

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Koselugo 10 mg trde kapsule

Koselugo 25 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Koselugo 10 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg selumetiniba (v obliki hidrogensulfata)

Koselugo 25 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 25 mg selumetiniba (v obliki hidrogensulfata)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula.

Koselugo 10 mg trde kapsule

Bele do skoraj bele, motne trde kapsule velikosti 4 (približno 14 mm x 5 mm) s sredinsko črto in s črnim črnilom izpisano oznako "SEL 10".

Koselugo 25 mg trde kapsule

Modre, motne trde kapsule velikosti 4 (približno 14 mm x 5 mm) s sredinsko črto in s črnim črnilom izpisano oznako "SEL 25".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Koselugo je kot monoterapija indicirano za zdravljenje simptomatskih, neoperabilnih pleksiformnih neurofibromov (PN) pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta ali več, z neurofibromatozo tipa 1 (NF1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Koselugo mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolnikov s tumorji, povezanimi z NF1.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Koselugo je 25 mg/m² telesne površine peroralno dvakrat na dan (približno vsakih 12 ur).

Odmerjanje je prilagojeno individualno glede na telesno površino (mg/m²) in zaokroženo na najbližji dosegljivi 5 mg ali 10 mg odmerek (do največjega enkratnega odmerka 50 mg). Da bi dosegli želeni odmerek, je mogoče kombinirati kapsule zdravila Koselugo različnih jakosti (preglednica 1).

Preglednica 1. Priporočeni odmerek glede na telesno površino

Telesna površina ^a	Priporočeni odmerek
0,55 - 0,69 m ²	20 mg zjutraj in 10 mg zvečer
0,70 - 0,89 m ²	20 mg dvakrat na dan
0,90 - 1,09 m ²	25 mg dvakrat na dan
1,10 - 1,29 m ²	30 mg dvakrat na dan
1,30 - 1,49 m ²	35 mg dvakrat na dan
1,50 - 1,69 m ²	40 mg dvakrat na dan
1,70 - 1,89 m ²	45 mg dvakrat na dan
≥ 1,90 m ²	50 mg dvakrat na dan

^a Priporočeni odmerek za bolnike s telesno površino manjšo kot 0,55 m² ni določen.

Zdravljenje z zdravilom Koselugo je treba nadaljevati, dokler je opazna klinična korist oziroma do napredovanja PN ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. O bolnikih starejših od 18 let je podatkov malo. Nadaljevanje zdravljenja v odrasli dobi mora zato temeljiti na koristih in tveganjih za posameznega bolnika, kot jih oceni zdravnik. Vendar pa pri odraslih ni primerno začeti zdravljenja z zdravilom Koselugo.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik pozabi vzeti zdravilo Koselugo, ga sme vzeti le, če je do naslednjega rednega odmerka preostalo še več kot 6 ur.

Bruhanje

Če bolnik po uporabi zdravila Koselugo bruha, naj ne vzame dodatnega odmerka. Nadaljuje naj z naslednjim načrtovanim odmerkom.

Prilagoditve odmerka

Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna prekinitvev in/ali zmanjšanje odmerka selumetiniba ali pa trajno prenehanje njegove uporabe (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Priporočena zmanjšanja odmerka so navedena v preglednici 2. Lahko je potrebna razdelitev dnevnega odmerka na dva odmerka različnih jakosti ali uporaba zdravila v enkratnem dnevnem odmerku.

Preglednica 2. Priporočena zmanjšanja odmerka v primeru neželenih učinkov

Telesna površina	Začetni odmerek zdravila Koselugo ^a (mg/dvakrat na dan)	Prvo zmanjšanje odmerka (mg/odmerek)		Drugo zmanjšanje odmerka (mg/odmerek) ^b	
		Zjutraj	Zvečer	Zjutraj	Zvečer
0,55 - 0,69 m ²	20 mg zjutraj in 10 mg zvečer	10	10	10 mg enkrat na dan	
0,70 - 0,89 m ²	20	20	10	10	10
0,90 - 1,09 m ²	25	25	10	10	10
1,10 - 1,29 m ²	30	25	20	20	10
1,30 - 1,49 m ²	35	25	25	25	10
1,50 - 1,69 m ²	40	30	30	25	20
1,70 - 1,89 m ²	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m ²	50	35	35	25	25

^a Na podlagi telesne površine, kot je prikazano v preglednici 1.

^b Pri bolnikih, ki zdravila Koselugo ne prenesejo niti po dveh zmanjšanih odmerka, zdravilo trajno prenehajte uporabljati.

Prilagoditve odmerka za obvladovanje z zdravilom povezanih neželenih učinkov so prikazane v preglednici 3.

Preglednica 3. Priporočene prilagoditve odmerka v primeru neželenih učinkov

Stopnja po CTCAE*	Priporočena prilagoditev odmerka
stopnja 1 ali 2 (znosni – obvladati jih je mogoče s podporno oskrbo)	Nadaljujte zdravljenje in bolnika nadzorujte, kot je klinično indicirano.
stopnja 2 (neznosni – jih ni mogoče obvladati s podporno oskrbo) ali stopnja 3	Prekinite zdravljenje, dokler toksični učinki ne dosežejo stopnje 0 ali 1, ob ponovnem začetku zdravljenja pa odmerek zmanjšajte za eno odmerno raven (glejte preglednico 2).
stopnja 4	Prekinite zdravljenje, dokler toksični učinki ne dosežejo stopnje 0 ali 1, ob ponovnem začetku zdravljenja pa odmerek zmanjšajte za eno odmerno raven (glejte preglednico 2). Razmislite o prenehanju uporabe.

* CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Nasvet za prilagoditev odmerka v primeru zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata (LVEF - left ventricular ejection fraction)

V primeru asimptomatskega zmanjšanja LVEF za ≥ 10 odstotnih točk v primerjavi z izhodiščem in pod spodnjo normalno mejo (SNM) za ustanovo je treba zdravljenje s selumetinibom prekiniti, dokler se stanje ne normalizira. Po normalizaciji stanja je treba ob ponovnem začetku zdravljenja zmanjšati odmerek selumetiniba za eno odmerno raven (glejte preglednico 2).

Če se bolniku pojavi simptomatsko zmanjšanje LVEF ali zmanjšanje LVEF stopnje 3 ali 4, je treba zdravljenje s selumetinibom prenehati in bolnika takoj napotiti h kardiologu (glejte poglavje 4.4).

Nasveti za prilagoditev odmerka v primeru očesnih toksičnih učinkov

Pri bolnikih z ugotovljenim odstopom mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED - *retinal pigment epithelial detachment*) ali centralno serozno retinopatijo (CSR) z zmanjšano ostrino vida je treba zdravljenje s selumetinibom prekiniti, dokler motnja ne izgine. Ob ponovnem začetku zdravljenja je treba odmerek selumetiniba zmanjšati za eno odmerno raven (glejte preglednico 2). Pri bolnikih z ugotovljenim RPED ali CSR, a brez zmanjšane ostrine vida, je treba izvajati oftalmološke preglede na 3 tedne do izginotja motnje. Pri bolnikih z ugotovljeno zaporo mrežnične vene (RVO - *retinal vein occlusion*) je treba zdravljenje s selumetinibom trajno prenehati uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditve odmerka v primeru sočasne uporabe z zaviralci CYP3A4 ali CYP2C19

Sočasna uporaba močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 ali CYP2C19 ni priporočljiva. Razmisliti je treba o uporabi drugih zdravil. Če je treba sočasno uporabiti močan ali zmeren zaviralec CYP3A4 ali CYP2C19, je priporočeno zmanjšanje odmerka zdravila Koselugo naslednje: Če bolnik trenutno jemlje 25 mg/m² dvakrat na dan, zmanjšajte odmerek na 20 mg/m² dvakrat na dan. Če bolnik trenutno jemlje 20 mg/m² dvakrat na dan, zmanjšajte odmerek na 15 mg/m² dvakrat na dan (glejte preglednico 4 in poglavje 4.5).

Preglednica 4. Priporočeni odmerek za doseganje odmerne ravni 20 mg/m² ali 15 mg/m² dvakrat na dan

Telesna površina	20 mg/m ² dvakrat na dan (mg/odmerek)		15 mg/m ² dvakrat na dan (mg/odmerek)	
	Zjutraj	Zvečer	Zjutraj	Zvečer
0,55 - 0,69 m ²	10	10	10 mg enkrat na dan	
0,70 - 0,89 m ²	20	10	10	10
0,90 - 1,09 m ²	20	20	20	10
1,10 - 1,29 m ²	25	25	25	10
1,30 - 1,49 m ²	30	25	25	20
1,50 - 1,69 m ²	35	30	25	25
1,70 - 1,89 m ²	35	35	30	25
≥ 1,90 m ²	40	40	30	30

Posebne populacije

Okvara ledvic

Glede na izsledke kliničnih preskušanj bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ter bolnikom s končno odpovedjo ledvic (KOL) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Glede na izsledke kliničnih preskušanj bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Bolnikom z zmerno okvaro jeter je treba začetni odmerek zmanjšati na 20 mg/m² telesne površine dvakrat na dan (glejte preglednico 4). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je zdravilo Koselugo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3 in 5.2).

