

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Koselugo 10 mg kapsuli ibsin
Koselugo 25 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Koselugo 10 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 10 mg ta' selumetinib (bħala hydrogen sulfate).

Koselugo 25 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 25 mg ta' selumetinib (bħala hydrogen sulfate).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Koselugo 10 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa bajda għal offwajt, opaka, ta' daqs 4 (madwar 14 mm x 5 mm), li għandha faxxa fin-nofs u hija mmarkata b'"SEL 10" b'linka sewda.

Koselugo 25 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa blu, opaka, ta' daqs 4 (madwar 14 mm x 5 mm), li għandha faxxa fin-nofs u hija mmarkata b'"SEL 25" b'linka sewda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Koselugo bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' newrofibromi plexiform (PN) sintomatiċi li ma jistgħux jiġu operati ta' newrofibromatozi tat-tip 1 (NF1) f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 3 snin 'il fuq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Koselugo għandu jinbada minn tabib li jkollu esperjenza fid-dijanjożi u fit-trattament ta' pazjenti b'tumuri relatati ma' NF1.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Koselugo hija ta' 25 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA), li tittiehed mill-halq darbtejn kuljum (madwar kull 12-il siegħa).

Id-dożaġġ huwa individwalizzat abbażi tal-BSA (mg/m²) u mqarreb għall-eqreb doża ta' 5 mg jew 10 mg li tista' tinkiseb (sa doża wahda massima ta' 50 mg). Jistgħu jiġu kkombinati qawwiet differenti tal-kapsuli ta' Koselugo biex tinkiseb id-doża mixtieqa (Tabella 1).

Tabella 1. Doża rakkomandata abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) ^a	Doża rakkomandata
0.55 – 0.69 m ²	20 mg filghodu u 10 mg filghaxija
0.70 – 0.89 m ²	20 mg darbtejn kuljum
0.90 – 1.09 m ²	25 mg darbtejn kuljum
1.10 – 1.29 m ²	30 mg darbtejn kuljum
1.30 – 1.49 m ²	35 mg darbtejn kuljum
1.50 – 1.69 m ²	40 mg darbtejn kuljum
1.70 – 1.89 m ²	45 mg darbtejn kuljum
≥ 1.90 m ²	50 mg darbtejn kuljum

^a Id-doża rakkomandata għal pazjenti b'BSA ta' inqas minn 0.55 m² ma ġiex determinat.

It-trattament b'Koselugo għandu jtkompla sakemm jiġi osservat benefiċċju kliniku, jew sal-progressjoni tal-PN jew l-iżvilupp ta' tossiċità mhux aċċettabbli. Hemm *data* limitata f'pazjenti li għandhom aktar minn 18-il sena, għalhekk it-tkomplija tat-trattament anke meta jsiru adulti għandha tkun ibbażata fuq il-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent individwali kif ivvalutati mit-tabib. Madankollu, il-bidu tat-trattament b'Koselugo fl-adulti mhuwiex xieraq.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' Koselugo, din għandha tittiehed biss jekk ikun fadal aktar minn 6 sigħat għad-doża skedata li jmiss.

Rimettar

Jekk pazjent jirrimetti wara li jingħata Koselugo, m'għandhiex tittiehed doża addizzjonali. Il-pazjent għandu jkompli bid-doża skedata li jmiss.

Aġġustamenti tad-doża

Tista' tkun meħtieġa interruzzjoni u/jew tnaqqis fid-doża jew twaqqif permanenti ta' selumetinib abbażi tas-sigurtà u t-tolerabilità individwali (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). It-tnaqqis fid-doża rakkomandat huwa mogħti fit-Tabella 2 u jista' jeħtieġ li d-doża ta' kuljum tinqasam f'żewġ għotjiet ta' qawwa differenti jew li t-trattament jingħata bħala doża ta' darba kuljum.

Tabella 1. Tnaqqis rakkomandat fid-doża għar-reazzjonijiet avversi

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA)	Doża inizjali ta' Koselugo ^a (mg/darbtejn kuljum)	L-ewwel tnaqqis fid-doża (mg/doża)		It-tieni tnaqqis fid-doża (mg/doża) ^b	
		Filghodu	Filghaxija	Filghodu	Filghaxija
0.55 – 0.69 m ²	20 mg filghodu u 10 mg filghaxija	10	10	10 mg darba kuljum	
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 Abbażi tal-BSA kif muri fit-Tabella 1.

^b Waqqaf it-trattament għalkollox f'pazjenti li ma jistgħux jittolleraw Koselugo wara li d-doża tkun tnaqqset darbtejn.

Modifikazzjonijiet fid-doża għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' dan il-prodott mediċinali huma ppreżentati fit-Tabella 3.

Tabella 3. Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għar-reazzjonijiet avversi

Grad ta' CTCAE*	Modifikazzjoni fid-doża rakkomandata
Grad 1 jew 2 (tollerabbli – tista' tiġi mmaniġġjata bi trattament ta' sostenn)	Kompli t-trattament u mmonitorja kif klinikament indikat
Grad 2 (intollerabbli – ma tistax tiġi mmaniġġjata bi trattament ta' sostenn) jew Grad 3	Interrompi t-trattament sakemm it-tossiċità tiġi għal grad 0 jew 1 u naqqas b'livell tad-doża wieħed meta tkompli t-terapija (ara t-Tabella 2)
Grad 4	Interrompi t-trattament sakemm it-tossiċità tiġi għal grad 0 jew 1, naqqas b'livell wieħed tad-doża meta tkompli t-terapija (ara t-Tabella 2). Ikkunsidra t-twaqqif

* Kriterji tat-Terminologija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE)

Parir dwar modifikazzjoni fid-doża għal tnaqqis fil-frazzjoni ta' ħruġ ventrikolari tax-xellug (LVEF)
F'każijiet ta' tnaqqis asintomatiku tal-LVEF ta' ≥ 10 punti percentwali mil-linja bażi u taħt il-livell aktar baxx tan-normal (LLN) istituzzjonali, it-trattament b'selumetinib għandu jiġi interrott sakemm ikun riżolt. Ladarba jkun hemm riżoluzzjoni, selumetinib għandu jitnaqqas b'livell tad-doża wieħed meta tkompli t-terapija (ara t-Tabella 2).

F'pazjenti li jizviluppaw tnaqqis fl-LVEF sintomatiku jew tnaqqis fl-LVEF ta' grad 3 jew 4, selumetinib għandu jitwaqqaf u għandu jsir riferiment għal kardjologija minnufih (ara sezzjoni 4.4).

Parir dwar modifikazzjoni fid-doża għal tossiċitajiet okulari

It-trattament b'selumetinib għandu jiġi interrott f'pazjenti dijanjostikati b'distakkament epiteljali tal-pigment tar-retina (RPED) jew b'retinopatija seruża ċentrali (CSR) b'akwitezza viżiva mnaqqsa sakemm tkun riżolta; naqqas selumetinib b'livell wieħed tad-doża meta tkompli t-terapija (ara t-Tabella 2). F'pazjenti dijanjostikati b'RPED jew CSR mingħajr akwitezza viżiva mnaqqsa, għandha ssir valutazzjoni oftalmika kull 3 ġimgħat sar-riżoluzzjoni. F'pazjenti li jiġu dijanjostikati b'okkluzjoni tal-vina tar-retina (RVO), it-trattament b'selumetinib għandu jitwaqqaf għal kollox (ara sezzjoni 4.4).

Aggustamenti fid-doża għall-ġħoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4 jew CYP2C19

L-użu konkometanti ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 jew CYP2C19 mhux rakkomandat u għandhom jiġu kkunsidrati aġenti alternattivi. Jekk fl-istess hin għandu jingħata inibitur qawwi jew moderat ta' CYP3A4 jew CYP2C19, it-tnaqqis fid-doża ta' Koselugo rakkomandat huwa kif ġej:

- Jekk pazjent bħalissa qed jieħu 25 mg/m² darbtejn kuljum, naqqas id-doża għal 20 mg/m² darbtejn kuljum.
- Jekk pazjent bħalissa qed jieħu 20 mg/m² darbtejn kuljum, naqqas id-doża għal 15 mg/m² darbtejn kuljum (ara Tabella 4 u sezzjoni 4.5).

Tabella 4. Doża rakkomandata biex jinkiseb livell tad-doża ta' 20 mg/m² jew 15 mg/m² darbtejn kuljum

Erja tas-superfiċje tal-gisem	20 mg/m ² darbtejn kuljum (mg/doża)		15 mg/m ² darbtejn kuljum (mg/doża)	
	Filghodu	Filghaxija	Filghodu	Filghaxija
0.55 – 0.69 m ²	10	10	10 mg darba kuljum	
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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Abbażi tal-provi kliniċi l-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif, moderat, sever jew f'dawk b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Abbażi tal-provi kliniċi, l-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif. Id-doża tal-bidu għandha tiġi mnaqqsqa f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat għal 20 mg/m² BSA, darbtejn kuljum (ara t-Tabella 4). Koselugo huwa kontraindikant biex jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Etniċità

Gie osservat esponiment sistemiku miżjud f'individwi Asjatiċi adulti, għalkemm hemm trikkib konsiderevoli ma' individwi tal-Punent meta ġew ikkoreġuti għall-piż tal-gisem. L-ebda aġġustament speċifiku fid-doża tal-bidu mhu rakkomandat għal pazjenti Asjatiċi pedjatriċi, madankollu dawn il-pazjenti, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal avvenimenti avversi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Koselugo fit-tfal ta' età ta' inqas minn 3 snin ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Koselugo huwa għal użu orali. Jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Il-kapsuli għandhom jinbelghu shaħ mal-ilma. Il-kapsuli m'għandhomx jintmagħdu, jinhallu jew jinfethu, peress li dan jista' jindebolixxi r-rilaxx tal-medicina u jaffettwa l-assorbiment ta' selumetinib.

