

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Koselugo 10 mg tvrdé kapsuly
Koselugo 25 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Koselugo 10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg selumetinibu (vo forme hydrogensulfátu).

Koselugo 25 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 25 mg selumetinibu (vo forme hydrogensulfátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Koselugo 10 mg tvrdé kapsuly

Biela až takmer biela, nepriehľadná tvrdá kapsula veľkosti 4 (približne 14 mm x 5 mm), ktorá má v strede pruh, s označením „SEL 10“ čiernym atramentom.

Koselugo 25 mg tvrdé kapsuly

Modrá, nepriehľadná tvrdá kapsula veľkosti 4 (približne 14 mm x 5 mm), ktorá má v strede pruh, s označením „SEL 25“ čiernym atramentom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Koselugo je v monoterapii indikované pediatrickým pacientom vo veku od 3 rokov s neurofibromatózou 1. typu (NF1) na liečbu symptomatických, neoperovateľných plexiformných neurofibrómov (PN).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Koselugom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou pacientov s nádormi súvisiacimi s NF1.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Koseluga je 25 mg/m² plochy povrchu tela (body surface area, BSA), užívaná perorálne dvakrát denne (približne každých 12 hodín).

Dávkovanie sa má individuálne upraviť na základe BSA (mg/m²) a zaokrúhliť na najbližšiu dosiahnuteľnú dávku 5 mg alebo 10 mg (až do maximálnej jednorazovej dávky 50 mg). Na dosiahnutie požadovanej dávky je možné kombinovať rôzne sily kapsúl Koselugo (tabuľka 1).

Tabuľka 1. Odporúčaná dávka na základe plochy povrchu tela

Plocha povrchu tela (BSA)^a	Odporúčaná dávka
0,55 – 0,69 m ²	20 mg ráno a 10 mg večer
0,70 – 0,89 m ²	20 mg dvakrát denne
0,90 – 1,09 m ²	25 mg dvakrát denne
1,10 – 1,29 m ²	30 mg dvakrát denne
1,30 – 1,49 m ²	35 mg dvakrát denne
1,50 – 1,69 m ²	40 mg dvakrát denne
1,70 – 1,89 m ²	45 mg dvakrát denne
≥ 1,90 m ²	50 mg dvakrát denne

^a Odporúčaná dávka pre pacientov s BSA menej ako 0,55 m² nebola stanovená.

V liečbe Koselugom sa má pokračovať, kým sa pozoruje klinický prínos alebo až do progresie PN alebo do vzniku neakceptovateľnej toxicity. K dispozícii sú obmedzené údaje u pacientov starších ako 18 rokov, pokračovanie v liečbe v dospelosti má byť preto založené na prínosoch a rizikách pre individuálneho pacienta podľa hodnotenia lekára. Začatie liečby Koselugom u dospelých však nie je vhodné.

Vynechaná dávka

Pri vynechaní dávky Koseluga sa má vynechaná dávka užiť iba v prípade, že podanie ďalšej dávky je naplánované o viac ako 6 hodín.

Vracanie

Ak sa po podaní Koseluga vyskytne vracanie, nemá sa podať dodatočná dávka. Pacient má užiť nasledujúcu naplánovanú dávku.

Úpravy dávky

Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné prerušenie a/alebo zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby selumetinibom (pozri časti 4.4 a 4.8). Odporúčané zníženia dávky sú uvedené v tabuľke 2 a môžu vyžadovať rozdelenie dennej dávky na dve dávky rôznej sily alebo sa môže podať vo forme jednej dennej dávky.

Tabuľka 2. Odporúčané zníženia dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Plocha povrchu tela (BSA)	Úvodná dávka Koseluga^a (mg/dvakrát denne)	Prvé zníženie dávky (mg/dávka)		Druhé zníženie dávky (mg/dávka)^b	
		Ráno	Večer	Ráno	Večer
0,55 – 0,69 m ²	20 mg ráno a 10 mg večer	10	10	10 mg jedenkrát denne	
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 Na základe BSA tak, ako je to uvedené v tabuľke 1.

^b Trvale ukončíte liečbu u pacientov neschopných znášať Koselugo po dvoch zníženiach dávky.

Úpravy dávky pre manažment nežiaducich reakcií spojených s týmto liekom sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3. Odporúčané úpravy dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Stupeň CTCAE*	Odporúčaná úprava dávky
1. alebo 2. stupeň (tolerovateľné – možno ich manažovať podpornou starostlivosťou)	Pokračujte v liečbe a vykonávajte sledovanie podľa klinickej indikácie.
2. stupeň (netolerovateľné – nemožno ich manažovať podpornou starostlivosťou) alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu až do úpravy toxicity na 0. alebo 1. stupeň a pri opätovnom nasadení liečby dávku znížte o jednu hladinu (pozri tabuľku 2).
4. stupeň	Prerušte liečbu až do úpravy toxicity na 0. alebo 1. stupeň a pri opätovnom nasadení liečby znížte dávku o jednu hladinu (pozri tabuľku 2). Zvážte ukončenie liečby.

*Všeobecné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

Odporúčania pre úpravu dávky pri zníženej ejekčnej frakcii ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF)

V prípade asymptomatického zníženia LVEF o ≥ 10 percentuálnych bodov oproti východiskovému stavu a pod dolnú hranicu normálneho rozmedzia (lower level of normal, LLN) pre danú inštitúciu sa má liečba selumetinibom prerušiť až do úpravy stavu. Pri opätovnom nasadení liečby po úprave stavu sa má dávka selumetinibu znížiť o jednu dávkovú hladinu (pozri tabuľku 2).

U pacientov, u ktorých sa vyvinie symptomatické zníženie LVEF alebo zníženie LVEF 3. alebo 4. stupňa sa má liečba selumetinibom ukončiť a má sa bezodkladne vykonať kardiologické vyšetrenie (pozri časť 4.4).

Odporúčania pre úpravu dávky pri očných toxicitách

U pacientov s diagnostikovaným odlúpením pigmentového epitelu sietnice (retinal pigment epithelial detachment, RPED) alebo centrálnou seróznou retinopatiou (CSR) so zníženou zrakovou ostrosťou sa má liečba selumetinibom prerušiť až do úpravy stavu; pri opätovnom nasadení liečby znížte dávku selumetinibu o jednu dávkovú hladinu (pozri tabuľku 2). U pacientov s diagnostikovaným RPED alebo CSR bez zníženej zrakovéj ostrosti sa má každé 3 týždne vykonať očné vyšetrenie až do úpravy stavu. U pacientov s diagnostikovanou retinálnou venóznou oklúziou (RVO) sa má liečba selumetinibom natrvalo ukončiť (pozri časť 4.4).

Úpravy dávky pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP3A4 alebo CYP2C19

Súbežné použitie silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 alebo CYP2C19 sa neodporúča a majú sa zvážiť alternatívne liečivá. Ak je súbežné podávanie silného alebo stredne silného inhibítora CYP3A4 alebo CYP2C19 nevyhnutné, odporúčané zníženie dávky Koseluga je nasledovné: ak pacient v súčasnosti užíva 25 mg/m² dvakrát denne, dávku znížte na 20 mg/m² dvakrát denne. Ak pacient v súčasnosti užíva 20 mg/m² dvakrát denne, dávku znížte na 15 mg/m² dvakrát denne (pozri tabuľku 4 a časť 4.5).

Tabuľka 4. Odporúčaná dávka na dosiahnutie dávkovej hladiny 20 mg/m² alebo 15 mg/m² dvakrát denne

Plocha povrchu tela (BSA)	20 mg/m ² dvakrát denne (mg/dávka)		15 mg/m ² dvakrát denne (mg/dávka)	
	Ráno	Večer	Ráno	Večer
0,55 – 0,69 m ²	10	10	10 mg jedenkrát denne	
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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Na základe klinických skúšaní sa u pacientov s miernou, stredne závažnou, závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (end stage renal disease, ESRD) neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Na základe klinických skúšaní sa u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene neodporúča žiadna úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má úvodná dávka znížiť na 20 mg/m² BSA dvakrát denne (pozri tabuľku 4). Použitie Koseluga je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2).

Etnická príslušnosť

U dospelých osôb ázijskej rasy sa pozorovala zvýšená systémová expozícia, hoci dochádza k značnému presahu s výsledkami u osôb bielej (západnej) rasy po úprave s ohľadom na telesnú hmotnosť. U pediatrických pacientov ázijskej rasy sa neodporúča žiadna osobitná úprava úvodnej dávky, týchto pacientov je však potrebné starostlivo sledovať pre nežiaduce udalosti (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Koseluga u detí vo veku do 3 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Koselugo je určené na perorálne použitie. Má sa užívať nalačno, 2 hodiny pred užitím a tiež 1 hodinu po užití dávky sa nesmie nič jesť ani piť s výnimkou vody (pozri časti 4.5 a 5.2).

Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou. Kapsuly sa nemajú žuvať, rozpúšťať ani otvárať, pretože to môže narušiť uvoľňovanie liečiva a ovplyvniť absorpciu selumetinibu.

Koselugo sa nemá podávať pacientom, ktorí nie sú schopní alebo ochotní prehltnúť kapsuly vcelku. Pred začatím liečby je potrebné zhodnotiť schopnosť pacientov prehltnúť kapsuly. Očakáva sa, že štandardné techniky prehĺtania liekov budú dostatočné pri prehĺtaní kapsúl s obsahom selumetinibu. U pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním kapsúl, možno zvážiť vyšetrenie u príslušného zdravotníckeho pracovníka ako je logopéd, aby sa identifikovali vhodné metódy, ktoré môžu byť prispôbené pre konkrétneho pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Závažná porucha funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF)

V pivotnom klinickom skúšaní sa u 22 % pediatrických pacientov zaznamenalo asymptomatické zníženie ejekčnej frakcie. Medián času do výskytu týchto nežiaducich reakcií bol 226 dní. U pediatrických pacientov, ktorí sa zúčastnili programu rozšíreného prístupu, sa zaznamenal malý počet závažných hlásení zníženia LVEF súvisiaceho so selumetinibom (pozri časť 4.8).

Pediatrickí pacienti s poruchou funkcie ľavej komory v anamnéze alebo s východiskovou LVEF pod LLN pre danú inštitúciu sa neskúmali. Pred začiatkom liečby sa má pomocou echokardiogramu vyšetriť LVEF na zistenie východiskových hodnôt. Pred začiatkom liečby selumetinibom majú mať pacienti ejekčnú frakciu vyššiu ako je LLN pre danú inštitúciu.

Počas liečby sa má LVEF vyšetriť približne v 3-mesačných intervaloch alebo častejšie, ak je to klinicky potrebné. Zníženie LVEF je možné manažovať prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri časť 4.2).

Očná toxicita

Pacientom je potrebné odporučiť, aby hlásili akékoľvek nové poruchy videnia. U pediatrických pacientov užívajúcich selumetinib sa zaznamenali nežiaduce reakcie týkajúce sa rozmazaného videnia. Pozorovali sa izolované prípady RPED, CSR a RVO u dospelých pacientov s početnými typmi nádorov, ktorí užívali selumetinib v monoterapii a v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi a u jedného pediatrického pacienta s pilocytárnym astrocytómom liečeným selumetinibom v monoterapii (pozri časť 4.8).

V súlade s klinickou praxou sa pred začiatkom liečby a kedykoľvek počas liečby, keď pacient nahlási novú poruchu videnia, odporúča oftalmologické vyšetrenie. U pacientov s diagnostikovaným RPED alebo CSR bez zníženej zrakovkej ostrosti sa má vykonať očné vyšetrenie každé 3 týždne až do úpravy stavu. Ak je diagnostikované RPED alebo CSR a zraková ostrosť je znížená, liečba selumetinibom sa má prerušiť a pri opätovnom nasadení liečby sa má dávka znížiť (pozri časť 4.2). Ak je diagnostikovaná RVO, liečba selumetinibom sa má natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Laboratórne abnormality pečenej testov

Pri selumetinibe sa môžu objaviť laboratórne abnormality pečenej testov, konkrétne zvýšenia AST a ALT (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby selumetinibom a minimálne v mesačných intervaloch počas prvých 6 mesiacov liečby a následne podľa klinickej indikácie sa majú sledovať laboratórne hodnoty pečenej testov. Laboratórne abnormality pečenej testov je potrebné manažovať prerušením dávkovania, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri tabuľku 2 a časť 4.2).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V pivotnom klinickom skúšaní sa veľmi často hlásila kožná vyrážka (vrátane makulopapulóznej vyrážky a akneiformnej vyrážky), paronychia a zmeny vlasov (pozri časť 4.8). U mladších detí (vo veku 3 – 11 rokov) sa častejšie pozorovala pustulózná vyrážka, zmeny sfarbenia vlasov a suchá koža a u postpubertálnych detí (vo veku 12 – 16 rokov) sa častejšie pozorovala akneiformná vyrážka.

Suplementácia vitamínom E

Pacientom je potrebné odporučiť, aby neužívali žiadne výživové doplnky s obsahom vitamínu E. Koselugo 10 mg kapsuly obsahujú 32 mg vitamínu E ako pomocnú látku, D-alfa-tokoferyl-polyetylénglykol 1000-sukcinát (TPGS). Koselugo 25 mg kapsuly obsahujú 36 mg vitamínu E ako TPGS. Vysoké dávky vitamínu E môžu zvýšiť riziko krvácania u pacientov súbežne užívajúcich antikoagulantia alebo protidoštičkové lieky (napr. warfarín alebo kyselina acetylsalicylová). Pre zistenie opodstatnenia úprav dávky antikoagulantia alebo protidoštičkových liekov sa majú častejšie

vykonávať antikoagulačné vyšetrenia zahŕňajúce medzinárodný normalizovaný pomer alebo protrombínový čas (pozri časť 4.5).

Riziko udusenía

Selumetinib je dostupný vo forme kapsúl, ktoré sa musia prehltnúť vcelku. Niektorí pacienti, predovšetkým deti vo veku < 6 rokov, môžu byť vystavení riziku udusenía sa liekovou formou kapsúl v dôsledku vývinových, anatomických alebo psychologických príčin. Selumetinib sa preto nemá podávať pacientom, ktorí nie sú schopní alebo ochotní prehltnúť kapsuly vcelku (pozri časť 4.2).

Ženy vo fertilnom veku

Koselugo sa neodporúča používať u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u zdravých dospelých (vo veku \geq 18 rokov).

Liečivá, ktoré môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie selumetinibu

Súbežné podávanie so silným inhibítorom CYP3A4 (200 mg itraconazolu dvakrát denne počas 4 dní) zvýšilo u zdravých dospelých osôb C_{max} selumetinibu o 19 % (90 % IS: 4, 35) a AUC o 49 % (90 % IS: 40, 59).

Súbežné podávanie so silným inhibítorom CYP2C19/stredne silným inhibítorom CYP3A4 (200 mg flukonazolu jedenkrát denne počas 4 dní) zvýšilo u zdravých dospelých osôb C_{max} selumetinibu o 26 % (90 % IS: 10, 43) a AUC o 53 % (90 % IS: 44, 63).

Predpokladá sa, že súbežné použitie erytromycínu (stredne silný inhibítor CYP3A4) alebo fluoxetínu (silný inhibítor CYP2C19/CYP2D6) zvýši AUC selumetinibu o ~30 – 40 % a C_{max} o ~20 %.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. klaritromycín, grapefruitová šťava, perorálny ketokonazol) alebo CYP2C19 (napr. tiklopidín). Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu s liekmi, ktoré sú stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. erytromycín a flukonazol) a CYP2C19 (napr. omeprazol).

Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, u pacientov je potrebné starostlivo sledovať výskyt nežiaducich udalostí a dávka selumetinibu sa má znížiť (pozri časť 4.2 a tabuľku 4).

Liečivá, ktoré môžu znižovať plazmatické koncentrácie selumetinibu

Súbežné podávanie so silným induktorom CYP3A4 (600 mg rifampicínu denne počas 8 dní) znížilo C_{max} selumetinibu o -26 % (90 % IS: -17, -34) a AUC o -51 % (90 % IS: -47, -54).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu silných induktorov CYP3A4 (napr. fenytoín, rifampicín, karbamazepín, ľubovník bodkovaný) alebo stredne silných induktorov CYP3A4 s Koselugom.

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť ovplyvnené selumetinibom

Selumetinib je inhibítorom OAT3 *in vitro*. Možný klinicky významný účinok na farmakokinetiku súbežne podávaných substrátov OAT3 (napr. metotrexát a furosemid) nie je možné vylúčiť (pozri časť 5.2).

TPGS je inhibítorom P-gp *in vitro* a nie je možné vylúčiť, že môže spôsobiť klinicky významné liekové interakcie so substrátmi P-gp (napr. digoxín alebo fexofenadín).

Účinok selumetinibu na expozíciu perorálnym kontraceptívam sa nehodnotil. Ženám užívajúcim hormonálne kontraceptíva sa má preto odporučiť použitie dodatočnej bariérovej metódy (pozri časť 4.6).

Účinnok liečiv znižujúcich množstvo žalúdočnej kyseliny na selumetinib

Kapsuly s obsahom selumetinibu nevykazujú disolúciu závislú od pH. Koselugo sa môže bez obmedzení používať súbežne s liečivami modifikujúcimi pH žalúdka (napr. antagonisty H₂-receptorov a inhibítory protónovej pumpy), s výnimkou omeprazolu, ktorý je inhibítorom CYP2C19.