Etnična pripadnost

Pri odraslih azijskih preiskovancih so ugotovili večjo sistemsko izpostavljenost, čeprav je po korekciji za telesno maso obstajalo občutno prekrivanje s preiskovanci-zahodnjaki. Pediatrični bolniki azijskega porekla ne potrebujejo specifične prilagoditve začetnega odmerka, treba pa jih je skrbno spremljati glede neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Koselugo pri otrocih do 3. leta starosti nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Koselugo je namenjeno za peroralno uporabo. Jemati ga je treba na prazen želodec; bolnik ne sme zaužiti nobene hrane ali pijače (razen vode) 2 uri preden vzame zdravilo in 1 uro po tem (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Kapsule je treba zaužiti cele z vodo. Kapsul se ne sme žvečiti, raztapljati ali odpirati, ker to lahko poslabša sproščanje zdravila in vpliva na absorpcijo selumetiniba.

Zdravila Koselugo se ne sme dajati bolnikom, ki kapsule ne morejo ali nočejo pogoltniti cele. Pred začetkom zdravljenja je treba oceniti bolnikovo sposobnost požiranja kapsule. Pričakovano je, da za požiranje kapsul selumetiniba zadoščajo običajni načini požiranja zdravil. Za bolnike, ki imajo težave s požiranjem kapsule, pride v poštev napotitev k ustreznemu zdravstvenemu delavcu, na primer h govornemu ali jezikovnemu terapevtu (logopedu), za ugotovitev ustreznega načina, ki ga je mogoče prilagoditi posameznemu bolniku.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Huda okvara jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF)

V ključnem kliničnem preskušanju so o asimptomatskem zmanjšanju iztisnega deleža poročali pri 22 % pediatričnih bolnikov. Mediani čas do začetnega pojava tega neželenega učinka je bil 226 dni. O majhnem številu resnih primerov zmanjšanja LVEF so v zvezi s selumetinibom poročali pri pediatričnih bolnikih, ki so sodelovali v programu razširjenega dostopa (glejte poglavje 4.8).

Pediatričnih bolnikov z anamnezo slabšega delovanja levega prekata ali izhodiščnim LVEF pod SNM za ustanovo niso raziskali. Pred začetkom zdravljenja je treba ehokardiografsko določiti bolnikov izhodiščni LVEF. Bolniki morajo imeti pred začetkom zdravljenja s selumetinibom iztisni delež nad SNM za ustanovo.

Med zdravljenjem je treba LVEF ocenjevati v približno 3 mesečnih presledkih ali še pogosteje, kot je to klinično indicirano. Zmanjšanje LVEF je mogoče obvladati s prekinitvijo zdravljenja, zmanjšanjem odmerka ali prenehanjem zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Očesni toksični učinki

Bolnikom je treba naročiti, naj poročajo o vseh novih motnjah vida. Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli selumetinib, je bil kot neželen učinek opisan zamegljen vid. Posamezne primere RPED, CSR in RVO so opazili pri odraslih bolnikih z več vrstami tumorjev, zdravljenih s selumetinibom v monoterapiji in v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, in pri enem samem pediatričnem bolniku s pilocitnim astroцитomom, zdravljenem s selumetinibom v monoterapiji (glejte poglavje 4.8).

V skladu s klinično prakso je oftalmološki pregled priporočljivo opraviti pred začetkom zdravljenja in kadar koli bolnik poroča o novih motnjah vida. Pri bolnikih z ugotovljenim RPED ali CSR, a brez zmanjšane ostrine vida, je treba izvajati oftalmološke preglede na 3 tedne do izginotja motnje. V primeru ugotovljenega RPED ali CSR in prizadetosti vida je treba zdravljenje s selumetinibom prekiniti, ob ponovnem začetku zdravljenja pa odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Če je ugotovljena diagnoza RVO, je treba zdravljenje s selumetinibom trajno prenehati (glejte poglavje 4.2).

Nenormalni laboratorijski izvidi jetrnih funkcij

Med uporabo selumetiniba se lahko pojavijo nenormalni izvidi jetrnih funkcij, zlasti zvišanje AST in ALT (glejte poglavje 4.8). Jetrne laboratorijske vrednosti je treba kontrolirati pred uvedbo selumetiniba in vsaj enkrat na mesec prvih 6 mesecev zdravljenja, nato pa, kot je klinično indicirano. Nenormalne laboratorijske izvide jetrnih funkcij je treba obvladati s prekinitvijo zdravljenja, zmanjšanjem odmerka ali prenehanjem zdravljenja (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2).

Bolezni kože in podkožja

V ključni klinični študiji so zelo pogosto poročali o izpuščaju na koži (vključno z makulopapuloznim izpuščajem in akneiformnim izpuščajem), paronihiji in spremembah las (glejte poglavje 4.8). Pustulozen izpuščaj, sprememba barve las in suha koža so bili pogostejši pri mlajših otrocih (v starosti od 3 do 11 let), akneiformni izpuščaj pa pri otrocih po puberteti (v starosti od 12 do 16 let).

Dodajanje vitamina E

Bolnikom je treba naročiti, naj ne jemljejo nobenih dodatkov vitamina E. Zdravilo Koselugo 10 mg kapsule vsebuje 32 mg vitamina E kot pomožno snov, D-alfa-tokoferilpolietilenglikol 1000 sukcinat (TPGS). Zdravilo Koselugo 25 mg kapsule vsebuje 36 mg vitamina E v obliki TPGS. Veliki odmerki vitamina E lahko povečajo tveganje za krvavitve pri bolnikih, ki sočasno jemljejo antikoagulate ali antiagregacijska zdravila (npr. varfarin ali acetilsalicilno kislino). Antikoagulantne kontrole, vključno z internacionalnim normaliziranim razmerjem oz. protrombinskim časom, je treba izvajati pogosteje,

da bi ugotovili, kdaj so potrebne prilagoditve odmerkov antikoagulantov ali antiagregacijskih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Tveganje za zadušitev

Selumetinib je na voljo v obliki kapsule, ki jo je treba zaužiti celo. Pri nekaterih bolnikih, zlasti pri otrocih do 6. leta starosti, lahko zaradi razvojnih, anatomskih ali psiholoških razlogov obstaja tveganje za zadušitev s kapsulo. Zato se selumetiniba ne sme uporabljati pri bolnikih, ki kapsule ne morejo ali nočejo pogoltniti cele (glejte poglavje 4.2).

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Koselugo ni priporočljivo za ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri zdravih odraslih (starih ≥ 18 let).

Učinkovine, ki lahko povečajo koncentracijo selumetiniba v plazmi

Sočasna uporaba z močnim zaviralcem CYP3A4 (200 mg itrakonazola dvakrat na dan 4 dni) je pri zdravih odraslih povečala C_{\max} selumetiniba za 19 % (90 % IZ 4; 35) in njegovo AUC za 49 % (90 % IZ 40; 59).

Sočasna uporaba z močnim zaviralcem CYP2C19/zmernim zaviralcem CYP3A4 (200 mg flukonazola enkrat na dan 4 dni) je pri zdravih odraslih povečala C_{\max} selumetiniba za 26 % (90 % IZ 10; 43) in njegovo AUC za 53 % (90 % IZ 44; 63).

Sočasna uporaba eritromicina (ki je zmeren zaviralec CYP3A4) ali fluoksetina (ki je močan zaviralec CYP2C19/CYP2D6) predvidoma poveča AUC selumetiniba za ~30 – 40 % in njegovo C_{\max} za 20 %.

Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. klaritromicina, grenivkinega soka, peroralnega ketokonazola) ali CYP2C19 (npr. tiklopidina). Izogibati se je treba sočasni uporabi zmernih zaviralcev CYP3A4 (npr. eritromicina in flukonazola) ali CYP2C19 (npr. omeprazola). Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba bolnike skrbno nadzorovati glede neželenih učinkov in odmerke selumetiniba zmanjšati (glejte poglavje 4.2 in preglednico 4).

