeței corporale	20 mg/m ² de două ori pe zi (mg/doză)		15 mg/m ² de două ori pe zi (mg/doză)	
	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pe baza studiilor clinice nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau la pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal (ARST) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pe baza studiilor clinice nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Doza de inițiere trebuie redusă la 20 mg/m² suprafață corporală, de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi Tabelul 4). Administrarea Koselugo este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Rasa

Expunerea sistemică crescută a fost observată la subiecții adulți de rasă asiatică, deși există suprapunerea considerabilă cu subiecții din Vest, după corecția pentru greutatea corporală. Nu este recomandată nicio modificare a dozei de inițiere pentru copiii și adolescenții de rasă asiatică, totuși acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția evenimentelor adverse (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Koselugo la copiii cu vârsta mai mică de 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Koselugo se administrează oral. Trebuie administrat pe stomacul gol, fără alimente sau alte lichide în afară de apă cu 2 ore înainte de administrare și o oră după administrare (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate, dizolvate sau desfăcute deoarece acest lucru poate afecta eliberarea medicamentului și influența absorbția selumetinib.

Koselugo nu trebuie administrat pacienților care nu pot sau nu vor să înghită capsula întregă. Pacienții trebuie evaluați pentru abilitatea acestora de a înghiți o capsulă înainte de a iniția tratamentul. Este de așteptat ca tehnicile standard de înghițire a medicamentelor să fie suficiente pentru înghițirea capsulelor de selumetinib. Pentru pacienții cu dificultăți la înghițirea capsulelor, trimiterea către un profesionist din domeniul sănătății corespunzător, precum un logoped, ar putea fi luată în considerare pentru a identifica metodele potrivite care pot fi adaptate fiecărui pacient.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reducerea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)

Reducerea asimptomatică a fracției de ejeție a ventriculului stâng a fost raportată la 22% din populația pediatrică din studiul clinic de înregistrare. Timpul median până la debutul acestor reacții

adverse a fost de 226 de zile. A fost raportat un număr redus de evenimente grave de FEVS asociate cu selumetinib la pacienții copii și adolescenți care au participat la un program de acces prelungit (vezi pct. 4.8).

Pacienții pediatrici cu istoric de afectare a funcției ventriculului stâng sau valoare FEVS sub LIN acceptată nu au fost studiați. FEVS trebuie evaluată prin ecocardiografie înainte de inițierea tratamentului pentru a stabili valorile de la momentul inițial. Înainte de inițierea tratamentului cu selumetinib, pacienții trebuie să aibă fracția de ejeție peste LIN acceptată.

FEVS trebuie evaluat la intervale de aproximativ 3 luni sau mai frecvent, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului. Scăderea FEVS poate fi controlată prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea permanentă a tratamentului (vezi pct. 4.2).

Toxicitate oculară

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice tulburări vizuale nou apărute. Reacții adverse precum vedere încețoșată au fost raportate la pacienții copii și adolescenți care utilizau selumetinib. Au fost observate cazuri izolate de DEPR, RSC și OVR la pacienții adulți cu multiple tipuri de tumori, care primeau tratament cu selumetinib în monoterapie și în combinație cu alte medicamente antineoplazice și la un singur pacient din populația pediatrică cu astrocitom pilocitic în monoterapie cu selumetinib (vezi pct. 4.8).

În acord cu practica clinică, se recomandă o evaluare oftalmologică înainte de inițierea tratamentului și la orice moment dacă pacientul raportează tulburări de vedere nou apărute. La pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă, evaluarea oftalmologică trebuie efectuată la intervale de 3 săptămâni, până la rezolvare. Dacă se stabilește diagnosticul de DEPR sau RSC și este afectată acuitatea vizuală, tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt și doza trebuie redusă la reluarea tratamentului (vezi pct. 4.2). Dacă se stabilește diagnosticul de OVR, tratamentul cu selumetinib trebuie oprit permanent (vezi pct. 4.2).

Valori anormale ale analizelor de laborator pentru funcția hepatică

În timpul tratamentului cu selumetinib pot să apară valori anormale ale analizelor de laborator pentru funcția hepatică, mai ales creșteri ale AST și ALT (vezi pct. 4.8). Valorile analizelor de laborator pentru evaluarea funcției hepatice trebuie monitorizate înainte de inițierea selumetinib și cel puțin lunar în primele 6 luni de tratament și ulterior conform indicațiilor clinice. Apariția valorilor anormale ale analizelor de laborator pentru funcția hepatică trebuie controlată prin întreruperea sau reducerea dozei sau oprirea tratamentului (vezi Tabelul 2 la pct. 4.2).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Eruptia cutanată tranzitorie (inclusiv maculopapulară și acneiformă), paronichia (panarițiu) și modificări ale firului de păr au fost raportate foarte frecvent în studiul clinic pivot (vezi pct. 4.8). Eruptia cutanată tranzitorie pustulară, modificări ale culorii părului și xerodermia au fost mai frecvent observate la copiii mai mici (vârsta cuprinsă între 3-11 ani), iar erupția cutanată tranzitorie acneiformă a fost observată mai frecvent la copiii după instalarea pubertății (vârsta cuprinsă între 12-16 ani).

Administrare suplimentară de vitamina E

Pacienții trebuie sfătuiți să nu utilizeze niciun supliment cu vitamina E. Koselugo capsule 10 mg conține 32 mg de vitamina E sub forma excipientului D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS). Koselugo capsule 25 mg conține 36 mg de vitamina E sub formă de TPGS. Dozele mari de vitamina E pot crește riscul de hemoragie la pacienții care utilizează concomitent anticoagulante sau antiagregante plachetare (de exemplu, warfarină sau acid acetilsalicilic). Evaluările tratamentului cu anticoagulante, inclusiv raportul internațional normalizat sau timpul de protrombină, trebuie efectuate mai frecvent pentru a detecta momentul în care sunt necesare modificările dozei de anticoagulant sau antiagregant plachetar (vezi pct. 4.5).

Risc de sufocare

Selumetinib este disponibil sub formă de capsule care trebuie înghițite întregi. Unii pacienți, mai ales copiii cu vârsta <6 ani, pot prezenta risc de sufocare cu capsula, din motive de dezvoltare, anatomice

sau psihologice. Prin urmare, selumetinib nu trebuie administrat pacienților care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă (vezi pct. 4.2).

Femei aflate la vârsta fertilă

Koselugo nu este recomandat femeilor aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulții sănătoși (vârsta ≥ 18 ani).

Substanțe active care pot crește concentrația plasmatică de selumetinib

Administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (itraconazol 200 mg de două ori pe zi, timp de 4 zile) a crescut C_{max} a selumetinib cu 19% (90% ÎI 4, 35) și ASC cu 49% (90% ÎI 40, 59) la subiecții adulți sănătoși.

Administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic al CYP2C19/moderat al CYP3A4 (fluconazol 200 mg o dată pe zi timp de 4 zile) a crescut C_{max} a selumetinib cu 26% (90% ÎI 10, 43) și ASC cu 53% (90% ÎI 44, 63) la subiecții adulți sănătoși.

Se anticipează că utilizarea concomitentă de eritromicină (inhibitor moderat al CYP3A4) sau fluoxetină (inhibitor puternic al CYP2C19/CYP2D6) va crește ASC a selumetinib cu aproximativ 30-40% și C_{max} cu aproximativ 20%.

