

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Koselugo 10 mg hårda kapslar

Koselugo 25 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Koselugo 10 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 10 mg selumetinib (som vätesulfat).

Koselugo 25 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 25 mg selumetinib (som vätesulfat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Koselugo 10 mg hårda kapslar

Vita till benvita, ogenomskinliga, hårda kapslar i storlek 4 (cirka 14 mm x 5 mm) som har ett band på mitten och är märkta med "SEL 10" i svart bläck.

Koselugo 25 mg hårda kapslar

Blå, ogenomskinliga, hårda kapslar i storlek 4 (cirka 14 mm x 5 mm) som har ett band på mitten och är märkta med "SEL 25" i svart bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Koselugo som monoterapi är avsett för behandling av symtomatiska, inoperabla plexiforma neurofibrom (PN) hos pediatrika patienter med neurofibromatos typ 1 (NF1) i åldern 3 år och uppåt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Koselugo ska inledas av en läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med NF1-relaterade tumörer.

Dosering

Rekommenderad dos av Koselugo är 25 mg/m² kroppsytan (body surface area, BSA), som tas oralt två gånger dagligen (ungefär var 12:e timme).

Dosen är individuell och baseras på kroppsytan (mg/m²). Dosen avrundas till närmast möjliga 5 mg eller 10 mg dos (upp till en maximal enkeldos på 50 mg). Olika styrkor av Koselugo kapslar kan kombineras för att erhålla den önskade dosen (tabell 1).

Tabell 1. Rekommenderad dos baserat på kroppsytta

Kroppsytta (BSA) ^a	Rekommenderad dos
0,55 – 0,69 m ²	20 mg på morgonen och 10 mg på kvällen
0,70 – 0,89 m ²	20 mg två gånger dagligen
0,90 – 1,09 m ²	25 mg två gånger dagligen
1,10 – 1,29 m ²	30 mg två gånger dagligen
1,30 – 1,49 m ²	35 mg två gånger dagligen
1,50 – 1,69 m ²	40 mg två gånger dagligen
1,70 – 1,89 m ²	45 mg två gånger dagligen
≥ 1,90 m ²	50 mg två gånger dagligen

^a Den rekommenderade dosen för patienter med en kroppsytta mindre än 0,55 m² har inte fastställts.

Behandling med Koselugo ska fortsätta så länge klinisk nytta observeras, eller till progression av PN eller utveckling av oacceptabel toxicitet. Data från patienter äldre än 18 år är begränsade; fortsatt behandling i vuxen ålder ska därför baseras på läkarens bedömning av nyttan och riskerna för den enskilda patienten. Det är dock inte lämpligt att påbörja behandling med Koselugo hos vuxna.

Missad dos

Om en dos av Koselugo missas, ska den endast tas om det är mer än 6 timmar kvar till nästa planerade dos.

Kräkning

Om patienten kräks efter administrering av Koselugo, ska ingen extra dos tas. Patienten ska fortsätta behandlingen med nästa planerade dos.

Dosjustering

Behandlingsuppehåll och/eller dosreduktion eller permanent utsättning av selumetinib kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet (se avsnitt 4.4 och 4.8). Rekommenderade dosreduktioner anges i tabell 2. Det kan krävas att den dagliga dosen delas upp i två administreringar av olika styrkor eller att behandlingen ges som dosering en gång dagligen.

Tabell 2. Rekommenderade dosreduktioner vid biverkningar

Kroppsytta (BSA)	Initial dos ^a Koselugo (mg/två gånger dagligen)	Första dosreduktion (mg/dos)		Andra dosreduktion (mg/dos) ^b	
		Morgon	Kväll	Morgon	Kväll
0,55 – 0,69 m ²	20 mg på morgonen och 10 mg på kvällen	10	10	10 en gång dagligen	
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 Baserat på kroppsytta enligt tabell 1.

^b Sätt ut behandlingen permanent för patienter som inte tolererar Koselugo efter två dosreduktioner.

Dosjusteringar för hantering av biverkningar som associeras med detta läkemedel anges i tabell 3.

Tabell 3. Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar

CTCAE-grad*	Rekommenderad dosjustering
-------------	----------------------------

Grad 1 eller 2 (tolerabla – kan hanteras med understödjande behandling)	Fortsätt behandlingen och följ upp så som kliniskt motiverat
Grad 2 (icke tolerabla – kan inte hanteras med understödjande behandling) eller Grad 3	Gör uppehåll i behandlingen tills biverkningarna avtagit till grad 0 eller 1 och reducera dosen med en dosnivå när behandlingen återupptas (se tabell 2)
Grad 4	Gör uppehåll i behandlingen tills biverkningarna avtagit till grad 0 eller 1 och reducera dosen med en dosnivå när behandlingen återupptas (se tabell 2). Överväg utsättning

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Dosjusteringsråd vid reducerad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF)

Vid fall av asymtomatisk reduktion av LVEF på ≥ 10 procentenheter från baslinjen och under lägsta institutionella normalvärde (Lower Level of Normal, LLN) ska uppehåll i behandling med selumetinib göras tills värdena återgått till de normala. När behandlingen återupptas efter återgång till normala värden, ska dosen av selumetinib reduceras med en dosnivå (se tabell 2).

Hos patienter som utvecklar symtomatisk reduktion av LVEF eller reduktion av LVEF av grad 3 eller grad 4 ska selumetinib sättas ut och patienten omedelbart remitteras till kardiolog (se avsnitt 4.4).

Dosjusteringsråd vid okulära toxiciteter

Uppehåll i behandling med selumetinib ska göras hos patienter som diagnostiseras med näthinneavlossning (RPED) eller central serös retinopati (CSR) med nedsatt synskärpa tills patientens tillstånd återgått till det normala; reducera dosen av selumetinib med en dosnivå när behandlingen återupptas (se tabell 2). Hos patienter som diagnostiserats med RPED eller CSR utan nedsatt synskärpa ska oftalmologisk undersökning utföras var 3:e vecka tills patientens tillstånd återgått till det normala. Hos patienter som diagnostiseras med retinal venocklusion (RVO) ska behandlingen med selumetinib sättas ut permanent (se avsnitt 4.4).

Dosjusteringar vid samtidig administrering med CYP3A4- eller CYP2C19-hämmare

Samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A4- eller CYP2C19-hämmare rekommenderas inte och alternativa substanser ska övervägas. Följande dosreduktion av Koselugo rekommenderas om en stark eller måttlig CYP3A4- eller CYP2C19-hämmare måste administreras samtidigt: Om en patient för närvarande tar 25 mg/m² två gånger dagligen reduceras dosen till 20 mg/m² två gånger dagligen. Om en patient för närvarande tar 20 mg/m² två gånger dagligen reduceras dosen till 15 mg/m² två gånger dagligen (se tabell 4 och avsnitt 4.5).

Tabell 3. Rekommenderad dos för att uppnå dosnivå 20 mg/m² eller 15 mg/m² två gånger dagligen

Kroppsyta	20 mg/m ² två gånger dagligen (mg/dos)		15 mg/m ² två gånger dagligen (mg/dos)	
	Morgon	Kväll	Morgon	Kväll
0,55 – 0,69 m ²	10	10	10 mg en gång dagligen	
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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Baserat på kliniska studier rekommenderas ingen dosjustering för patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion eller för patienter med terminal njursjukdom (ESRD) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på kliniska studier rekommenderas ingen dosjustering för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Startdosen ska reduceras till 20 mg/m² kroppsyta två gånger dagligen för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se tabell 4). Koselugo är kontraindicerat för användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Etnicitet

Ökad systemisk exponering har setts hos vuxna individer av asiatisk härkomst, dock med en betydande överlappning med individer av västerländsk härkomst efter korrigering för kroppsvikt. Ingen särskild justering av startdosen rekommenderas för pediatrika patienter av asiatisk härkomst. Dessa patienter ska dock följas noga avseende biverkningar (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Koselugo hos barn yngre än 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Koselugo är avsett för oral användning. Koselugo ska tas på tom mage, utan intag av mat eller dryck annat än vatten 2 timmar före dosering och 1 timme efter dosering (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Kapslarna ska sväljas hela med vatten. Kapslarna ska inte tuggas, lösas upp eller öppnas, eftersom detta kan försämra frisättningen av läkemedlet och påverka absorptionen av selumetinib.