Vitamín E

Koselugo kapsuly obsahujú vitamín E ako pomocnú látku TPGS. Pacienti sa preto majú vyhnúť užívaniu výživových doplnkov s obsahom vitamínu E a u pacientov súbežne užívajúcich antikoagulačnú alebo protidoštičkovú lieky sa majú častejšie vykonávať antikoagulačné vyšetrenia (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženám vo fertilnom veku je potrebné odporučiť, aby sa počas užívania Koseluga vyhli gravidite. Pred začiatkom liečby sa odporúča ženám vo fertilnom veku urobiť si tehotenský test.

Mužom i ženám (v reprodukčnom veku) je potrebné odporučiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby Koselugom a minimálne počas 1 týždňa po ukončení liečby. Nie je možné vylúčiť, že selumetinib môže znížiť účinnosť perorálnych kontraceptív. Ženám užívajúcim hormonálne kontraceptíva sa má preto odporučiť použitie dodatočnej bariérovej metódy (pozri časť 4.5).

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití selumetinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane embryonálno-fetálneho úmrtia, štrukturálnych defektov a zníženej fetálnej hmotnosti (pozri časť 5.3). Koselugo sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu (pozri časť 4.4).

Ak pacientka alebo partnerka pacienta otehotnie počas liečby Koselugom, je potrebné ju oboznámiť s možnými rizikami pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa selumetinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Selumetinib a jeho aktívny metabolit sa vylučujú do mlieka dojčiacich myší (pozri časť 5.3). Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené, preto sa má dojčenie počas liečby Koselugom ukončiť.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve Koseluga na fertilitu u ľudí. Selumetinib nemal žiadny vplyv na fertilitu a schopnosť párenia u samcov a samíc myší, hoci u samíc myší sa pozorovalo zníženie embryonálneho prežívania (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Koselugo môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby selumetinibom sa hlásila únava, asténia a poruchy videnia a pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, majú byť pri vedení vozidla a obsluhu strojov opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil monoterapie selumetinibom u pediatrických pacientov s NF1, ktorí mali neoperovateľný PN, sa stanovil na základe hodnotenia v kombinovanej populácii hodnotenia bezpečnosti so 74 pediatrickými pacientmi (20 – 30 mg/m² dvakrát denne). Táto skupina pediatrických pacientov pozostávala z 50 pacientov vo vrstve 1 skúšania SPRINT fázy II, ktorí boli liečení selumetinibom v dávke 25 mg/m² dvakrát denne (pivotný súbor dát), a 24 pacientov v skúšaní SPRINT fázy I, ktorí boli liečení selumetinibom v dávke 20 až 30 mg/m² dvakrát denne (skúšanie na stanovenie dávky). Medzi skúšaním SPRINT fázy I a vrstvou 1 skúšania SPRINT fázy II neboli žiadne

klinicky významné rozdiely v bezpečnostnom profile. Tento bezpečnostný profil sa tiež potvrdil prostredníctvom súboru bezpečnostných údajov zo 7 skúšaní sponzorovaných spoločnosťou AstraZeneca u dospelých pacientov s početnými typmi nádorov (N = 347), ktorí dostávali dávku 75 až 100 mg dvakrát denne.

V pediatickom súbore bol medián celkovej dĺžky trvania liečby selumetinibom u pediatických pacientov s NF1, ktorí mali PN, 28 mesiacov (rozsah: < 1 až 71 mesiacov), 23 % pacientov bolo vystavených liečbe selumetinibom > 48 mesiacov. Pacienti vo veku \geq 2 až 11 rokov (N = 45) mali v porovnaní s pacientmi vo veku 12 až 18 rokov (N = 29) vyššiu incidenciu nasledujúcich nežiaducich liekových reakcií (adverse drug reaction, ADR): hypoalbuminémia, suchá koža, pyrexia, zmeny sfarbenia vlasov.

V pediatickom súbore (N = 74, pozostávajúci z 50 pacientov z pivotného súboru údajov z vrstvy 1 skúšania SPRINT fázy II a 24 pacientov z podporného súboru údajov fázy I skúšania SPRINT), boli najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa (incidencia \geq 45 %) vracanie (82 %), vyrážka (80 %), zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy (CPK) v krvi (76 %), hnačka (77 %), nevoľnosť (73 %), astenické príhody (59 %), suchá koža (58 %), pyrexia (57 %), akneiformná vyrážka (54 %), hypoalbuminémia (50 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (50 %) a paronychia (45 %). U 78 % pacientov sa zaznamenalo prerušenie podávania lieku a u 32 % pacientov sa zaznamenalo zníženie dávky z dôvodu nežiaducich udalostí. Najčastejšie hlásené ADR vedúce k úprave dávky (prerušenie alebo zníženie dávky) selumetinibu boli vracanie (26 %), paronychia (16 %), hnačka (15 %) a nevoľnosť (11 %). U 12 % pacientov bolo hlásené trvalé ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí. Hlásili sa nasledujúce závažné nežiaduce reakcie: hnačka (3 %), anémia (3 %), pyrexia (3 %), zvýšená hladina CPK v krvi (3 %), zvýšená hladina kreatinínu v krvi (1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 5 sú uvedené nežiaduce reakcie identifikované v pediatickej populácii s NF1, ktorá mala neoperovateľný PN a u dospelých pacientov (pozri poznámku pod čiarou tabuľky 5). Frekvencia je stanovená na základe pediatického súboru (N = 74); pozostáva z 50 pacientov z pivotného súboru údajov z vrstvy 1 skúšania SPRINT fázy II a 24 pacientov z podporného súboru údajov fázy I skúšania SPRINT. Nežiaduce liekové reakcie (ADR) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov (system organ class, SOC) MedDRA. V rámci každej SOC sú preferované výrazy zoradené podľa klesajúcej frekvencie výskytu a následne podľa klesajúcej závažnosti. Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií sú definované ako: veľmi časté (\geq 1/10); časté (\geq 1/100 až < 1/10); menej časté (\geq 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (\geq 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov), vrátane izolovaných prípadov.

Tabuľka 5. Nežiaduce liekové reakcie hlásené v pediatickom súbore (pivotný z vrstvy 1 skúšania SPRINT fázy II [N = 50] a podporný z fázy I skúšania SPRINT [N = 24]) a v iných identifikovaných klinických skúšaniach u dospelých pacientov (N = 347)^{††}

MedDRA SOC	MedDRA terminológia	Celková frekvencia výskytu (všetky stupne CTCAE)	Frekvencia výskytu 3. a vyššieho stupňa CTCAE [†]
		Pediatický súbor NF1 [‡] (N = 74)	Pediatický súbor NF1 [‡] (N = 74)
Poruchy oka	rozmazané videnie [^]	časté (9 %)	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe*	časté (5 %)	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	vracanie [^]	veľmi časté (82 %)	časté (8 %)
	hnačka [^]	veľmi časté (77 %)	veľmi časté (15 %)
	nevoľnosť [^]	veľmi časté (73 %)	časté (1 %)
	stomatitída [^]	veľmi časté (38 %)	časté (1 %)
	sucho v ústach	časté (5 %)	-

MedDRA SOC	MedDRA terminológia	Celková frekvencia výskytu (všetky stupne CTCAE)	Frekvencia výskytu 3. a vyššieho stupňa CTCAE [†]
		Pediatrický súbor NF1 [‡] (N = 74)	Pediatrický súbor NF1 [‡] (N = 74)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka [^] *	veľmi časté (80 %)	časté (5 %)
	suchá koža	veľmi časté (58 %)	-
	akneiformná vyrážka [^] *	veľmi časté (54 %)	časté (3 %)
	paronychia [^]	veľmi časté (45 %)	časté (9 %)
	zmeny vlasov [^] *	veľmi časté (39 %)	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	astenické príhody*	veľmi časté (59 %)	-
	pyrexia	veľmi časté (57 %)	časté (8 %)
	periférny edém*	veľmi časté (12 %)	-
	edém tváre*	časté (7 %)	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina CPK v krvi [^]	veľmi časté (76 %)	časté (9 %)
	hypoalbuminémia	veľmi časté (50 %)	-
	zvýšená hladina AST	veľmi časté (50 %)	časté (1 %)
	znížená hladina hemoglobínu*	veľmi časté (45 %)	časté (3 %)
	zvýšená hladina ALT	veľmi časté (36 %)	časté (3 %)
	zvýšená hladina kreatinínu v krvi	veľmi časté (28 %)	časté (1 %)
	znížená ejekčná frakcia [^]	veľmi časté (23 %)	časté (1 %)
	zvýšený krvný tlak*	veľmi časté (16 %)	-
Poruchy oka	odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (RPED)/centrálne serózne retinopatia (CSR)* ††	menej časté (0,6 %)	-
	retinálna venózne oklúzia (RVO)* ††	menej časté (0,3 %)	-

Podľa všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti podľa Národného inštitútu pre rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verzie 4.03.
CPK = kreatínfosfokináza; AST = aspartátaminotransferáza; ALT = alanínaminotransferáza.

