

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Koselugo 10 mg harde kapsler
Koselugo 25 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Koselugo 10 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 10 mg selumetinib (som hydrogensulfat).

Koselugo 25 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 25 mg selumetinib (som hydrogensulfat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Koselugo 10 mg harde kapsler

Hvit til off-white, opak, hard kapsel på størrelse 4 (omtrent 14 mm x 5 mm) med et bånd på midten og merket med "SEL 10" i svart skrift.

Koselugo 25 mg harde kapsler

Blå, opak, hard kapsel på størrelse 4 (omtrent 14 mm x 5 mm) med et bånd på midten og merket med "SEL 25" i svart skrift.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Koselugo som monoterapi er indisert til behandling av symptomatiske, inoperable pleksiforme nevrofibromer (PN) hos pediatriske pasienter med nevrofibromatose type 1 (NF1) i alderen 3 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Koselugo skal startes av lege som har erfaring med diagnostisering og behandling av pasienter med NF1-relaterte tumorer.

Dosering

Anbefalt dose av Koselugo er 25 mg/m² av kroppsoverflaten tatt oralt to ganger daglig (omtrent hver 12. time).

Dosering bestemmes individuelt basert på kroppsoverflaten (mg/m²) og rundes av til nærmeste oppnåelige dose på 5 mg eller 10 mg (opptil en maksimal enkeltdose på 50 mg). Ulike styrker av Koselugo-kapsler kan kombineres for å oppnå ønsket dose (tabell 1).

Tabell 1. Anbefalt dose basert på kroppsoverflate

Kroppsoverflate ^a	Anbefalt dose
0,55-0,69 m ²	20 mg om morgenen og 10 mg om kvelden
0,70-0,89 m ²	20 mg to ganger daglig
0,90-1,09 m ²	25 mg to ganger daglig
1,10-1,29 m ²	30 mg to ganger daglig
1,30-1,49 m ²	35 mg to ganger daglig
1,50-1,69 m ²	40 mg to ganger daglig
1,70-1,89 m ²	45 mg to ganger daglig
≥ 1,90 m ²	50 mg to ganger daglig

^aAnbefalt dose for pasienter med kroppsoverflate under 0,55 m² har ikke blitt fastslått.

Behandling med Koselugo skal fortsette så lenge det er observert klinisk nytte, eller til progresjon av PN eller utvikling av uakseptabel toksisitet. Det er begrensede data fra pasienter som er eldre enn 18 år, og videre behandling inn i voksen alder skal derfor baseres på nytte og risiko for den enkelte pasient etter legens vurdering. Det er likevel ikke hensiktsmessig å starte behandling med Koselugo hos voksne.

Glemt dose

Dersom en dose av Koselugo glemmes skal den kun tas hvis det er mer enn 6 timer til neste planlagte dose.

Oppkast

Ved oppkast etter administrering av Koselugo skal det ikke tas en ekstra dose. Pasienten skal fortsette med neste planlagte dose.

Dosejusteringer

Avbrudd og/eller dosereduksjon eller permanent seponering av selumetinib kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og toleranse (se pkt. 4.4 og 4.8). Anbefalte dosereduksjoner er oppgitt i tabell 2. Det kan bli nødvendig å dele opp den daglige dosen i to administreringer av ulike styrker, eller at behandlingen gis som én daglig dose.

Tabell 2. Anbefalte dosereduksjoner ved bivirkninger

Kroppsoverflate	Startdose av Koselugo ^a (mg/to ganger daglig)	Første dosereduksjon (mg/dose)		Andre dosereduksjon (mg/dose) ^b	
		Morgen	Kveld	Morgen	Kveld
0,55-0,69 m ²	20 mg om morgenen og 10 mg om kvelden	10	10	10 mg én gang daglig	
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

Tabell 2. Anbefalte dosereduksjoner ved bivirkninger

Kroppsoverflate	Startdose av Koselugo ^a (mg/to ganger daglig)	Første dosereduksjon (mg/dose)		Andre dosereduksjon (mg/dose) ^b	
		Morgen	Kveld	Morgen	Kveld
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

^aBasert på kroppsoverflate som vist i tabell 1.