Učinkovine, ki lahko zmanjšajo koncentracijo selumetiniba v plazmi

Sočasna uporaba z močnim induktorjem CYP3A4 (600 mg rifampicina na dan 8 dni) je zmanjšala C_{\max} selumetiniba za -26 % (90 % IZ -17; -34) in njegovo AUC za -51 % (90 % IZ -47; -54).

Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, rifampicina, karbamazepina, šentjanževke) ali zmernih induktorjev CYP3A4 z zdravilom Koselugo.

Učinkovine, katerih koncentracijo v plazmi lahko spremeni selumetinib

In vitro selumetinib zavira OAT3. Možnosti za klinično pomemben učinek na farmakokinetiko sočasno uporabljenih substratov OAT3 (npr. metotreksata ali furosemida) ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.2).

TPGS *in vitro* zavira P-gp in njegovega klinično pomembnega medsebojnega delovanja s substrati P-gp (npr. z digoksinom ali feksofenadinom) ni mogoče izključiti.

Vpliva selumetiniba na izpostavljenost peroralnim kontraceptivom niso ocenili. Zato je treba ženskam, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, svetovati dodatno uporabo mehanične (pregradne) kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Vpliv zdravil za zmanjšanje želodčne kisline na selumetinib

Kapsule selumetiniba ne kažejo od pH odvisnega raztapljanja. Zdravilo Koselugo je mogoče brez omejitev uporabljati sočasno z zdravili, ki spreminjajo želodčni pH (tj. z antagonisti receptorjev H₂ in zaviralci protonske črpalke), razen z omeprazolom, ki je zaviralec CYP2C19.

Vitamin E

Kapsule zdravila Koselugo vsebujejo vitamin E v obliki pomožne snovi TPGS. Zato bolniki ne smejo jemati dodatkov vitamina E. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo antikoagulate ali antiagregacijska zdravila, pa je treba antikoagulantne kontrole izvajati pogosteje (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, naj med zdravljenjem z zdravilom Koselugo ne zanosijo. Pred uvedbo zdravljenja je pri vseh ženskah v rodni dobi priporočljivo opraviti test nosečnosti.

Moškim in ženskam (v rodni dobi) je treba naročiti, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Koselugo in vsaj še 1 teden po koncu zdravljenja z njim. Ni mogoče izključiti, da lahko selumetinib zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov. Zato je treba ženskam, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, svetovati dodatno uporabo mehanske (pregradne) kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi selumetiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke, vključno z embrio-fetalno smrtjo, strukturnimi defekti in zmanjšano telesno maso plodov (glejte poglavje 5.3). Zdravila Koselugo ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije (glejte poglavje 4.4).

Če bolnica med prejetjem zdravila Koselugo zanosi ali če partnerka bolnika, ki prejema zdravilo Koselugo, zanosi, jo je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se selumetinib ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materinem mleku. Selumetinib in njegov aktivni presnovek se izločata v mleku doječih miši (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti, zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Koselugo dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Koselugo na plodnost pri človeku ni. Selumetinib ni vplival na plodnost in sposobnost parjenja mišjih samcev in samic, so pa pri mišjih samicah opažali manjše preživetje zarodkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Koselugo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med uporabo selumetiniba so poročali o utrujenosti, asteniji in motnjah vida. Bolniki, pri katerih se pojavijo ti simptomi, morajo biti previdni glede vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnostne značilnosti monoterapije s selumetinibom pri pediatričnih bolnikih z NF1 in neoperabilnimi PN so ugotovili po oceni kombinirane varnostne populacije 74 pediatričnih bolnikov (20-30 mg/m² dvakrat na dan). Ta pediatrični "nabor" bolnikov je obsegal 50 bolnikov iz stratuma I študije II. faze SPRINT, zdravljenih s selumetinibom 25 mg/m² dvakrat na dan (ključni nabor podatkov), in 24 bolnikov iz študije I. faze SPRINT, zdravljenih s selumetinibom od 20 do 30 mg/m² dvakrat na dan (študija za ugotavljanje odmerka). Varnostne značilnosti se v študiji I. faze SPRINT in v stratumu

I študije II. faze SPRINT niso klinično pomembno razlikovale. Te varnostne značilnosti potrjuje tudi zbirka podatkov o varnosti iz 7 študij, ki jih je sponzorirala družba AstraZeneca, pri odraslih bolnikih z več vrstami tumorjev (N = 347), ki so prejeli od 75 do 100 mg dvakrat na dan.

V pediatričnem naboru je bilo mediano celotno trajanje zdravljenja s selumetinibom pri pediatričnih bolnikih z NF1 in PN 28 mesecev (razpon: < 1 do 71 mesecev); 23 % bolnikov je bilo selumetinibu izpostavljenih > 48 mesecev. Bolniki v starosti od ≥ 2 do 11 let (N = 45) so imeli v primerjavi z bolniki v starosti od 12 do 18 let (N = 29) večjo pojavnost naslednjih neželenih učinkov (NU): hipoalbuminemije, suhe kože, zvišane telesne temperature in sprememb barve las.

V pediatričnem naboru (N = 74, ki zajema nabor podatkov o 50 bolnikih iz ključne študije II. faze (SPRINT) stratuma 1, in nabor podatkov o 24 bolnikih iz podporne študije I. faze SPRINT), so bili najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje (pojavnost ≥ 45 %) bruhanje (82 %), izpuščaj (80 %), zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi (76 %), driska (77 %), navzea (73 %), astenični dogodki (59 %), suha koža (58 %), zvišana telesna temperatura (57 %), akneiformen izpuščaj (54 %), hipoalbuminemija (50 %), zvišanje aspartat-aminotransferaze (50 %) in paronihija (45 %). O prekinitvi odmerjanja zaradi neželenih učinkov so poročali pri 78 % bolnikov in o zmanjšanju odmerka zaradi NU pri 32 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prilagoditev odmerka (prekinitvev ali zmanjšanje odmerka) selumetiniba so bili bruhanje (26 %), paronihija (16 %), driska (15 %) in navzea (11 %). O trajnem prenehanju zaradi neželenih učinkov so poročali pri 12 % bolnikov. Poročali so o naslednjih resnih neželenih učinkih: driski (3 %), anemiji (3 %), zvišani telesni temperaturi (3 %), zvišanju CPK v krvi (3 %), zvišanju kreatinina v krvi (1 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 5 prikazuje neželene učinke, ugotovljene v pediatrični populaciji z NF1 in neoperabilnimi PN ter pri odraslih bolnikih (glejte opombo k preglednici 5). Pogostnost je določena na podlagi združenih podatkov o pediatričnih bolnikih (N = 74), ki zajemajo nabor podatkov o 50 bolnikih iz stratuma 1 ključne študije II. faze SPRINT in nabor podatkov o 24 bolnikih iz podporne študije I. faze SPRINT. Neželeni učinki zdravila (NU) so razvrščeni po organskih sistemih (SOC - *system organ class*) po MedDRA. Znotraj vsakega organskega sistema so prednostni izrazi razvrščeni po padajoči pogostnosti in nato po padajoči resnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov), vključno s posameznimi primeri.

Preglednica 4. Neželeni učinki zdravila na podlagi združenih podatkov o pediatričnih bolnikih (stratum 1 ključne študije II. faze SPRINT [N = 50] in podporna študija I. faze SPRINT [N = 24]) in drugih ugotovljenih kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih (N = 347)^{††}

Organski sistem po MedDRA	Izraz po MedDRA	Celotna pogostnost (vse stopnje po CTCAE) NF1 pediatrični nabor [‡] (N = 74)	Pogostnost stopnje 3 ali več po CTCAE [†] NF1 pediatrični nabor [‡] (N = 74)
Očesne bolezni	zamegljen vid [^]	pogosti (9 %)	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja [*]	pogosti (5 %)	-
Bolezni prebavil	bruhanje [^]	zelo pogosti (82 %)	pogosti (8 %)
	driska [^]	zelo pogosti (77 %)	zelo pogosti (15 %)
	navzea [^]	zelo pogosti (73 %)	pogosti (1 %)
	stomatitis [^]	zelo pogosti (38 %)	pogosti (1 %)
	suha usta	pogosti (5 %)	-

Preglednica 4. Neželeni učinki zdravila na podlagi združenih podatkov o pediatričnih bolnikih (stratum 1 ključne študije II. faze SPRINT [N = 50] in podporna študija I. faze SPRINT [N = 24]) in drugih ugotovljenih kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih (N = 347)^{††}