[^] Pozri „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

[†] Všetky reakcie boli 3. stupňa CTCAE, okrem jednej udalosti 4. stupňa CTCAE týkajúcej sa zvýšenej hladiny CPK v krvi a jednej udalosti 4. stupňa CTCAE týkajúcej sa zvýšenej hladiny kreatinínu v krvi. Nezaznamenali sa žiadne úmrtia.

^{††} Nežiaduce liekové reakcie identifikované v rámci skúseností z iných klinických skúšaní u dospelých pacientov (N = 347) s početnými typmi nádorov liečených selumetinibom (75 mg dvakrát denne). Tieto nežiaduce liekové reakcie neboli hlásené v pediatrickej populácii s NF1, ktorá mala neoperovateľný PN.

[‡] Percento v pediatrickom súbore (N=74) zaokrúhlené na najbližšie desatinné miesto.

*ADR založené na zoskupení individuálnych preferovaných výrazov (preferred term, PT):

astenické príhody: asténia, únava

CSR/RPED: odlúpenie pigmentového epitelu sietnice, chorioretinopatia

dyspnoe: dyspnoe pri námahe, dyspnoe, dyspnoe v pokoji

edém tváre: edém tváre, periorbitálny edém

znížená hladina hemoglobínu: anémia, znížená hladina hemoglobínu

zmeny vlasov: alopecia, zmena sfarbenia vlasov

zvýšený krvný tlak: zvýšený krvný tlak, hypertenzia

periférny edém: periférny edém, edém

vyrážka (akneiformná): akneiformná dermatitída

vyrážka: akneiformná dermatitída, makulo-papulózna vyrážka, papulózna vyrážka, vyrážka, erytematózna

vyrážka, makulárna vyrážka

RVO: retinálna venózne oklúzia, retinálna venózne trombóza, retinálna vaskulárna porucha

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF)

Vo vrstve 1 skúšania SPRINT fázy II sa zníženie LVEF (PT: znížená ejekčná frakcia) hlásilo u 11 (22 %) pacientov; všetky prípady boli 2. stupňa, asymptomatické a neviedli k prerušeniu dávkovania, zníženiu dávky ani k ukončeniu liečby. Spomedzi týchto 11 pacientov sa 6 pacientov zotavilo a u 5 pacientov sa výsledok nezaznamenal. Medián času do prvého výskytu zníženia LVEF bol 226 dní (medián dĺžky trvania 78 dní). Väčšina nežiaducich reakcií týkajúcich sa zníženia LVEF sa hlásila ako zníženie oproti východiskovej hodnote (≥ 10 % zníženie), považovala sa však za spadajúcu do normálneho rozsahu. Pacienti s východiskovou LVEF nižšou ako LLN pre danú inštitúciu neboli zaradení do pivotného skúšania. Okrem toho sa u pediatrických pacientov, ktorí sa zúčastnili v programe rozšíreného prístupu, hlásili 2 závažné prípady zníženia LVEF súvisiaceho so selumetinibom. Pre klinické zvládnutie zníženia LVEF, pozri časti 4.2 a 4.4.

Očná toxicita

Vo vrstve 1 skúšania SPRINT fázy II sa nežiaduce reakcie 1. a 2. stupňa týkajúce sa rozmazaného videnia hlásili u 4 (8 %) pacientov. U dvoch pacientov sa vyžadovalo prerušenie dávkovania. Všetky nežiaduce reakcie bolo možné zvládnuť bez zníženia dávky. Pre klinické zvládnutie nových porúch videnia, pozri časti 4.2 a 4.4.

Okrem toho sa u pediatrického pacienta liečeného monoterapiou selumetinibom (25 mg/m² dvakrát denne) pre pilocytárny astrocytóm postihujúci optickú dráhu hlásila jediná udalosť týkajúca sa RPED v externe sponzorovanom pediatrickom skúšaní (pozri časti 4.2 a 4.4).

Paronychia

Vo vrstve 1 skúšania SPRINT fázy II sa paronychia hlásila u 23 (46 %) pacientov, medián času do prvého výskytu nežiaducej reakcie najvyššieho stupňa týkajúcej sa paronychie bol 306 dní a medián dĺžky trvania nežiaducej reakcie bol 96 dní. Väčšina týchto nežiaducich reakcií bola 1. alebo 2. stupňa a bolo možné ich liečiť podpornou alebo symptomatickou liečbou a/alebo úpravou dávky. Udalosti ≥ 3 . stupňa sa objavili u troch (6 %) pacientov. U siedmich pacientov (3 s nežiaducou reakciou maximálne 3. stupňa a 4 s nežiaducou reakciou maximálne 2. stupňa) bolo pre nežiaducu reakciu týkajúcu sa paronychie dávkovanie selumetinibu prerušené, z toho u 3 nasledovalo po prerušení dávkovania zníženie dávky (u 2 pacientov sa vyžadovalo druhé zníženie dávky). U jedného pacienta (2 %) viedla udalosť k ukončeniu liečby.

Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CPK) v krvi

Vo vrstve 1 skúšania SPRINT fázy II sa nežiaduce reakcie týkajúce sa zvýšenia hladiny CPK v krvi vyskytli u 76 % pacientov. Medián času do prvého výskytu zvýšenia hladiny CPK najvyššieho stupňa bol 106 dní a medián dĺžky trvania nežiaducej reakcie bol 126 dní. Väčšina nežiaducich reakcií bola 1. alebo 2. stupňa a upravila sa bez žiadnej zmeny v dávke selumetinibu. Nežiaduce reakcie ≥ 3 . stupňa sa objavili u troch (6 %) pacientov. Nežiaduca reakcia 4. stupňa viedla k prerušeniu liečby, po ktorom nasledovalo zníženie dávky.

Gastrointestinálne toxicity

Vo vrstve 1 skúšania SPRINT fázy II boli najčastejšie hlásené gastrointestinálne (GI) reakcie vracanie (41 pacientov, 82 %, medián dĺžky trvania 3 dni), hnačka (35 pacientov, 70 %, medián dĺžky trvania 5 dni), nevoľnosť (33 pacientov, 66 %, medián dĺžky trvania 16 dní) a stomatitída (25 pacientov, 50 %, medián dĺžky trvania 12 dní). Väčšina týchto prípadov bola 1. alebo 2. stupňa a nevyžadovala si akékoľvek prerušenie dávkovania ani zníženie dávky.

Nežiaduce reakcie 3. stupňa sa hlásili pri hnačke (8 pacientov, 16 %), nevoľnosti (1 pacient, 2 %) a vracaní (3 pacienti, 6 %). U jedného pacienta viedla hnačka k zníženiu dávky a následnému ukončeniu liečby. Pri nežiaducich reakciách týkajúcich sa nevoľnosti, vracania alebo stomatitídy sa nevyžadovalo žiadne zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Kožné toxicity

Vo vrstve 1 skúšania SPRINT fázy II sa akneiformná vyrážka pozorovala u 25 (50 %) pacientov (medián času do výskytu 13 dní; medián dĺžky trvania 60 dní pri udalosti maximálneho stupňa CTCAE). Väčšina týchto prípadov bola 1. alebo 2. stupňa, pozorovala sa u postpubertálnych pacientov (> 12 rokov) a nevyžadovala si akékoľvek prerušenie dávkovania ani zníženie dávky. Nežiaduce reakcie 3. stupňa sa hlásili u 4 %.

Iné (neakneiformné) vyrážky sa pozorovali u 35 (70 %) pacientov v pivotnom skúšaní a boli prevažne 1. alebo 2. stupňa.

Zmeny vlasov

Vo vrstve 1 skúšania SPRINT fázy II sa u 32 % pacientov vyskytli zmeny vlasov (hlásené ako zosvetlenie vlasov [PT: zmeny sfarbenia vlasov] u 11 pacientov (22 %) a rednutie vlasov [PT: alopecia] u 12 pacientov (24 %)); u 7 pacientov (14 %) sa počas liečby hlásili alopecia aj zmeny sfarbenia vlasov. Všetky prípady boli 1. stupňa a nevyžadovali si prerušenie dávkovania ani zníženie dávky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie je žiadna špecifická liečba predávkovania. V prípade predávkovania je potrebné pacientov starostlivo sledovať pre prejavy a príznaky nežiaducich reakcií a podávať im podpornú liečbu, podľa potreby spolu s vhodným sledovaním. V liečbe predávkovania je dialýza neúčinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy. ATC kód: L01EE04.