^bSeponer behandlingen permanent hos pasienter som ikke tolererer Koselugo etter to dosereduksjoner.

Dosejusteringer for håndtering av bivirkninger forbundet med dette legemidlet er vist i tabell 3.

Tabell 3. Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger

Grad av CTCAE*	Anbefalt dosejustering
Grad 1 eller 2 (tolerabelt - kan håndteres med støttebehandling)	Fortsett behandling og overvåk som klinisk indisert
Grad 2 (intolerabelt - kan ikke håndteres med støttebehandling) eller grad 3	Avbryt behandling til toksisitet er av grad 0 eller 1, og reduser med ett dosenivå når behandling gjenopptas (se tabell 2)
Grad 4	Avbryt behandling til toksisitet er av grad 0 eller 1, reduser med ett dosenivå når behandling gjenopptas (se tabell 2). Vurder seponering

*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Råd om dosejustering ved redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF)

I tilfeller med asymptomatisk LVEF-reduksjon på ≥ 10 prosentpoeng fra utgangsverdien og under den institusjonelle nedre normalgrensen (LLN) skal behandling med selumetinib avbrytes inntil bedring. Selumetinib skal reduseres med ett dosenivå når behandlingen gjenopptas etter bedring (se tabell 2).

Hos pasienter som utvikler symptomatisk LVEF-reduksjon, eller en LVEF-reduksjon grad 3 eller 4, skal selumetinib seponeres og pasienten umiddelbart henvises til kardiolog (se pkt. 4.4).

Råd om dosejustering ved okulære toksisiteter

Behandling med selumetinib skal avbrytes inntil bedring hos pasienter som får diagnosen retinal pigmentepitelløsning (RPED) eller sentral serøs retinopati (CSR) med redusert synsskarphet. Reduser selumetinib med ett dosenivå når behandlingen gjenopptas (se tabell 2). Hos pasienter som får diagnosen RPED eller CSR uten redusert synsskarphet skal en oftalmologisk undersøkelse utføres hver 3. uke frem til bedring. Hos pasienter som får diagnosen retinal veneokklusjon (RVO) skal selumetinibbehandling seponeres permanent (se pkt. 4.4).

Dosejusteringer ved samtidig administrering av CYP3A4- eller CYP2C19-hemmere

Samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A4- eller CYP2C19-hemmere er ikke anbefalt, og alternative midler skal vurderes. Dersom det er nødvendig å bruke en sterk eller moderat CYP3A4- eller CYP2C19-hemmer, anbefales følgende dosereduksjon av Koselugo:

- Hvis en pasient tar 25 mg/m² to ganger daglig, reduseres dosen til 20 mg/m² to ganger daglig.

- Hvis en pasient tar 20 mg/m² to ganger daglig, reduseres dosen til 15 mg/m² to ganger daglig (se tabell 4 og pkt. 4.5).

Tabell 4. Anbefalt dose for å oppnå et dosenivå på 20 mg/m² eller 15 mg/m² to ganger daglig

Kroppsoverflate	20 mg/m ² to ganger daglig (mg/dose)		15 mg/m ² to ganger daglig (mg/dose)	
	Morgen	Kveld	Morgen	Kveld
0,55-0,69 m ²	10	10	10 mg daglig	
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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på kliniske studier er ingen dosejustering anbefalt hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, eller ved terminal nyresykdom (ESRD) (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på kliniske studier er ingen dosejustering anbefalt hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon skal startdosen reduseres til 20 mg/m² kroppsoverflate to ganger daglig (se tabell 4). Koselugo er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Etnisitet

Økt systemisk eksponering er sett hos voksne asiatiske individer, selv om det er en betydelig overlapp med vestlige individer når det justeres for kroppsvekt. Ingen spesifikk justering av startdosen er anbefalt hos pediatriske asiatiske pasienter, men disse pasientene skal imidlertid nøye overvåkes for bivirkninger (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Koselugo hos barn under 3 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Koselugo er til oral bruk. Det kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Kapslene skal svelges hele med vann. Kapslene skal ikke tygges, løses opp eller åpnes, da dette kan svekke frisettingen av legemidlet og påvirke absorpsjonen av selumetinib.