Koselugo m'għandux jingħata lil pazjenti li ma jistgħux jew ma jridux jibilghu l-kapsula shiħa. Pazjenti għandhom jiġu vvalutati għall-hila tagħhom li jibilghu kapsula qabel jibdew it-trattament. Tekniki standard biex wiehed jibla' l-medicina huma mistennija li jkunu biżżejjed biex jibilghu l-kapsuli ta' selumetinib. Għal pazjenti li għandhom diffikultajiet biex jibilghu l-kapsula, jista' jiġi kkunsidrat riferiment għal professjonista tal-kura tas-saħħa xieraq bħal terapista tad-diskors u tal-lingwa biex jiġu identifikati metodi xierqa li jistgħu jiġu mfassla apposta għall-pazjent partikolari.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tnaqqis fil-frazzjoni ta' ħruġ ventrikolari tax-xellug (LVEF)

Ġie rrapportat tnaqqis asintomatiku fil-frazzjoni ta' ħruġ fi 26 % tal-pazjenti pedjatriċi fil-prova klinika pivotali. Iż-żmien medjan għall-bidu inizjali ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi kien ta' 232 jum. Ġie rrapportat numru żgħir ta' rapporti serji ta' tnaqqis fil-LVEF assoċjat ma' selumetinib f'pazjenti pedjatriċi li pparteċipaw fi programm ta' aċċess estiz (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti pedjatriċi bi storja ta' funzjoni ventrikolari tax-xellug indebolita jew LVEF tal-linja bażi taħt l-LLN istituzzjonali ma għewx studjati. L-LVEF għandha tiġi evalwata permezz ta' ekokardjogramma qabel il-bidu tat-trattament biex jiġu stabbiliti l-valuri tal-linja bażi. Qabel il-bidu tat-trattament b'selumetinib, il-pazjenti għandu jkollhom frazzjoni ta' ħruġ 'il fuq mil-LLN istituzzjonali.

L-LVEF għandha tiġi evalwata f'intervalli ta' madwar 3 xhur, jew aktar ta' spiss kif indikat klinikament, matul it-trattament. It-tnaqqis fl-LVEF jista' jiġi mmaniġġjat permezz ta' interruzzjoni fit-trattament, tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità okulari

Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati biex jirrapportaw kwalunkwe disturb fil-vista ġdid. Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi ta' vista mċajpra f'pazjenti pedjatriċi li rċewew selumetinib. Ġew osservati każijiet iżolati ta' RPED, CSR u RVO f'pazjenti adulti b'bosta tipi ta' tumor, li rċewew trattament b'monoterapija ta' selumetinib u flimkien ma' aġenti oħra kontra l-kanċer, u f'pazjent pedjatriku wieħed b'astrocitoma piloċitika fuq monoterapija ta' selumetinib (ara sezzjoni 4.8).

F'konformità mal-prassi klinika, hija rakkomandata evalwazzjoni oftalmoloġika qabel il-bidu tat-trattament u fi kwalunkwe hin li pazjent jirrapporta disturb fil-vista ġdid. F'pazjenti dijanjostikati b'RPED jew CSR mingħajr akwitezza viżiva mnaqqsa, għandha ssir valutazzjoni oftalmika kull 3 ġimgħat sal-fejqa. Jekk tiġi dijanjostikata RPED jew CSR u l-akwitezza viżiva tiġi affettwata, it-terapija b'selumetinib għandha tiġi interrotta u d-doża għandha tiġi mnaqqsa meta jitkompla t-trattament (ara sezzjoni 4.2). Jekk tiġi dijanjostikata RVO, it-trattament b'selumetinib għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2).

Anormalitajiet tal-laboratorju tal-fwied

Jistgħu jsejtnu anomalitajiet tal-laboratorju tal-fwied, speċifikament żidiet fl-AST u fl-ALT b'selumetinib (ara sezzjoni 4.8). Il-valuri tal-laboratorju tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati qabel il-bidu ta' selumetinib u mill-inqas kull xahar matul l-ewwel 6 xhur tat-trattament, u wara dan kif indikat klinikament. L-anormalitajiet tal-laboratorju tal-fwied għandhom jiġu mmaniġġjati b'interruzzjoni fid-doża, tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-trattament (ara Tabella 2 f'sezzjoni 4.2).

Disturbi tal-ġilda u taħt il-ġilda

Ġew irrappurtati raxx tal-ġilda (inkluż raxx makulopapulari u raxx akneiform), paronikja u tibdil fix-xagħar b'mod komuni hafna fl-istudju kliniku pivotali (ara sezzjoni 4.8). Ġilda xotta, tibdil fil-kulur tax-xagħar, paronikja u raxx makulopapulari dehru b'mod aktar frekwenti fi tfal iżgħar fl-età (età 3-11-il sena) u raxx akneiform deher b'mod aktar frekwenti fi tfal li għaddew mill-pubertà (età 12-16-il sena).

Supplimentazzjoni tal-vitamina E

Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati biex ma jiddux supplimenti tal-vitamina E. Il-kapsuli ta' Koselugo 10 mg fihom 32 mg vitamina E bħala l-eċċipjent, D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS). Il-kapsuli ta' Koselugo 25 mg fihom 36 mg vitamina E bħala TPGS. Doži

għoljin tal-vitamina E jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada f'pazjenti li jiehdu prodotti antikoagulanti jew prodotti mediċinali kontra l-pjastrini (eż. warfarin jew acetylsalicylic acid) konkomitanti. Il-valutazzjonijiet tal-antikoagulanti, inkluż il-proporzjon normalizzat internazzjonali jew il-ħin tal-protrombina, għandhom isiru aktar ta' spiss biex jiġi identifikat meta huma għgustifikati l-aġġustamenti tad-doża tal-prodotti mediċinali antikoagulanti jew kontra l-pjastrini (ara sezzjoni 4.5).

Riskju ta' fgar

Selumetinib jiġi bħala kapsula li għandha tinbela shiħa. Xi pazjenti, b'mod partikolari, tfal ta' età ta' < 6 snin, jistgħu jkun f'riskju li jifgaw fuq formulazzjoni ta' kapsula minħabba raġunijiet tal-iżvilupp, anatomiċi jew psikoloġiċi. Għalhekk, selumetinib ma għandux jingħata lil pazjenti li ma jistgħux jew ma jridux jibilgħu l-kapsula shiħa (ara sezzjoni 4.2).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Koselugo mhux rakkomandat f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi (ara sezzjoni 4.6).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni saru biss f'adulti b'saħħithom (li kellhom ≥ 18 -il sena).

Sustanzi attivi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' selumetinib

L-għoti flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4 (200 mg itraconazole darbtejn kuljum għal 4 ijiem) żied is- C_{max} ta' selumetinib bi 19 % (90 % CI 4, 35) u l-AUC b'49 % (90 % CI 40, 59) f'individwi adulti b'saħħithom.

L-għoti flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP2C19/moderat ta' CYP3A4 (200 mg fluconazole darba kuljum għal 4 ijiem) żied is- C_{max} ta' selumetinib b'26 % (90 % CI 10, 43) u l-AUC bi 53 % (90 % CI 44, 63) f'individwi adulti b'saħħithom, rispettivament.

L-użu konkomitanti ta' erythromycin (inibitur moderat ta' CYP3A4) jew fluoxetine (inibitur qawwi ta' CYP2C19/CYP2D6) huwa mbassar li jżid l-AUC ta' selumetinib bi ~30-40% u s- C_{max} b'~20%.

L-għoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż. clarithromycin, meraq tal-grejpfrut, ketoconazole orali) jew CYP2C19 (eż. ticlopidine) għandu jiġi evitat.

L-għoti flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A4 (eż. erythromycin u fluconazole) u CYP2C19 (eż. omeprazole) għandu jiġi evitat. Jekk l-għoti flimkien ma jistax jiġi evitat, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għall-avvenimenti avversi u d-doża ta' selumetinib għandha titnaqqas (ara sezzjoni 4.2 u Tabella 4).

Sustanzi attivi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' selumetinib

L-għoti flimkien ma' induttur qawwi ta' CYP3A4 (600 mg rifampicin kuljum għal 8 ijiem) naqqas is- C_{max} ta' selumetinib b'-26 % (90 % CI -17, -34) u l-AUC b'-51 % (90 % CI -47, -54).

L-użu konkomitanti ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. phenytoin, rifampicin, carbamazepine, St. John's Wort) jew indutturi moderati ta' CYP3A4 ma' Koselugo għandu jiġi evitat.

Sustanzi attivi li l-konċentrazzjonijiet fil-plażma tagħhom jistgħu jinbidlu minn selumetinib

In vitro, selumetinib huwa inibitur ta' OAT3. Il-potenzjal għal effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' substrati ta' OAT3 mogħtija b'mod konkomitanti (eż. methotrexate u furosemide) ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 5.2).

TPGS huwa inibitur tal-P-gp *in vitro* u ma jistax jiġi eskluż li jista' jikkawża interazzjonijiet mediċinali klinikament rilevanti ma' substrati tal-P-gp (eż., digoxin jew fexofenadine).

L-effett ta' selumetinib fuq l-esponiment ta' kontraċettivi orali ma ġiex evalwat. Għalhekk, l-użu ta' metodu ta' barriera addizzjonali għandu jiġi rakkomandat lil nisa li jużaw kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).

Effett tal-aġenti li jnaqqsu l-aċidu gastriku fuq selumetinib

Il-kapsuli ta' selumetinib ma jurux dissoluzzjoni li tiddependi fuq il-pH. Koselugo jista' jintuża b'mod konkomitanti ma' aġenti li jimmodifikaw il-pH gastriku (jiġifieri, antagonisti tar-riċettur H2 u inibituri tal-pompa tal-proton) mingħajr restrizzjonijiet, ħlief għal omeprazole li huwa inibitur ta' CYP2C19.