Organski sistem po MedDRA	Izraz po MedDRA	Celotna pogostnost (vse stopnje po CTCAE) NF1 pediatrični nabor [‡] (N = 74)	Pogostnost stopnje 3 ali več po CTCAE [†] NF1 pediatrični nabor [‡] (N = 74)
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj [^] *	zelo pogosti (80 %)	pogosti (5 %)
	suha koža	zelo pogosti (58 %)	-
	akneiformen izpuščaj [^] *	zelo pogosti (54 %)	pogosti (3 %)
	paronihija [^]	zelo pogosti (45 %)	pogosti (9 %)
	spremembe las [^] *	zelo pogosti (39 %)	-
Splošne težave	astenični dogodki*	zelo pogosti (59 %)	-
	zvišana telesna temperatura	zelo pogosti (57 %)	pogosti (8 %)
	periferni edemi*	zelo pogosti (12 %)	-
	edem obraza*	pogosti (7 %)	-
Preiskave	zvišanje CPK v krvi [^]	zelo pogosti (76 %)	pogosti (9 %)
	hipoalbuminemija	zelo pogosti (50 %)	-
	zvišanje AST	zelo pogosti (50 %)	pogosti (1 %)
	znižanje hemoglobina*	zelo pogosti (45 %)	pogosti (3 %)
	zvišanje ALT	zelo pogosti (36 %)	pogosti (3 %)
	zvišanje kreatinina v krvi	zelo pogosti (28 %)	pogosti (1 %)
	zmanjšanje iztisnega deleža [^]	zelo pogosti (23 %)	pogosti (1 %)
	zvišan krvni tlak*	zelo pogosti (16 %)	-
Očesne bolezni	odstop mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED)/ centralna serozna retinopatija (CSR)* ††	občasni (0,6 %)	-
	zapora mrežnične vene (RVO)* ††	občasni (0,3 %)	-

Po CTCAE verzija 4.03 *National Cancer Institute*.

CPK = kreatin-fosfokinaza, AST = aspartat-aminotransferaza, ALT = alanin-aminotransferaza.

[^] Glejte Opis izbranih neželenih učinkov.

[†] Vsi učinki so bili stopnje 3 po CTCAE, razen enega primera zvišanja CPK v krvi in enega primera zvišanja kreatinina v krvi, ki sta bila stopnje 4 po CTCAE. Smrti ni bilo.

^{††} Ugotovljeni neželeni učinki zdravila iz drugih kliničnih preskušanj pri odraslih bolnikih (N = 347) z več vrstami tumorjev, ki so prejeli selumetinib (75 mg dvakrat na dan). O teh neželenih učinkih zdravila niso poročali v pediatrični populaciji z NF1 in neoperabilnim PN.

[‡] Odstotki na podlagi združenih podatkov pediatričnih bolnikov (N = 74) so zaokroženi na najbližje decimalno mesto.

*Neželeni učinki na podlagi razvrstitve prednostnih izrazov (PI) v skupine:

Astenični dogodki: astenija, utrujenost

CSR/RPED: odstop makularnega mrežničnega pigmentnega epitelija, horioretinopatija

Dispneja: dispneja med naporom, dispneja, dispneja v mirovanju

Edem obraza: edem obraza, periorbitalni edem

Znižanje hemoglobina anemija, znižanje hemoglobina

Spremembe las: alopecija, sprememba barve las

Zvišan krvni tlak: zvišan krvni tlak, hipertenzija

Periferni edemi: periferni edemi, edemi

Izpuščaj (akneiformen): akneiformni dermatitis

Izpuščaj: akneiformni dermatitis, makulo-papulozen izpuščaj, papulozen izpuščaj, izpuščaj, eritematozen izpuščaj, makularni izpuščaj

RVO: mrežnične žilne motnje, zapora mrežnične vene, tromboza mrežnične vene

Opis izbranih neželenih učinkov

Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF)

V študiji SPRINT, II. faze stratuma 1, so o zmanjšanju LVEF (PI: zmanjšanje iztisnega deleža) poročali pri 11 bolnikih (22 %); vsi primeri so bili stopnje 2, asimptomatski in niso povzročili prekinitiv, zmanjšanj odmerka ali prenehanj uporabe. Od 11 bolnikov je 6 bolnikov okrevalo, za 5 bolnikov o izidu niso poročali. Mediani čas do prvega pojava zmanjšanja LVEF je bil 226 dni (mediano trajanje 78 dni). O večini neželenih učinkov zmanjšanja LVEF so poročali kot o zmanjšanju od izhodišča (≥ 10 % zmanjšanje), a je veljalo, da so ostali v normalnem območju. Bolniki, ki so imeli LVEF manjši od spodnje normalne meje za ustanovo, niso bili vključeni v ključno študijo. Poleg tega so o 2 resnih primerih asimptomatskega zmanjšanja LVEF v zvezi s selumetinibom poročali pri pediatričnih bolnikih, ki so sodelovali v programu razširjenega dostopa. Za klinično obvladovanje zmanjšanja LVEF, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Očesna toksičnost

V študiji SPRINT, II. faze stratuma 1, so o neželenemu učinku zamegljenega vida stopnje 1 in 2 poročali pri 4 bolnikih (8 %). Pri dveh bolnikih so morali uporabo prekiniti. Vse neželene učinke so obvladali brez zmanjšanja odmerka. Za klinično obvladovanje novih motenj vida, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Poleg tega so v zunanje sponzorirani pediatrični študiji poročali o enem samem primeru RPED med monoterapijo s selumetinibom (25 mg/m² dvakrat na dan) pri pediatričnem bolniku, zdravljenem zaradi pilocitnega astrocitoma, ki je zajel vidno pot (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Paronihija

V študiji SPRINT, II. faze stratuma 1, so o paronihiji poročali pri 23 bolnikih (46 %). Mediani čas do prvega pojava neželenega učinka paronihije najvišje stopnje je bil 306 dni in je mediano trajala 96 dni. Večina teh neželenih učinkov je bila stopnje 1 ali 2 in so jih zdravili s podpornim ali simptomatskim zdravljenjem in/ali prilagoditvijo odmerka. Učinki stopnje ≥ 3 so se pojavili pri treh bolnikih (6 %). Sedmim bolnikom (3 z najvišjo stopnjo neželenega učinka 3 in 4 z najvišjo stopnjo neželenega učinka 2) so dajanje selumetiniba prekinili zaradi neželenega učinka paronihije; 3 od njih so po prekinitvi odmerka zmanjšali (2 bolnika sta potrebovala še drugo zmanjšanje odmerka). Pri enem bolniku (2 %) je učinek povzročil prenehanje zdravljenja.

Zvišanje kreatin-fosfokinaze (CPK) v krvi

Neželeni učinek zvišanja CPK v krvi se je v študiji SPRINT II. faze stratuma 1 pojavil pri 76 % bolnikov. Mediani čas do prvega začetka največje stopnje zvišanja CPK je bil 106 dni in mediano trajanje neželenega učinka je bilo 126 dni. Večina primerov neželenega učinka je bila stopnje 1 ali 2 in so minili brez spremembe odmerka selumetiniba. Neželeni učinek stopnje ≥ 3 se je pojavil pri treh bolnikih (6 %). Neželeni učinek stopnje 4 je povzročil prekinitiv zdravljenja in nato zmanjšanje odmerka.

Gastrointestinalna toksičnost

V študiji SPRINT, II faze stratuma 1, so bili najpogosteje zabeleženi učinki na prebavila bruhanje (41 bolnikov, 82 %, mediano trajanje 3 dni), driska (35 bolnikov, 70 %, mediano trajanje 5 dni), navzea (33 bolnikov, 66 %, mediano trajanje 16 dni) in stomatitis (25 bolnikov, 50 %, mediano trajanje 12 dni). Večina teh primerov je bila stopnje 1 ali 2 in niso zahtevali prekinitve uporabe ali zmanjšanja odmerka.

O neželenih učinkih stopnje 3 so poročali za drisko (8 bolnikov, 16 %), navzeo (1 bolnik, 2 %) in bruhanje (3 bolniki, 6 %). Pri enem bolniku je bilo zaradi driske potrebno zmanjšanje odmerka in nato prenehanje zdravljenja. Zaradi neželenih učinkov navzee, bruhanja ali stomatitisa ni bilo treba zmanjšati odmerka ali prenehati zdravljenja.

Toksični učinki na koži

V študiji SPRINT, II. faze stratuma 1, so akneiformni izpuščaji opazili pri 25 bolnikih (50 %) (mediani čas do pojava 13 dni, mediano trajanje 60 dni za učinek z najvišjo stopnjo po CTCAE). Večina primerov je bila stopnje 1 ali 2, opazili so jih pri bolnikih po puberteti (> 12 let) in zaradi njih ni bilo treba prekiniti zdravljenja ali zmanjšati odmerka. O neželenih učinkih stopnje 3 so poročali pri 4 %.

Druge (neakneiformne) izpuščaje so v ključni študiji opazili pri 35 bolnikih (70 %) in so bili pretežno stopnje 1 ali 2.