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, claritromicină, suc de grapefruit, ketoconazol pe cale orală) sau CYP2C19 (de exemplu, ticlopidină) trebuie evitată. Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină și fluconazol) și CYP2C19 (de exemplu, omeprazol) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați atent pentru evenimente adverse și doza de selumetinib trebuie redusă (vezi pct. 4.2 și Tabelul 4).

Substanțe active care pot reduce concentrația plasmatică de selumetinib

Administrarea concomitentă cu un inductor puternic al CYP3A4 (rifampicină 600 mg zilnic, timp de 8 zile) a scăzut C_{max} a selumetinib cu -26% (90% ÎI -17, -34) și ASC cu -51% (90% ÎI -47, -54).

Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, rifampicină, carbamazepină, sunătoare) sau inductori moderați ai CYP3A4 cu Koselugo trebuie evitată.

Substanțe active ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de selumetinib

In vitro, selumetinib este un inhibitor al OAT3. Potențialul unui efect relevant clinic asupra farmacocineticii administrării concomitente a substraturilor OAT3 (de exemplu, metotrexat și furosemid) nu poate fi exclus (vezi pct. 5.2).

TPGS este un inhibitor *in vitro* al gp-P și nu poate fi exclusă o interacțiune relevantă clinic cu substraturile gp-P (de exemplu, digoxină sau fexofenadină).

Efectul selumetinib asupra expunerii la contraceptive orale nu a fost evaluat. Prin urmare, utilizarea unei metode contraceptive suplimentare trebuie recomandată femeilor care utilizează contraceptive hormonale (vezi pct. 4.6).

Efectul substanțelor care reduc aciditatea gastrică asupra selumetinib

Dizolvarea selumetinib capsule nu este dependentă de pH. Koselugo poate fi utilizat concomitent cu substanțele care modifică pH-ul gastric (de exemplu, antagoniști ai receptorilor H2 și inhibitori ai pompei de protoni) fără restricții, cu excepția omeprazol, care este un inhibitor CYP2C19.

Vitamina E

Koselugo capsule conține vitamina E sub forma excipientului TPGS. Prin urmare, pacienții trebuie să evite utilizarea suplimentară de vitamina E, iar evaluările tratamentului anticoagulant trebuie efectuate mai frecvent la pacienții care utilizează concomitent medicamente anticoagulante sau antiagregante plachetare (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite o eventuală sarcină în timpul tratamentului cu Koselugo. Înainte de inițierea tratamentului este recomandată efectuarea unui test de sarcină la femeile aflate la vârstă fertilă.

Atât pacienții de sex masculin, cât și de sex feminin (aflați la vârstă fertilă) trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și cel puțin o săptămână după finalizarea tratamentului cu Koselugo. Nu poate fi exclus ca selumetinib să reducă eficacitatea contraceptivelor orale, prin urmare femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie sfătuite să folosească o metodă suplimentară de contracepție (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea selumetinib la femeile gravide. Studiile efectuate la animal au arătat toxicitate reproductivă, inclusiv deces embriofetal, defecte structurale și greutate fetală redusă (vezi pct. 5.3). Koselugo nu este recomandat în timpul sarcinii și nici femeilor aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive (vezi pct. 4.4).

Dacă o pacientă sau partenera unui pacient care utilizează Koselugo rămâne gravidă, aceasta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă selumetinib sau metaboliții săi sunt excretați în laptele uman. Selumetinib și metaboliții săi activi sunt excretați în laptele matern al șoarecilor (vezi pct. 5.3). Riscul asupra sugarului alăptat nu poate fi exclus, așadar alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Koselugo.

Fertilitatea

Nu există date privind efectului Koselugo asupra fertilității la om. Selumetinib nu a avut niciun impact asupra fertilității și performanței de împerechere la șoarecii masculi și femele, deși a fost observată reducerea supraviețuirii embrionare la femelele de șoarece (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Koselugo ar putea avea o influență scăzută asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Fatigabilitatea, astenia și tulburările vizuale au fost raportate în timpul tratamentului cu selumetinib și pacienții care prezintă aceste simptome trebuie să fie prudenți când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al selumetinib în monoterapie la pacienții pediatrici cu NF1 și NP inoperabile a fost determinat în urma evaluării unei populații combinate de siguranță care a inclus 74 de pacienți copii și adolescenți (20-30 mg/m² de două ori pe zi). Acest grup de pacienți de vârstă pediatrică a inclus 50 de pacienți din studiul SPRINT de fază II, grupul I, tratați cu selumetinib 25 mg/m² de două ori pe zi (setul de date de înregistrare) și 24 de pacienți din studiul SPRINT de fază I tratați cu selumetinib 20 până la 30 mg/m² de două ori pe zi (studiul de determinare a dozei). Nu au existat diferențe relevante clinic privind profilul de siguranță din studiul SPRINT de fază I și studiul SPRINT de fază II, grupul I. De asemenea, acest profil de siguranță a fost completat cu datele de siguranță din 7

studii clinice sponsorizate de AstraZeneca, efectuate la pacienții adulți cu tipuri multiple de tumori (N=347), care au primit 75 până la 100 mg de două ori pe zi.

În grupul de copii și adolescenți, durata totală mediană a tratamentului cu selumetinib la pacienții cu NF1 și NP a fost de 28 de luni (interval: <1 până la 71 de luni), 23% dintre pacienți au fost expuși la tratamentul cu selumetinib >48 de luni. Pacienții cu vârsta ≥2 ani până la 11 ani (N=45) au avut o incidență mai mare a următoarelor reacții adverse la medicament (RAM) în comparație cu pacienții cu vârsta de la 12 până la 18 ani (N= 29): hipoalbuminemie, xerodermie, febră, modificări ale culorii părului.

În grupul cumulat de copii și adolescenți (N=74; inclusiv datele de la 50 de pacienți din studiul înregistrare SPRINT de fază II, grupul I și 24 de pacienți din setul de date din studiul de suport SPRINT de fază I), cele mai frecvente reacții adverse de orice grad (incidență ≥45%) au fost vărsăturile (82%), erupția cutanată tranzitorie (80%), creșterea nivelului creatin-fosfokinazei sangvine (76%), diaree (77%), greața (73%), astenia (59%), xerodermia (58%), febra (57%), erupția cutanată tranzitorie acneiformă (54%), hipoalbuminemia (50%), creșterea nivelului de aspartat-aminotransferază (50%) și paronichia (45%). Întreruperile și reducerile dozei din cauza evenimentelor adverse au fost raportate la 78% și, respectiv, 32% dintre pacienți. Cele mai frecvent raportate RAM care au condus la modificarea dozei (întreruperea sau reducerea dozei) de selumetinib au fost vărsăturile (26%), paronichia (16%), diareea (15%) și greața (11%). Oprirea permanentă din cauza evenimentelor adverse a fost raportată la 12% dintre pacienți. Următoarele reacții adverse grave au fost raportate: diaree (3%), anemie (3%), febră (3%), creatin-fosfokinază (CPK) sangvină crescută (3%), creatinină sangvină crescută (1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 5 prezintă reacțiile adverse identificate la pacienții copii și adolescenți cu NF1 care prezintă NP inoperabile și la pacienții adulți (vezi nota de sub Tabelul 5). Frecvența este determinată din setul de date din grupul cumulat de copii și adolescenți (N=74), constituit din datele de la 50 de pacienți din studiul înregistrare SPRINT de fază II, grupul I și 24 de pacienți din setul de date din studiul de suport SPRINT de fază I. Reacțiile adverse la medicament (RAM) sunt organizate conform MedDRA, pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, termenii preferați sunt prezentați în ordinea descrescătoare a frecvenței și apoi în ordinea descrescătoare a severității. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100); rare (≥ 1/10000 și < 1/1000); foarte rare (<1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile), inclusiv raportări izolate.