Vitamina E

Il-kapsuli ta' Koselugo fihom il-vitamina E bħala l-eċċipjent TPGS. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jevitaw milli jieħdu supplimenti tal-vitamina E u għandhom isiru valutazzjonijiet tal-antikoagulanti aktar ta' spiss f'pazjenti li jieħdu prodotti mediċinali antikoagulanti jew kontra l-pjastrini konkomitanti (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw milli joħorġu tqal waqt li jkun qed jirċievu Koselugo. Huwa rakkomandat li jsir test tat-tqala f'nisa li jistgħu joħorġu tqal qabel il-bidu tat-trattament.

Kemm il-pazjenti rġiel kif ukoll nisa (li jistgħu joħorġu tqal) għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva matul u għal mill-inqas ġimgha wara li jitlesta t-trattament b'Koselugo. Ma jistax jiġi eskluż li selumetinib jista' jnaqqas l-effettività ta' kontraċettivi orali, għalhekk nisa li jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jiġu rakkomandati biex iżidu metodu ta' barriera (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx data dwar l-użu ta' selumetinib f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva inkluż mewt tal-embrijun u tal-fetu, difetti strutturali u piż imnaqqas tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' Koselugo mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumx jużaw kontraċettivi (ara sezzjoni 4.4).

Jekk pazjenta mara jew sieħba ta' pazjent raġel li tkun qed tirċievi Koselugo toħroġ tqila, hija għandha tiġi infurmata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk selumetinib, jew il-metaboliti tiegħu, jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Selumetinib u l-metabolit attiv tiegħu jiġu eliminati fil-ħalib ta' ġrieden li jreddgħu (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-tarbija li titreddgħa mhux eskluż, għalhekk it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Koselugo.

Fertilità

M'hemmx l-ebda data dwar l-effett ta' Koselugo fuq il-fertilità tal-bniedem. Selumetinib ma kellu l-ebda impatt fuq il-fertilità u l-prestazzjoni tat-tgħammir fil-ġrieden irġiel u nisa, għalkemm ġie osservat tnaqqis fis-sopravivenza tal-embrijuni fil-ġrieden nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Koselugo jista' jkollu effett zġħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġew irrappurtati għeja, astenija u disturbi fil-vista waqt it-trattament b'selumetinib u l-pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi għandhom josservaw il-kawtela meta jsuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' monoterapija ta' selumetinib f'pazjenti pedjatriki b'NF1 li għandhom PN li ma jistgħux jiġu operati ġie ddeterminat wara evalwazzjoni tal-popolazzjoni tas-sigurtà kombinata ta' 74 pazjent pedjatriku (20-30 mg/m² darbtejn kuljum). Dan il-“grupp” ta' pazjenti pedjatriki kien jikkonsisti minn 50 pazjent fi SPRINT Fażi II Stratum 1, ittrattati b'selumetinib 25 mg/m² darbtejn kuljum (is-sett tad-*data* pivotali) u 24 pazjent fi SPRINT Fażi I ttrattati b'20 sa 30 mg/m² selumetinib darbtejn kuljum (l-istudju tal-individwazzjoni tad-doża). Ma kien hemm l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-profil tas-sigurtà bejn SPRINT Fażi I u SPRINT Fażi II Stratum 1. Dan il-profil tas-sigurtà kien ukoll issostanzjat minn gabra ta' *data* tas-sigurtà minn 7 studji sponsorjati minn AstraZeneca f'pazjenti adulti b'hafna tipi ta' tumuri (N = 347) li rċewew 75 sa 100 mg darbtejn kuljum).

Fil-grupp pedjatriku, id-durata totali medjana ta' trattament b'selumetinib f'pazjenti pedjatriki b'NF1 li għandhom PN kienet ta' 55 xahar (medda: < 1 sa 97 xahar), 61 % tal-pazjenti ġew esposti għal trattament b'selumetinib għal > 48 xahar u 16 % għal >72 xahar. Pazjenti li kellhom ≥ 2 sa 11-il sena (N = 45) kellhom inċidenza oghla tar-reazzjonijiet avversi għal mediċina (ADRs) li ġejjin meta mqabbel ma' pazjenti li kellhom 12 sa 18-il sena (N = 29): ipoalbuminemia, ġilda xotta, deni, tibdil fil-kulur tax-xagħar, raxx makulopapulari u paronikja.

Fil-grupp pedjatriku (N=74; li jikkonsisti minn 50 pazjent mis-sett tad-*data* pivotali SPRINT ta' Fażi II Stratum 1 u 24 pazjent mis-sett tad-*data* SPRINT ta' Fażi I ta' appoġġ ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ta' kwalunkwe grad (inċidenza ≥ 45 %) kienu rimettar (86 %), dijarea (81 %), žieda fil-fosfokinaži tal-kreatina fid-demm (77 %), nawsjia (77 %), ġilda xotta (65 %) deni (61 %), dermatite akneiform (61 %), avvenimenti asteniċi (59 %), paronikja (57 %), stomatite (55 %), emoglobina mnaqqsa (54 %), raxxijiet mhux akneiform (53 %), ipoalbuminemia (51 %), u žieda fl-aspartat amminotransferazi (51 %). Interruzzjonijiet fid-doża u tnaqqis fid-doża minhabba avvenimenti avversi ġew irrappurtati fi 82 % u 39 % tal-pazjenti, rispettivament. L-ADRs l-aktar komuni rrappurtati li wasslu għal modifikazzjoni fid-doża (doża interrotta jew doża mnaqqsa) ta' selumetinib kienu rimettar (32 %), paronikja (23 %), nawsjia (19 %), dijarea (15 %) u deni (11 %). Twaqqif permanenti minhabba avvenimenti avversi ġie rrappurtat fi 12 % tal-pazjenti. Ġew irrappurtati r-reazzjonijiet avversi serji li ġejjin: dijarea (43 %), anemija (43%), deni (3 %), žieda fis-CK fid-demm (3 %), žieda fil-kreatinina tad-demm (1 %), edema periferali (1 %) u rimettar (1 %).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 5 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi identifikati fil-popolazzjoni pedjatrika b'NF1 li għandhom PN li ma jistgħux jiġu operati u f'pazjenti adulti (ara n-nota f'qiegħ il-paġna għal tabella 5). Il-frekwenza tiġi ddeterminata mill-grupp pedjatriku (N=74); li jikkonsisti minn 50 pazjent mis-sett tad-*data* pivotali SPRINT ta' Fażi II Stratum 1 u 24 pazjent mis-sett tad-*data* SPRINT ta' Fażi I ta' appoġġ. Ir-reazzjonijiet avversi għal mediċina (ADRs) huma organizzati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) tal-MedDRA. F'kull SOC, it-termini ppreferuti huma rrangati skont il-frekwenza li tonqos imbagħad skont il-gravità li tonqos. Il-frekwenzi tal-okkorrenza tar-reazzjonijiet avversi huma definiti bħala: komuni hafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); rari hafna (< 1/10,000) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli), inkluż rapporti iżolati.

Tabella 5. Reazzjonijiet avversi ghal medicina rrappurtati fil-grupp pedjatriku (Stratum ta' Fazi II Pivotali SPRINT 1 [N = 50] u SPRINT Fazi I ta' appoġġ [N = 24]) u fi provi kliniċi identifikati ohrajn f'pazjenti adulti (N = 347)^{††}

SOC tal-MedDRA	Terminu tal-MedDRA	Frekwenza Globali (Il-grad kollha ta' CTCAE) Grupp pedjatriku [‡] NF1 (N=74)	Frekwenza ta' CTCAE grad 3 u Aktar [†] Grupp pedjatriku [‡] NF1 (N=74)
Disturbi fl-għajnejn	Vista mċajpra [^]	Komuni ħafna (15 %)	-
	Distakkament epiteljali tal-pigment tar-retina (RPED)/ Retinopatija seruża ċentrali (CSR)* ††	Mhux komuni (0.6%)	-
	Okklużjoni tal-vini retinali (RVO)* ††	Mhux komuni (0.3%)	-
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Dispnea*	Komuni (8 %)	-
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar [^]	Komuni ħafna (86 %)	Komuni (9 %)
	Dijarea [^]	Komuni ħafna (81 %)	Komuni ħafna (15 %)
	Nawsja [^]	Komuni ħafna (77 %)	Komuni (3 %)
	Stomatite [^]	Komuni ħafna (55 %)	Komuni (1 %)
	Ħalq xott	Komuni (5 %)	-
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ġilda xotta	Komuni ħafna (65 %)	Komuni (1 %)
	Dermatite akneiform	Komuni ħafna (61 %)	Komuni (4 %)
	Paronikja [^]	Komuni ħafna (57 %)	Komuni ħafna (14 %)
	Raxxijiet (mhux acneiform) [^] *	Komuni ħafna (53%)	Komuni (3%)
	Tibdil fix-xagħar [^] *	Komuni ħafna (39 %)	-
Disturbi ġenerali	Deni	Komuni ħafna (61 %)	Komuni (8 %)
	Avvenimenti asteniċi*	Komuni ħafna (59 %)	-
	Edema periferali*	Komuni ħafna (31 %)	-
	Edema tal-wiċċ*	Komuni (8 %)	-
Investigazzjonijiet	Żieda fis-CPK tad-demm [^]	Komuni ħafna (77 %)	Komuni (9 %)
	Tnaqqis fl-emoglobina*	Komuni ħafna (54 %)	Komuni (3 %)
	Ipoalbuminemia	Komuni ħafna (51 %)	-
	Żieda fl-AST	Komuni ħafna (51 %)	Komuni (1 %)
	Żieda fl-ALT	Komuni ħafna (39 %)	Komuni (3 %)
	Żieda fil-kreatinina fid-demm	Komuni ħafna (32 %)	Komuni (1 %)
	Tnaqqis fil-frazzjoni ta' ħruġ [^]	Komuni ħafna (28 %)	Komuni (1 %)
	Żieda fil-pressjoni tad-demm*	Komuni ħafna (18 %)	-

Skont is-CTCAE tal-Istitut tal-Kanċer Nazżjonali verżjoni 4.03

CPK = fosfokinażi kreatina; AST = aspartatamminotransferażi; ALT = alanina amminotransferażi

[^] Ara Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

[†] Ir-reazzjonijiet kollha kienu ta' CTCAE grad 3, hlief avveniment wiehed ta' CTCAE grad 4 ta' zieda fis-CPK fid-demmm u avveniment wiehed ta' CTCAE grad 4 ta' zieda fil-kreatinina fid-demmm. Ma kien hemm l-ebda mewt.