Koselugo ska inte ges till patienter som inte kan eller vill svälja kapseln hel. Patientens förmåga att svälja en kapsel ska utvärderas innan behandling påbörjas. Standardteknik för att svälja läkemedel förväntas vara tillräcklig för att svälja selumetinib kapslar. Remittering till lämplig hälso- och sjukvårdspersonal såsom tal- och språkterapeut kan övervägas för patienter som har svårigheter att svälja kapseln. På så sätt kan lämpliga metoder skräddarsys efter den enskilda patienten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Reducerad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF)

Asymtomatisk minskning av ejektionsfraktion rapporterades hos 22 % av de pediatrika patienterna i den pivotala kliniska studien. Mediantiden till initial debut av dessa biverkningar var 226 dagar. Ett litet antal allvarliga fall av LVEF-reduktion associerad med selumetinib har rapporterats hos pediatrika patienter som deltog i ett program för utökad tillgång (se avsnitt 4.8).

Pediatrika patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion i anamnesen, eller med LVEF under institutionella LLN vid baslinjen, har inte studerats. LVEF ska utvärderas med ekokardiogram före behandlingsstart för att fastställa utgångsvärden. Innan behandling med selumetinib startas ska patienter ha en ejektionsfraktion över institutionella LLN.

Under behandlingen ska LVEF utvärderas med ungefär 3 månaders intervall eller oftare om kliniskt motiverat. Reduktion av LVEF kan hanteras genom behandlingsuppehåll, dosreduktion eller utsättning av behandling (se avsnitt 4.2).

Okulär toxicitet

Patienter ska uppmanas att rapportera om de upplever nya synstörningar. Biverkningsrapporter om dimsyn har förekommit hos pediatrika patienter som får selumetinib. Enstaka fall av RPED, CSR och RVO har observerats hos vuxna patienter med multipla tumörtyper som får behandling med selumetinib som monoterapi och i kombination med andra anticancerläkemedel samt hos en enskild pediatrik patient med pilocytärt astrocytom på selumetinib som monoterapi (se avsnitt 4.8).

Oftalmologisk undersökning i enlighet med klinisk praxis rekommenderas före behandlingsstart och närhelst en patient rapporterar nya synstörningar. Hos patienter som diagnostiserats med RPED eller CSR utan nedsatt synskärpa ska oftalmologisk undersökning utföras var 3:e vecka tills patientens tillstånd återgått till det normala. Om RPED eller CSR diagnostiseras och synskärpan är påverkad ska uppehåll i behandling med selumetinib göras och dosen reduceras när behandlingen återupptas (se avsnitt 4.2). Om RVO diagnostiseras ska behandling med selumetinib sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Onormala leverfunktionsvärden

Onormala leverfunktionsvärden kan förekomma med selumetinib, särskilt ökning av ASAT och ALAT (se avsnitt 4.8). Leverfunktionsvärden ska kontrolleras innan behandling med selumetinib påbörjas och minst en gång i månaden under de första 6 månaderna av behandlingen, därefter så som kliniskt indicerat. Onormala leverfunktionsvärden ska hanteras med doseringsuppehåll, dosreduktion eller utsättning av behandlingen (se tabell 2 i avsnitt 4.2).

Hud och subkutana sjukdomar

Hudutslag (inklusive makulopapulösa och acneiforma utslag), paronyki och hårförändringar har rapporterats som mycket vanligt förekommande i den pivotala kliniska studien (se avsnitt 4.8). Pustulösa utslag, förändringar i hårfärg och torr hud sågs mer frekvent hos yngre barn (ålder 3-11 år) och acneiforma utslag sågs mer frekvent hos postpubertala ungdomar (ålder 12-16 år).

Tillskott av vitamin E

Patienter ska uppmanas att inte ta något tillskott av vitamin E. Koselugo 10 mg kapslar innehåller 32 mg vitamin E som hjälpämnet D- α -tokoferylpolyetylenglykol 1000 succinat (TPGS). Koselugo 25 mg kapslar innehåller 36 mg vitamin E som TPGS. Höga doser av vitamin E kan öka risken för blödning hos patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia eller trombocytaggregationshämmande läkemedel (t.ex. warfarin eller acetylsalicylsyra). Koagulationsutredning, inklusive INR (International Normalised Ratio) eller protrombintid, ska utföras mer frekvent för att upptäcka när det föreligger behov av dosjustering av antikoagulantia eller av det trombocyttaggregationshämmande läkemedlet (se avsnitt 4.5).

Kvävningsrisk

Selumetinib tillhandahålls i en kapsel som måste sväljas hel. Vissa patienter, särskilt barn < 6 år, kan riskera att kvävas av en kapsel av utvecklingsrelaterade, anatomiska eller psykologiska skäl. Selumetinib ska därför inte administreras till patienter som inte kan eller vill svälja kapseln hel (se avsnitt 4.2).

Fertila kvinnor

Koselugo rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts hos friska vuxna (ålder \geq 18 år).

Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationen av selumetinib

Samtidig administrering av en stark CYP3A4-hämmare (200 mg itrakonazol två gånger dagligen i 4 dagar) ökade C_{max} för selumetinib med 19 % (90 % KI 4, 35) och AUC med 49 % (90 % KI 40, 59) hos vuxna friska individer.

Samtidig administrering av en stark CYP2C19-/måttlig CYP3A4-hämmare (200 mg flukonazol en gång dagligen i 4 dagar) ökade C_{max} för selumetinib med 26 % (90 % KI 10, 43) och AUC med 53 % (90 % KI 44, 63) hos vuxna friska individer.

Samtidig användning av erytromycin (måttlig CYP3A4-hämmare) eller fluoxetin (stark CYP2C19-/CYP2D6-hämmare) förväntas öka AUC för selumetinib med ~30-40 % och C_{max} med ~20 %.

Samtidig administrering av läkemedel som är starka hämmare av CYP3A4 (t.ex. klaritromycin, grapefruktjuice, oral ketokonazol) eller CYP2C19 (t.ex. tiklopidin) bör undvikas. Samtidig administrering av läkemedel som är måttliga hämmare av CYP3A4 (t.ex. erytromycin och flukonazol) och CYP2C19 (t.ex. omeprazol) bör undvikas.

Om samtidig administrering inte kan undvikas ska patienten noga övervakas avseende biverkningar och dosen selumetinib ska reduceras (se avsnitt 4.2 och tabell 4).

Aktiva substanser som kan minska plasmakoncentrationen av selumetinib

Samtidig administrering av en stark CYP3A4-inducerare (600 mg rifampicin dagligen i 8 dagar) minskade C_{max} för selumetinib med -26 % (90 % KI -17, -34) och AUC med -51 % (90 % KI -47,-54).

Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, rifampicin, karbamazepin, johannesört) eller måttliga CYP3A4-inducerare med Koselugo bör undvikas.

Aktiva substanser vars plasmakoncentration kan påverkas av selumetinib

Selumetinib är en hämmare av OAT3 *in vitro*. Potentiell kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av samtidigt administrerade OAT3-substrat (t.ex. metotrexat och furosemid) kan inte uteslutas (se avsnitt 5.2).

TPGS är en P-gp-hämmare *in vitro* och det kan inte uteslutas att TPGS kan orsaka kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner med P-gp-substrat (t.ex. digoxin eller fexofenadin).