Tabelul 5. Reacții adverse la medicament raportate în grupul cumulat de copii și adolescenți (studiul de înregistrare SPRINT de fază II, grupul I [N = 50] și studiul de suport SPRINT de fază I [N=24]) și din alte studii clinice identificate la pacienții adulți (N=347) ††

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen MedDRA	Frecvența generală (orice grad CTCAE)	Frecvența reacțiilor de grad 3 CTCAE sau mai mare [†]
		Grupul cumulat de copii și adolescenți NF1 [‡] (N=74)	Grupul cumulat de copii și adolescenți NF1 [‡] (N=74)
Tulburări oculare	Vedere încetșoșată [^]	Frecvente (9%)	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee*	Frecvente (5%)	-
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături [^]	Foarte frecvente (82%)	Frecvente (8%)
	Diaree [^]	Foarte frecvente (77%)	Foarte frecvente (15%)

Tabelul 5. Reacții adverse la medicament raportate în grupul cumulat de copii și adolescenți (studiul de înregistrare SPRINT de fază II, grupul 1 [N = 50] și studiul de suport SPRINT de fază I [N=24]) și din alte studii clinice identificate la pacienții adulți (N=347)††

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen MedDRA	Frecvența generală (orice grad CTCAE) Grupul cumulat de copii și adolescenți NF1‡ (N=74)	Frecvența reacțiilor de grad 3 CTCAE sau mai mare† Grupul cumulat de copii și adolescenți NF1‡ (N=74)
	Greață^	Foarte frecvente (73%)	Frecvente (1%)
	Stomatită^	Foarte frecvente (38%)	Frecvente (1%)
	Xerostomie	Frecvente (5%)	-
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecie cutanată tranzitorie* *	Foarte frecvente (80%)	Frecvente (5%)
	Xerodermie	Foarte frecvente (58%)	-
	Erupecie cutanată tranzitorie acneiformă^ *	Foarte frecvente (54%)	Frecvente (3%)
	Paronichie^	Foarte frecvente (45%)	Frecvente (9%)
	Modificări ale părului^ *	Foarte frecvente (39%)	-
Tulburări generale	Evenimente asociate cu astenia*	Foarte frecvente (59%)	-
	Febră	Foarte frecvente (57%)	Frecvente (8%)
	Edeme periferice*	Foarte frecvente (12%)	-
	Edem facial*	Frecvente (7%)	-
Investigații diagnostice	CPK sangvină crescută^	Foarte frecvente (76%)	Frecvente (9%)
	Hipoalbuminemie	Foarte frecvente (50%)	-
	AST crescută	Foarte frecvente (50%)	Frecvente (1%)
	Hemoglobină scăzută*	Foarte frecvente (45%)	Frecvente (3%)
	ALT crescută	Foarte frecvente (36%)	Frecvente (3%)
	Creatinină sangvină crescută	Foarte frecvente (28%)	Frecvente (1%)
	Scăderea fracției de ejeecție^	Foarte frecvente (23%)	Frecvente (1%)
	Tensiune arterială crescută*	Foarte frecvente (16%)	-
Tulburări oculare	Detășare a epiteliului pigmentar retinian (DEPR)/Retinopatie seroasă centrală (RSC)* ††	Mai puțin frecvente (0,6%)	-
	Ocluzie venoasă retiniană (OVR)* ††	Mai puțin frecvente (0,3%)	-

Conform CTCAE ale Institutului Național de Oncologie versiunea 4.03

CPK=creatin-fosfokinază; AST=aspartat-aminotransferază; ALT=alanin-aminotransferază.

^ Vezi descrierea reacțiilor adverse selectate

† Toate reacțiile au fost de grad 3 CTCAE, cu excepția unui eveniment de grad 4 CTCAE de creștere a CPK sangvine și a unui eveniment de grad 4 CTCAE de creștere a creatininei sangvine. Nu au existat cazuri de deces.

†† RAM identificate în alte studii clinice la pacienți adulți (N=347), cu tipuri multiple de tumori, în tratament cu selumetinib (75 mg de două ori pe zi). Aceste RAM nu au fost raportate la pacienții copii și adolescenți cu NF1 și NP inoperabile;

‡ Procentele în grupul de copii și adolescenți (N=74) au fost rotunjite la cea mai apropiată zecimală.

*RAM în funcție de gruparea termenilor preferați (TP) individuali:

Evenimente asociate cu astenie: astenie, fatigabilitate,

RSC/DEPR: detașarea epiteliului pigmentar retinian macular, corioretinopatie

Dispnee: dispnee de efort, dispnee, dispnee de repaus

Edem facial: edem la nivelul feței, edem periorbital

Hemoglobină scăzută: anemie, scăderea nivelului de hemoglobină

Modificări ale părului: alopecie, modificarea culorii părului

Tensiune arterială crescută: tensiune arterială crescută, hipertensiune arterială

Edeme periferice: edeme periferice, edeme

Erupecie cutanată tranzitorie (acneiformă): dermatită acneiformă

Erupecie cutanată tranzitorie: dermatită acneiformă, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție

cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie maculară

OVR: tulburare vasculară retiniană, ocluzie venoasă retiniană, tromboză venoasă retiniană

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reducerea fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS)

În studiul SPRINT, de fază II, grupul I, reducerea FEVS (TP: scăderea fracției de ejeecție) a fost raportată la 11 (22%) pacienți; toate cazurile au fost de grad 2, asimptomatice și nu au condus la întreruperea, reducerea dozei sau oprirea administrării. Dintre cei 11 pacienți, 6 pacienți s-au recuperat și pentru 5 pacienți evoluția nu a fost raportată. Perioada de timp mediană până la primul eveniment de reducere a FEVS a fost de 226 de zile (durata mediană de 78 de zile). Majoritatea reacțiilor adverse asociate reducerii FEVS au fost raportate ca reducere față de momentul inițial (reducere $\geq 10\%$) dar au fost considerate ca fiind în intervalul valorilor normale. Pacienții cu FEVS sub LIN acceptată la momentul inițial nu au fost incluși în studiul de înregistrare. În plus, 2 cazuri grave de reducere a FEVS asociate cu selumetinib au fost raportate la pacienții copii și adolescenți care au participat într-un program cu acces extins. Pentru strategia clinică în cazul reducerii FEVS, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Toxicitate oculară

În studiul SPRINT, de fază II, grupul I, reacții adverse de vedere încețoșată de grad 1 și 2 au fost raportate la 4 (8%) pacienți. Doi pacienți au necesitat întreruperea administrării. Toate reacțiile adverse au fost controlate fără reducerea dozei. Pentru strategia clinică în cazul tulburărilor de vedere nou apărute, vezi pct. 4.2 și 4.4.