^{††} ADRs identifikati minn esperjenza fi provi klinici ohrajn f'pazjenti adulti (N = 347), b'tipi multipli ta' tumuri, li kienu qed jirċievu trattament b'selumetinib (75 mg darbtejn kuljum). Dawn l-ADR ma għewx irrappurtati fil-popolazzjoni pedjatrika b'NF1 li għandhom PN inoperabbli.

[‡] Persentaġġ tal-grupp pedjatriku (N = 74) imqarreb għall-eqreb deċimali.

*L-ADR huma bbażati fuq raggruppament ta' termini ppreferuti (PT) individwali:

Avvenimenti asteniċi: astenija, gheja

CSR/RPED: Distakkament ta' makulari epitelju tal-pigment tar-retina, korjoretinopatija

Dispnea: dispnea eżerzjonali, dispnea, dispnea waqt serħan

Edema tal-wiċċ: edema tal-wiċċ, edema periorbitali

Tnaqqis fl-emoglobina: anemija, tnaqqis fl-emoglobina

Tibdil fix-xagħar: alopeċja, tibdil fil-kulur tax-xagħar

Żieda fil-pessjoni tad-demmm: żieda fil-pessjoni tad-demmm, ipertensjoni

Edema periferali: edema periferali, edema, edema lokalizzata, nefħa periferali

Raxxijiet (mhux akneiform): raxx pruritu, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx, raxx eritematuż, raxx makulari

RVO: Disturb vaskulari fir-retina, okklużjoni tal-vina tar-retina, trombożi tal-vina tar-retina

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Tnaqqis fil-frazzjoni ta' hrug ventrikolari tax-xellug (LVEF)

Fi SPRINT, Fażi II Stratum 1, għe rrapportat tnaqqis fl-LVEF (PT: tnaqqis fil-frazzjoni ta' hrug) fi 13-il pazjent (26 %); il-każijiet kollha kienu ta' grad 2, asintomatiċi u ma wasslux għal twaqqif; każ wiehed (2 %) wassal għal interruzzjoni tad-doża u imbagħad tnaqqis. Mit-13-il pazjent, 11-il pazjent rkupraw u għal 2 pazjenti ma giex irrappurtat l-eżitu. Iż-żmien medjan għall-ewwel okkorrenza ta' tnaqqis fl-LVEF kien ta' 232 jum (durata medjana ta' 252 jum). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi ta' tnaqqis fl-LVEF għew irrappurtati bħala tnaqqis mil-linja bażi (tnaqqis ta' $\geq 10\%$) iżda għew meqjusa li baqgħu fil-medda normali. Il-pazjenti b'LVEF aktar baxx mil-LLN istituzzjonali fil-linja bażi ma għewx inkluzi fl-istudju pivotali. Barra minn hekk, għew irrappurtati numru żgħir ta' każijiet serji ta' tnaqqis asintomatiku fil-LVEF assoċjat ma' selumetinib f'pazjenti pedjatriki li pparteċipaw fi programm ta' aċċess estiż. Għall-immaniġġjar kliniku għat-tnaqqis fl-LVEF (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Tossiċità okulari

Fi SPRINT, Fażi II Stratum 1, għew irrappurtati reazzjonijiet avversi ta' grad 1 u 2 ta' vista mċajpra f'7 pazjenti (14 %). Żewġ pazjenti kienu jehtiegu interruzzjoni fid-doża. Ir-reazzjonijiet avversi kollha għew immaniġġjati mingħajr tnaqqis fid-doża. Għall-immaniġġjar kliniku ta' disturbi godda tal-vista (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Barra minn hekk, għe rrapportat avveniment wiehed ta' RPED f'pazjent pedjatriku li kien qed jirċievi monoterapija ta' selumetinib (25 mg/m² darbtejn kuljum) għal pilocytic astrocytoma li tinvolvi l-passaġġ ottiku fi studju pedjatriku sponsorjat esternament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Paronikja

Fi SPRINT, Fażi II Stratum 1, paronikja għet irrappurtata fi 28 pazjent (56 %), iż-żmien medjan għall-ewwel bidu ta' reazzjoni avversa ta' paronikja ta' grad massimu kien ta' 423 jum u d-durata medjana tar-reazzjonijiet avversi kienet ta' 51 jum. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 1 jew 2 u għew ittrattati b'terapija ta' sostenn jew sintomatika u/jew modifikazzjoni fid-doża. Avvenimenti ta' grad ≥ 3 sehhew f'4 pazjenti (8 %). Għaxar pazjenti (3 b'reazzjoni avversa ta' grad 3 massima u 7 b'reazzjoni avversa bi grad 2 bħala massimu) kellhom interruzzjoni fid-doża ta' selumetinib għal reazzjonijiet avversi ta' paronikja, li minnhom 5 kellhom interruzzjoni fid-doża segwita minn tnaqqis fid-doża (2 pazjenti kienu jehtiegu t-tieni tnaqqis fid-doża). F'pazjent wiehed (2 %) l-avveniment wassal għat-twaqqif.

Żieda fil-fosfokinazi kreatina (CPK) fid-dem

Ir-reazzjonijiet avversi ta' żieda fis-CPK fid-dem sehhew f'39 (78 %) tal-pazjenti fi SPRINT Fażi II Stratum 1. Iż-żmien medjan għall-ewwel bidu ta' żieda fis-CPK ta' grad massimu kien ta' 112-il jum u d-durata medjana tar-reazzjonijiet avversi kienet ta' 153 jum. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 1 jew 2 u fiequ bl-ebda bidla fid-doża ta' selumetinib. Reazzjonijiet avversi ta' grad ≥ 3 sehhew fi 3 (6 %) pazjenti. Reazzjoni avversa ta' grad 4 wasslet għal interruzzjoni fit-trattament segwita minn tnaqqis fid-doża.

Tossiċitajiet gastrointestinali

Fi SPRINT, Fażi II Stratum 1, rimettar (43 pazjent, 86 %, durata medjana ta' 3 ijiem), dijarea (37 pazjent, 74 %, durata medjana ta' 6 ijiem), nawsja (36 pazjent, 72 %, durata medjana ta' 15-il jum), u stomatite (26 pazjent, 52 %, durata medjana ta' 27 jum) kienu r-reazzjonijiet gastrointestinali (GI) li ġew irrappurtati bl-aktar mod komuni. Il-maġġoranza ta' dawn il-każijiet kienu ta' grad 1 jew 2 u ma kinux jehtiegu interruzzjonijiet fid-doża jew tnaqqis fid-doża.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi ta' grad 3 għal dijarea (8 pazjenti, 16 %), nawsja (2 pazjenti, 4 %), u rimettar (4 pazjenti, 8 %). Għal pazjent wiehed, id-dijarea wasslet għal tnaqqis fid-doża u twaqqif sussegwenti. Ma kien mehtieg l-ebda tnaqqis jew twaqqif tad-doża għar-reazzjonijiet avversi ta' nawsja, rimettar jew stomatite.

Tossiċitajiet tal-ġilda

Fi SPRINT, Fażi II Stratum 1, dermatite akneiform ġiet osservata fi 28 pazjent (56 %) (żmien medjan għall-bidu ta' 43 jum; durata medjana ta' 202 ijiem għall-avveniment ta' CTCAE grad massimu). Il-maġġoranza ta' dawn il-każijiet kienu ta' grad 1 jew 2, ġew osservati f'pazjenti li kienu għaddew mill-pubertà (> 12-il sena) u ma kinux jehtiegu interruzzjonijiet jew tnaqqis fid-doża. Reazzjonijiet avversi ta' grad 3 ġew irrappurtati fi 3 (6 %) pazjenti.

Raxx ieħor (mhux akneiform) ġie osservat f'27 pazjent (54 %) fl-istudju pivotali u kien l-aktar ta' grad 1 jew 2.

Tibdil fix-xagħar

Fi SPRINT, Fażi II Stratum 1, 16 (32 %) mill-pazjenti esperjenzaw tibdil fix-xagħar (irrappurtat bħala kulur tax-xagħar li jiċċara [PT: tibdil fil-kulur tax-xagħar] fi 12-il pazjent (24 %) u xagħar li jirraq [PT: alopeċja] fi 12-il pazjent (24 %)); fi 8 pazjenti (16 %) kemm l-alopeċja kif ukoll tibdil fil-kulur tax-xagħar ġie rrapportat waqt it-trattament. Il-każijiet kollha kienu ta' grad 1 u ma kinux jehtiegu interruzzjoni fid-doża jew tnaqqis fid-doża.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva. Jekk issehh doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandhom jirċievu trattament ta' sostenn b'monitoraġġ xieraq kif mehtieg. Id-dijalisi hija ineffettiva fit-trattament ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibitur tal-kinazi tal-proteina, Kodiċi ATC: L01EE04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Selumetinib huwa inibitur selettiv ta' kinażi tal-proteina attivata tal-mitogenu kinażijiet 1 u 2 (MEK 1/2). Selumetinib jimblokka l-attività tal-MEK u l-passaġġ RAF-MEK-ERK. Għalhekk, l-inibizzjoni tal-MEK tista' timblokka l-proliferazzjoni u s-sopravivenza ta' ċelluli tat-tumur li fihom jiġi attivat il-passaġġ RAF-MEK-ERK.