Mechanizmus účinku

Selumetinib je selektívny inhibítor kináz 1 a 2 mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MEK 1/2). Selumetinib blokuje aktivitu MEK a dráhy RAF-MEK-ERK. Inhibícia MEK preto môže blokovať proliferáciu a prežívanie nádorových buniek, v ktorých je aktivovaná dráha RAF-MEK-ERK.

Klinická účinnosť

Účinnosť Koseluga sa hodnotila vo vrstve 1 v otvorenom, multicentrovom, jednoramennom skúšaní (SPRINT) fázy II zahŕňajúcom 50 pediatrických pacientov s neoperovateľným PN pri NF1, ktorý zapríčiňoval výraznú morbiditu. Neoperovateľný PN bol definovaný ako PN, ktorý nebolo možné úplne odstrániť chirurgickým zákrokom bez rizika značnej morbidity v dôsledku zapuzdrenia alebo tesnej blízkosti životne dôležitých štruktúr, invazívnosti alebo vysokej vaskularity PN. Pacienti boli vylúčení zo skúšania z dôvodu nasledujúcich očných toxicít: CSR v súčasnosti alebo v minulosti, RVO v súčasnosti alebo v minulosti, známy vnútroočný tlak > 21 mmHg (alebo ako horná hranica normálnej hodnoty upravenej podľa veku) alebo nekontrolovaný glaukóm. Pacienti dostávali dávku 25 mg/m² (BSA) dvakrát denne počas 28 dní (1 liečebný cyklus) v rámci nepretržitého dávkovacieho režimu. Liečba sa ukončila, ak už pacient z liečby nečerpал klinický prínos, ak uňho došlo k neakceptovateľnej toxicite alebo progresii PN, alebo na základe uváženia skúšajúceho.

Cieľový PN, PN ktorý spôsoboval relevantné klinické príznaky alebo komplikácie (morbidita súvisiace s PN), sa hodnotil s ohľadom na mieru odpovede s použitím analýzy centrálne interpretovaného volumetrického zobrazovania magnetickou rezonanciou (MRI) podľa kritérií pre hodnotenie odpovede pri neurofibromatóze a schwannomatóze (Response Evaluation in

Neurofibromatosis and Schwannomatosis, REiNS). Odpoveď nádoru sa hodnotila východiskovo a počas liečby po každých 4 cykloch počas 2 rokov a následne každých 6 cyklov.

Pacienti podstúpili MRI volumetrické hodnotenia cieľového PN a vyhodnotenia klinických výsledkov, ktoré zahŕňali funkčné hodnotenia a výsledky hlásené pacientmi.

Medián veku pacientov bol 10,2 rokov (rozsah: 3,5 až 17,4 rokov), 60 % bolo mužov a 84 % bolo bielej rasy.

Medián východiskového objemu cieľového PN bol 487,5 ml (rozsah: 5,6 – 3 820 ml). Morbidity súvisiace s PN, ktoré boli prítomné u ≥ 20 % pacientov zahŕňali znetvorenie, motorickú dysfunkciu, bolesť, dysfunkciu dýchacích ciest, poruchu zraku a dysfunkciu močového mechúra/čriev.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola miera objektívnej odpovede (objective response rate, ORR), definovaná ako percento pacientov s úplnou odpoveďou (definovaná ako vymiznutie cieľového PN) alebo potvrdenou čiastočnou odpoveďou (definovaná ako ≥ 20 % zníženie objemu PN, potvrdené pri následnom hodnotení nádoru v priebehu 3 – 6 mesiacov) na základe centralizovaného posúdenia Národného inštitútu pre rakovinu (National Cancer Institute, NCI). Hodnotila sa tiež dĺžka trvania odpovede (duration of response, DoR).

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6. Výsledky účinnosti z vrstvy 1 skúšania SPRINT fázy II

Parameter účinnosti	SPRINT (N = 50)
Miera objektívnej odpovede^{a, b}	
Miera objektívnej odpovede, % (95 % IS)	33 (66 %) (51,2 – 78,8)
Úplná odpoveď	0
Potvrdená čiastočná odpoveď, n (%) ^b	33 (66 %)
Dĺžka trvania odpovede	
DoR ≥ 12 mesiacov, n (%)	27 (82 %)

IS – interval spoľahlivosti; DoR – dĺžka trvania odpovede.

^a Odpovede si vyžadovali potvrdenie minimálne 3 mesiace po tom, ako boli splnené kritériá pre prvú čiastočnú odpoveď.

^b Úplná odpoveď: vymiznutie cieľovej lézie; čiastočná odpoveď: zmenšenie objemu cieľového PN o ≥ 20 % v porovnaní s východiskovým stavom.

Výsledkom nezávislého centralizovaného posúdenia odpovede nádoru podľa kritérií REiNS bola ORR 44 % (95 % IS: 30,0; 58,7).

Medián času do nástupu odpovede bol 7,2 mesiacov (rozsah: 3,3 mesiace až 1,6 rokov). Medián (min-max) času do maximálneho zmenšenia PN oproti východiskovému stavu bol 14,6 mesiacov (3,3 mesiace až 2,7 rokov). Medián DoR od nástupu odpovede sa nedosiahol; v čase ukončenia zberu údajov bol medián času sledovania 22,1 mesiacov. Medián času od začiatku liečby do progresie ochorenia počas liečby sa nedosiahol.

V čase ukončenia zberu údajov pretrvávala u 28 (56 %) pacientov potvrdená čiastočná odpoveď, 2 (4 %) mali nepotvrdené čiastočné odpovede, 15 (30 %) malo stabilizované ochorenie a u 3 (6 %) došlo k progresii ochorenia.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Koselugom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe PN pri NF1 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri odporúčanej dávke 25 mg/m² dvakrát denne u pediatrických pacientov (vo veku 3 až ≤ 18 rokov) bol geometrický priemer (variačný koeficient [CV%]) maximálnej plazmatickej koncentrácie (C_{max}) 731 (62 %) ng/ml a geometrický priemer (variačný koeficient [CV%]) plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie liečiva (AUC₀₋₁₂) bol po prvej dávke 2 009 (35 %) ng·h/ml. Pri dávkovaní dvakrát denne sa v rovnovážnom stave pozorovala minimálna ~1,1-násobná akumulácia.

U pediatrických pacientov má selumetinib pri hladine dávky 25 mg/m² zdanlivý perorálny klírens 8,8 l/h, priemerný zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave 78 l a priemerný eliminačný polčas ~6,2 hodín.

Absorpcia

U zdravých dospelých osôb bola priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť selumetinibu 62 %. Po perorálnom podaní sa selumetinib rýchlo absorbuje, pričom dosahuje maximálne plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave (T_{max}) v intervale 1 – 1,5 hodín po podaní dávky.

Vplyv jedla

V samostatných klinickom skúšaníach u zdravých dospelých osôb a u dospelých pacientov s pokročilými solidnými malignitami súbežné podávanie selumetinibu v dávke 75 mg s jedlom s vysokým obsahom tuku viedlo k priemernému zníženiu C_{max} oproti podaniu nalačno o 50 % a 62 %, v uvedenom poradí. Priemerná AUC selumetinibu bola znížená o 16 % a 19 %, v uvedenom poradí, a čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie (T_{max}) bol predĺžený o približne 1,5 až 3 hodiny (pozri časť 4.2).

U zdravých dospelých osôb súbežné podávanie selumetinibu v dávke 50 mg s jedlom s nízkym obsahom tuku viedlo k 60 % zníženiu C_{max} oproti podaniu nalačno. AUC selumetinibu bola znížená o 38 % a čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie (T_{max}) bol predĺžený o približne 0,9 hodiny (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem selumetinibu v rovnovážnom stave naprieč dávkovým intervalom 20 až 30 mg/m² siahla u pediatrických pacientov od 78 do 171 l, čo naznačuje stredne vysokú distribúciu do tkanív.

U ľudí je väzba na plazmatické proteíny *in vitro* 98,4 %. Selumetinib sa viaže prevažne na sérový albumín (96,1 %) než na α-1 kyslý glykoproteín (< 35 %).

Biotransformácia

Selumetinib podlieha *in vitro* metabolickým reakciám fázy 1 zahŕňajúcim oxidáciu bočného reťazca, N-demetyláciu a odštiepenie bočného reťazca za tvorby amidových a karboxylových metabolitov. CYP3A4 je prevládajúcou izoformou zodpovednou za oxidačný metabolizmus selumetinibu, pričom CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 a CYP3A5 sú zapojené do menšej miery. Štúdie *in vitro* naznačujú, že selumetinib tiež podlieha priamym metabolickým reakciám fázy 2 za tvorby glukuronidových konjugátov, čo zahŕňa predovšetkým enzýmy UGT1A1 a UGT1A3. Glukuronidácia je významnou dráhou eliminácie metabolitov selumetinibu fázy 1, čo zahŕňa niekoľko izoformiem UGT.