În plus, un singur eveniment de tip DEPR a fost raportat la un pacient din grupul de copii și adolescenți în tratament cu selumetinib în monoterapie (25 mg/m² de două ori pe zi) pentru astrocitiom pilocitic cu afectare a nervului optic, într-un studiu sponsorizat extern la pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Paronichie

În studiul SPRINT, de fază II, grupul I, paronichia a fost raportată la 23 (46%) de pacienți, perioada de timp mediană până la apariția primei reacții adverse de paronichie de grad maxim a fost de 306 zile și durata medie a reacțiilor adverse a fost de 96 de zile. Majoritatea acestor reacții adverse au fost de grad 1 sau 2 și au fost tratate cu tratament de susținere sau simptomatic și/sau modificarea dozei. Evenimentele de grad ≥ 3 au avut loc la 3 (6%) pacienți. La 7 pacienți (3 cu reacție adversă de grad maxim 3 și 4 cu reacție adversă de grad maxim 2) a fost întreruptă administrarea de selumetinib din cauza reacțiilor adverse de paronichie, iar la 3 dintre ei, întreruperea administrării a fost urmată de

reducerea dozei (2 pacienți au necesitat o a doua reducere a dozei). La un pacient (2%) evenimentul a determinat oprirea tratamentului.

Creșterea nivelului sangvin de creatinfosfokinază (CPK)

Reacțiile adverse asociate creșterii nivelului de CPK au apărut la 76% dintre pacienții din studiul SPRINT de fază II, grupul I. Perioada de timp mediană până la primul eveniment de grad maxim de creștere a CPK a fost de 106 zile și durata mediană a reacțiilor adverse a fost de 126 de zile.

Majoritatea reacțiilor adverse au fost de grad 1 sau 2 și au fost rezolvate fără modificarea dozei de selumetinib. Reacții adverse de grad ≥ 3 au apărut la 3 (6%) pacienți. O reacție adversă de grad 4 a determinat întreruperea administrării urmată de reducerea dozei.

Toxicități gastrointestinale

În studiul SPRINT, de fază II, grupul I, vărsăturile (41 de pacienți, 82%, durata mediană de 3 zile), diareea (35 de pacienți, 70%, durata mediană de 5 zile), greața (33 de pacienți, 66%, durata mediană de 16 zile) și stomatita (25 de pacienți, 50%, durata mediană de 12 zile) au fost cele mai frecvent raportate reacții gastrointestinale (GI). Majoritatea acestor cazuri au fost de grad 1 sau 2 și nu au necesitat nicio întrerupere sau reducere a dozei.

Reacții adverse de grad 3 au fost raportate pentru diaree (8 pacienți, 16%), greață (1 pacient, 2%) și vărsături (3 pacienți, 6%). La un pacient, diareea a determinat reducerea dozei și oprirea ulterioară a tratamentului. Nu a fost necesară reducerea sau întreruperea dozei pentru reacțiile adverse de greață, vărsături sau stomatită.

Toxicitate cutanată

În studiul SPRINT, de fază II, grupul I, erupția cutanată tranzitorie acneiformă a fost observată la 25 (50%) de pacienți (perioada de timp mediană până la debut a fost de 13 zile; durata mediană a fost de 60 de zile pentru evenimentul de grad maxim CTCAE). Majoritatea acestor cazuri au fost de grad 1 sau 2, au fost observate după pubertate (>12 ani) și nu au necesitat nicio întrerupere sau reducere a dozei. Reacțiile adverse de grad 3 au fost raportate la 4% dintre pacienți.

Alte erupții cutanate tranzitorii (non-acneiforme) au fost observate la 35 (70%) de pacienți în studiul de înregistrare și au fost predominant de grad 1 sau 2.

Modificări ale părului

În studiul SPRINT, de fază II, grupul I, 32% dintre pacienții care au avut modificări ale părului (au raportat deschiderea culorii părului [TP: modificări ale culorii părului] la 11 pacienți (22%) și subțierea părului [TP: alopecie] la 12 pacienți (24%)); la 7 pacienți (14%) atât alopecia, cât și modificarea culorii părului au fost raportate în timpul tratamentului. Toate cazurile au fost de grad 1 și nu au necesitat întreruperea sau reducerea dozei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific pentru supradozaj. În caz de supradozaj, pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție pentru a identifica semnele și simptomele reacțiilor adverse și să primească tratament de susținere cu monitorizare corespunzătoare, după cum este necesar. Dializa este ineficientă în tratamentul supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori de proteinkinază, codul ATC: L01EE04

Mecanism de acțiune

Selumetinib este un inhibitor selectiv al proteinkinazei kinazelor 1 și 2 activate de mitogen (MEK 1/2). Selumetinib inhibă activitatea MEK și calea RAF-MEK-ERK. Prin urmare, inhibarea MEK poate opri proliferarea și supraviețuirea celulelor tumorale pentru care calea RAF-MEK-ERK este activată.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Koselugo a fost evaluată într-un studiu clinic (SPRINT) multicentric, cu un singur braț de tratament, cu design deschis, de fază II, grupul I, la 50 de pacienți copii și adolescenți cu NF1 având NP inoperabile. NP inoperabile au fost definite ca NP care nu pot fi îndepărtate complet prin intervenție chirurgicală fără riscul de afectare semnificativă din cauza încorporării sau a proximității structurilor vitale, invazivității sau vascularizării înalte a NP. Pacienții au fost excluși pentru următoarele toxicități oculare: orice eveniment de tip RSC în prezent sau în istoric, OVR în prezent sau în istoric, presiune intraoculară crescută >21 mmHg cunoscută (sau limita superioară normală ajustată în funcție de vârstă) sau glaucom necontrolat. Pacienții au primit 25 mg/m² (suprafață corporală) de două ori pe zi, timp de 28 de zile (1 ciclu de tratament), în administrare continuă. Tratamentul a fost întrerupt dacă pacientul nu mai avea beneficiu clinic, prezenta toxicitate inacceptabilă sau progresia NP sau conform deciziei investigatorului.

Leziunile NP țintă, acele NP care au cauzat simptome sau complicații relevante clinic (morbidity asociate NP), au fost evaluate pentru rata de răspuns utilizând analiza volumetrică a imaginii prin rezonanță magnetică (RMN) interpretată la nivel central conform criteriilor de evaluare a răspunsului în neurofibromatoză și schwanomatoză (REiNS). Răspunsul tumoral a fost evaluat la momentul inițial și în timpul tratamentului la interval de 4 cicluri timp de 2 ani, apoi la interval de 6 cicluri.

Pacienții au avut evaluări volumetrice prin RMN ale NP țintă și evaluări ale evoluției clinice, care au inclus estimări funcționale și rezultate raportate de pacienți.

Vârsta mediană a pacienților a fost 10,2 ani (interval: 3,5 până la 17,4 ani), 60% au fost de sex masculin și 84% au fost caucazieni.

Volumul median al NP țintă la momentul inițial a fost 487,5 ml (interval: 5,6 - 3820 ml). Morbidity asociate NP care au fost prezente la ≥20% dintre pacienți au inclus deformări ale feței, tulburări motorii, durere, afecțiuni ale căilor respiratorii, afectarea vederii și tulburări ale vezicii urinare/intestinale.