Selumetinibs påverkan på exponering för orala preventivmedel har inte utvärderats. Användning av en kompletterande barriärmetod ska därför rekommenderas till kvinnor som använder hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Effekt av magsyrasänkande medel på selumetinib

Selumetinib kapslar uppvisar ingen pH-beroende upplösning. Koselugo kan användas samtidigt med medel som påverkar pH i magen (t.ex. H₂-receptorantagonister och protonpumpshämmare) utan restriktioner, med undantag för omeprazol som är en CYP2C19-hämmare.

Vitamin E

Koselugo kapslar innehåller vitamin E som hjälpämnet TPGS. Patienter ska därför undvika att ta tillskott av vitamin E. Koagulationsutredning ska utföras mer frekvent hos patienter som samtidigt tar antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmande läkemedel (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel hos män och kvinnor

Fertila kvinnor ska uppmanas att undvika att bli gravida under behandling med Koselugo. Ett graviditetstest rekommenderas, innan behandling med Koselugo påbörjas hos fertila kvinnor.

Både manliga (fertila) och kvinnliga (fertila) patienter ska uppmanas att använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 1 vecka efter avslutad behandling med Koselugo. Det kan inte uteslutas att selumetinib kan minska effekten av orala preventivmedel. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska därför rekommenderas att komplettera med en barriärmetod (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga data från användningen av selumetinib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inklusive embryofetal död, strukturella defekter och minskad fostervikt (se avsnitt 5.3). Koselugo rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.4).

Om en kvinnlig patient, eller en kvinnlig partner till en manlig patient som får Koselugo, blir gravid ska de potentiella riskerna för fostret utvärderas.

Amning

Det är inte känt om selumetinib, eller dess metaboliter, utsöndras i bröstmjolk. Selumetinib och dess aktiva metabolit utsöndras i mjölken hos lakterande möss (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas, och amning ska därför avbrytas under behandling med Koselugo.

Fertilitet

Det finns inga data gällande effekten av Koselugo på fertilitet hos människa. Selumetinib hade ingen påverkan på fertiliteten eller parningen hos han- och honmöss. En minskning av embryoöverlevnad observerades dock hos honmöss (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Koselugo kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Fatigue, asteni och synstörningar har rapporterats under behandling med selumetinib och patienter som upplever dessa symtom ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för selumetinib monoterapi hos pediatrika patienter med NF1 som har inoperabel PN har fastställts efter utvärdering av en kombinerad säkerhetspopulation bestående av 74 pediatrika patienter (20-30 mg/m² två gånger dagligen). Denna sammanslagna grupp av pediatrika patienter bestod av 50 patienter i SPRINT fas II stratum 1, behandlade med selumetinib 25 mg/m² två gånger dagligen (det pivotala datasetet) och 24 patienter i SPRINT fas I, behandlade med 20 till 30 mg/m² selumetinib två gånger dagligen (dosbestämningsstudien). Det var inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhetsprofilen mellan SPRINT fas I och SPRINT fas II stratum 1. Denna säkerhetsprofil bekräftades även i sammanslagen säkerhetsdata från 7 AstraZeneca-sponsrade studier på vuxna patienter med multipla tumörtyper (N = 347) vilka fick 75 till 100 mg två gånger dagligen.

I den pediatrika sammanslagna gruppen var medianvärdet för total duration av selumetinibbehandling av pediatrika patienter med NF1 med PN 28 månader (intervall: < 1 till 71 månader), 23 % av

patienterna fick selumetinibbehandling i > 48 månader. Patienter i åldrarna ≥ 2 till 11 år (N = 45) hade en högre incidens av följande biverkningar jämfört med patienter i åldrarna 12 till 18 år (N = 29): hypoalbuminemi, torr hud, pyrexia, förändringar i hårfärg.

I den pediatrika sammanslagna gruppen (N = 74; bestående av 50 patienter från det pivotala SPRINT fas II stratum 1 datasetet och 24 patienter från det stödjande SPRINT fas I datasetet) var de vanligaste biverkningarna, oavsett grad (incidens $\geq 45\%$): kräkningar (82 %), utslag (80 %), förhöjt blodkreatinfosfokinas (76 %), diarré (77 %), illamående (73 %), asteniska tillstånd (59 %), torr hud (58 %), pyrexia (57 %), acneiforma utslag (54 %), hypoalbuminemi (50 %), förhöjt aspartataminotransferas (50 %) och paronyki (45 %). Doseringsuppehåll och dosreduktion på grund av biverkningar rapporterades hos 78 % respektive 32 % av patienterna. De vanligast rapporterade biverkningarna som ledde till dosjustering (doseringsuppehåll eller dosreduktion) av selumetinib var kräkningar (26 %), paronyki (16 %), diarré (15 %) och illamående (11 %). Permanent utsättning på grund av biverkningar rapporterades hos 12 % av patienterna. Följande allvarliga biverkningar rapporterades: diarré (3 %), anemi (3 %), pyrexia (3 %), CPK-ökning i blod (3 %), förhöjt blodkreatinin (1 %).

Tabell över biverkningar

I tabell 5 presenteras de biverkningar som identifierats i den pediatrika populationen med NF1 som har inoperabel PN och hos vuxna patienter (se fotnot till tabell 5). Frekvensen bestäms från den pediatrika sammanslagna gruppen (N = 74); bestående av 50 patienter från det pivotala SPRINT fas II stratum 1 datasetet och 24 patienter från det stödjande SPRINT fas I datasetet. Biverkningarna är listade efter MedDRA organsystemklass. Inom varje organsystem är biverkningarna rangordnade efter frekvens. Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna är definierade enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data), inklusive enstaka rapporter.

Tabell 5. Biverkningar som rapporterats i den pediatrika sammanslagna gruppen (pivotal SPRINT fas II stratum 1 [N = 50] och stödjande SPRINT fas I [N = 24]) och i andra identifierade kliniska studier på vuxna patienter (N = 347)^{††}

MedDRA organsystemklass	MedDRA-term	Samlad frekvens (alla CTCAE-grader) NF1 pediatrik sammanslagen grupp [‡] (N = 74)	Frekvens av CTCAE grad 3 och högre [†] NF1 pediatrik sammanslagen grupp [‡] (N = 74)
Ögon	Dimsyn [^]	Vanliga (9 %)	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné*	Vanliga (5 %)	-
Magtarmkanalen	Kräkningar [^]	Mycket vanliga (82 %)	Vanliga (8 %)
	Diarré [^]	Mycket vanliga (77 %)	Mycket vanliga (15 %)
	Illamående [^]	Mycket vanliga (73 %)	Vanliga (1 %)
	Stomatit [^]	Mycket vanliga (38 %)	Vanliga (1 %)
	Muntorrhet	Vanliga (5 %)	-
Hud och subkutan vävnad	Utslag [^] *	Mycket vanliga (80 %)	Vanliga (5 %)
	Torr hud	Mycket vanliga (58 %)	-
	Acneiforma utslag [^] *	Mycket vanliga (54 %)	Vanliga (3 %)
	Paronyki [^]	Mycket vanliga (45 %)	Vanliga (9 %)
	Hårförändringar [^] *	Mycket vanliga (39 %)	-
Allmänna symtom	Asteniska tillstånd*	Mycket vanliga (59 %)	-
	Pyrexia	Mycket vanliga (57 %)	Vanliga (8 %)