Spremembe las

V študiji SPRINT, II. faze stratuma 1 so se pri 32 % bolnikov pojavile spremembe las (opisane kot posvetlitev las [PI: spremembe barve las] pri 11 bolnikih (22 %) in redčenje las [PI: alopecija] pri 12 bolnikih (24 %)); pri 7 bolnikih (14 %) so med zdravljenjem poročali tako o alopeciji kot o spremembah barv las. Vsi primeri so bili stopnje 1 in niso zahtevali prekinitve uporabe ali zmanjšanja odmerka.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno nadzorovati glede znakov in simptomov neželenih učinkov ter ga po potrebi zdraviti podporno in z ustreznim nadzorom. Dializa za zdravljenje prevelikega odmerjanja ni učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, Oznaka ATC: L01EE04

Mehanizem delovanja

Selumetinib je selektiven zaviralec z mitogenom aktivirane protein kinaze kinaz 1 in 2 (MEK 1/2). Selumetinib blokira aktivnost MEK in pot RAF-MEK-ERK. Zato lahko zavrtje MEK blokira proliferacijo in preživetje tumorskih celic, v katerih je aktivirana pot RAF-MEK-ERK.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila Koselugo so ocenili v stratumu 1 odprte, multicentrične študije II. faze z eno samo skupino (SPRINT) pri 50 pediatričnih bolnikih z neoperabilnimi PN pri NF1, ki so povzročali pomembno bolewnost. Neoperabilen PN je bil opredeljen kot PN, ki ga kirurško ni mogoče popolnoma odstraniti brez tveganja za bistveno bolewnost zaradi vključenosti v vitalne strukture ali tesne bližine s takšnimi strukturami, invazivnosti ali velike vaskulariziranosti PN. Izključeni so bili bolniki z naslednjimi očesnimi toksičnimi učinki: CSR trenutno ali v anamnezi, RVO trenutno ali v anamnezi, ugotovljenim očesnim tlakom > 21 mmHg (ali zgornja normalna meja, prilagojena glede na starost) ali neurejenim glavkomom. Bolniki so prejeli 25 mg/m² telesne površine dvakrat na dan 28 dni (1 cikel zdravljenja) po neprekinjenem razporedu uporabe. Zdravljenje so prenehali, če bolniku ni več klinično koristilo, če so se pojavili nesprejemljivi toksični učinki ali napredovanje PN, ali po raziskovalčevi presoji.

Delež odziva ciljnega PN, tj. PN, ki je povzročal pomembne klinične simptome ali zaplete (s PN povezano bolewnost), so ocenili z analizo centralno odčitane volumetrične magnetnoresonančne slikanje (MR) po merilih REiNS (*Response Evaluation in Neurofibromatosis*

and Schwannomatosis). Odziv tumorja so ocenili izhodiščno in med zdravljenjem po vsakih 4 ciklih 2 leti, potem pa na 6 ciklusov.

Bolnikom so opravili usmerjeno volumetrično oceno PN z MR ter oceno kliničnega izida, ki je vključevala funkcionalne ocene in izide po navedbi bolnika.

Mediana starost bolnikov je bila 10,2 leta (razpon: od 3,5 do 17,4 leta), 60 % jih je bilo moškega spola in 84 % je bilo belcev.

Izhodiščno je bil mediani volumen ciljnega PN 487,5 ml (razpon: od 5,6 do 3.820 ml). Med obolevnostmi, povezanimi s PN, ki so bile prisotne pri ≥ 20 % bolnikov, so bile iznakaženost, motorična disfunkcija, bolečine, moteno delovanje dihalnih poti, okvara vida ali moteno delovanje mehurja ali črevesa.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil objektivni delež odziva (ORR), opredeljen kot odstotek bolnikov s popolnim odzivom (opredeljenim kot izginotje ciljnega PN) ali potrjenim delnim odzivom (opredeljenim kot ≥ 20 -odstotno zmanjšanje volumna PN, potrjeno z nadaljnjo oceno tumorja v 3 do 6 mesecih), na podlagi centralnega pregleda NCI (*National Cancer Institute*). Ocenili so tudi trajanje odziva (DoR).

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti v stratumu 1 študije II. faze SPRINT

Parameter učinkovitosti	SPRINT (N = 50)
Objektivni delež odziva^{a,b}	
Objektivni delež odziva, % (95 % IZ)	33 (66 %) (51,2 - 78,8)
Popolni odziv	0
Potrjen delni odziv, n (%) ^b	33 (66 %)
Trajanje odziva	
DoR ≥ 12 mesecev, n (%)	27 (82 %)

IZ – interval zaupanja, DoR – trajanje odziva.

^a Odzive je bilo treba potrditi vsaj 3 mesece potem, ko so bila izpolnjena merila za prvi delni odziv.

^b Popolni odziv: izginotje ciljne lezije; delni odziv: zmanjšanje volumna ciljnega PN za ≥ 20 % v primerjavi z izhodiščem.

Neodvisen centralni pregled odziva tumorjev po merilih REiNS je pokazal ORR 44 % (95 % IZ: 30,0; 58,7).

Mediani čas do začetka odziva je bil 7,2 meseca (razpon od 3,3 meseca do 1,6 leta). Mediani (najkrajši-najdaljši) čas do največjega zmanjšanja PN v primerjavi z izhodiščem je bil 14,6 meseca (3,3 meseca do 2,7 leta). Mediano trajanje odziva od začetka odziva ni bilo doseženo; ob času zamejitve podatkov je bil mediani čas spremljanja 22,1 meseca. Mediani čas od uvedbe zdravljenja do napredovanja bolezni med izvajanjem zdravljenja ni bil dosežen.

Ob času zamejitve podatkov je 28 bolnikov (56 %) ostalo v potrjenem delnem odzivu, 2 (4 %) sta imela nepotrjen delni odziv, 15 (30 %) jih je imelo stabilno bolezen in 3 (6 %) so imeli napredujočo bolezen.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Koselugo za eno ali več podskupin pediatrične populacije za PN pri NF1 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila (EMA) bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ob priporočenem odmerku 25 mg/m² dvakrat na dan pri pediatričnih bolnikih (v starosti od 3 do ≤ 18 let) je bila geometrična sredina (koeficient variacije [KV%]) največje koncentracije v plazmi (C_{max}) 731 (62 %) ng/ml. Površina pod krivuljo koncentracije zdravila v plazmi (AUC₀₋₁₂) po prvem odmerku je bila 2009 (35 %) ng·h/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja med uporabo dvakrat na dan so opazili minimalno ~1,1-kratno kopičenje.

Pri pediatričnih bolnikih ima selumetinib z velikostjo odmerka 25 mg/m² navidezni peroralni očistek 8,8 l/uro, povprečen navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 78 l in povprečen eliminacijski razpolovni čas ~6,2 ure.

Absorpcija

Pri zdravih odraslih preiskovancih je bila povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost selumetiniba 62 %.

Po peroralni uporabi se selumetinib hitro absorbira in doseže najvišjo koncentracijo v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (T_{max}) od 1 do 1,5 ure po odmerku.

Vpliv hrane

V ločenih kliničnih študijah pri zdravih odraslih in pri odraslih bolnikih z napredovalimi parenhimskimi malignomi se je ob uporabi odmerka 75 mg selumetiniba hkrati z obrokom z visoko vsebnostjo maščob C_{max} povprečno zmanjšala za 50 % (pri zdravih) in 62 % (pri bolnikih), v primerjavi z uporabo na prazen želodec. Povprečna AUC selumetiniba se je zmanjšala za 16 % oziroma 19 %, čas do največje koncentracije (T_{max}) pa se je podaljšal za približno 1,5 do 3 ure (glejte poglavje 4.2).

Pri zdravih odraslih je bila ob uporabi odmerka 50 mg selumetiniba hkrati z obrokom z nizko vsebnostjo maščob C_{max} 60 % manjša v primerjavi z uporabo na prazen želodec. AUC selumetiniba se je zmanjšala za 38 % in čas do največje koncentracije (T_{max}) se je podaljšal za približno 0,9 ure (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve selumetiniba v stanju dinamičnega ravnovesja v razponu odmerkov od 20 do 30 mg/m² je bil pri pediatričnih bolnikih od 78 do 171 l, kar kaže na zmerno porazdelitev v tkiva.

In vitro je vezava na beljakovine v plazmi pri ljudeh 98,4 %. Selumetinib je v glavnem vezan na serumski albumin (96,1 %), < 35 % je vezanega na α-1 kisli glikoprotein.