Obiectivul primar de eficacitate a fost rata de răspuns obiectiv (RRO), definită ca procentul de pacienți cu răspuns complet (definit ca dispariția leziunilor NP țintă) sau răspuns parțial confirmat (definit ca reducerea ≥20% a volumului NP, confirmată la evaluarea tumorală ulterioară în termen de 3-6 luni), pe baza evaluării centralizate a Institutului Național de Oncologie (NCI). De asemenea, a fost evaluată durata răspunsului (DR).

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6. Rezultatele de eficacitate din studiul SPRINT de fază II grupul 1

Parametru de eficacitate	SPRINT (N = 50)
Rata de răspuns obiectiv^{a, b}	
Rata de răspuns obiectiv, % (95% Î)	33 (66%) (51,2 - 78,8)
Răspuns complet	0
Răspuns parțial confirmat, n (%) ^b	33 (66%)
Durata răspunsului	

Tabelul 6. Rezultatele de eficacitate din studiul SPRINT de fază II grupul 1

Parametru de eficacitate	SPRINT (N = 50)
DR \geq 12 luni, n (%)	27 (82%)

ÎI - interval de încredere, DR - durata răspunsului

^a Răspunsurile au necesitat confirmarea la cel puțin 3 luni după îndeplinirea criteriilor pentru primul răspuns parțial.

^b Răspuns complet: dispariția leziunii țintă; răspuns parțial: reducerea \geq 20% a volumului leziunii NP țintă față de momentul inițial.

O evaluare independentă centralizată a răspunsului tumoral conform criteriilor REiNS a obținut RRO de 44% (95% ÎI: 30,0, 58,7).

Perioada de timp mediană până la apariția răspunsului a fost de 7,2 luni (interval de 3,3 luni până la 1,6 ani). Perioada de timp mediană (min-max) de la momentul inițial până la reducerea NP maximă a fost 14,6 luni (3,3 luni până la 2,7 de ani). DR mediană de la debutul răspunsului nu a fost atinsă; la data limită de colectare a datelor, perioada de timp mediană de monitorizare a fost de 22,1 luni. Perioada mediană de timp de la inițierea tratamentului până la progresia bolii în timpul tratamentului nu a fost atinsă.

La data limită de colectare a datelor, 28 (56%) pacienți au rămas cu răspuns parțial confirmat, 2 (4%) au avut răspunsuri parțiale neconfirmate, 15 (30%) au avut boală stabilă și 3 (6%) au avut boală progresivă.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Koselugo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în NF1 NP (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pentru doza recomandată de 25 mg/m² de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta de la 3 până la \leq 18 ani), media geometrică (coeficient de variație [CV%]) a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a fost 731 (62%) ng/ml și pentru aria de sub curba concentrației plasmatice a medicamentului (ASC₀₋₁₂) după prima doză a fost 2009 (35%) ng·h/ml. Acumularea minimă de ~1,1 ori a fost observată în starea de echilibru după administrarea de două ori pe zi.

La pacienții copii și adolescenți, la un nivel al dozei de 25 mg/m², selumetinib are un clearance oral aparent de 8,8 l/h, volumul mediu aparent de distribuție în starea de echilibru de 78 l și timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de ~6,2 ore.

Absorbție

La subiecții adulți sănătoși, biodisponibilitatea absolută orală medie a selumetinib a fost 62%. După administrarea orală, selumetinib se absoarbe rapid, producând concentrații plasmatice maxime în starea de echilibru (T_{max}) între 1-1,5 ore de la administrarea dozei.

Efectul alimentelor

În studii clinice diferite, la subiecții adulți sănătoși și la pacienții adulți cu tumori maligne solide în stadiu avansat, la doza de 75 mg, administrarea concomitentă de selumetinib cu o masă bogată în lipide a avut ca rezultat scăderea medie a C_{max} cu 50% și, respectiv, 62%, în comparație cu administrarea în condiții de post alimentar. ASC medie pentru selumetinib a fost redusă cu 16% și, respectiv, 19%, iar perioada de timp până la atingerea concentrației maxime (T_{max}) a fost întârziată cu aproximativ 1,5 până la 3 ore (vezi pct. 4.2).

La subiecții adulți sănătoși, la doza de 50 mg, administrarea concomitentă de selumetinib cu o masă săracă în lipide a avut ca rezultat scăderea C_{max} cu 60% în comparație cu administrarea în condiții de post alimentar. ASC pentru selumetinib a fost redusă cu 38% și perioada de timp până la atingerea concentrației maxime (T_{max}) a fost întârziată cu aproximativ 0,9 ore (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul aparent de distribuție mediu în starea de echilibru pentru selumetinib de la 20 până la 30 mg/m² a variat de la 78 până la 171 l la pacienții copii și adolescenți, indicând o distribuție moderată la nivel tisular.

Legarea *in vitro* de proteinele plasmatică la om este de 98,4%. Selumetinib se leagă în principal de albumina serică (96,1%) față de α -1 glicoproteina acidă (<35%).

Metabolizare

In vitro selumetinib trece prin reacții metabolice de fază 1, inclusiv oxidarea lanțului lateral, N-demetilare și pierderea lanțului lateral pentru a forma metaboliți amidici și acizi. CYP3A4 este izoforma predominantă responsabilă pentru metabolizarea oxidativă a selumetinib cu implicare mai redusă a CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 și CYP3A5. Studiile *in vitro* arată că selumetinib trece, de asemenea, prin reacții metabolice directe de fază 2 pentru a forma conjugați glucuronici, implicând în principal enzimele UGT1A1 și UGT1A3. Glucuronidarea este o cale semnificativă de eliminare pentru metaboliții de fază 1 ai selumetinib, implicând multiple izoforme UGT.

După administrarea orală de selumetinib-¹⁴C la subiecții sănătoși de sex masculin, selumetinib nemetabolizat (~40% din radioactivitate) împreună cu alți metaboliți, inclusiv glucuronida metabolitului imidazolindazol (M2; 22%), glucuronida selumetinib (M4; 7%), N-desmetil selumetinib, (M8; 3%) și acid N-desmetil carboxilic (M11; 4%) au reprezentat majoritatea radioactivității circulante plasmatică la om. Compusul N-desmetil selumetinib reprezintă mai puțin de 10% din nivelul plasmatic de selumetinib la om, dar este de aproximativ 3 până la 5 ori mai potent decât compusul părinte, contribuind la aproximativ 21% până la 35% din activitatea farmacologică generală.

Interacțiuni

In vitro, selumetinib nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 și CYP2E1. *In vitro*, selumetinib nu este un inductor al CYP1A2 și CYP2B6. Selumetinib este un inductor al CYP3A4 *in vitro*, totuși nu este de așteptat ca acest efect să fie relevant clinic.

In vitro, selumetinib inhibă UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 și UGT1A9, totuși nu este de așteptat ca aceste efecte să fie relevante clinic.

Interacțiuni cu proteinele de transport

Pe baza studiilor *in vitro*, selumetinib este un substrat pentru transportorii BCRP și gp-P, dar este puțin probabil să fie supus unor interacțiuni relevante clinic. Studiile *in vitro* sugerează că selumetinib nu inhibă proteina de rezistență a neoplasmului mamar (BCRP), glicoproteina-P (gp-P), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 și MATE2K la doza recomandată la copii și adolescenți. Un efect relevant clinic asupra farmacocineticii substraturilor OAT3 administrate concomitent nu poate fi exclus.