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' Koselugo ġiet evalwata fi studju open-label, multicentriku, ta' fergħa waħda (SPRINT) Fażi II Stratum 1 ta' 50 pazjent pedjatriku b'NFI PN li ma jistgħux jiġu operati li kkawżaw morbidità sinifikanti. PN li ma jistgħux jiġu operati ġiet iddefinita bħala PN li ma tistax titneħħa kompletament bil-kirurgija mingħajr r-riskju ta' morbidità sostanzjali minhabba l-gheluq ta', jew prossimità viċina ta' strutturi essenzjali, invażività jew vaskularità għolja tal-PN. Il-pazjenti kienu esklużi għat-tossicitajiet okulari li ġejjin: kwalunkwe storja kurrenti jew li għaddiet ta' CSR, storja attwali jew li għaddiet ta' RVO, pressjoni fl-ghajn magħrufa ta' > 21 mmHg (jew il-limitu massimu tan-normal agġustat skont l-età) jew glawkoma mhux ikkontrollata. Il-pazjenti rċevew 25 mg/m² (BSA) darbtejn kuljum, għal 28 jum (ċiklu ta' trattament wieħed), fuq skeda ta' dożaġġ kontinwu. It-trattament ġie mwaaqqaf jekk pazjent ma kienx għadu jikseb benefiċċju kliniku, esperjenza tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-PN, jew skont id-diskrezzjoni tal-investigatur.

Il-PN fil-mira, il-PN li kkawżat sintomi kliniċi rilevanti jew kumplikazzjonijiet (morbidity relatati mal-PN), ġiet evalwata għar-rata tar-rispons permezz ta' analiżi ta' immaġni ta' reżonanza manjetika (MRI) volumetrika moqrija b'mod ċentrali skont il-kriterji tal-Evalwazzjoni tar-Rispons f'Newrofibromatożi u Schwannomatożi (REINS). Ir-rispons tat-tumur ġie evalwat fil-linja bażi u waqt li ngħata t-trattament wara kull 4 ċikli għal sentejn, imbagħad kull 6 ċikli.

Il-pazjenti sarulhom evalwazzjonijiet volumetriċi tal-MRI tal-PN fil-mira u valutazzjonijiet tal-eżitu kliniku, li inkludew valutazzjonijiet funzjonali u eżiti rappurtati mill-pazjent.

Mar-reġistrazzjoni, l-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 10.2 snin (medda: 3.5 sa 17.4 snin), 60 % kienu riġel u 84 % kienu Kawkasi.

Il-volum tal-PN fil-mira medjan fil-linja bażi kien 487.5 mL (medda: 5.6 - 3820 mL). Il-morbidity relatati mal-PN li kienu preżenti f'≥ 20 % tal-pazjenti kienu jinkludu sfigurament, disfunzjoni motorika, uġiġh, disfunzjoni tal-passaġġ tan-nifs, indeboliment tal-vista, u disfunzjoni tal-bużżieqa tal-awrina/imsaren.

Il-punt ta' tmiem tal-effikaċja primarja kien ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR), definit bħala l-perċentwal ta' pazjenti b'rispons shiħ (definit bħala l-ghajbien tal-PN fil-mira) jew rispons parzjali kkonfermat (definit bħala tnaqqis ta' ≥ 20 % fil-volum tal-PN, ikkonfermat f'valutazzjoni tat-tumur sussegwenti fi żmien 3-6 xhur), abbażi ta' rieżami ċentralizzati tal-Istitut tal-Kanċer Nazzjonali (NCI). Ġiet evalwata wkoll id-durata tar-rispons (DoR).

Ir-riżultati tal-effikaċja huma pprovduti abbażi tal-cut-off tad-data ta' Marzu 2021, hlief fejn hemm miktub mod iehor.

Tabella 6. Riżultati tal-effikaċja minn SPRINT Fażi II Stratum 1

Parametru tal-effikaċja	SPRINT (N = 50)
Rata ta' rispons oġġettiv^{a, b}	
Rata ta' rispons oġġettiv, % (95 % CI)	34 (68 %) (53.3 – 80.5)
Rispons shiħ	0
Rispons parzjali kkonfermat, n (%) ^b	34 (68 %)
Durata tar-rispons	
DoR ≥ 12-il xahar, n (%)	31 (91.2 %)
DoR ≥ 24 xahar, n (%)	26 (76.5%)

Tabella 6. Riżultati tal-effikaċja minn SPRINT Fażi II Stratum 1

Parametru tal-effikaċja	SPRINT (N = 50)
DoR $\geq$ 36 xahar, n (%)	21 (61.8%)

CI - intervall ta' kunfidenza, DoR – durata tar-rispons.

^a Ir-risponsi kienu jeħtieġu konferma ta' mill-inqas 3 xhur wara li ġew issodisfati l-kriterji għall-ewwel rispons parzjali.

^b Rispons sħiħ: l-għajbien tal-leżjoni fil-mira: tnaqqis fil-volum tal-PN fil-mira b' $\geq$ 20 % meta mqabbel mal-linja bażi.

Rieżami ċentralizzat indipendenti tar-rispons tat-tumur għal kull kriterju ta' REiNS (cut-off tad-*data* Ġunju 2018) irriżulta f'ORR ta' 44 % (95% CI: 30.0, 58.7).

Iż-żmien medjan għall-bidu tar-rispons kien ta' 7.2 xhur (medda: 3.3 xhur sa 3.2 snin). Iż-żmien medjan (min-mass) biex tiċkien l-aktar il-PN mil-linja bażi huwa ta' 15.1 xhur (medda: 3.3 xhur sa 5.2 snin).

Id-DoR medjana mill-bidu tar-rispons ma ntlahqitx; meta sar il-cut-off tad-*data*, iż-żmien medjan ta' segwitu kien ta' 41.3 xhur. Iż-żmien medjan mill-bidu tat-trattament sal-progressjoni tal-marda waqt li l-pazjent kien qed jingħata t-trattament ma ntlahaqx.

Meta sar il-cut-off tad-*data* jew l-aħħar scan fuq trattament għal pazjenti li kienu waqqfu t-trattament, 25 pazjent (50 %) baqa' jkollhom rispons parzjali kkonfermat, 1 (2 %) kellu rispons parzjali mhux ikkonfermat, 12 (24 %) kellhom marda stabbli u 10 (20 %) kellhom marda progressiva.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Koselugo f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fl-NF1 PN (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali tal-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Bid-doża rakkomandata ta' 25 mg/m² darbtejn kuljum f'pazjenti pedjatriċi (3 sa $\leq$ 18-il sena), il-koncentrazzjoni fil-plażma massima (C_{max}) ġeometrika medja (koeffiċjent ta' varjazzjoni [CV %]) kienet ta' 731 (62 %) ng/mL u dik tal-erja taħt il-kurva ta' konċentrazzjoni ta' mediċina fil-plażma (AUC₀₋₁₂) wara l-ewwel doża kienet ta' 2009 (35 %) ng·h/mL. L-akkumulazzjoni minima ta' ~1.1 darbiet ġiet osservata fi stat fiss ma' dożaġġ ta' darbtejn kuljum.

F'pazjenti pedjatriċi, f'livell tad-doża ta' 25 mg/m², selumetinib kellu tneħħija orali apparenti ta' 8.8 L/h, volum ta' distribuzzjoni medju apparenti fi stat fiss ta' 78 L u nofs ħajja ta' eliminazzjoni medja ta' ~6.2 sigħat.

Assorbiment

F'individwi adulti b'saħħithom, il-bijodisponibbiltà orali assoluta medja ta' selumetinib kienet ta' 62 %.

Wara dożaġġ orali, selumetinib jiġi assorbit malajr, u jipproduċi konċentrazzjonijiet fil-plażma massimi fi stat fiss (t_{max}) bejn 1-1.5 sigħat wara d-doża.

Effett tal-ikel

Fi studji kliniċi separati, f'individwi adulti b'saħħithom u f'pazjenti adulti b'tumuri malinni solidi avvanzati b'doża ta' 75 mg, l-għoti flimkien ta' selumetinib ma' ikla b'ħafna xaham irriżulta fi tnaqqis medju fis-C_{max} ta' 50 % u 62 %, rispettivament, meta mqabbel mal-għoti fi stat sajjem. L-AUC medja ta' selumetinib ġiet imnaqqsa b'16 % u 19 %, rispettivament, u iż-żmien biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima (t_{max}) ġie mdewwem b'madwar 1.5 sa 3 sigħat (ara sezzjoni 4.2).

F'individwi adulti b'saħħithom b'doża ta' 50 mg, l-ghoti flimkien ta' selumetinib ma' ikla bi ffit xaham jirriżulta f' C_{max} 60 % aktar baxxa meta mqabbel ma' għoti waqt stat sajjem. L-AUC ta' selumetinib giet imnaqqsa bi 38 %, u t_{max} biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima (t_{max}) gie mdewwem b'madwar 0.9 sigħat (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti adolexxenti b'NF1 u b'PN inoperabbli ttrattati b'doži multipli ta' 25 mg/m² bid, l-ghoti flimkien ta' selumetinib ma' ikla b'livell baxx ta' xaham irriżulta f' C_{max} li hija 24 % aktar baxxa meta mqabbla ma' għoti waqt sawm. L-AUC ta' selumetinib tnaqqset bi 8 %, u t_{max} ittardjat b'madwar 0.57 siegħa (ara sezzjoni 4.2).