Koselugo skal ikke administreres til pasienter som ikke kan eller vil svelge kapselen hel. Pasientenes evne til å svelge en kapsel skal undersøkes før behandlingen startes. Standard teknikker for svelging av legemidler forventes å være tilstrekkelig for å svelge selumetinib kapsler. For pasienter som har vansker med å svelge kapselen, kan henvisning til egnet helsepersonell, som logoped og språkterapeut, vurderes for å identifisere egnede metoder som kan tilpasses den enkelte pasienten.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF)

Asymptomatiske reduksjoner i ejeksjonsfraksjon er rapportert hos 26 % av de pediatrike pasientene i den pivotale kliniske studien. Median tid til disse bivirkningene først oppstod var 232 dager. Et lite antall alvorlige rapporter om LVEF-reduksjon forbundet med selumetinib er rapportert hos pediatrike pasienter som deltok i et utvidet tilgangsprogram (se pkt. 4.8).

Pediatrike pasienter med nedsatt venstre ventrikkelfunksjon i anamnesen eller en utgangsverdi av LVEF under institusjonell LLN har ikke blitt undersøkt. LVEF skal evalueres med ekkokardiogram før behandlingsstart for å fastslå utgangsverdier. Før oppstart av selumetinibbehandling skal pasientene ha en ejeksjonsfraksjon over institusjonell LLN.

Under behandling skal LVEF evalueres med omtrent 3 måneders intervaller eller oftere, som klinisk indisert. LVEF-reduksjon kan håndteres ved å avbryte behandling, redusere dosen eller seponere behandling (se pkt. 4.2).

Okulær toksisitet

Pasienter skal rådes til å rapportere alle nye synsforstyrrelser. Bivirkningen tåkesyn har blitt rapportert hos pediatrike pasienter som fikk selumetinib. Det er sett isolerte tilfeller av RPED, CSR og RVO hos voksne pasienter med multiple tumortyper som fikk behandling med selumetinib som monoterapi og i kombinasjon med andre kreftlegemidler, samt hos én enkelt pediatrik pasient med pilocytisk astrocytom som fikk selumetinib som monoterapi (se pkt. 4.8).

I henhold til klinisk praksis anbefales en oftalmologisk evaluering før behandlingen startes og hver gang en pasient rapporterer om nye synsforstyrrelser. Hos pasienter som får diagnosen RPED eller CSR uten redusert synsskarphet skal oftalmologisk undersøkelse utføres hver 3. uke inntil bedring. Dersom RPED eller CSR er diagnostisert og synsskarphet påvirket, skal selumetinibbehandling avbrytes og dosen reduseres når behandlingen gjenopptas (se pkt. 4.2). Dersom RVO er diagnostisert skal selumetinibbehandling seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Unormale hepatiske laboratoriefunn

Unormale hepatiske laboratoriefunn, spesielt økt ASAT og ALAT, kan oppstå med selumetinib (se pkt. 4.8). Leververdier skal overvåkes før oppstart av selumetinib og minst månedlig de første 6 månedene av behandlingen, og deretter som klinisk indisert. Unormale hepatiske laboratoriefunn skal håndteres med doseavbrudd, -reduksjon eller ved å seponere behandlingen (se tabell 2 under pkt. 4.2).

Hud- og underhudssykdommer

Hudutslett (inkludert makulopapuløst utslett og akneiformt utslett), neglerotbetennelse og hårforandringer er rapportert svært ofte i den pivotale kliniske studien (se pkt. 4.8). Tørr hud, endret hårfarge, neglerotbetennelse og makulopapuløst utslett ble sett oftere hos yngre barn (i alderen 3-11 år) og akneiformt utslett ble sett oftere hos postpubertale barn (i alderen 12-16 år).

Vitamin E-tilskudd

Pasienter skal rådes til å ikke innta vitamin E-tilskudd. Koselugo 10 mg kapsler inneholder 32 mg vitamin E i form av hjelpestoffet d-alfa-tokoferol-polyetylenglykol-1000-suksinat (TPGS). Koselugo 25 mg kapsler inneholder 36 mg vitamin E som TPGS. Høye doser av vitamin E kan øke risikoen for blødninger hos pasienter som samtidig tar antikoagulantia eller platehemmere (f.eks. warfarin eller acetylsalisylsyre). Undersøkelse av antikoagulasjon, inkludert internasjonalt normalisert ratio eller protrombintid, skal utføres oftere for å oppdage når dosejustering av antikoagulant eller platehemmer er berettiget (se pkt. 4.5).