Eliminare

La subiecții adulți sănătoși, după o singură doză orală de selumetinib 75 mg marcat radioactiv, 59% din doză a fost recuperată din fecale (19% nemetabolizată), în timp ce 33% din doză administrată (<1% sub forma compusului părinte) a fost găsită în urină prin prelevarea de mostre timp de 9 zile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Expunerea la selumetinib 50 mg administrat oral a fost investigată la subiecții adulți cu funcție renală normală (n=11) și pacienți cu BRST (n=12). În grupul cu BRST, C_{max} și ASC au fost mai scăzute cu

16% și, respectiv, 28%, iar fracția de selumetinib nelegat a fost mai mare cu 35% la pacienții cu BRST. Prin urmare, rapoartele C_{max} și ASC pentru fracția nelegată au fost 0,97 și 1,13 în grupul cu BRST în comparație cu grupul cu funcție renală normală. O creștere ușoară a ASC, de aproximativ 20%, a raportului dintre metabolitul N-desmetilat și compusul părinte a fost detectată în grupul cu BRST în comparație cu grupul cu funcție renală normală. Deoarece expunerea subiecților cu BRST a fost similară cu a celor cu funcție renală normală, nu au fost efectuate investigații la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Se anticipează că insuficiența renală nu va avea o influență importantă asupra expunerii la selumetinib (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Subiecții adulți cu funcție hepatică normală (n=8) și pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A, n = 8) au primit selumetinib 50 mg, pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B, n = 8) au primit o doză de 50 sau 25 mg și pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C, n = 8) au primit o doză de 20 mg. ASC normalizată pentru doza totală de selumetinib și ASC pentru fracția nelegată au fost 86% și, respectiv, 69% la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară în comparație cu valorile ASC pentru subiecții cu funcție hepatică normală. Expunerea selumetinib (ASC) a fost mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) și severă (Child-Pugh C); ASC totală și ASC pentru fracția nelegată au fost 159% și 141% (Child-Pugh B) și 157% și, respectiv, 317% (Child-Pugh C) față de valorile de la subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2). A fost observată o tendință de legare mai mică a proteinelor la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deși legarea de proteine s-a menținut >99% (vezi pct. 4.3).

Rasă

După o singură doză, expunerea la selumetinib pare să fie mai mare la subiecții adulți sănătoși japonezi, asiatici non-japonezi și indieni în comparație cu subiecții adulți din Vest, totuși, există o suprapunere importantă cu subiecții din Vest după corecția pentru greutate corporală și suprafața corporală (vezi pct. 4.2).

Pacienți adulți (vârstă >18 ani)

Parametrii FC la subiecții adulți sănătoși și pacienții adulți cu tumori maligne solide în stadiu avansat sunt similari cu ai pacienților copii și adolescenți (vârstă de la 3 până la ≤18 ani) cu NF1.

La pacienții adulți, C_{max} și ASC au crescut proporțional cu doza, în intervalul de doze de la 25 mg până la 100 mg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Genotoxicitate

Testul cu selumetinib a fost pozitiv în studiul micronucleului la șoarece printr-un mecanism aneugenic. Expunerea liberă medie (C_{max}) la valoarea la care nu se observă niciun efect (NOEL) a fost de aproximativ 27 de ori mai mare față de expunerea liberă clinică la doza maximă recomandată la om (MRHD) de 25 mg/m².

Carcinogenitate

Selumetinib nu a prezentat carcinogenitate la șobolan sau șoarece transgenic.

Toxicitate după doze repetate

În studii privind toxicitatea după doze repetate la șoarece, șobolan și maimuță, efectele principale observate după expunerea la selumetinib au fost la nivel cutanat, tractul GI și osos. La șobolan au fost observate cruste asociate cu eroziuni și ulceratii microscopice la o expunere liberă similară expunerii clinice (ASC liberă) la MRHD. La șoareci au fost observate evenimente inflamatorii și ulcerative la nivelul tractului GI asociate cu modificări secundare la nivelul ficatului și sistemului limforecticular, la expunerea liberă de aproximativ 28 de ori mai mare față de expunerea clinică liberă, la MRHD. Displazia cartilajului de creștere (epifizar) a fost observată la șobolanii masculi după administrarea selumetinib până la 3 luni, la o expunere liberă de 11 ori mai mare față de expunerea clinică liberă, la MRHD. Evenimentele GI au fost reversibile după perioada de recuperare. Reversibilitatea pentru toxicitatea cutanată și displazia epifizară nu a fost evaluată. Congestionarea vasculară a corpului

cavernos al mușchiului bulbocavernos a fost observată la șoareci masculi într-un studiu de 26 de săptămâni, la o doză de 40 mg/kg/zi (de 28 ori ASC liberă la om la MRHD), ducând la obstrucție semnificativă a tractului urinar, cât și la inflamație și hemoragie luminală a uretrei care a dus la moarte timpurie la șoareci masculi.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studii privind toxicitatea asupra dezvoltării și funcției de reproducere au fost efectuate la șoarece. Fertilitatea nu a fost afectată la șoarecii masculi la doze de până la 40 mg/kg/zi (corespunzător cu de 22 de ori ASC liberă la om, la MRHD). La femele, performanța de împerechere și fertilitatea nu au fost afectate în doze de până la 75 mg/kg/zi, dar o scădere reversibilă a numărului fetușilor vii a fost observată la acest nivel de doză; valoarea NOAEL pentru efectele asupra performanței de împerechere a fost 5 mg/kg/zi (de aproximativ 3,5 ori ASC liberă la om, la MRHD). Creșterea incidenței malformațiilor externe în legătură cu tratamentul (ochi deschis, palat despicat) a fost raportată în absența toxicității materne în studiile de dezvoltare embrion-fetală la >5 mg/kg/zi și în studiul de dezvoltare pre- și post-natală la ≥ 1 mg/kg/zi (corespunzător cu de 0,4 ori C_{max} liberă la om, la MRHD). În aceste studii, celelalte efecte asociate tratamentului observate la valori ale dozei considerate non-toxice pentru mamă au constat în mortalitate embrionară și greutate fetală scăzută la doze ≥ 25 mg/kg/zi (corespunzător cu de 22 ori ASC liberă la om, la MRHD), reducerea creșterii post-natale a puilor și un număr mai mic de pui care au îndeplinit criteriul constricției pupilei la înțărare, la o doză de 15 mg/kg/zi (corespunzător cu de 3,6 ori C_{max} liberă la om, la MRHD). Selumetinib și metaboliții săi activi au fost excretați în laptele femelelor de șoarece în perioada de lactație cu concentrații aproximativ egale cu cele plasmatic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipientilor

Conținutul capsulei

Vitamina E polietilenglicol succinat (D α -tocoferil polietilenglicol succinat).