Analizi PK tal-popolazzjoni li inkludiet pazjenti tfal u adolexxenti b'NF1 u b'PN inoperabbli, pazjenti adulti b'tumuri malinni solidi avvanzati u individwi adulti b'saħħithom meħuda minn 15-il studju wriet li l-ghoti fl-istess hin ta' ikla b'ammont baxx jew għoli ta' xaham irriżultat fi tnaqqis medju fl-espożizzjoni (AUC) ta' selumetinib meta mqabbel ma' għoti waqt sawm (23.1 % u 20.7 %, rispettivament) u dan ma kienx ikkunsidrat bħala klinikament rilevanti.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni apparenti medju fi stat fiss ta' selumetinib b'20 sa 30 mg/m² varja minn 78 sa 171 L f'pazjenti pedjatriċi, li jindika distribuzzjoni moderata fit-tessut.

It-twaħħil tal-proteini fil-plażma *in vitro* huwa ta' 98.4 % fil-bnedmin. Selumetinib jeħel aktar mal-albumina tas-seru (96.1 %) milli mal-glikoproteina α -1 acid (< 35 %).

Bijotrasformazzjoni

In vitro, selumetinib jgħaddi minn reazzjonijiet metabolici tal-faži 1 inkluż ossidazzjoni tal-katina tal-ġenb, N-demetilazzjoni u telf tal-katina tal-ġenb biex jiffurma amide u metaboliti tal-aċidu. CYP3A4 huwa l-iżoforma predominanti responsabbli għall-metaboliżmu ossidattiv ta' selumetinib b'CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 u CYP3A5 li huma involuti sa ċertu punt inqas. Studji *in vitro* jindikaw li selumetinib jgħaddi wkoll minn reazzjonijiet metabolici tal-faži 2 diretti biex jiffurmaw konjugati tal-glukuronid li prinċipalment jinvolve l-enzimi UGT1A1 u UGT1A3. Il-glukuronidazzjoni hija rotta sinifikanti ta' eliminazzjoni għal metaboliti tal-faži 1 ta' selumetinib li jinvolve diversi iżoformi ta' UGT.

Wara dożaġġ orali ta' ¹⁴C-selumetinib lil individwi rġiel b'saħħithom, selumetinib mhux mibdul (~40 % tar-radjuattività) ma' metaboliti oħra inkluż glukuronid ta' metabolit ta' imidazoindazole (M2; 22 %), glukuronid ta' selumetinib (M4; 7 %), N-desmethyl selumetinib (M8; 3 %), u N-desmethyl carboxylic acid (M11; 4 %) ammontaw għall-maġġoranza tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma tal-bniedem. N-desmethyl selumetinib jirrappreżenta inqas minn 10 % tal-livelli ta' selumetinib fil-plażma tal-bniedem iżda huwa madwar 3 sa 5 darbiet aktar qawwi mill-kompost ġenitur, li jikkontribwixxi għal madwar 21 % sa 35 % tal-attività farmakoloġika globali.

Interazzjonijiet

In vitro, selumetinib mhuwiex inibitur ta' CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 u CYP2E1. *In vitro*, selumetinib mhuwiex induttur ta' CYP1A2 u CYP2B6. Selumetinib huwa induttur ta' CYP3A4 *in vitro*, madankollu dan mhuwiex mistenni li jkun klinikament rilevanti.

In vitro, selumetinib jinibixxi UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 u UGT1A9, madankollu, dawn l-effetti mhuwiex mistennija li jkunu klinikament rilevanti.

Interazzjonijiet ma' proteini tat-trasport

Abbażi ta' studji *in vitro*, selumetinib huwa substrat għat-trasportaturi ta' BCRP u P-gp iżda mhuwiex probabbli li jkun soġġett għal interazzjonijiet mediċinali klinikament rilevanti. Studji *in vitro* jissuġġerixxu li selumetinib ma jinibixxi il-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP), il-glikoproteina P (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 u MATE2K bid-doża

pedjatrika rakkomandata. Ma jistax jiġi eskluż effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' substrati ta' OAT3 mogħtija b'mod konkomitanti.

Eliminazzjoni

F'individwi adulti b'saħħithom, wara doża orali waħda ta' 75 mg ta' selumetinib radjutikkettat, 59 % tad-doża ġiet irkuprata fl-ippurġar (19 % mhux mibdul) waqt li 33 % tad-doża mogħtija (< 1 % bħala ġenitur) instabet fl-awrina sa 9 ijiem mill-ġbir tal-kampjun.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

L-esponiment ta' 50 mg selumetinib orali ġie investigat f'individwi adulti b'funzjoni tal-kliwi normali (n = 11) u f'individwi b'ESRD (n = 12). Il-grupp tal-ESRD wera C_{max} u AUC 16 % u 28 % aktar baxxi, rispettivament, bil-frazzjoni ta' selumetinib mhux marbut li kienet 35 % oghla fl-individwi b'ESRD. Bħala riżultat, il-proporzjonijiet ta' C_{max} u AUC kienu 0.97 u 1.13 fil-grupp b'ESRD meta mqabbel mal-grupp b'funzjoni tal-kliwi normali. Ġiet identifikata żieda żgħira, madwar 20 % tal-AUC, fil-proporzjon ta' metabolit ta' N-desmethyl għall-ġenitur fil-grupp b'ESRD meta mqabbel mal-grupp normali. Peress li l-esponiment f'individwi b'ESRD kien simili għal dawk b'funzjoni tal-kliwi normali, ma sarux investigazzjonijiet f'individwi b'indeboliment tal-kliwi ħafif, moderat u sever. L-indeboliment tal-kliwi huwa mistenni li ma jkollu l-ebda influwenza sinifikanti fuq l-esponiment ta' selumetinib (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Individwi adulti b'funzjoni tal-fwied normali (n = 8) u b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh A, n = 8) ingħataw doża ta' 50 mg selumetinib, individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B, n = 8) ingħataw doża ta' 50 jew 25 mg, u individwi b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh C, n = 8) ingħataw doża ta' 20 mg. L-AUC normalizzata u l-AUC mhux marbuta tad-doża totali ta' selumetinib kienu ta' 86 % u 69 % rispettivament, f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, meta mqabbel mal-valuri tal-AUC għal individwi b'funzjoni tal-fwied normali. L-esponiment (AUC) ta' selumetinib kien oghla f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) u sever (Child-Pugh C), il-valuri ta' AUC totali u AUC mhux marbuta kienu ta' 159 % u 141 % (Child-Pugh B) u 157 % u 317 % (Child-Pugh C), rispettivament, ta' individwi b'funzjoni tal-kliwi normali (ara sezzjoni 4.2). Kien hemm xejra ta' twaħħil tal-proteini aktar baxx f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever għalhekk it-twaħħil tal-proteini baqa' > 99% (ara sezzjoni 4.3).

Etniċità

Wara doża waħda, l-esponiment ta' selumetinib jidher li huwa oghla f'individwi adulti Ġappuniżi, Asjatiċi mhux Ġappuniżi u Indjani meta mqabbel ma' individwi adulti tal-Punent, madankollu, hemm trikkib konsiderevoli mal-individwi tal-Punent meta dawn ġew ikkoreġuti għall-piż tal-ġisem jew il-BSA (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti adulti (> 18-il sena)

Il-parametri tal-PK f'individwi adulti b'saħħithom u pazjenti adulti b'tumuri malinni solidi avvanzati, huma simili għal dawk f'pazjenti pedjatriċi (3 sa ≤18-il sena) b'NF1.

F'pazjaenti adulti, is- C_{max} u l-AUC żiedu d-doża b'mod proporzjonali għal medda tad-doża ta' 25 mg sa 100 mg.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Effett tossiku fuq il-ġeni

Selumetinib kien pożittiv fl-istudju tal-mikronuklei tal-ġrieden permezz ta' mod ta' azzjoni aneugenetiku. L-esponiment medju liberu (C_{max}) fil-livell mingħajr effetti osservabbli (NOEL) kien madwar 27 darba akbar mill-esponiment liberu kliniku bid-doża tal-bniedem massima rakkomandata (MRHD) ta' 25 mg/m².

Karċinogeniċità

Selumetinib ma kienx karċinogeniku fil-firien jew fil-ġurdien transġeniku.

Effett tossiku minn doġi ripetuti

Fi studji ta' effett tossiku minn doġi ripetuti fil-ġrieden, firien u xadini, l-effetti ewlenin li dehru wara esponiment ta' selumetinib kienu fil-ġilda, fl-apparat GI u fl-ġhadam. Deher tqaxxir assoċjat ma' erożjonijiet mikroskopiċi u ulċerazzjoni b'esoniment liberu simili għall-esponiment kliniku (AUC liberu) bl-MRHD fil-firien. Ġew osservati sejbiet infjammatorji u ulċerattivi fl-apparat GI b'bidliet sekondarji fil-fwied u fis-sistema limforetikulari b'esonimenti liberi ta' madwar 28 darba l-esponiment liberu kliniku bl-MRHD fil-ġrieden. Ġiet osservata displasja tal-plate tal-iżvilupp (fiżeali) f'firien irġiel sa 3 xhur b'selumetinib f'esoniment liberu 1 l-il darba l-esponiment liberu kliniku bl-MRHD. Is-sejbiet tal-GI wrew evidenza ta' reversibbiltà wara perjodu ta' rkupru. Ir-reversibbiltà għal tossiċitajiet tal-ġilda u għad-displasja fiżeali ma gietx evalwata. Ġiet osservata nefha vaskulari tal-corpus cavernosum tal-muskolu bulbocavernosus fil-ġrieden maskili fi studju ta' 26 ġimgħa f'doġa ta' 40 mg/kg/gurnata (28 darba l-AUC libera fil-bniedem bl-MRHD) li twassal għal ostruzzjoni tan-naħa t'isfel tal-apparat tal-awrina fl-irġiel, kif ukoll għal infjammazzjoni u emorragija luminali tal-uretra li twassal għal mewta bikrija fil-ġrieden irġiel.