MedDRA organsystemklass	MedDRA-term	Samlad frekvens (alla CTCAE-grader)	Frekvens av CTCAE grad 3 och högre [†]
		NF1 pediatrik sammanslagen grupp [‡] (N = 74)	NF1 pediatrik sammanslagen grupp [‡] (N = 74)
	Perifert ödem*	Mycket vanliga (12 %)	-
	Ansiktsödem*	Vanliga (7 %)	-
Undersökningar	CPK-ökning i blod [^]	Mycket vanliga (76 %)	Vanliga (9 %)
	Hypoalbuminemi	Mycket vanliga (50 %)	-
	Förhöjt ASAT	Mycket vanliga (50 %)	Vanliga (1 %)
	Minskat hemoglobin*	Mycket vanliga (45 %)	Vanliga (3 %)
	Förhöjt ALAT	Mycket vanliga (36 %)	Vanliga (3 %)
	Förhöjt blodkreatinin	Mycket vanliga (28 %)	Vanliga (1 %)
	Minskad ejektionsfraktion [^]	Mycket vanliga (23 %)	Vanliga (1 %)
	Förhöjt blodtryck*	Mycket vanliga (16 %)	-
Ögon	Näthinneavlossning (RPED) / Central serös retinopati (CSR)* ^{††}	Mindre vanliga (0,6 %)	-
	Retinal venocklusion (RVO)* ^{††}	Mindre vanliga (0,3 %)	-

Enligt National Cancer Institute CTCAE version 4.03

CPK = kreatinfosfokinas; ASAT = aspartataminotransferas; ALAT = alaninaminotransferas.

[^] Se Beskrivning av särskilda biverkningar

[†] Alla reaktioner var av CTCAE grad 3, förutom en händelse av CTCAE grad 4 med CPK-ökning i blod och en händelse av CTCAE grad 4 med förhöjt blodkreatinin. Det förekom inga dödsfall.

^{††} Biverkningar identifierade genom erfarenhet från andra kliniska studier på vuxna patienter (N = 347) med multipla tumörtyper som fick behandling med selumetinib (75 mg två gånger dagligen). Dessa biverkningar har inte rapporterats i den pediatrika populationen med NF1 som har inoperabel PN.

[‡] Pediatrik sammanslagen grupp (N = 74) procent avrundat till den närmaste decimalen.

*Biverkningarna baseras på gruppering av enskilda föredragna termer (preferred terms, PT):

Asteniska tillstånd: asteni, fatigue

CSR/RPED: Näthinneavlossning involverande makula, korioretinopati

Dyspné: dyspné vid ansträngning, dyspné, dyspné vid vila

Ansiktsödem: ansiktsödem, periorbitalt ödem

Minskat hemoglobin: anemi, minskat hemoglobin

Hårförändringar: alopeci, förändring i hårfärg

Förhöjt blodtryck: förhöjt blodtryck, hypertoni

Perifert ödem: perifert ödem, ödem

Utslag (acneiform): acneiform dermatit

Utslag: acneiform dermatit, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, erytematösa utslag, makulösa utslag

RVO: retinal vaskulär sjukdom, retinal venocklusion, retinal ventrombos

Beskrivning av särskilda biverkningar

Reducerad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF)

I SPRINT, fas II stratum 1, rapporterades LVEF-reduktion (föredragen term: minskad ejektionsfraktion) hos 11 (22 %) patienter; alla fall var av grad 2, asymtomatiska och ledde inte till doseringsuppehåll, dosreduktion eller utsättning. Av dessa 11 patienter tillfrisknade 6 patienter och för 5 patienter rapporterades inte utfallet. Mediantiden till debut av LVEF-reduktion var 226 dagar (medianduration 78 dagar). Majoriteten av biverkningarna LVEF-reduktion rapporterades som

minskning från baslinjen ($\geq 10\%$ minskning) men bedömdes vara inom normalintervallet. Patienter med LVEF under det institutionella lägsta normalvärdet (LLN) vid baslinjen inkluderades inte i den pivotala studien. Dessutom har 2 allvarliga fall av reduktion av LVEF associerade med selumetinib rapporterats hos pediatrika patienter som deltog i ett program för utökad tillgång. För klinisk hantering av LVEF-reduktion, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Okulär toxicitet

I SPRINT, fas II stratum 1, rapporterades dimsyn av grad 1 och 2 hos 4 (8 %) patienter. Två av patienterna behövde göra ett doseringsuppehåll. Alla biverkningar kunde hanteras utan dosreduktion. För klinisk hantering av nya synstörningar, se avsnitt 4.2 och 4.4.

I en externt sponsrad pediatrik studie rapporterades dessutom en enskild händelse av RPED hos en pediatrik patient som fick selumetinib som monoterapi (25 mg/m² två gånger dagligen) mot pilocytärt astrocytom som involverade synbanan (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Paronyki

I SPRINT, fas II stratum 1, rapporterades paronyki hos 23 (46 %) av patienterna. Mediantiden till debut av paronyki av högsta graden var 306 dagar och mediandurationen av biverkningarna var 96 dagar. Majoriteten av dessa biverkningar var av grad 1 eller 2 och behandlades med understödjande eller symtomatisk behandling och/eller dosjustering. Händelser av grad ≥ 3 inträffade hos tre (6 %) patienter. Sju patienter (3 med biverkningar av högst grad 3 och 4 med biverkningar av högst grad 2) hade ett doseringsuppehåll av selumetinib på grund av biverkningen paronyki. Av dessa hade 3 patienter doseringsuppehåll följt av dosreduktion (2 patienter behövde en andra dosreduktion). Hos en patient (2 %) ledde händelsen till utsättning.

Förhöjt blodkreatinfosfokinas (CPK)

Förhöjt CPK i blodet inträffade hos 76 % av patienterna i SPRINT fas II stratum 1. Mediantiden till debut av högsta graden av CPK var 106 dagar och mediandurationen av biverkningarna var 126 dagar. Majoriteten av dessa biverkningar var av grad 1 eller 2 och återgick utan förändring i selumetinibdos. Biverkningar av grad ≥ 3 inträffade hos tre (6 %) patienter. En biverkning av grad 4 ledde till behandlingsuppehåll följt av dosreduktion.

Gastrointestinala toxiciteter

Kräkningar (41 patienter, 82 %, medianduration 3 dagar), diarré (35 patienter, 70 %, medianduration 5 dagar), illamående (33 patienter, 66 %, medianduration 16 dagar) och stomatit (25 patienter, 50 %, medianduration 12 dagar) var de vanligast rapporterade gastrointestinala reaktionerna i SPRINT fas II stratum 1. Majoriteten av dessa fall var av grad 1 eller 2 och krävde inte något doseringsuppehåll eller dosreduktion.

Rapporterade biverkningar av grad 3 var diarré (8 patienter, 16 %), illamående (1 patient, 2 %) och kräkningar (3 patienter, 6 %). Hos en patient ledde diarré till dosreduktion och därefter utsättning. Ingen dosreduktion eller utsättning krävdes för biverkningarna illamående, kräkningar eller stomatit.

Hudtoxiciteter

Acneiforma utslag observerades hos 25 (50 %) patienter i SPRINT fas II stratum 1 (mediantid till debut var 13 dagar; medianduration för händelser av högsta CTCAE-grad var 60 dagar). Majoriteten av dessa fall var av grad 1 eller 2, observerade hos postpubertala patienter (> 12 år) och krävde inte något doseringsuppehåll eller dosreduktion. Biverkningar av grad 3 rapporterades hos 4 %.

Andra (icke-acneiforma) utslag observerades hos 35 (70 %) patienter i den pivotala studien och var huvudsakligen av grad 1 eller 2.