Învelișul capsulei

Koselugo 10 mg capsule

Hipromeloză (E464)

Caragenan (E407)

Clorură de potasiu (E508)

Dioxid de titan (E171)

Ceară carnauba (E903)

Koselugo 25 mg capsule

Hipromeloză (E464)

Caragenan (E407)

Clorură de potasiu (E508)

Dioxid de titan (E171)

Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

Oxid galben de fer (E172)

Ceară carnauba (E903)

Amidon de porumb

Cerneală de inscripționare

Koselugo 10 mg capsule

Shellac, standard (E904)

Oxid negru de fer (E172)

Propilenglicol (E1520)

Hidroxid de amoniu (E527)

Koselugo 25 mg capsule

Oxid roșu de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)
Ceară carnauba (E903)
Shellac, standard (E904)
Monooleat de gliceril

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30°C.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.
A se păstra flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Koselugo 10 mg capsule

Flacon din plastic din polietilenă cu densitate înaltă (HDPE) cu capac alb din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Koselugo 25 mg capsule

Flacon din plastic din polietilenă cu densitate înaltă (HDPE) cu capac albastru din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Fiecare flacon conține 60 capsule și un desicant cu silicagel. Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pacienții vor fi instruiți să nu înlăture gelul desicant din flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA
MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL
AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
<p>Pentru a confirma eficacitatea și siguranța selumetinib în tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice inoperabile la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1), aplicantul va depune rezultatele din studiul SPRINT de fază II, grupul I pe o perioadă mai lungă de monitorizare, până la data limită de colectare a datelor 31 martie 2021.</p> <p>Raportul studiului clinic va fi depus până la data:</p>	10/05/2022
<p>Pentru a confirma eficacitatea și siguranța selumetinib în tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice inoperabile la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1), aplicantul va depune rezultatele din studiul SPRINT de fază I, pe o perioadă mai lungă de monitorizare, până la data limită de colectare a datelor 27 februarie 2021.</p> <p>Raportul studiului clinic va fi depus până la data:</p>	10/05/2022
<p>Studiu de siguranță post-autorizare non-intervențional (SSPA): pentru a confirma siguranța selumetinib pe termen lung în tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice inoperabile la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1), aplicantul va desfășura și depune rezultatele unui SSPA non-intervențional la pacienți cu NF1 cărora le-a fost prescrisă cel puțin o doză de selumetinib, cu vârsta între 3 ani și ≤18 ani la inițierea tratamentului cu selumetinib. O cohortă de pacienți cu vârsta ≥8 ani (și înainte de atingerea Stadiului Tanner V [evaluarea maturității sexuale]) va fi monitorizată prospectiv.</p> <p>Raportul studiului clinic va fi depus până la data:</p>	31/03/2028

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Koselugo 10 mg capsule
selumetinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține selumetinib 10 mg (sub formă de hidrogen sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înlătura agentul desicant.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30°C.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1552/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

koselugo 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Koselugo 10 mg capsule
selumetinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține selumetinib 10 mg (sub formă de hidrogen sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înlătura agentul desicant.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30°C.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1552/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Koselugo 25 mg capsule
selumetinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține selumetinib 25 mg (sub formă de hidrogen sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înlătura agentul desicant.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30°C.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1552/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

koselugo 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Koselugo 25 mg capsule
selumetinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține selumetinib 25 mg (sub formă de hidrogen sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înlătura agentul desicant.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30°C.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1552/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Koselugo 10 mg capsule

Koselugo 25 mg capsule

selumetinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Koselugo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Koselugo
3. Cum să luați Koselugo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Koselugo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Koselugo și pentru ce se utilizează

Ce este Koselugo și cum acționează

Koselugo conține substanța activă selumetinib.

Selumetinib este un tip de medicament denumit inhibitor MEK. Acționează prin blocarea anumitor proteine implicate în creșterea celulelor tumorale.

Se anticipează că tratamentul cu Koselugo va reduce dimensiunea tumorilor care cresc de-a lungul nervilor, denumite neurofibroame plexiforme.

Aceste tumori sunt cauzate de o afecțiune genetică denumită neurofibromatoză de tip 1 (NF1).

Pentru ce se utilizează Koselugo

Koselugo se utilizează în tratamentul copiilor cu vârsta de 3 ani și peste cu neurofibroame plexiforme care nu pot fi înlăturate complet prin intervenție chirurgicală.

Dacă aveți orice întrebare despre cum acționează Koselugo sau motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Koselugo

Nu luați Koselugo:

- dacă sunteți alergic la selumetinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)

- dacă aveți insuficiență hepatică severă

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să luați Koselugo.

Atenționări și precauții

Înainte și în timpul tratamentului cu Koselugo, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți probleme ale ochilor
- dacă aveți probleme cu inima
- dacă aveți probleme cu ficatul
- dacă luați suplimente care conțin vitamina E
- dacă nu puteți înghiți capsula întregă

Dacă vi se aplică oricare dintre cele de mai sus (sau dacă nu sunteți sigur) adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să luați acest medicament.

Probleme ale ochilor

Koselugo poate cauza probleme ale ochilor (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți vedere încețoșată sau orice altă modificare a vederii în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră ar trebui să vă facă un examen al ochilor dacă aveți orice problemă nouă sau dacă tulburările de vedere se agravează în timpul utilizării acestui medicament.

Probleme cu inima

Koselugo poate scădea cantitatea de sânge pompată de inimă (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine funcționează inima dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Koselugo.

Probleme cu ficatul

Koselugo poate crește nivelul anumitor enzime hepatice din sânge (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Medicul dumneavoastră vă va face analize de sânge înainte și în timpul tratamentului cu Koselugo pentru a verifica cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră.

Suplimente cu vitamina E

Koselugo capsule conține vitamina E care poate crește riscul de sângerare. Acest lucru înseamnă că trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente care cresc riscul de sângerare, ca:

- acid acetilsalicilic (cunoscut și cu denumirea aspirină) pentru durere sau inflamație
- medicamente anticoagulante (care subțiază sângele), ca warfarina sau alte medicamente utilizate pentru a preveni formarea de cheaguri din sânge
- suplimente care pot crește riscul de sângerare, ca vitamina E

Dificultăți la înghițirea capsulelor

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă ați putea avea dificultăți la înghițirea capsulelor întregi (vezi pct. 3 „Cum să luați Koselugo”).

Probleme ale pielii, unghiilor și părului

Koselugo poate cauza erupție tranzitorie pe piele, infecții ale unghiilor sau subțierea părului sau modificarea culorii părului (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome în timpul tratamentului.

Copii cu vârsta sub 3 ani

Nu administrați Koselugo la copiii cu vârsta sub 3 ani. Acest lucru se datorează faptului că nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Alte medicamente și Koselugo

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente pe bază de plante, suplimente și medicamente eliberate fără rețetă.

Koselugo poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează Koselugo. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- claritromicină sau eritromicină (utilizate pentru a trata infecții bacteriene)
- carbamazepină sau fenitoină (utilizate pentru a trata convulsiile și epilepsia)
- digoxină (utilizată pentru a trata insuficiența cardiacă)
- fexofenadină (utilizată pentru a trata simptome de alergii)
- fluconazol sau itraconazol (utilizate pentru a trata infecții fungice)
- ketoconazol (utilizat pentru a trata sindromul Cushing)
- furosemid (utilizat pentru a trata retenția de lichide prin creșterea cantității de urină pe care o eliminați)
- metotrexat (utilizat pentru a trata unele tipuri de cancer, psoriazis sau poliartrita reumatoidă)
- omeprazol (utilizat pentru a trata refluxul gastric acid sau ulcerul gastric)
- rifampicină (utilizată pentru a trata tuberculoza (TBC) și alte infecții bacteriene)
- sunătoare (*Hypericum perforatum*), un medicament pe bază de plante (utilizat pentru a trata depresia ușoară și alte afecțiuni)
- ticlopidină (utilizată pentru prevenirea formării cheagurilor în sânge)

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, chiar și din categoria celor fără prescripție.