Po perorálnom podaní ¹⁴C-selumetinibu zdravým osobám mužského pohlavia predstavoval nezmenený selumetinib (~40 % rádioaktívne značenej dávky) spolu s ostatnými metabolitmi zahŕňajúcimi glukuronid imidazoindazolového metabolitu (M2; 22 %), glukuronid selumetinibu (M4; 7 %), N-demetyl selumetinib (M8; 3 %) a N-demetyl karboxylovú kyselinu (M11; 4 %) väčšinu cirkulujúcej rádioaktívne značenej dávky v plazme u ľudí. N-demetyl selumetinib predstavuje menej ako 10 % hladiny selumetinibu v plazme u ľudí, je však približne 3 až 5-krát účinnejší ako materská látka, pričom k celkovej farmakologickej aktivite prispieva približne v miere 21 % až 35 %.

Interakcie

Selumetinib nie je inhibítorom CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 a CYP2E1 *in vitro*. Selumetinib nie je induktorom CYP1A2 a CYP2B6 *in vitro*. Selumetinib je induktorom CYP3A4 *in vitro*, neočakáva sa však, že je to klinicky významné.

Selumetinib inhibuje UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 a UGT1A9 *in vitro*, neočakáva sa však, že tieto účinky budú klinicky významné.

Interakcie s transportnými proteínmi

Na základe štúdií *in vitro* je selumetinib substrátom transportérov BCRP a P-gp, nie je však pravdepodobné, že bude podliehať klinicky významným liekovým interakciám. Štúdie *in vitro* naznačujú, že selumetinib pri odporúčanej pediatrickej dávke neinhibuje proteín podmieňujúci rezistenciu voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP), P-glykoproteín (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 a MATE2K. Nemožno vylúčiť klinicky významný účinok na farmakokinetiku súbežne podávaných substrátov OAT3.

Eliminácia

U zdravých dospelých osôb sa po podaní jednorazovej perorálnej rádioaktívne značenej dávky 75 mg selumetinibu zachytilo 59 % dávky v stolici (19 % nezmenená), zatiaľ čo 33 % podanej dávky (< 1 % ako materská látka) sa zachytilo v moči odoberaním vzoriek v priebehu 9 dní.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Expozícia 50 mg perorálne podávaného selumetinibu sa skúmala u dospelých osôb s normálnou funkciou obličiek (n = 11) a osôb s ESRD (n = 12). V skupine s ESRD sa preukázala o 16 % nižšia C_{max} a o 28 % nižšia AUC, pričom frakcia neviazaného selumetinibu bola o 35 % vyššia u osôb s ESRD. V dôsledku toho boli pomery neviazanej C_{max} a AUC v skupine s ESRD 0,97 a 1,13 v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou obličiek. V skupine s ESRD v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou obličiek sa zachytilo malé zvýšenie, približne 20 % AUC, pomeru N-demetyl metabolitu k materskej látke. Vzhľadom na to, že expozícia u osôb s ESRD bola podobná ako u osôb s normálnou funkciou obličiek, skúmanie u osôb s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevykonalo. Očakáva sa, že porucha funkcie obličiek nebude mať žiadny významný vplyv na expozíciu selumetinibu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Dospelým osobám s normálnou funkciou pečene (n = 8) a miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A, n = 8) bola podávaná dávka 50 mg selumetinibu, osobám so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, n = 8) bola podávaná dávka 50 alebo 25 mg a osobám so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C, n = 8) bola podávaná dávka 20 mg. Normalizovaná AUC a neviazaná AUC celkovej dávky selumetinibu boli u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene 86 % a 69 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s hodnotami AUC u osôb s normálnou funkciou pečene. Expozícia selumetinibu (AUC) bola vyššia u pacientov so stredne závažnou (Childova-Pughova trieda B) a závažnou (Childova-Pughova trieda C) poruchou funkcie pečene; hodnoty celkovej AUC a neviazanej AUC predstavovali 159 % a 141 % (Childova-Pughova trieda B) a 157 % a 317 % (Childova-Pughova trieda C), v uvedenom poradí, hodnôt u osôb s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2). U osôb so závažnou poruchou funkcie pečene sa pozoroval trend nižšej väzby na proteíny, hoci väzba na proteíny zostávala na hodnote > 99 % (pozri časť 4.3).

Etnická príslušnosť

Po jednorazovej dávke sa expozícia selumetinibu zdá byť vyššia u zdravých dospelých osôb japonského, nejaponského-ázijského a indického etnika v porovnaní s dospelými osobami bielej (západnej) rasy, po úprave s ohľadom na telesnú hmotnosť alebo BSA však dochádza k značnému presahu s výsledkami u osôb bielej (západnej) rasy (pozri časť 4.2).

Dospelí pacienti (vo veku > 18 rokov)

FK parametre u dospelých zdravých osôb a dospelých pacientov s pokročilými solídnymi malignitami sú podobné parametrom u pediatrických pacientov (vo veku 3 až ≤ 18 rokov) s NF1.

U dospelých pacientov sa C_{max} a AUC zvýšili úmerne dávke v rámci rozsahu dávok 25 mg až 100 mg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Genotoxicita

Selumetinib vykazoval pozitívny výsledok v štúdiu mikrojadierok u myši prostredníctvom aneugenického spôsobu účinku. Voľná priemerná expozícia (C_{max}) pri hladine bez žiadneho pozorovaného účinku (no observed effect level, NOEL) bola približne 27-násobne vyššia ako klinická voľná expozícia pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (maximum recommended human dose, MRHD) 25 mg/m².

Karcinogenita

Selumetinib nebol karcinogénny u potkanov ani u transgénnych myši.

Toxicita po opakovanom podávaní

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u myši, potkanov a opíc sa hlavné účinky po expozícii selumetinibu pozorovali na koži, v GI trakte a na kostiach. U potkanov sa pri voľnej expozícii podobnej klinickej expozícii (voľná AUC) pri MRHD pozorovali chrasty súvisiace s mikroskopickými eróziami a ulceráciou. U myši sa pri voľných expozíciách v hodnote približne 28-násobku klinickej voľnej expozície pri MRHD pozorovali zápalové a ulcerózne nálezy v GI trakte spájajúce sa so sekundárnymi zmenami v pečeni a lymforetikulárnom systéme. U samcov potkanov, ktorým boli podávané dávky selumetinibu až počas 3 mesiacov, sa pri voľnej expozícii v hodnote 11-násobku klinickej voľnej expozície pri MRHD pozorovala dysplázia rastovej platničky (fyzeálna dysplázia). Pri GI nálezoch sa preukázal dôkaz reverzibility po období rekonvalescencie. Reverzibilita kožných toxicít a fyzeálnej dysplázie sa nehodnotila. U samcov myši sa v 26-týždňovej štúdiu pri dávke 40 mg/kg/deň (28-násobok voľnej AUC u ľudí pri MRHD) pozorovalo nahromadenie krvi v cievach dutinkatého telesa bulbokavernózneho svalu vedúce k významnej obštrukcii močového traktu, rovnako, ako aj k zápalu a lúminálnej hemorágii močovej rúry, čo viedlo k skorému úmrtiu u samcov myši.