Hårförändringar

I SPRINT, fas II stratum 1, upplevde 32 % av patienterna hårförändringar (rapporterade som ljusare hår [föredragen term: förändringar i hårfärg] hos 11 patienter (22 %) och hårförtunning [föredragen term: alopeci]) hos 12 patienter (24 %)). Hos 7 patienter (14 %) rapporterades både alopeci och

förändringar i hårfärg under behandlingen. Alla fall var av grad 1 och krävde inte något doseringsuppehåll eller dosreduktion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering. Om överdosering inträffar ska patienten övervakas noga avseende tecken och symtom på biverkningar. Ge understödande vård med lämplig övervakning efter behov. Dialys har ingen effekt vid behandling av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EE04

Verkningsmekanism

Selumetinib är en selektiv hämmare av mitogenaktiverade proteinkinas kinas 1 and 2 (MEK 1/2). Selumetinib blockerar MEK-aktiviteten och signalvägen för RAF-MEK-ERK. Hämning av MEK kan därför blockera proliferation och överlevnad av tumörceller i vilka signalvägen för RAF-MEK-ERK är aktiverad.

Klinisk effekt

Effekten av Koselugo utvärderades i en öppen, enarmad multicenterstudie (SPRINT) fas II stratum 1 med 50 pediatrika patienter med NF1, som hade inoperabel PN som orsakade signifikant morbiditet. Inoperabel PN definierades som PN som inte kunde tas bort fullständigt med kirurgi utan risk för betydande morbiditet på grund av inneslutning av, eller nära anslutning till, vitala strukturer, invasivitet, eller hög genombildning av PN. Patienter exkluderades vid följande okulära toxiciteter: befintlig eller tidigare CSR, befintlig eller tidigare RVO, känt intraokulärt tryck > 21 mmHg (eller högsta normalvärde justerat för ålder) eller okontrollerat glaukom. Patienterna fick 25 mg/m² (kroppsyta) två gånger dagligen i 28 dagar (1 behandlingscykel), enligt ett kontinuerligt behandlingsschema. Behandlingen sattes ut om en patient inte längre erhöll någon klinisk nytta, upplevde oacceptabel toxicitet eller progression av PN, eller om prövaren gjorde denna bedömning.

Det PN som var målet för behandlingen (mål-PN), d.v.s. det PN som orsakade de relevanta kliniska symtomen eller komplikationerna (PN-relaterade morbiditeter), utvärderades avseende responsfrekvens genom användning av centralt läst volumetrisk magnetisk resonanstomografi (MRT) analys enligt "Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis" (REiNS) kriterier. Tumörsvaret utvärderades vid baslinjen samt under behandlingen efter var 4:e cykel under 2 år, sedan efter var 6:e cykel.

Patienterna genomgick volumetriska MRT-utvärderingar och bedömningar av kliniskt utfall av mål-PN, vilket inkluderade funktionell bedömning och utfall rapporterade av patient.

Patienternas medianålder var 10,2 år (intervall: 3,5 till 17,4 år), 60 % var pojkar och 84 % var kaukasiska.

Medianvolym av mål-PN vid baslinjen var 487,5 ml (intervall: 5,6 – 3 820 ml). PN-relaterade morbiditeter som förekom hos ≥ 20 % av patienterna inkluderade deformation, motorisk dysfunktion, smärta, luftvägsdysfunktion, synnedsättning och dysfunktion i urinblåsa/tarm.

Primärt effektmått var objektiv responsfrekvens (Objective Response Rate, ORR), vilket definierades som procent av patienterna med komplett respons (definierat som försvinnande av mål-PN) eller bekräftad partiell respons (definierat som ≥ 20 % minskning av PN-volym, bekräftat vid en uppföljande tumörbedömning inom 3-6 månader), baserat på centraliserad granskning av National Cancer Institute (NCI). Även varaktighet av respons (Duration of Response, DoR) utvärderades.

Effektresultat presenteras i tabell 6.

Tabell 6. Effektresultat från SPRINT fas II stratum 1

Effektparameter	SPRINT (N = 50)
Objektiv responsfrekvens^{a, b}	
Objektiv responsfrekvens, % (95 % KI)	33 (66 %) (51,2 - 78,8)
Komplett respons	0
Bekräftad partiell respons, n (%) ^b	33 (66 %)
Varaktighet av respons	
DoR ≥ 12 månader, n (%)	27 (82 %)

KI - konfidensintervall, DoR – duration of response.

^a Bekräftelse av respons krävdes minst 3 månader efter att kriterier för första partiella respons uppfylldes.

^b Komplett respons: försvinnande av mållesionen; partiell respons: minskning av volym av mål-PN med ≥ 20 % jämfört med baslinjen.

En oberoende centraliserad granskning av tumörrespons enligt REiNS kriterier resulterade i en ORR på 44 % (95 % KI: 30,0, 58,7).

Mediantiden till responsdebut var 7,2 månader (intervall: 3,3 månader till 1,6 år). Mediantiden (min-max) till maximal krympning av PN från baslinjen var 14,6 månader (3,3 månader till 2,7 år). Median DoR från responsdebut nåddes inte; vid tidpunkten för data cut-off var mediantiden för uppföljning 22,1 månader. Mediantiden från behandlingsstart till progression av sjukdomen medan patienten behandlades nåddes inte.

Vid tidpunkten för data cut-off hade 28 (56 %) patienter bekräftad partiell respons, 2 (4 %) hade icke-bekräftad partiell respons, 15 (30 %) hade stabil sjukdom och 3 (6 %) hade progressiv sjukdom.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Koselugo för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för NF1 PN (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) går igenom ny information om detta läkemedel varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vid rekommenderad dos på 25 mg/m² två gånger dagligen till pediatrika patienter (3 till ≤ 18 år) var det geometriska medelvärdet (variationskoefficient [CV%]) av maximal plasmakoncentration (C_{max}) 731 (62 %) ng/ml, och 2 009 (35 %) ng·timme/ml för arean under plasmakoncentrationskurvan (AUC_{0-12}) efter den första dosen. Minimal ackumulering observerad vid steady state var $\sim 1,1$ -faldig vid dosering två gånger dagligen.

Vid en dosnivå på 25 mg/m² till pediatrika patienter hade selumetinib en skenbar oral clearance på 8,8 liter/timme. Genomsnittlig skenbar distributionsvolym vid steady state var 78 liter och genomsnittlig elimineringshalveringstid var $\sim 6,2$ timmar.

Absorption

I friska vuxna studiedeltagare var den genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten av selumetinib 62 %. Selumetinib absorberas snabbt efter oral dosering, vilket resulterar i en maximal plasmakoncentration (T_{max}) vid steady state mellan 1-1,5 timme efter dosering.

Effekt av föda

I separata kliniska studier på vuxna friska individer och på vuxna patienter med avancerade solida maligniteter med en dos på 75 mg, resulterade samtidig administrering av selumetinib med en fettrik måltid i en genomsnittlig minskning av C_{max} på 50 % respektive 62 % jämfört med administrering vid fasta. Genomsnittlig AUC för selumetinib minskade med 16 % respektive 19 % och tiden till maximal plasmakoncentration (T_{max}) fördröjdes med ungefär 1,5 till 3 timmar (se avsnitt 4.2).

I vuxna friska individer med en dos på 50 mg resulterade samtidig administrering av selumetinib med en måltid med låg fetthalt i en 60 % lägre C_{max} jämfört med administrering vid fasta. AUC för selumetinib minskade med 38 % och tiden till maximal koncentration (T_{max}) fördröjdes med ungefär 0,9 timmar (se avsnitt 4.2).

Distribution

Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen vid steady state för selumetinib vid 20 till 30 mg/m² var 78 till 171 liter hos pediatrika patienter, vilket indikerar en måttlig distribution till vävnad.

Plasmaproteinbindning *in vitro* är 98,4 % hos människa. Selumetinib binder i högre utsträckning till serumalbumin (96,1 %) än surt α -1 glykoprotein (< 35 %).