Biotransformacija

In vitro je selumetinib podvržen presnovnim reakcijam 1. faze, vključno z oksidacijo stranske verige, N-demetilacijo in izgubo stranske verige s tvorbo amidnih in kislih presnovkov. CYP3A4 je glavna izooblika, odgovorna za oksidativno presnovo selumetiniba. CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 in CYP3A5 pa sodelujejo v manjši meri. Študije *in vitro* kažejo, da je selumetinib podvržen tudi neposrednim presnovnim reakcijam 2. faze, s katerimi nastanejo glukuronidni konjugati in v katerih sodelujeta predvsem encima UGT1A1 in UGT1A3. Glukuronidacija je pomembna pot odstranjevanja presnovkov selumetiniba 1. faze in vključuje več izooblik UGT.

Po peroralni uporabi ¹⁴C-selumetiniba pri zdravih moških je večino radioaktivnosti v človeški plazmi predstavljal nespremenjeni selumetinib (~40 % radioaktivnosti), med drugimi presnovki pa glukuronid imidazoindazolskega presnovka (M2, 22 %), glukuronid selumetiniba (M4, 7 %), N-desmetil selumetinib (M8, 3 %) in N-desmetil karboksilna kislina (M11, 4 %). N-desmetil selumetinib predstavlja manj kot 10 % koncentracije selumetiniba v človeški plazmi, a je približno 3- do 5-krat močnejši od matične spojine in prispeva okoli 21 % do 35 % celotne farmakološke aktivnosti.

Medsebojna delovanja

In vitro selumetinib ni zaviralec CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ali CYP2E1. *In vitro* selumetinib ni induktor CYP1A2 ali CYP2B6. *In vitro* selumetinib inducira CYP3A4, vendar ni pričakovati, da bi bilo to klinično pomembno.

In vitro selumetinib zavira UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 in UGT1A9, vendar ni pričakovati, da bi bili ti učinki klinično pomembni.

Medsebojno delovanje s transportnimi beljakovinami

Na podlagi študij *in vitro* je selumetinib substrat prenašalcev BCRP in P-gp, vendar ni verjetno, da bi bil podvržen klinično pomembnim medsebojnim delovanjem zdravil. Študije *in vitro* kažejo, da selumetinib v priporočenih pediatričnih odmerkih ne zavira beljakovine odpornosti za raka dojke (BCRP - *breast cancer resistance protein*), P-glikoproteina (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 in MATE2K. Klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko sočasno uporabljenih substratov OAT3 ni mogoče izključiti.

Izločanje

Pri zdravih odraslih preiskovancih se je po uporabi enkratnega peroralnega odmerka 75 mg radioaktivno označenega selumetiniba 59 % odmerka izločilo v blatu (19 % v nespremenjeni obliki) in 33 % uporabljenega odmerka (< 1 % v matični obliki) so našli v urinu do 9. dne zbiranja vzorcev.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Izpostavljenost 50 mg peroralnega selumetiniba so raziskali pri odraslih z normalnim delovanjem ledvic (n = 11) in bolnikih s KOL (n = 12). V skupini s KOL je bila C_{max} 16 % manjša in AUC 28 % manjša, delež nevezanega selumetiniba pa je bil pri preiskovancih s KOL 35 % višji. Posledično je bilo v skupini s KOL v primerjavi s skupino z normalnim delovanjem ledvic razmerje nevezane C_{max} 0,97 in razmerje nevezane AUC 1,13. V skupini s KOL so v primerjavi z zdravo skupino ugotovili majhno (približno 20 % AUC) povečanje razmerja med N-desmetilnim presnovkom in matično spojino. Ker je bila izpostavljenost pri preiskovancih s KOL podobna kot pri tistih z normalnim delovanjem ledvic, raziskav pri osebah z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic niso izvedli. Okvara ledvic predvidoma ne vpliva pomembno na izpostavljenost selumetinibu (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Odrasli preiskovanci z normalnim delovanjem jeter (n = 8) in blago okvaro jeter (Child-Pugh A, n = 8) so prejeli 50 mg selumetiniba, preiskovanci z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B, n = 8) so prejeli 50 mg ali 25 mg, preiskovanci s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C, n = 8) pa 20 mg. Pri bolnikih z blago okvaro jeter je bila normalizirana AUC celotnega odmerka selumetiniba 86 % in nevezana AUC 69 % v primerjavi z vrednostmi AUC pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Izpostavljenost selumetinibu (AUC) je bila večja pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh B) in hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter; v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter je bila pri bolnikih s Child-Pugh B celotna AUC 159 % in nevezana AUC 141 %, pri bolnikih s Child-Pugh C pa 157 % in 317 % (glejte poglavje 4.2). Pri preiskovancih s hudo okvaro jeter je obstajal trend k manjši vezavi na beljakovine, čeprav je vezava na beljakovine ostala > 99 % (glejte poglavje 4.3).

Etnična pripadnost

Po uporabi enkratnega odmerka je bila izpostavljenost selumetinibu večja pri zdravih odraslih japonskih, nejaponskih azijskih in indijskih preiskovancih kot pri odraslih zahodnih preiskovancih, vendar po korekciji za telesno maso ali telesno površino obstaja občutno prekrivanje z zahodnimi preiskovanci (glejte poglavje 4.2).

Odrasli bolniki (stari > 18 let)

Farmakokinetični parametri pri zdravih odraslih preiskovancih in odraslih bolnikih z napredovalimi parenhimskimi malignomi so podobni kot pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do ≤ 18 let) z NF1.

Pri odraslih bolnikih sta C_{max} in AUC v razponu odmerkov od 25 mg do 100 mg naraščali sorazmerno odmerku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Genotoksičnost

Selumetinib je bil v mikrojedrnem preizkusu na miših pozitiven prek anevgeničnega mehanizma delovanja. Prosta povprečna izpostavljenost (C_{max}) pri ravni brez opaženega učinka (NOEL - *no observed effect level*) je bila približno 27-krat večja kot klinična prosta izpostavljenost ob največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD – *maximum recommended human dose*) 25 mg/m².

Karcinogenost

Selumetinib pri podganah ali transgenskih miših ni bil karcinogen.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri miših, podganah in opicah so bili glavni učinki po izpostavljenosti selumetinibu učinki na koži, prebavilih in kosteh. Podganam so se ob prosti izpostavljenosti, ki je bila podobna klinični izpostavljenosti (prosta AUC) ob MRHD, pojavile kraste, povezane z mikroskopskimi erozijami in ulceracijami. Pri miših so ob prosti izpostavljenosti, ki je bila približno 28-krat tolikšna kot klinična prosta izpostavljenost ob MRHD, opazili vnetne in ulcerativne spremembe, povezane s sekundarnimi spremembami v jetrih in limforetikularnem sistemu. Pri podganjih samcih, ki so do 3 mesece prejeli selumetinib s prosto izpostavljenostjo, 11-krat tolikšno kot je klinična prosta izpostavljenost ob MRHD, so ugotovili displazijo ravnih ploščic (fizalno displazijo). Izsledki na prebavilih so po obdobju okrevanja pokazali znake reverzibilnosti. Reverzibilnosti kožnih toksičnih učinkov in fizalne displazije niso ocenili. V 26-tedenski študiji pri mišjih samcih so med uporabo odmerka 40 mg/kg/dan (to je 28-kratnik proste AUC pri človeku ob MRHD) opazili žilno nabreklost kavernozonega tkiva bulbokavernozne mišice; to je povzročilo pomembno obstrukcijo sečil ter vnetje in krvavitev v svetlino sečnice s posledično zgodnjo smrtjo mišjih samcev.

Reproduktivna toksikologija

Študije razvojne in reproduktivne toksičnosti so izvedli na miših. Pri mišjih samcih plodnost ni bila prizadeta v odmerkih do 40 mg/kg/dan (to ustreza 22-kratni prosti AUC pri človeku med uporabo MRHD). Pri samicah sposobnost za parjenje in plodnost nista bili prizadeti do odmerkov 75 mg/kg/dan, vendar pa so ob tej odmerni ravni opazili reverzibilno zmanjšanje števila živih plodov; NOAEL za učinke na reproduktivno zmožnost je bil 5 mg/kg/dan (približno 3,5-kratnik proste AUC pri človeku ob MRHD). Z zdravilom povezano povečanje pojavnosti zunanjih malformacij (odprto oko, palatoshiza) je bila v odsotnosti toksičnosti za samice-matere opisano v študijah embrio-fetalnega razvoja pri > 5 mg/kg/dan in v študiji pre- in postnatalnega razvoja pri ≥ 1 mg/kg/dan (to ustreza 0,4-kratniku proste C_{max} pri človeku ob MRHD). Drugi z zdravilom povezani učinki, opaženi v teh študijah ob odmernih ravneh, ki niso bile toksične za samice-matere, so bili embrioletalnost in zmanjšana telesna masa plodov pri ≥ 25 mg/kg/dan (to ustreza 22-kratniku proste AUC pri človeku ob MRHD), zmanjšanje postnatalne rasti mladičev in ob odstavitvi je manj mladičev izpolnilo merilo zožitve zenice pri 15 mg/kg/dan (to ustreza 3,6-kratniku proste C_{max} pri človeku ob MRHD). Selumetinib in njegov aktivni presnovek se v mleku doječih miši izločata v približno takšni koncentraciji kot je v plazmi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

vitamin E polietilenglikol sukcinat (D α -tokoferil polietilenglikol sukcinat).