Tossikoloġija riproduttiva

Saru studji dwar l-iżvilupp u t-tossiċità għar-riproduzzjoni fil-ġrieden. Il-fertilità ma gietx affettwata fi ġrieden irġiel sa 40 mg/kg/jum (li tikkorrispondi għal 22 darba l-AUC liberu fil-bniedem bl-MRHD). Fin-nisa, il-prestazzjoni tat-tghammir u l-fertilità ma ġewx affettwati sa 75 mg/kg/jum, iżda ġie osservat tnaqqis reversibbli fin-numru ta' feti ħajjin b'dan il-livell tad-doġa; in-NOAEL għal effetti fuq il-prestazzjoni riproduttiva kien ta' 5 mg/kg/jum (madwar 3.5 darbiet l-AUC liberu fil-bniedem bl-MRHD). Ġiet irrappurtata żieda relatata mat-trattament fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet esterni (għajn miftuħa, cleft palate) fin-nuqqas ta' tossiċità għall-omm fi studji dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu b' > 5 mg/kg/jum, u fl-istudju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid b' ≥ 1 mg/kg/jum (li tikkorrispondi għal 0.4 darbiet is- C_{max} libera fil-bniedem bl-MRHD). L-effetti l-oħrajn relatati mat-trattament osservati f'livelli tad-doġa mhux tossiċi għall-omm f'dawn l-istudji kienu jikkonsistu f'letalità għall-embrijun u tnaqqis fil-piż tal-fetu b' ≥ 25 mg/kg/jum (li tikkorrispondi għal 22 darba l-AUC liberu fil-bniedem bl-MRHD), tnaqqis fit-tkabbir tal-frieħ wara t-twelid u fil-ftim, numru aktar baxx ta' frieħ li ssodisfaw il-kriterju tal-kostrizzjoni tal-ħabba b'15 mg/kg/jum (li tikkorrispondi għal 3.6 darbiet is- C_{max} libera fil-bniedem bl-MRHD). Selumetinib u l-metabolit attiv tiegħu ġew eliminati fil-ħalib tal-ġrieden li kienu qed iredgħu f'konċentrazzjonijiet bejn wieħed u iehor l-istess bħal daww fil-plażma.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Tocofersolan (Vitamina E polyethylene glycol succinate /D α -tocopheryl polyethylene glycol succinate).

Qoxra tal-kapsula

Koselugo 10 mg kapsuli ibsin

Hypromellose (E464)

Carrageenan (E407)

Potassium chloride (E508)

Titanium dioxide (E171)

Xama' tal-karnawba (E903)

Koselugo 25 mg kapsuli ibsin

Hypromellose (E464)

Carrageenan (E407)

Potassium chloride (E508)

Titanium dioxide (E171)
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Iron oxide isfar (E172)
Xama' tal-karnawba (E903)
Lamtu tal-qamħirrun

Linka tal-istampar

Koselugo 10 mg kapsuli ibsin
Shellac glaze, standard (E904)
Iron oxide iswed (E172)
Propylene glycol (E1520)
Ammonium hydroxide (E527)

Koselugo 25 mg kapsuli ibsin

Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide isfar (E172)
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Xama' tal-karnawba (E903)
Shellac, standard (E904)
Glyceryl mono-oleate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Aħżen fil-flixxun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.
Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Koselugo 10 mg kapsuli ibsin

Flixxun tal-plastik ta' polietilen ta' densità għolja (HDPE) b'tapp tal-polypropylene abjad reżistenti għat-tfal.

Koselugo 25 mg kapsuli ibsin

Flixxun tal-plastik ta' polietilen ta' densità għolja (HDPE) b'tapp tal-polypropylene abjad reżistenti għat-tfal.

Kull flixxun fih 60 kapsula iebsa u dessikant ta' ġell tas-silica. Kull kartuna fiha flixxun wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ma jneħħux id-dessikant mill-flixxun.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1552/001 10 mg kapsuli ibsin
EU/1/21/1552/002 25 mg kapsuli ibsin

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Ġunju 2021
Data tal-aħħar tiġdid: 31 ta' Mejju 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA
U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén Astraallén
SE-152 57, Södertälje
L-Iżvezja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jissottometti l-PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar is-sigurta wara l-awtorizzazzjoni (PASS) mingħajr intervent: sabiex tiġi kkonfermata s-sigurtà fit-tul ta' selumetinib fit-trattament ta' PN sintomatika, inoperabbli f'pazjenti pedjatriċi b'NF1 li għandhom 3 snin u aktar, l-applikant se jwettaq u se jissottometti r-riżultati ta' PASS mingħajr intervent f'pazjenti b'NF1 li ġew preskritti mill-inqas doża waħda ta' selumetinib u li għandhom minn 3 snin sa ≤ 18 -il sena fil-bidu tat-trattament b'selumetinib. Koorti nested ta' pazjenti ta' ≥ 8 sena (u qabel il-kisba ta' Tanner Stage V [klassifikazzjoni ta' maturità sesswali]) se jiġi segwit prospettivament. Ir-rapport tal-istudju kliniku se jiġi sottomess sa:	31/03/2028

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Koselugo 10 mg kapsuli ibsin
selumetinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 10 mg ta' selumetinib (bhala hydrogen sulfate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tneħħix id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1552/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

koselugo 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Koselugo 10 mg kapsuli ibsin
selumetinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 10 mg ta' selumetinib (bhala hydrogen sulfate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tneħħix id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1552/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Koselugo 25 mg kapsuli ibsin
selumetinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 25 mg ta' selumetinib (bhala hydrogen sulfate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tneħħix id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1552/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

koselugo 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Koselugo 25 mg kapsuli ibsin
selumetinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 25 mg ta' selumetinib (bhala hydrogen sulfate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tneħħix id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1552/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Koselugo 10 mg kapsuli ibsin

Koselugo 25 mg kapsuli ibsin
selumetinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Koselugo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Koselugo
3. Kif għandek tiehu Koselugo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Koselugo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Koselugo u għalxiex jintuża

X'inhu Koselugo u kif jaħdem

Koselugo fih is-sustanza attiva selumetinib.

Selumetinib huwa tip ta' mediċina msejha inibitur ta' "MEK". Dan jaħdem billi jimblokka ċerti proteini li huma involuti fit-tkabbir taċ-ċelluli tat-tumur.

Koselugo huwa mistenni li jċekken it-tumuri li jikbru man-nervituri, imsejha newrofibromi plexiform. Dawn it-tumuri jiġu kkawżati minn kundizzjoni ġenetika msejha newrofibromatożi tat-tip 1 (NF1).

Għalxiex jintuża Koselugo

Koselugo jintuża biex jittratta tfal li għandhom 3 snin u aktar b'newrofibromi plexiform li ma jistgħux jitnehhew kompletament bil-kirurgija.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Koselugo jew għaliex din il-mediċina għet preskritta għalik, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Koselugo

Tihux Koselugo:

- jekk inti allergiku għal selumetinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk għandek marda severa tal-fwied

Jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Koselugo.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel u waqt it-trattament tiegħek b'Koselugo:

- jekk għandek problemi fl-għajnejn
- jekk għandek problemi tal-qalb
- jekk għandek problemi tal-fwied
- jekk tiehu supplimenti li fihom il-vitamina E
- jekk ma tistax tibra' l-kapsula shiha

Jekk xi waħda minn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew jekk ikollok xi dubju) kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Problemi fl-għajnejn

Koselugo jista' jikkawża problemi fl-għajnejn (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli"). **Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok vista m'ajpra jew xi tibdil iehor fil-vista tiegħek matul it-trattament. It-tabib tiegħek għandu jeżaminalek għajnejk jekk ikollok xi problema ġdida jew li qed tiggrava bil-vista tiegħek waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.

Problemi tal-qalb

Koselugo jista' jbxaxxi l-ammont ta' demm ippompjat mill-qalb tiegħek (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli"). It-tabib tiegħek se jiċċekkja kemm qalbek taħdem tajjeb qabel u waqt it-trattament tiegħek b'Koselugo.

Problemi tal-fwied

Koselugo jista' jżid l-ammont ta' xi enzimi tal-fwied fid-demm tiegħek (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli"). It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demm qabel u waqt it-trattament biex jiċċekkja kemm il-fwied tiegħek qed jaħdem tajjeb.

Supplimenti tal-vitamina E

Il-kapsuli ta' Koselugo fihom il-vitamina E li tista' żżid ir-riskju tiegħek ta' fsada. Dan ifisser li għandek tghid lit-tabib tiegħek jekk tiehu medicini ohra li jzidu r-riskju tiegħek ta' fsada bhal:

- acetylsalicylic acid (maghruf ukoll bhala aspirina) għall-uġigh u l-infjammazzjoni
- medicini antikoagulanti (sustanzi li jraqu d-demm) bhal warfarin jew medicini ohra użati għall-evitar ta' emboli tad-demm
- supplimenti li jistgħu jzidu r-riskju tiegħek ta' fsada, bhall-vitamina E

Diffikultà biex tibra' l-kapsuli

Kellem lit-tabib tiegħek jekk taħseb li jista' jkollok diffikultajiet biex tibra' l-kapsuli shaħ (ara sezzjoni 3 "Kif għandek tiehu Koselugo").

Problemi tal-ġilda, tad-dwiefer u tax-xagħar

Koselugo jista' jikkawża raxx tal-ġilda, infezzjoni fid-dwiefer jew iraqqaq ix-xagħar jew bidliet fil-kulur tax-xagħar (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli"). Għid lit-tabib tiegħek jekk jinkwetak xi wiehed minn dawn is-sintomi waqt it-trattament.