Metabolism

Selumetinib genomgår fas 1 metabola reaktioner *in vitro* inklusive oxidering av sidokedjan, N-demetylering, och förlust av sidokedjan och bildar amid- och sura metaboliter. CYP3A4 är den isoform som huvudsakligen ansvarar för den oxidativa metabolismen av selumetinib. CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 och CYP3A5 är involverade i mindre utsträckning. *In vitro*-studier tyder på att selumetinib även genomgår direkta fas 2 metabola reaktioner och bildar glukuronidkonjugat genom i huvudsak involvering av enzymerna UGT1A1 och UGT1A3. Glukuronidering är en viktig elimineringsväg för selumetinib fas 1 metaboliter och involverar flera isoformer av UGT.

Efter oral dosering av ¹⁴C-selumetinib till manliga friska individer stod oförändrat selumetinib (~40 % av radioaktiviteten) med andra metaboliter inklusive glukuronid av imidazoindazolmetabolit (M2; 22 %), selumetinibglukuronid (M4; 7 %), N-desmetylselumetinib (M8; 3 %), och N-desmetylkarboxylsyra (M11; 4 %) för majoriteten av den cirkulerande radioaktiviteten i human plasma. N-desmetylselumetinib står för mindre än 10 % av selumetinibnivåerna i human plasma men är ungefär 3 till 5 gånger mer potent än moderssubstanten och bidrar till ungefär 21 % till 35 % av den totala farmakologiska aktiviteten.

Interaktioner

Selumetinib är ingen hämmare av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller CYP2E1 *in vitro*. Selumetinib är ingen inducerare av CYP1A2 eller CYP2B6 *in vitro*. Selumetinib är en inducerare av CYP3A4 *in vitro*, detta förväntas dock inte vara kliniskt relevant.

Selumetinib hämmar UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 och UGT1A9 *in vitro*. Dessa effekter förväntas dock inte vara kliniskt relevanta.

Interaktioner med transportproteiner

Baserat på *in vitro*-studier är selumetinib ett substrat för BCRP och P-gp-transportörer, men det är inte troligt att det kommer medföra några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner. *In vitro*-studier tyder på att selumetinib inte hämmar bröstcancerresistent protein (BCRP), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 eller MATE2K vid den rekommenderade pediatrika

dosen. En kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för samtidigt administrerade OAT3-substrat kan inte uteslutas.

Eliminering

Efter en oral enkeldos på 75 mg radiomärkt selumetinib hos friska vuxna individer återfanns 59 % av dosen i faeces (19 % oförändrad) medan 33 % av den administrerade dosen (< 1 % som modersubstans) återfanns i urin under 9 dagars provinsamling.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Exponering för 50 mg oral selumetinib undersöktes i vuxna individer med normal njurfunktion (n = 11) och individer med ESRD (n = 12). ESRD-gruppen uppvisade 16 % och 28 % lägre C_{\max} respektive AUC. Fraktionen av obunden selumetinib var 35 % högre hos ESRD-individerna. Som ett resultat var obunden C_{\max} - och AUC-kvoten 0,97 och 1,13 i ESRD-gruppen när den jämfördes mot gruppen med normal njurfunktion. En liten ökning, ungefär 20 % AUC, av kvoten N-desmetylmetaboliten mot modersubstansen noterades i ESRD-gruppen när den jämfördes mot normalgruppen. Eftersom exponeringen hos ESRD-individer var liknande den hos individer med normal njurfunktion, utfördes inte undersökningar hos personer med lätt, måttlig och kraftigt nedsatt njurfunktion. Nedsatt njurfunktion förväntas inte ha någon betydelsefull påverkan på exponeringen för selumetinib (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Vuxna individer med normal leverfunktion (n = 8) och lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, n = 8) fick en dos på 50 mg selumetinib, individer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B, n = 8) fick en dos på 50 eller 25 mg, och individer med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C, n = 8) fick en dos på 20 mg. För selumetinib var AUC, normaliserat för total dos, och obunden AUC 86 % respektive 69 % hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion jämfört med AUC-värdena för individer med normal leverfunktion. Selumetinibexponering (AUC) var högre hos patienter med måttligt (Child-Pugh B) och kraftigt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion; värdena för total AUC och obunden AUC var 159 % och 141 % (Child-Pugh B) respektive 157 % och 317 % (Child-Pugh C) hos individer med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2). Det fanns en trend för lägre proteinbindning hos individer med kraftigt nedsatt leverfunktion, även om proteinbindningen kvarstod på > 99 % (se avsnitt 4.3).

Etnicitet

Exponering för selumetinib efter en enkeldos ser ut att vara högre hos vuxna friska individer av japansk, icke-japansk asiatisk och indisk härkomst jämfört med vuxna individer av västerländsk härkomst. Det är dock en betydande överlappning efter korrigering för kroppsvikt eller kroppsyta (se avsnitt 4.2).

Vuxna patienter (> 18 års ålder)

De farmakokinetiska parametrarna hos vuxna friska individer och vuxna patienter med avancerade solida maligniteter liknar de för pediatrika patienter (3 till ≤ 18 år) med NF1.

Hos vuxna patienter ökade C_{\max} och AUC proportionellt med dosen i ett dosintervall på 25 mg till 100 mg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gentoxicitet

Selumetinib var positiv i mikronukleus-test på mus via en aneugenisk verkningsmekanism. Den genomsnittliga fria exponeringen (C_{\max}) vid nivån för ingen observerad effekt (no observed effect level, NOEL) var ungefär 27 gånger högre än klinisk fri exponering vid maximal rekommenderad dos för människa (maximum recommended human dose, MRHD) på 25 mg/m².

Karcinogenicitet

Selumetinib var inte karcinogen i råttor eller transgena möss.

Toxicitet vid upprepad dos

I toxicitetsstudier med upprepad dosering på möss, råttor och apor sågs de huvudsakliga effekterna efter exponering för selumetinib i huden, magtarmkanalen och benen. Sårskorpor associerade med mikroskopiska erosioner och ulceration vid fri exponering liknande den kliniska exponeringen (fritt AUC) vid MRHD sågs i råttor. Inflammatoriska och ulcerösa fynd i magtarmkanalen associerade med sekundära förändringar i levern och det lymforetikulära systemet vid fri exponering som var ungefär 28 gånger högre än den kliniska fria exponeringen vid MRHD observerades i möss. Dysplasi av tillväxtplattan (fyseal) sågs hos hanråttor som fått selumetinib vid fri exponering 11 gånger den kliniska fria exponeringen vid MRHD i upp till 3 månader. Gastrointestinala fynd visade tecken på reversibilitet efter en återhämningsperiod. Reversibilitet av hudreaktioner och fyseal dysplasi utvärderades inte. Ökad blodfyllnad i corpus cavernosum i bulbocavernosusmuskeln observerades hos hanmöss i en 26-veckorsstudie vid en dos på 40 mg/kg/dag (28 gånger fritt AUC hos människa vid MRHD). Detta ledde till signifikant obstruktion i urinvägarna samt inflammation och blödning i urinröret vilket orsakade för tidig död hos hanmöss.