Ovojnica kapsule

Kosehugo 10 mg trde kapsule

hipromeloza (E464)

karagenan (E407)

kalijev klorid (E508)
titanov dioksid (E171)
karnauba vosek (E903)

Koselugo 25 mg trde kapsule

hipromeloza (E464)
karagenan (E407)
kalijev klorid (E508)
titanov dioksid (E171)
aluminijev lak na osnovi indigokarmina (E132)
rumeni železov oksid (E172)
karnauba vosek (E903)
koruzni škrob

Tiskarsko črnilo

Koselugo 10 mg trde kapsule

šelakova glazura, standardna (E904)
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
amonijev hidroksid (E527)

Koselugo 25 mg trde kapsule

rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
aluminijev lak na osnovi indigokarmina (E132)
karnauba vosek (E903)
šelak, standardni (E904)
glicerilmonooleat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni platenki za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.
Platenko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Koselugo 10 mg trde kapsule

Platenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki ima belo za otroke varno polipropilensko zaporko.

Koselugo 25 mg trde kapsule

Platenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki ima modro za otroke varno polipropilensko zaporko.

Vsaka platenka vsebuje 60 trdih kapsul in sušilno sredstvo s silicijevim dioksidom. Vsaka škatla vsebuje eno platenko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Bolnikom je treba naročiti, naj ne odstranijo sušilnega sredstva iz plastenke.

Neprabljenno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1552/001 10 mg trde kapsule
EU/1/21/1552/002 25 mg trde kapsule

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17 junij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>Za potrditev učinkovitosti in varnosti selumetiniba za zdravljenje simptomatskih, neoperabilnih pleksiformnih nevrofibromov (PN) pri pediatričnih bolnikih z nevrofibromatozo tipa 1 (NF1), starih 3 leta ali več, bo vlagatelj predložil rezultate daljšega spremljanja bolnikov iz stratuma 1 študije II. faze SPRINT z datumom zamejitve podatkov 31. marec 2021.</p> <p>Poročilo o klinični študiji bo predloženo do:</p>	10. 05. 2022
<p>Za potrditev učinkovitosti in varnosti selumetiniba za zdravljenje simptomatskih, neoperabilnih pleksiformnih nevrofibromov (PN) pri pediatričnih bolnikih z nevrofibromatozo tipa 1 (NF1), starih 3 leta ali več, bo vlagatelj predložil rezultate daljšega spremljanja bolnikov iz študije I. faze SPRINT z datumom zamejitve podatkov 27. februar 2021.</p> <p>Poročilo o klinični študiji bo predloženo do</p>	10. 05. 2022
<p>Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za potrditev dolgoročne varnosti selumetiniba za zdravljenje simptomatskih, neoperabilnih PN pri pediatričnih bolnikih z NF1, starih 3 leta ali več, bo vlagatelj izvedel in predložil rezultate neintervencijske PASS pri bolnikih z NF1, ki jim je bil predpisan vsaj en odmerek selumetiniba in so bili ob začetku zdravljenja s selumetinibom stari od 3 do \leq 18 let. Gnezdena kohorta bolnikov v starosti \geq 8 let (in pred doseženo stopnjo V po Tannerju [ocenjevanje spolne zrelosti]) bo spremljana prospektivno.</p> <p>Poročilo o klinični študiji bo predloženo do:</p>	31. 03. 2028

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Koselugo 10 mg trde kapsule
selumetinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg selumetiniba (v obliki hidrogensulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne odstranite sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1552/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

koselugo 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA PLASTENKE****1. IME ZDRAVILA**

Koselugo 10 mg trde kapsule
selumetinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg selumetiniba (v obliki hidrogensulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne odstranite sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1552/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Koselugo 25 mg trde kapsule
selumetinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 25 mg selumetiniba (v obliki hidrogensulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne odstranite sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1552/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

koselugo 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA PLASTENKE****1. IME ZDRAVILA**

Koselugo 25 mg trde kapsule
selumetinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 25 mg selumetiniba (v obliki hidrogensulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne odstranite sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1552/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Koselugo 10 mg trde kapsule Koselugo 25 mg trde kapsule selumetinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Koselugo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Koselugo
3. Kako jemati zdravilo Koselugo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Koselugo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Koselugo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Koselugo in kako deluje

Zdravilo Koselugo vsebuje učinkovino selumetinib.

Selumetinib spada med zdravila, imenovana zaviralci MEK. Deluje tako, da blokira določene beljakovine, vpletene v rast tumorskih celic.

Pričakuje se, da bo zdravilo Koselugo skrčilo tumorje, ki rastejo ob živcih. Te tumorje imenujemo pleksiformni neurofibromi.

Vzrok za nastanek teh tumorjev je genetska motnja, imenovana neurofibromatoza tipa 1 (NF1).

Za kaj uporabljamo zdravilo Koselugo

Zdravilo Koselugo uporabljamo za zdravljenje otrok, starih 3 leta ali več, s pleksiformnimi neurofibromi, ki jih ni mogoče povsem odstraniti z operacijo.

Če imate kakršna koli vprašanja o tem, kako deluje zdravilo Koselugo ali zakaj vam je bilo to zdravilo predpisano, vprašajte zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Koselugo

Ne jemljite zdravila Koselugo:

- če ste alergični na selumetinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo bolezen jeter.

Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Koselugo posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Koselugo in med njegovim jemanjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate težave z očmi,
- če imate težave s srcem,
- če imate težave z jetri,
- če jemljete prehranska dopolnila, ki vsebujejo vitamin E,
- če kapsule ne morete pogoltniti cele.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali niste prepričani), se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Težave z očmi

Zdravilo Koselugo lahko povzroči težave z očmi (glejte poglavje 4 'Možni neželeni učinki').

Zdravnika morate takoj obvestiti, če se vam med zdravljenjem pojavi zamegljen vid ali kakršna koli druga sprememba vida. Zdravnik vam mora opraviti pregled oči, če se vam med jemanjem tega zdravila pojavijo kakšne nove težave z očmi ali se vam obstoječe težave z očmi poslabšajo.

Težave s srcem

Zdravilo Koselugo lahko zmanjša količino krvi, ki jo prečrpa srce (glejte poglavje 4 'Možni neželeni učinki'). Zdravnik vam bo pred zdravljenjem z zdravilom Koselugo in med njim preveril, kako dobro deluje vaše srce.

Težave z jetri

Zdravilo Koselugo lahko zviša raven nekaterih jetrnih encimov v krvi (glejte poglavje 4 'Možni neželeni učinki'). Zdravnik vam bo pred zdravljenjem in med njim opravil preiskave krvi, s katerimi bo preveril, kako dobro vam delujejo jetra.

Dodatni vitamin E

Kapsule zdravila Koselugo vsebujejo vitamin E, ki lahko poveča tveganje za krvavitve. To pomeni, da morate zdravniku povedati, če jemljete druga zdravila, ki povečajo tveganje za krvavitev, na primer:

- acetilsalicilno kislino (znana tudi kot aspirin) proti bolečinam in vnetju,
- atikoagulantna zdravila (zdravila proti strjevanju krvi) na primer varfarin ali druga zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov,
- prehranska dopolnila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve, na primer vitamin E.

Težave z zaužitjem kapsul

Če menite, da bi lahko imeli težave z zaužitjem celih kapsul, se posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 3 'Kako jemati zdravilo Koselugo').

Težave s kožo, nohti in lasmi

Zdravilo Koselugo lahko povzroči izpuščaj na koži, okužbo nohtov, izpadanje las ali spremembo barve las (glejte poglavje 4 'Možni neželeni učinki'). Zdravniku povejte, če imate med zdravljenjem težave s katerim od teh simptomov.