Reprodukčná toxikológia

U myši sa vykonali štúdie vývinovej a reprodukčnej toxicity. U samcov myši pri dávke až do 40 mg/kg/deň (zodpovedajúca 22-násobku voľnej AUC u ľudí pri MRHD) nebola ovplyvnená fertilita. U samíc nebola schopnosť párenia a fertilita ovplyvnená pri dávke až do 75 mg/kg/deň, pri tejto hladine dávky sa však pozorovalo reverzibilné zníženie počtu živých plodov; hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov (no observed adverse effect level, NOAEL) pre účinky na rozmnožovaciu schopnosť bola 5 mg/kg/deň (približne 3,5-násobok voľnej AUC u ľudí pri MRHD). V štúdiách embryonálno-fetálneho vývinu pri dávke > 5 mg/kg/deň a v štúdiu prenatalného a postnatalného vývinu pri dávke ≥ 1 mg/kg/deň (zodpovedajúca 0,4-násobku voľnej C_{max} u ľudí pri MRHD) sa hlásilo zvýšenie incidencie vonkajších malformácií (otvorené oko, rázštep podnebia) súvisiace s liečbou pri absencii materskej toxicity. Ďalšie účinky súvisiace s liečbou, pozorované pri hladinách dávky netoxických pre matky v týchto štúdiách pozostávali z embryonálnej letality a zníženej hmotnosti plodov pri dávke ≥ 25 mg/kg/deň (zodpovedajúca 22-násobku voľnej AUC u ľudí pri MRHD), zníženia postnatalného rastu mláďat a nižšieho počtu mláďat spĺňajúceho kritérium zúženia zreníc pri odstavení pri dávke 15 mg/kg/deň (zodpovedajúca 3,6-násobku voľnej C_{max} u ľudí pri MRHD). Selumetinib a jeho aktívny metabolit sa vylučovali do materského mlieka dojčiacich myši v koncentráciách približne rovnakých ako sú koncentrácie v plazme.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

polyetylén glykol-sukcinát vitamínu E (D α -tokoferyl-polyetylén glykol-sukcinát)

Stena kapsuly

Koselugo 10 mg tvrdé kapsuly

hypromelóza (E464)

karagénan (E407)

chlorid draselný (E508)

oxid titaničitý (E171)

karnaubský vosk (E903)

Koselugo 25 mg tvrdé kapsuly

hypromelóza (E464)

karagénan (E407)

chlorid draselný (E508)

oxid titaničitý (E171)

hlinitý lak indigokarmínu (E132)

žltý oxid železitý (E172)

karnaubský vosk (E903)

kukuričný škrob

Atrament potlače

Koselugo 10 mg tvrdé kapsuly

štandardná šelaková glazúra (E904)

čierny oxid železitý (E172)

propylén glykol (E1520)

hydroxid amónny (E527)

Koselugo 25 mg tvrdé kapsuly

červený oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)

hlinitý lak indigokarmínu (E132)

karnaubský vosk (E903)

štandardný šelak (E904)

glyceryl-monooleát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

Fľašu uchovávajúte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Koselugo 10 mg tvrdé kapsuly

Plastová fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (high-density polyethylene, HDPE) s bielym detským bezpečnostným polypropylénovým uzáverom.

Koselugo 25 mg tvrdé kapsuly

Plastová fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (high-density polyethylene, HDPE) s modrým detským bezpečnostným polypropylénovým uzáverom.

Každá fľaša obsahuje 60 kapsúl a silikagélové vysúšadlo. Každá škatuľka obsahuje jednu fľašu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Je potrebné pacientov poučiť, aby nevyberali vysúšadlo z fľaše.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1552/001 10 mg tvrdé kapsuly
EU/1/21/1552/002 25 mg tvrdé kapsuly

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCI
S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
<p>S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť selumetinibu v liečbe symptomatických, neoperovateľných plexiformných neurofibrómov (PN) u pediatrických pacientov s neurofibromatózou 1. typu (NF1) vo veku od 3 rokov má žiadateľ predložiť výsledky z dlhšieho sledovania pacientov z vrstvy 1 skúšania SPRINT fázy II s dátumom ukončenia zberu údajov k 31. marcu 2021.</p> <p>Správa o klinickom skúšaní bude predložená do:</p>	10/5/2022
<p>S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť selumetinibu v liečbe symptomatických, neoperovateľných plexiformných neurofibrómov (PN) u pediatrických pacientov s neurofibromatózou 1. typu (NF1) vo veku od 3 rokov má žiadateľ predložiť výsledky z dlhšieho sledovania pacientov zo skúšania SPRINT fázy I s dátumom ukončenia zberu údajov k 27. februáru 2021.</p> <p>Správa o klinickom skúšaní bude predložená do:</p>	10/5/2022
<p>Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): s cieľom potvrdiť dlhodobú bezpečnosť selumetinibu v liečbe symptomatických, neoperovateľných PN u pediatrických pacientov s NF1 vo veku od 3 rokov má žiadateľ vykonať a predložiť výsledky neintervenčnej štúdie PASS u pacientov s NF1, ktorým bola predpísaná minimálne jedna dávka selumetinibu a ktorí boli na začiatku liečby selumetinibom vo veku od 3 do < 18 rokov. Včlenená skupina pacientov vo veku ≥ 8 rokov (a pred dosiahnutím Tannerovho štádia V [hodnotenie sexuálnej zrelosti]) bude prospektívne sledovaná.</p> <p>Správa o klinickom skúšaní bude predložená do:</p>	31/12/2027

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Koselugo 10 mg tvrdé kapsuly
selumetinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg selumetinibu (vo forme hydrogensulfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdé kapsuly

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nevyberajte vysúšadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1552/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

koselugo 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FLEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Koselugo 10 mg tvrdé kapsuly
selumetinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg selumetinibu (vo forme hydrogensulfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdé kapsuly

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nevyberajte vysúšadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1552/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Koselugo 25 mg tvrdé kapsuly
selumetinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 25 mg selumetinibu (vo forme hydrogensulfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdé kapsuly

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nevyberajte vysúšadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1552/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

koselugo 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTK NA FľaŠI

1. NÁZOV LIEKU

Koselugo 25 mg tvrdé kapsuly
selumetinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 25 mg selumetinibu (vo forme hydrogensulfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdé kapsuly

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nevyberajte vysúšadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1552/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Koselugo 10 mg tvrdé kapsuly Koselugo 25 mg tvrdé kapsuly selumetinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Koselugo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Koselugo
3. Ako užívať Koselugo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Koselugo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Koselugo a na čo sa používa

Čo je Koselugo a ako účinkuje

Koselugo obsahuje liečivo selumetinib.

Selumetinib je druh lieku nazývaný inhibítor MEK. Účinkuje blokovaním určitých bielkovín, ktoré sú zapojené do rastu rakovinových buniek.

Očakáva sa, že Koselugo zmenší nádory rastúce pozdĺž nervov, ktoré sa nazývajú plexiformné neurofibrómy.

Tieto nádory sú zapríčinené genetickou poruchou nazývanou neurofibromatóza 1. typu (NF1).

Na čo sa Koselugo používa

Koselugo sa používa na liečbu detí vo veku od 3 rokov s plexiformnými neurofibrómami, ktoré sa nedajú úplne odstrániť chirurgickým zákrokom.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa toho, ako Koselugo účinkuje alebo prečo vám lekár predpísal tento liek, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Koselugo

Neužívajte Koselugo:

- ak ste alergický na selumetinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak máte závažné ochorenie pečene.

Ak si nie ste niečím istý, predtým, ako začnete užívať Koselugo sa porozprávajte so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Koselugo, a počas vašej liečby sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte problémy s očami;
- ak máte problémy so srdcom;
- ak máte problémy s pečeňou;
- ak užívate výživové doplnky s obsahom vitamínu E;
- ak nie ste schopný prehltnúť kapsuly vcelku.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste niečím istý), porozprávajte sa svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek.

Problémy s očami

Koselugo môže spôsobiť problémy s očami (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“). **Okamžite povedzte svojmu lekárovi**, ak sa u vás počas liečby vyskytne rozmazané videnie alebo akékoľvek iné zmeny zraku. Váš lekár vám bude musieť vykonať očné vyšetrenie, ak máte nové problémy so zrakom alebo sa vám zhoršili vaše problémy so zrakom počas užívania tohto lieku.

Problémy so srdcom

Koselugo môže znížiť objem krvi, ktoré prečerpá vaše srdce (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“). Váš lekár pred začatím liečby Koselugom a počas liečby skontroluje, ako pracuje vaše srdce.

Problémy s pečeňou

Koselugo môže zvýšiť množstvo niektorých pečeňových enzýmov vo vašej krvi (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“). Váš lekár vám pred začatím liečby a počas liečby urobí krvné vyšetrenia, aby skontroloval, ako pracuje vaša pečeň.

Výživové doplnky s obsahom vitamínu E

Koselugo kapsuly obsahujú vitamín E, ktorý u vás môže zvyšovať riziko krvácania. To znamená, že je potrebné oznámiť svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania, ako sú:

- kyselina acetylsalicylová (tiež známa ako aspirín) na bolesť a zápal,
- antikoagulanciá (lieky na zriedenie krvi), ako je warfarín alebo iné lieky používané na predchádzanie krvným zrazeninám,
- výživové doplnky, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania, ako je vitamín E.

Ťažkosti s prehltnutím kapsúl

Povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že môžete mať ťažkosti s prehltnutím kapsúl vcelku (pozri časť 3 „Ako užívať Koselugo“).

Problémy s kožou, nechtami a vlasmi

Koselugo môže spôsobiť kožnú vyrážku, infekciu nechtov alebo rednutie vlasov, či zmeny sfarbenia vlasov (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“). Povedzte svojmu lekárovi, ak vás počas liečby trápia akékoľvek z týchto príznakov.