Reproduktionstoxicitet

Utvecklings- och reproduktionstoxikologiska studier genomfördes på möss. Fertilitet påverkades inte i hanmöss vid upp till 40 mg/kg/dag (motsvarande 22-faldigt fritt AUC hos människa vid MRHD). Parningsförmåga och fertilitet hos honmöss påverkades inte vid upp till 75 mg/kg/dag, men en reversibel minskning i antalet levande foster observerades vid denna dosnivå; NOAEL (no observed adverse effect level) för effekt på reproduktiv förmåga var 5 mg/kg/dag (ungefär 3,5-faldigt fritt AUC hos människa vid MRHD). En behandlingsrelaterad ökning av incidens av yttre missbildningar (öppet öga, gomspalt) rapporterades, i frånvaro av maternell toxicitet, i embryofetala utvecklingsstudier vid > 5 mg/kg/dag, och i pre- och postnatala utvecklingsstudien vid ≥ 1 mg/kg/dag (motsvarande 0,4-faldigt fritt C_{max} hos människa vid MRHD). Övriga behandlingsrelaterade effekter som observerades i dessa studier, vid en dosnivå som inte innebar maternell toxicitet, var embryodödlighet och minskad fostervikt vid ≥ 25 mg/kg/dag (motsvarande 22-faldigt det obundna AUC hos människa vid MRHD), minskning i postnatal tillväxt hos ungen och vid avvänjning från di nådde färre ungar kriteriet för pupillkonstriktion vid 15 mg/kg/dag (motsvarande 3,6-faldigt fritt C_{max} hos människa vid MRHD). Selumetinib och dess aktiva metabolit utsöndrades i mjölken hos lakterande möss i koncentrationer som ungefär motsvarar de i plasma.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Tokofersolan (Vitamin E polyetylen glykolsuccinat/D- α -tokoferylpolyetylen glykolsuccinat)

Kapselhölje

Koselugo 10 mg hårda kapslar

Hypromellos (E464)

Karragenan (E407)

Kaliumklorid (E508)

Titandioxid (E171)

Karnaubavax (E903)

Koselugo 25 mg hårda kapslar

Hypromellose (E464)

Karragenan (E407)

Kaliumklorid (E508)

Titandioxid (E171)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Gul järnoxid (E172)

Karnaubavax (E903)

Majsstärkelse

Tryckbläck

Koselugo 10 mg hårda kapslar

Shellack (E904)

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol (E1520)

Ammoniumhydroxid (E527)

Koselugo 25 mg hårda kapslar

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Karnaubavax (E903)

Shellack (E904)

Glycerylmonooleat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalburken. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Koselugo 10 mg hårda kapslar

Plastburk av högdensitetspolyeten (HDPE) med vit barnskyddande polypropenförslutning.

Koselugo 25 mg hårda kapslar

Plastburk av högdensitetspolyeten (HDPE) med blå barnskyddande polypropenförslutning.

Varje burk innehåller 60 hårda kapslar och ett torkmedel av kiselgel. Varje kartong innehåller en burk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Patienter ska instrueras att inte ta ut torkmedlet ur burken.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1552/001 10 mg hårda kapslar

EU/1/21/1552/002 25 mg hårda kapslar

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 juni 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<p>För att bekräfta effekt och säkerhet av selumetinib vid behandling av symtomatiska, inoperabla plexiforma neurofibrom (PN) hos pediatrika patienter med neurofibromatos typ 1 (NF1) i åldern 3 år och uppåt ska sökande skicka in resultaten från en längre uppföljning av patienter från studie SPRINT fas II stratum 1 med data cut-off den 31 mars 2021.</p> <p>Den kliniska studierapporten ska skickas in senast:</p>	2022-05-10
<p>För att bekräfta effekt och säkerhet av selumetinib vid behandling av symtomatiska, inoperabla plexiforma neurofibrom (PN) hos pediatrika patienter med neurofibromatos typ 1 (NF1) i åldern 3 år och uppåt, ska sökande skicka in resultat från en längre uppföljning av patienter från studie SPRINT fas I med data cut-off den 27 februari 2021.</p> <p>Den kliniska studierapporten ska skickas in senast:</p>	2022-05-10
<p>Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): för att bekräfta den långsiktiga säkerheten av selumetinib vid behandling av symtomatiska, inoperabla PN hos pediatrika patienter med NF1 i åldern 3 år och uppåt, ska sökande genomföra och skicka in resultaten av en säkerhetsstudie, PASS, på patienter med NF1 som förskrivits minst en dos selumetinib och som är 3 till ≤ 18 år när behandling med selumetinib påbörjas. En i studien utvald grupp (nested cohort) av patienter ≥ 8 år (och innan de uppnått Tannerstadium V [skattning av sexuell mognad]) kommer följas prospektivt.</p> <p>Den kliniska studierapporten ska skickas in senast:</p>	2028-03-31

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Koselugo 10 mg hårda kapslar
selumetinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 10 mg selumetinib (som vätesulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ta inte ut torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalburken. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1552/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

koselugo 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Koselugo 10 mg hårda kapslar
selumetinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 10 mg selumetinib (som vätesulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ta inte ut torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalburken. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1552/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Koselugo 25 mg hårda kapslar
selumetinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 25 mg selumetinib (som vätesulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ta inte ut torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalburken. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1552/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

koselugo 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Koselugo 25 mg hårda kapslar
selumetinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 25 mg selumetinib (som vätesulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ta inte ut torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalburken. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1552/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Koselugo 10 mg hårda kapslar

Koselugo 25 mg hårda kapslar

selumetinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Koselugo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Koselugo
3. Hur du tar Koselugo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Koselugo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Koselugo är och vad det används för

Vad Koselugo är och hur det fungerar

Koselugo innehåller den aktiva substansen selumetinib.

Selumetinib är en typ av läkemedel som kallas MEK-hämmare. Det verkar genom att blockera vissa proteiner som är involverade i tillväxten av tumörceller.

Koselugo förväntas krympa tumörer som växer längs med nerver och kallas plexiforma neurofibrom. Dessa tumörer orsakas av ett ärftligt tillstånd som kallas neurofibromatos typ 1 (NF1).

Vad Koselugo används för

Koselugo används för att behandla barn i åldern 3 år och uppåt som har plexiforma neurofibrom som inte kan tas bort helt med kirurgi.

Tala med läkaren om du har frågor om hur Koselugo fungerar eller varför du har ordinerats detta läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Koselugo

Ta inte Koselugo:

- om du är allergisk mot selumetinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har allvarlig leversjukdom

Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Koselugo.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska före och under din behandling med Koselugo:

- om du har ögonproblem
- om du har hjärtproblem
- om du har leverproblem
- om du tar tillskott som innehåller E-vitamin
- om du inte kan svälja kapseln hel

Om något av ovanstående gäller för dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.

Ögonproblem

Koselugo kan orsaka ögonproblem (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”). **Kontakta omedelbart läkare** om du får dimsyn (ser suddigt) eller någon annan synförändring under behandlingen. Läkaren ska undersöka dina ögon för att se om du får några nya eller förvärrade problem med synen medan du tar detta läkemedel.

Hjärtproblem

Koselugo kan minska mängden blod som ditt hjärta kan pumpa runt (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”). Din läkare kommer att kontrollera hur väl ditt hjärta fungerar före och under behandling med Koselugo.

Leverproblem

Koselugo kan öka mängden av vissa leverenzym i ditt blod (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”). Din läkare kommer att ta blodprover före och under behandling med Koselugo för att kontrollera hur väl din lever fungerar.

Tillskott av E-vitamin

Koselugo kapslar innehåller E-vitamin, vilket kan öka risken för blödning. Det betyder att du behöver tala om för din läkare om du tar andra läkemedel som ökar blödningsrisken, såsom:

- acetylsalicylsyra (mot smärta och inflammation)
- antikoagulantia (blodförtunnande läkemedel) såsom warfarin och andra läkemedel som används för att förebygga blodproppar
- tillskott som kan öka din blödningsrisk, såsom E-vitamin

Svårighet att svälja kapslar

Tala med din läkare om du tror att du kan ha svårt att svälja kapslarna hela (se avsnitt 3 ”Hur du tar Koselugo”).

Problem med hud, naglar och hår

Koselugo kan orsaka hudutslag, nagelinfektion eller hårförtunning eller förändringar i hårfärg (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”). Tala med din läkare om du har besvär av något av dessa symtom under behandlingen.

Barn under 3 år

Ge inte Koselugo till barn under 3 år, eftersom läkemedlet inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Koselugo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta innefattar även (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel, kosttillskott och receptfria läkemedel.