Otroci, mlajši od 3 let

Zdravila Koselugo ne dajajte otrokom, mlajšim od 3 let. Zdravilo namreč v tej starostni skupini ni raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Koselugo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila rastlinskega izvora, prehranska dopolnila in zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Zdravilo Koselugo lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Nekatera druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje zdravila Koselugo. Zdravniku morate povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- klaritromicin ali eritromicin (uporabljata se za zdravljenje bakterijskih okužb),
- karbamazepin ali fenitoin (uporabljata se za zdravljenje napadov krčev in epilepsije),
- digoksin (uporablja se za zdravljenje srčnega popuščanja),
- feksofenadin (uporablja se za zdravljenje simptomov alergije),
- flukonazol ali itrakonazol (uporabljata se za zdravljenje glivičnih okužb),
- ketokonazol (uporablja se za zdravljenje Cushingovega sindroma),
- furosemid (uporablja se za zdravljenje zastajanja tekočine v telesu tako, da poveča količino izločenega urina),
- metotreksat (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst raka, psoriaze (luskavice) ali revmatoidnega artritisa),
- omeprazol (uporablja se za zdravljenje refluksa kisline ali razjed na želodcu),
- rifampicin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze (TB) in nekaterih drugih bakterijskih okužb),
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora (uporablja se za zdravljenje blage depresije in drugih stanj),
- tiklopidin (uporablja se za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov).

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero od zgoraj naštetih zdravil, ali katero koli drugo zdravilo, tudi takšno, ki ste ga dobili brez recepta.

Zdravilo Koselugo skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem zdravila Koselugo ne pijte grenivkinega soka, ker lahko vpliva na delovanje zdravila.

Nosečnost – informacije za ženske

Zdravila Koselugo ni priporočljivo jemati med nosečnostjo. Lahko namreč škoduje nerojenemu otroku.

Če menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Pred začetkom zdravljenja vas bo zdravnik morda napotil na test nosečnosti.

Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi. Če bi lahko zanosili, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Glejte "Kontracepcija – informacije za ženske in moške", spodaj.

Če med zdravljenjem zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika.

Nosečnost – informacije za moške

Če vaša partnerka zanosí, medtem ko prejimate to zdravilo, morate o tem takoj obvestiti zdravnika.

Kontracepcija – informacije za ženske in moške

Če ste spolno dejavni, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med jemanjem tega zdravila in vsaj še 1 teden po zadnjem odmerku. Ni znano, ali lahko zdravilo Koselugo vpliva na to, kako dobro delujejo hormonska kontracepcijska sredstva. Zdravniku morate povedati, če uporabljate hormonsko kontracepcijo, saj vam bo morda svetoval, da poleg tega dodatno uporabljate še neko nehormonsko kontracepcijsko zaščito.

Dojenje

Če jemljete zdravilo Koselugo, ne dojite. Ni znano, ali zdravilo Koselugo prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Koselugo lahko povzroči neželene učinke, ki vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Ne upravljajte vozil in strojev, če ste utrujeni ali imate težave z vidom (na primer zamegljen vid).

3. Kako jemati zdravilo Koselugo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti

Zdravnik bo določil pravi odmerek za vas na podlagi vaše telesne višine in telesne teže. Zdravnik vam bo povedal, koliko kapsul zdravila Koselugo morate vzeti.

Zdravnik vam lahko predpiše manjši odmerek, če imate težave z jetri (okvaro jeter).

Če imate med jemanjem zdravila Koselugo določene neželene učinke (glejte poglavje 4 'Možni neželeni učinki') vam bo morda zdravnik zmanjšal odmerek ali pa prekinil oz. trajno ustavil zdravljenje.

Kako jemati zdravilo

- Zdravilo Koselugo vzemite dvakrat na dan v presledku približno 12 ur.
- Kapsule vzemite na prazen želodec. To pomeni:
 - po jedi morate počakati vsaj 2 uri preden vzamete zdravilo Koselugo in
 - po jemanju zdravila Koselugo morate počakati vsaj 1 uro, preden jeste.
- Kapsule pogoltnite cele z vodo.
- Kapsul ne žvečite, ne raztapljajte in ne odpirajte.

Če imate težave z zaužitjem celih kapsul, ali če menite, da bi lahko imeli takšne težave, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete zdravljenje.

Če bruhate

Če kadar koli po zaužitju zdravila Koselugo bruhate, ne vzemite dodatnega odmerka. Vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Koselugo, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila Koselugo, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Koselugo

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Koselugo, je ukrepanje odvisno od tega, koliko časa je še do naslednjega odmerka.

- Če je do naslednjega odmerka zdravila še več kot 6 ur, vzemite pozabljeni odmerek. Nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 6 ur, pozabljeni odmerek izpusite. Nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov hkrati), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Koselugo

Ne prenehajte jemati zdravila Koselugo, dokler vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni resni neželeni učinki

Težave z očmi (vidom)

Zdravilo Koselugo lahko povzroči težave z očmi. Zdravnika morate takoj obvestiti, če se vam med zdravljenjem pojavijo zamegljen vid (to je pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov) ali kakršne koli druge spremembe vida. Zdravnik vam lahko naroči, da prenehajte jemati to zdravilo, ali vas napoti k specialistu, če se vam pojavijo simptomi, med katerimi so:

- zamegljen vid
- izguba vida
- temne pege v vidnem polju (lebdeči delci)
- druge spremembe vida (na primer zmanjšan vid)

Zdravnika morate nemudoma obvestiti, če opazite katerega od zgoraj naštetih resnih neželenih učinkov.

Drugi neželeni učinki

Zdravnika ali farmacevta obvestite, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje, siljenje na bruhanje (navzea)
- driska
- vnetje v ustih (stomatitis)
- težave s kožo in nohti – med znaki so lahko suha koža, izpuščaji, pordelost okrog nohtov na rokah
- izpadanje las (alopecija), sprememba barve las
- utrujenost, šibkost ali pomanjkanje energije
- zvišana telesna temperatura (pireksija)
- oteklost rok ali stopal (periferni edemi)
- rahlo zmanjšanje količine krvi, ki jo iztisne srce (zmanjšan iztisni delež) – znaki lahko vključujejo težko dihanje ali otekanje nog, gležnjev ali stopal
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- znižanje bistvene jetrne beljakovine albumina (pokaže se na preiskavah krvi)
- znižanje hemoglobina, beljakovine, ki prenaša kisik v rdečih krvnih celicah (pokaže se na preiskavah krvi)
- zvišanje encimov (pokaže se na preiskavah krvi), kar kaže na težave z jetri, okvaro ledvic ali razgradnjo mišic

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- suha usta
- otekanje obraza (edem obraza)
- težko dihanje (dispneja)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Koselugo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.
Plastenko shranjujte tesno zaprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Koselugo

Učinkovina je selumetinib. Ena 10 mg trda kapsula zdravila Koselugo vsebuje 10 mg selumetiniba (v obliki hidrogensulfata). Ena 25 mg trda kapsula zdravila Koselugo vsebuje 25 mg selumetiniba (v obliki hidrogensulfata).

Druge sestavine 10 mg trdih kapsul zdravila Koselugo so:

- polnilo kapsule: vitamin E polietilenglikol sukcinat (D α -tokoferil polietilenglikol sukcinat).
- ovojnica kapsule: hipomeloza (E464), karagenan (E407), kalijev klorid (E508), titanov dioksid (E171), karnauba vosek (E903).
- tiskarsko črnilo: standardni šelak (E904), črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520) amonijev hidroksid (E527).

Druge sestavine 25 mg trdih kapsul zdravila Koselugo so:

- polnilo kapsule: vitamin E polietilenglikol sukcinat (D α -tokoferil polietilenglikol sukcinat).
- ovojnica kapsule: hipomeloza (E464), karagenan (E407), kalijev klorid (E508), titanov dioksid (E171), aluminijev lak na osnovi indigokarmina (E132), rumeni železov oksid (E172), karnauba vosek (E903), koruzni škrob.
- tiskarsko črnilo: rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), aluminijev lak na osnovi indigokarmina (E132), karnauba vosek (E903), standardni šelak (E904), gliceril monooleat.

Izgled zdravila Koselugo in vsebina pakiranja

Trde kapsule Koselugo 10 mg so bele do skoraj bele, motne trde kapsule s sredinsko črto in s črnim črnilom izpisano oznako "SEL 10".

Trde kapsule Koselugo 25 mg so modre, motne trde kapsule s sredinsko črto in s črnim črnilom izpisano oznako "SEL 25".

Zdravilo Koselugo je na voljo v belih plastenkah, zaprtih z belo (10 mg) ali modro (25 mg) za otroke varno zaporko; plastenka vsebuje 60 trdih kapsul in sušilno sredstvo silicijev dioksid. Sušilnega sredstva ne odstranjujete iz plastenke in ga ne pogoltnite.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

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

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em
Portugal
Tel: +334 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>.