Koselugo împreună cu alimente și băuturi

Nu consumați suc de grapefruit în timpul tratamentului cu Koselugo, deoarece poate afecta modul în care acționează medicamentul.

Sarcina - informații pentru femei

Koselugo nu este recomandat în timpul sarcinii. Poate dăuna fătului.

Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să faceți un test de sarcină înainte de începerea tratamentului.

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament. Dacă sunteți la vârstă fertilă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente. Vezi „Contracepție - informații pentru femei și bărbați” de mai jos.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Sarcina - informații pentru bărbați

Dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timp ce luați acest medicament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Contracepție - informații pentru femei și bărbați

Dacă sunteți activi sexual, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timp ce luați acest medicament și cel puțin 1 săptămână după ultima doză. Nu se cunoaște dacă Koselugo interferează cu modul de funcționare a contraceptivelor hormonale. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un contraceptiv hormonal deoarece acesta vă poate recomanda o metodă suplimentară non-hormonală de protecție.

Alăptarea

Nu alăptați în timp ce luați Koselugo. Nu se știe dacă Koselugo trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Koselugo poate cauza reacții adverse care afectează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți obosit sau aveți probleme de vedere (vedere încețoșată).

3. Cum să luați Koselugo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Medicul dumneavoastră va estima doza corectă pentru dumneavoastră pe baza înălțimii și a greutateii. Medicul dumneavoastră vă va spune câte capsule de Koselugo să luați.

Medicul dumneavoastră poate recomanda o doză mai mică dacă aveți probleme ale ficatului (insuficiență hepatică).

Medicul dumneavoastră poate să vă scadă doza dacă aveți anumite reacții adverse în timp ce luați Koselugo (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”) sau medicul poate să întrerupă tratamentul sau să îl oprească permanent.

Cum să luați

- Luați Koselugo de două ori pe zi, la distanță de aproximativ 12 ore.
- Luați capsulele pe stomacul gol. Acest lucru înseamnă că:
 - trebuie să așteptați cel puțin 2 ore înainte să luați Koselugo după ce mâncați și
 - după ce luați Koselugo trebuie să așteptați cel puțin 1 oră înainte să mâncați.
- Înghițiți capsulele întregi cu apă.
- Nu mestecați, dizolvați sau deschideți capsulele.
- Dacă aveți sau credeți că puteți avea dificultăți la înghițirea capsulelor întregi, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului.

Dacă aveți vărsături

Dacă aveți stare de rău (vărsături) la orice moment după ce ați luat Koselugo, nu luați o doză suplimentară. Luați următoarea doză la ora planificată.

Dacă luați mai mult Koselugo decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Koselugo decât trebuia, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Koselugo

Ce trebuie să faceți dacă uitați să luați o doză de Koselugo depinde de timpul rămas până la următoarea doză.

- Dacă au rămas mai mult de 6 ore până la următoarea doză, luați doza uitată. Apoi luați următoarea doză la ora planificată.
- Dacă au rămas mai puțin de 6 ore până la următoarea doză, nu luați doza uitată. Apoi luați următoarea doză la ora planificată.

Nu luați o doză dublă (două doze în același timp) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Koselugo

Nu încetați să luați Koselugo decât dacă vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave posibile

Probleme ale ochilor (probleme de vedere)

Koselugo poate cauza probleme ale ochilor. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vedere încețoșată (o reacție adversă frecventă care poate afecta până la 1 din 10 persoane) sau dacă apare orice altă modificare a vederii în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră vă poate spune să nu mai luați acest tratament sau vă va trimite la un medic specialist, dacă aveți simptome cum sunt:

- vedere încețoșată
- pierderea vederii
- pete negre în câmpul vizual (pete plutitoare)
- alte modificări ale vederii (scăderea vederii)

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave de mai sus.

Alte reacții adverse

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- stare de rău (vărsături), senzație de rău (greață)
- diaree
- inflamația gurii (stomatită)
- probleme ale pielii și unghiilor - semnele pot include piele uscată, erupție tranzitorie pe piele, roșeață în jurul unghiilor
- subțierea părului (alopecie), modificarea culorii părului
- stare de oboseală, slăbiciune sau lipsă de energie
- febră (pirexie)
- umflarea mâinilor și picioarelor (edeme periferice)
- scădere ușoară a cantității de sânge pe care o pompează inima (reducerea fracției de ejeecție) – semnele pot include dificultăți la respirație sau umflarea membrelor inferioare, gleznelor sau picioarelor
- tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială)
- nivel redus de albumină, o proteină esențială specifică ficatului (indicată în analizele de sânge)
- nivel redus de hemoglobină, proteina din celulele roșii ale sângelui care transportă oxigenul (indicată în analizele de sânge)
- nivel ridicat al enzimelor (indicate în analizele de sânge) sugestive pentru afectarea ficatului, rinichilor sau mușchilor

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- uscăciunea gurii
- umflarea feței (edem facial)
- dificultăți la respirație (dispnee)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Koselugo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30°C.

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

A se păstra flaconul bine închis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Koselugo

Substanța activă este selumetinib. Fiecare capsulă Koselugo 10 mg conține selumetinib 10 mg (sub formă de hidrogen sulfat). Fiecare capsulă Koselugo 25 mg conține selumetinib 25 mg (sub formă de hidrogen sulfat).

Celelalte componente din Koselugo 10 mg capsule sunt:

- conținutul capsulei: vitamina E polietilenglicol succinat (D α -tocoferil polietilenglicol succinat).
- învelișul capsulei: hipromeloză (E464), caragenan (E407), clorură de potasiu (E508), dioxid de titan (E171), ceară carnauba (E903).
- cerneală tipografică: shellac, standard (E904), oxid negru de fer (E172), propilenglicol (E1520), hidroxid de amoniu (E527).

Celelalte componente din Koselugo 25 mg capsule sunt:

- conținutul capsulei: vitamina E polietilenglicol succinat (D α -tocoferil polietilenglicol succinat).
- învelișul capsulei: hipromeloză (E464), caragenan (E407), clorură de potasiu (E508), dioxid de titan (E171), lac de aluminiu indigo carmin (E132), oxid galben de fer (E172), ceară carnauba (E903), amidon de porumb.
- cerneală tipografică: oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), lac de aluminiu indigo carmin (E132), ceară carnauba (E903), shellac, standard (E904), monooleat de gliceril.

Cum arată Koselugo și conținutul ambalajului

Koselugo 10 mg capsulă de culoare albă până la aproape albă, opacă, care are o bandă pe centru și este marcată „SEL 10” cu cerneală neagră.

Koselugo 25 mg capsulă de culoare albastră, opacă, care are o bandă pe centru și este marcată „SEL 25” cu cerneală neagră.

Koselugo este furnizat în flacoane din plastic de culoare albă, cu capac alb (10 mg) sau capac albastru (25 mg) cu sistem de închidere securizat pentru copii, care conțin 60 de capsule și un agent desicant cu silicagel. Nu înlăturați agentul desicant din flacon și nu îl înhățiți.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB

Global External Sourcing (GES)
Astraallén
Gärtunaporten
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern
Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>