Koselugo kan påverka hur vissa läkemedel fungerar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Koselugo fungerar. Tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel:

- klaritromycin eller erytromycin (används för att behandla bakterieinfektioner)
- karbamazepin eller fenytoin (används för att behandla kramper och epilepsi)

- digoxin (används för att behandla hjärtsvikt)
- fexofenadin (används för att behandla allergiska symtom)
- flukonazol eller itraconazol (används för att behandla svampinfektioner)
- ketokonazol (används för att behandla Cushings syndrom)
- furosemid (används för att behandla vätskeansamling i kroppen genom att öka urinmängden som utsöndras)
- metotrexat (används för att behandla vissa typer av cancer, psoriasis eller reumatoid artrit)
- omeprazol (används för att behandla sura uppstötningar eller magsår)
- rifampicin (används för att behandla tuberkulos (tbc) och vissa andra bakterieinfektioner)
- Johannesört (*Hypericum perforatum*), ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel (används för att behandla lätt nedstämdhet och andra tillstånd)
- tiklopidin (används för att förbygga blodproppar)

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit något av ovanstående eller några andra läkemedel, även sådana som inte förskrivits på recept.

Koselugo med mat och dryck

Drick inte grapefruktjuice när du behandlas med Koselugo, eftersom det kan påverka hur läkemedlet fungerar.

Graviditet – information till kvinnor

Koselugo rekommenderas inte under graviditet. Det kan skada ett ofött barn.

Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Din läkare kan be dig göra ett graviditetstest innan du påbörjar behandlingen.

Du ska inte bli gravid medan du tar detta läkemedel. Om du kan bli gravid måste du använda säkert preventivmedel. Se ”Preventivmedel – information till kvinnor och män” nedan.

Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid under behandlingen.

Graviditet – information till män

Om din partner blir gravid medan du tar detta läkemedel ska du omedelbart tala med din läkare.

Preventivmedel – information till kvinnor och män

Om du är sexuellt aktiv ska du använda säkert preventivmedel medan du tar detta läkemedel och i minst 1 vecka efter att du tagit sista dosen. Det är inte känt om Koselugo kan påverka hur väl hormonella preventivmedel fungerar. Tala om för din läkare om du tar ett hormonellt preventivmedel; din läkare kan komma att rekommendera tillägg av en icke-hormonell preventivmetod.

Amning

Amma inte om du tar Koselugo. Det är inte känt om Koselugo passerar över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Koselugo kan orsaka biverkningar som påverkar din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Kör inte något fordon och använd inte maskiner om du känner dig trött eller om du har synproblem (såsom dimsyn).

3. Hur du tar Koselugo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Din läkare kommer beräkna rätt dos för dig baserat på din längd och vikt. Läkaren kommer berätta hur många Koselugo-kapslar du ska ta.

Din läkare kan förskriva en lägre dos om du har leverproblem (nedsatt leverfunktion).

Din läkare kan sänka din dos, göra uppehåll i behandlingen eller avsluta den helt och hållet om du får vissa biverkningar medan du tar Koselugo (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").

Hur du ska ta

- Ta Koselugo två gånger dagligen med ungefär 12 timmars mellanrum.
- Ta kapslarna på tom mage. Detta innebär att:
 - du måste vänta minst 2 timmar innan du tar Koselugo efter att du har ätit och
 - efter att du har tagit Koselugo måste du vänta i minst 1 timme innan du äter.
- Svälj kapslarna hela med vatten.
- Du får inte tugga, lösa upp eller öppna kapslarna.
- Om du har (eller tror att du kan ha) svårigheter att svälja kapslarna hela, ska du tala med din läkare innan behandlingen påbörjas.

Om du kräks

Om du kräks efter att du tagit Koselugo, oavsett när, ska du inte ta någon extra dos. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

Om du har tagit för stor mängd av Koselugo

Om du har tagit för stor mängd Koselugo ska du genast kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Koselugo

Vad du ska göra om du har glömt att ta en dos Koselugo, beror på hur lång tid det är kvar till nästa dos.

- Om det är mer än 6 timmar kvar till nästa dos: ta den missade dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- Om det är mindre än 6 timmar kvar till nästa dos: hoppa över den missade dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

Ta inte dubbel dos (två doser vid samma tillfälle) för att kompensera för en glömd dos.

Om du slutar att ta Koselugo

Sluta inte ta Koselugo annat än om läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella allvarliga biverkningar

Ögonproblem (problem med synen)

Koselugo kan orsaka ögonproblem. Kontakta omedelbart läkare om du får dimsyn (en vanlig biverkning som kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) eller några andra synförändringar under behandlingen. Din läkare kan be dig att sluta ta detta läkemedel eller skicka dig till en specialist, om du upplever symptom som innefattar:

- dimsyn
- synbortfall
- mörka prickar i synfältet (floaters)

- andra synförändringar (såsom försämrad syn)

Kontakta omedelbart läkare om du upplever någon av de allvarliga biverkningarna ovan.

Andra biverkningar

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du upplever någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- kräkningar, illamående
- diarré
- inflammation i munnen (stomatit)
- hud- och nagelproblem – tecken kan vara torr hud, utslag, rodnad runt fingernaglarna
- hårförtunning (alopeci), förändringar i hårfärg
- trötthet, svaghet eller brist på energi
- feber (pyrexia)
- svullnad av händer eller fötter (perifert ödem)
- en liten minskning av blodvolymen som hjärtat pumpar runt (minskad ejektionsfraktion) – tecken kan innefatta andfåddhet, andnöd eller svullnad av ben, anklar eller fötter
- högt blodtryck (hypertoni)
- minskad halt albumin, ett livsnödvärdigt protein i levern (ses vid blodprov)
- minskad halt hemoglobin, det protein som bär med sig syre i de röda blodkropparna (ses vid blodprov)
- förhöjda enzymer (ses vid blodprov) som tyder på leverpåverkan, njurskada eller nedbrytning av muskler

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- muntorrhet
- svullnad i ansiktet (ansiktsödem)
- andfåddhet eller andnöd (dyspné)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Koselugo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalburken. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

Tillslut burken väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är selumetinib. Varje Koselugo 10 mg hård kapsel innehåller 10 mg selumetinib (som vätesulfat). Varje Koselugo 25 mg hård kapsel innehåller 25 mg selumetinib (som vätesulfat).

Övriga innehållsämnen i Koselugo 10 mg hårda kapslar är:

- kapselinnehåll: tokofersolan (Vitamin E polyetylen glykolsuccinat/D- α -tokoferylpolyetylen glykolsuccinat).
- kapselhölje: hypromellos (E464), karragenan (E407), kaliumklorid (E508), titandioxid (E171), karnaubavax (E903).
- tryckbläck: shellack (E904), svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520), ammoniumhydroxid (E527).

Övriga innehållsämnen i Koselugo 25 mg hårda kapslar är:

- kapselinnehåll: tokofersolan (Vitamin E polyetylen glykolsuccinat/D- α -tokoferylpolyetylen glykolsuccinat).
- kapselhölje: hypromellos (E464), karragenan (E407), kaliumklorid (E508), titandioxid (E171), indigokarmin aluminiumlack (E132), gul järnoxid (E172), karnaubavax (E903), majsstärkelse.
- tryckbläck: röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), indigokarmin aluminiumlack (E132), karnaubavax (E903), shellack (E904), glycerylmonooleat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Koselugo 10 mg hårda kapslar är vita till benvita, ogenomskinliga, hårda kapslar som har ett band på mitten och är märkta med "SEL 10" i svart bläck.

Koselugo 25 mg hårda kapslar är blå, ogenomskinliga, hårda kapslar som har ett band på mitten och är märkta med "SEL 25" i svart bläck.

Koselugo tillhandahålls i vita plastburkar förslutna med vitt (10 mg) eller blått (25 mg) barnskyddande lock. Burken innehåller 60 hårda kapslar och ett torkmedel av kiselgel. Ta inte ut torkmedlet ur burken och svälj det inte.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>