Deti mladšie ako 3 roky

Nepodávajte Koselugo deťom mladším ako 3 roky. Je to z dôvodu, že liek sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a Koselugo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane rastlinných prípravkov, výživových doplnkov a liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Koselugo môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Rovnako, niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Koselugo. Ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov, povedzte to svojmu lekárovi:

- klaritromycín alebo erytromycín (používané na liečbu bakteriálnych infekcií),
- karbamazepín alebo fenytoín (používané na liečbu záchvatov krčv a epilepsie),
- digoxín (používaný na liečbu srdcového zlyhávania),
- fexofenadín (používaný na liečbu príznakov alergie),
- flukonazol alebo itrakonazol (používané na liečbu hubových infekcií),
- ketokonazol (používaný na liečbu Cushingovho syndrómu),
- furosemid (používaný na liečbu zadržiavania tekutín zvýšením množstva vylučovaného moču),
- metotrexát (používaný na liečbu niektorých typov rakoviny, na liečbu psoriázy alebo reumatoidnej artritídy),
- omeprazol (používaný na liečbu refluxu žalúdočných štiav alebo žalúdočných vredov),
- rifampicín (používaný na liečbu tuberkulózy (TB) a niektorých iných bakteriálnych infekcií),
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek (používaný na liečbu miernej depresie a ďalších stavov),
- tiklopidín (používaný na predchádzanie krvným zrazeninám).

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali niektoré z vyššie uvedených liekov alebo ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Koselugo a jedlo a nápoje

Počas užívania Koseluga nepite grapefruitovú šťavu, pretože môže ovplyvniť spôsob, akým účinkuje tento liek.

Tehotenstvo – informácie pre ženy

Koselugo sa neodporúča používať počas tehotenstva. Môže ublížiť nenarodenému dieťaťu.

Ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Pred začiatkom liečby vás môže váš lekár požiadať, aby ste si urobili tehotenský test.

Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť. Ak ste v plodnom veku, musíte používať účinnú antikoncepciu. Pozri „Antikoncepcia – informácie pre ženy a mužov“ nižšie.

Okamžite informujte svojho lekára, ak počas liečby otehotníete.

Tehotenstvo – informácie pre mužov

Ak vaša partnerka otehotnie počas toho, ako užívate tento liek, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Antikoncepcia – informácie pre ženy a mužov

Ak ste sexuálne aktívna/aktívny, musíte počas liečby týmto liekom a minimálne počas 1 týždňa po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu. Nie je známe, či Koselugo ovplyvňuje účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Ak užívate hormonálnu antikoncepciu, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi, pretože vám môže odporučiť použitie doplnkovej nehormonálnej metódy antikoncepcie.

Dojčenie

Počas liečby Koselugom nedojčíte. Nie je známe, či Koselugo prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Koselugo môže vyvolať vedľajšie účinky, ktoré ovplyvňujú vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pociťujete únavu alebo máte problémy so zrakom (ako je rozmazané videnie), nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Koselugo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku užívať

Váš lekár vám vypočíta správnu dávku na základe vašej hmotnosti a výšky. Lekár vám povie, koľko kapsúl Koseluga máte užívať.

Váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku, ak máte problémy s pečeňou (poruchu funkcie pečene).

Váš lekár vám môže znížiť dávku, ak máte určité vedľajšie účinky počas užívania Koseluga (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“) alebo vám váš lekár môže liečbu prerušiť alebo natrvalo ukončiť.

Ako liek užívať

- Koselugo užívajte dvakrát denne, približne s 12-hodinovým odstupom.
- Kapsuly užívajte nalačno. Znamená to, že:
 - musíte počkať minimálne 2 hodiny predtým, ako užijete Koselugo po jedle a
 - po užití Koseluga musíte počkať minimálne 1 hodinu predtým, ako budete jesť.
- Kapsuly prehltajte vcelku a zapite ich vodou.
- Kapsuly nežujte, nerozpúšťajte ani neotvárajte.
- Ak máte alebo si myslíte, že by ste mohli mať ťažkosti s prehĺtaním kapsúl vcelku, porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať liek.

Ak vraciate

Ak vraciate kedykoľvek po užití Koseluga, neužívajte dodatočnú dávku. Ďalšiu dávku užite v obvyklom čase.

Ak užijete viac Koseluga, ako máte

Ak ste náhodou užili viac Koseluga, ako ste mali, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Koselugo

Čo robiť, ak zabudnete užiť dávku Koseluga, závisí od toho, koľko času zostáva do ďalšej dávky.

- Ak do ďalšej dávky zostáva viac ako 6 hodín, vynechanú dávku užite. Potom užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase.
- Ak do ďalšej dávky zostáva menej ako 6 hodín, vynechanú dávku preskočte. Potom užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky naraz), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Koselugo

Neprestávajúce užívať Koselugo, pokiaľ vám to nenariadil váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Možné závažné vedľajšie účinky

Problémy s očami (so zrakom)

Koselugo môže spôsobiť problémy s očami. Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa počas liečby u vás objaví rozmazané videnie (častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb) alebo akékoľvek iné zmeny videnia. váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať tento liek alebo vás pošle k odbornému lekárovi, ak sa u vás objavia príznaky ako:

- rozmazané videnie,
- strata videnia,
- tmavé škvrny v zornom poli (zákaly sklovca),
- ďalšie zmeny videnia (ako je zhoršené videnie).

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- vracanie, nevoľnosť (nauzea),
- hnačka,
- zápal v ústach (stomatitída),
- problémy s kožou a nechtami – prejavy môžu zahŕňať suchú kožu, vyrážku, sčervenanie okolo nechtov na rukách,
- rednutie vlasov (alopécia), zmena sfarbenia vlasov,
- pocit únavy, slabosti alebo nedostatok energie,
- horúčka (pyrexia),
- opuch rúk alebo chodidiel (periférny edém),
- mierne zníženie objemu krvi, ktorý prečerpá srdce (znížená ejekčná frakcia) – príznaky môžu zahŕňať dýchavičnosť alebo opuch nôh, členkov alebo chodidiel,
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- znížená hladina albumínu, hlavnej bielkoviny tvoriacej sa v pečeni (preukáže sa vo vyšetreniach krvi),
- znížená hladina hemoglobínu, bielkoviny, ktorá prenáša kyslík v červených krvinkách (preukáže sa vo vyšetreniach krvi),
- zvýšená hladina enzýmov (preukáže sa vo vyšetreniach krvi) poukazujúca na problém s pečeňou, poškodenie obličiek alebo odbúravanie svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- sucho v ústach,
- opuch tváre (faciálny edém),
- dýchavičnosť (dyspnoe).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Koselugo

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Koselugo obsahuje

Liečivo je selumetinib. Každá tvrdá kapsula Koselugo 10 mg obsahuje 10 mg selumetinibu (vo forme hydrogensulfátu). Každá tvrdá kapsula Koselugo 25 mg obsahuje 25 mg selumetinibu (vo forme hydrogensulfátu).

Ďalšie zložky tvrdých kapsúl Koselugo 10 mg sú:

- obsah kapsuly: polyetylén glykol-sukcinát vitamínu E (D α -tokoferyl-polyetylén glykol-sukcinát).
- stena kapsuly: hypromelóza (E464), karagénan (E407), chlorid draselný (E508), oxid titaničitý (E171), karnaubský vosk (E903).
- atrament potlače: štandardný šelak (E904), čierny oxid železitý (E172), propylén glykol (E1520), hydroxid amónny (E527).

Ďalšie zložky tvrdých kapsúl Koselugo 25 mg sú:

- obsah kapsuly: polyetylén glykol-sukcinát vitamínu E (D α -tokoferyl-polyetylén glykol-sukcinát).
- stena kapsuly: hypromelóza (E464), karagénan (E407), chlorid draselný (E508), oxid titaničitý (E171), hlinitý lak indigokarmínu (E132), žltý oxid železitý (E172), karnaubský vosk (E903), kukuričný škrob.
- atrament potlače: červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), hlinitý lak indigokarmínu (E132), karnaubský vosk (E903), štandardný šelak (E904), glyceryl-monooleát.

Ako vyzerá Koselugo a obsah balenia

Tvrdá kapsula Koselugo 10 mg je biela až takmer biela, nepriehľadná tvrdá kapsula, ktorá má v strede pruh a je označená „SEL 10“ čiernym atramentom.

Tvrdá kapsula Koselugo 25 mg je modrá, nepriehľadná tvrdá kapsula, ktorá má v strede pruh a je označená „SEL 25“ čiernym atramentom.

Koselugo sa dodáva v bielych plastových fľašiach uzatvorených bielym (10 mg) alebo modrým (25 mg) detským bezpečnostným uzáverom, obsahujúcich 60 tvrdých kapsúl a silikagélové vysúšadlo. Nevyberajte vysúšadlo z fľaše a neprehltnite ho.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

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

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie. Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>