Tfal taħt it-3 snin

Taghtix Koselugo lil tfal taħt l-età ta' 3 snin. Dan minhabba li ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Medicini ohra u Koselugo

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra. Dan jinkludi medicini erbali, supplimenti u medicini miksubin mingħajr riċetta.

Koselugo jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi medicini ohra. Barra minn hekk, xi medicini ohra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Koselugo. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-medicini li ġejjin:

- clarithromycin jew erythromycin (jintużaw biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi)
- carbamazepine jew phenytoin (jintużaw biex jittrattaw aċċessjonijiet u epilessija)
- digoxin (jintuża għal insuffiċjenza tal-qalb)
- fexofenadine (jintuża biex jittratta sintomi ta' allergija)
- fluconazole jew itraconazole (jintużaw biex jittrattaw infezzjonijiet fungali)
- ketoconazole (jintuża biex jittratta s-sindrome ta' Cushing)
- furosemide (jintuża biex jittratta ż-żamma tal-fluwidi billi żżid l-ammont ta' awrina li tgħaddi)
- methotrexate (jintuża biex jittratta xi tipi ta' kancer, psorjażi jew artrite rewmatika)
- omeprazole (jintuża biex jittratta rifluss gastriku jew ulċera fl-istonku)
- rifampicin (jintuża biex jittratta t-tuberkulozi (TB) u infezzjonijiet batteriċi oħra)
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), mediċina erbali (jintuża biex jittratta dipressjoni ħafifa u kundizzjonijiet oħra)
- ticlopidine (jintuża biex jipprevjeni l-emboli tad-demem)

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi waħda minn ta' hawn fuq jew xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Koselugo ma' ikel u xorb

Tixrobx meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tiehu Koselugo għax, dan jista' jaffettwa l-mod kif taħdem il-mediċina.

Tqala – informazzjoni għan-nisa

Koselugo mhux rakkomandat waqt it-tqala. Dan jista' jikkawża ħsara lit-tarbija fil-guf.

Jekk taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek tagħmel test tat-tqala qabel tibda t-trattament.

Ma għandekx toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina. Jekk inti tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva. Ara “Kontraċezzjoni - informazzjoni għan-nisa u għall-irġiel” hawn taħt.

Jekk toħroġ tqila waqt it-trattament, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Tqala – informazzjoni għall-irġiel

Jekk is-sieħba tiegħek toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Kontraċezzjoni – informazzjoni għan-nisa u għall-irġiel

Jekk inti attiv/a sesswalment għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża. Mhuwiex magħruf jekk Koselugo jistax jinterferixxi ma' kemm jaħdmu tajjeb il-kontraċettivi ormonali. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu kontraċettivi ormonali, minħabba li t-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda ż-żieda ta' metodu mhux ormonali ta' kontroll tat-twelid.

Treddigh

Treddax waqt li tkun qed tiehu Koselugo. Mhux magħruf jekk Koselugo jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Koselugo jista' jikkawża effetti sekondarji li jaffettwaw il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Issuqx jew thaddimx magni jekk thossok għajjen jew jekk ikollok problemi bil-vista tiegħek (bħal vista mċajpra).

3. Kif għandek tiehu Koselugo

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

It-tabib tiegħek se jaħdem id-doża korretta għalik abbażi tat-tul u tal-piż tiegħek. It-tabib se jgħidlek kemm għandek tiehu kapsuli ta' Koselugo.

It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża aktar baxxa jekk inti għandek problemi bil-fwied tiegħek (indeboliment tal-fwied).

It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek jekk inti jkollok ċerti effetti sekondarji waqt li tkun qed tiehu Koselugo (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli') jew it-tabib jista' jinterrompi t-trattament, jew iwaqqfu għalkollox.

Kif għandek tiehu

- Hu Koselugo darbtejn kuljum, b'madwar 12-il siegħa bejn iż-żewġ dożi, flimkien mal-ikel jew mingħajr ikel.
- Ibla' l-kapsuli sħaħ mal-ilma.
- Tomghodx, thollx jew tiftaħ il-kapsuli.
- Jekk għandek, jew taħseb li għandek diffikultà biex tibla' l-kapsuli sħaħ, kellek lit-tabib tiegħek qabel tibda t-trattament.

Jekk tkun ma tiflaħx

Jekk tkun ma tiflaħx (tirremetti) fi kwalunkwe hin wara li tiehu Koselugo, tihux doża żejda. Hu d-doża li jmiss fil-hin normali.

Jekk tiehu Koselugo aktar milli suppost

Jekk haadt Koselugo aktar milli suppost, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjament.

Jekk tinsa tiehu Koselugo

X'għandek tagħmel jekk tinsa tiehu doża ta' Koselugo jiddependi fuq kemm fadal hin għad-doża li jmiss tiegħek.

- Jekk fadal aktar minn 6 sigħat għad-doża li jmiss tiegħek, hu d-doża maqbuża malli tiftakar. Imbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin normali.
- Jekk fadal inqas minn 6 sigħat għad-doża li jmiss tiegħek, aqbez id-doża maqbuża. Imbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin normali.

M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ dożi fl-istess hin) biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Koselugo

Tiqafx tiehu Koselugo sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji possibbli

Problemi fl-għajnejn (fil-vista)

Koselugo jista' jikkawża problemi fl-għajnejn. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok vista mċajpra (effett sekondarju komuni ħafna li jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10) jew xi tibdil iehor fil-vista tiegħek matul it-trattament. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu din il-medicina jew jibgħatek għand speċjalista, jekk tiżviluppa sintomi li jinkludu:

- vista mċajpra

- telf tal-vista
- tikek skuri fil-vista tiegħek (tikek li qishom jibqgħu fil-wiċċ)
- tibdil ieħor fil-vista tiegħek (bħal vista mnaqqsa)

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji ta' hawn fuq.

Effetti sekondarji ohra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- tkun ma tiflaħx (tirremetti), thossok ma tiflaħx (dardir)
- dijarea
- infjammazzjoni tal-ħalq (stomatite)
- problemi fil-ġilda u fid-dwiefer - is-sinjali jistgħu jinkludu ġilda xotta, raxx, ħmura madwar id-dwiefer tas-swaba' ta' idejk
- xagħar li jirraq (alopecja), tibdil fil-kulur tax-xagħar
- thossok għajjen, mingħajr saħħa jew ma għandekx enerġija
- deni (piressija)
- nefha fl-idejn jew fis-saqajn (edema periferali)
- tnaqqis żgħir fl-ammont ta' demm li tippompja l-qalb (tnaqqis fil-frazzjoni ta' ħruġ) – sinjali jistgħu jinkludu qtugħ ta' nifs jew nefha f'riġlejk, fl-għekiesi jew f'saqajk
- pressjoni tad-demm għolja (ipertensjoni)
- tnaqqis fil-livell tal-albumina, proteina essenzzjali fid-demm (li jidher fit-testijiet tad-demm)
- tnaqqis fl-emoglobina, il-proteina li ġġorr l-ossigenu fiċ-ċelluli ħomor tad-demm (li jidher fit-testijiet tad-demm)
- zieda fl-enzimi (li jidher fit-testijiet tad-demm) tista' tissuggerixxi stress fuq il-fwied, korriment tal-kliewi jew ħsara fil-muskoli

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- ħalq xott
- nefha tal-wiċċ (edema tal-wiċċ)
- qtugħ ta' nifs (dispnea)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Koselugo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

Aħzen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadkx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Koselugo

Is-sustanza attiva hi selumetinib. Kull Koselugo 10 mg kapsula iebsa fiha 10 mg ta' selumetinib (bħala hydrogen sulfate). Kull Koselugo 25 mg kapsula iebsa fiha 25 mg ta' selumetinib (bħala hydrogen sulfate).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra f'Koselugo 10 mg kapsuli ibsin huma:

- mili tal-kapsula: vitamina E polyethylene glycol succinate (D α -tocopheryl polyethylene glycol succinate).
- qoxra tal-kapsula: hypromellose (E464), carrageenan (E407), potassium chloride (E508), titanium dioxide (E171), xama' tal-karnawba (E903).
- linka tal-istampar: shellac standard (E904), iron oxide iswed (E172), propylene glycol (E1520), ammonium hydroxide (E527).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra f'Koselugo 25 mg kapsuli ibsin huma:

- mili tal-kapsula: vitamina E polyethylene glycol succinate (D α -tocopheryl polyethylene glycol succinate).
- qoxra tal-kapsula: hypromellose (E464), carrageenan (E407), potassium chloride (E508), titanium dioxide (E171), indigo carmine aluminium lake (E132), iron oxide isfar (E172), xama' tal-karnawba (E903), lamtu tal-qamħirrun.
- linka tal-istampar: iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172), indigo carmine aluminium lake (E132), xama' tal-karnawba (E903), shellac, standard (E904), glyceryl mono-oleate.

Kif jidher Koselugo u l-kontenut tal-pakkett

Koselugo 10 mg kapsula iebsa hija kapsula iebsa bajda għal offwajt, opaka li għandha faxxa fin-nofs u hija mmarkata b'“SEL 10” b'linka sewda.

Koselugo 25 mg kapsula iebsa hija kapsula iebsa blu, opaka li għandha faxxa fin-nofs u hija mmarkata b'“SEL 25” b'linka sewda.

Koselugo jiġi fi fliexken tal-plastik bojod, magħluqin b'tapp rezistenti għat-tfal abjad (10 mg) jew blu (25 mg) li fihom 60 kapsula iebsa u dessikant tas-silika ġel. Tnehhix id-dessikant mill-fliexkun u tibilgħux.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

Il-Manifattur

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén Astraallén
Gärtunaporten
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien
Alexion Pharma Belgium.
Tel: +32 800 200 31

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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 800 200 31

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taggorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>