Kvelningsfare

Selumetinib er tilgjengelig som en kapsel som skal svelges hel. Enkelte pasienter, særlig barn < 6 år, kan være utsatt for kvelningsfare med kapselformuleringen på grunn av utviklingsmessige, anatomiske eller psykiske årsaker. Selumetinib skal derfor ikke administreres til pasienter som ikke kan eller vil svelge kapselen hel (se pkt. 4.2).

Fertile kvinner

Koselugo er ikke anbefalt til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos friske voksne (i alderen ≥ 18 år).

Virkestoffer som kan øke plasmakonsentrasjonen av selumetinib

Samtidig administrering av en sterk CYP3A4-hemmer (200 mg itraconazol to ganger daglig i 4 dager) økte C_{maks} av selumetinib med 19 % (90 % KI 4, 35) og AUC med 49 % (90 % KI 40, 59) hos friske voksne individer.

Samtidig administrering av en sterk CYP2C19- / moderat CYP3A4-hemmer (200 mg flukonazol én gang daglig i 4 dager) økte C_{maks} av selumetinib med 26 % (90 % KI 10, 43) og AUC med 53 % (90 % KI 44, 63) hos friske voksne individer.

Samtidig bruk av erytromycin (moderat CYP3A4-hemmer) eller fluoksetin (sterk CYP2C19- / CYP2D6-hemmer) er antatt å øke AUC for selumetinib med ~30-40 % og C_{maks} med ~20 %.

Samtidig administrering av sterke hemmere av CYP3A4 (f.eks. klaritromycin, grapefruktjuice, oral ketokonazol) eller CYP2C19 (f.eks. tiklopidin) skal unngås. Samtidig administrering av moderate hemmere av CYP3A4 (f.eks. erytromycin og flukonazol) og CYP2C19 (f.eks. omeprazol) skal unngås. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, skal pasienten overvåkes nøye for bivirkninger og selumetinibdosen reduseres (se pkt. 4.2 og tabell 4).

Virkestoffer som kan redusere plasmakonsentrasjonen av selumetinib

Samtidig administrering av en sterk CYP3A4-induktor (600 mg rifampicin daglig i 8 dager) reduserte C_{maks} av selumetinib med -26 % (90 % KI -17, -34) og AUC med -51 % (90 % KI -47, -54).

Samtidig bruk av Koselugo og sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. fenytoin, rifampicin, karbamazepin, johannesurt) eller moderate CYP3A4-induktorer skal unngås.

Virkestoffer hvor plasmakonsentrasjonen kan endres av selumetinib

Selumetinib er en hemmer av OAT3 *in vitro*. Potensialet for en klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til samtidig administrerte substrater for OAT3 (f.eks. metotreksat og furosemid) kan ikke utelukkes (se pkt. 5.2).

TPGS er en P-gp-hemmer *in vitro*, og det kan ikke utelukkes at den kan forårsake klinisk relevante legemiddelinteraksjoner med substrater for P-gp (f.eks. digoksin eller feksofenadin).

Effekten av selumetinib på eksponeringen for orale prevensjonsmidler har ikke blitt undersøkt. Kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler bør derfor anbefales en barrieremetode i tillegg (se pkt. 4.6).

Effekten av syrenøytraliserende midler på selumetinib

Oppløsning av selumetinib-kapsler er ikke pH-avhengig. Koselugo kan brukes samtidig med midler som modifierer gastrisk pH (dvs. H2-reseptorantagonister og protonpumpehemmere) uten restriksjoner, med unntak av omeprazol, som er en CYP2C19-hemmer.

Vitamin E

Koselugo-kapsler inneholder vitamin E i form av hjelpestoffet TPGS. Pasienter skal derfor unngå inntak av vitamin E-tilskudd, og undersøkelse av antikoagulasjon skal utføres oftere hos pasienter som samtidig tar antikoagulantia eller platehemmere (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide mens de får Koselugo. Det anbefales at fertile kvinner tar en graviditetstest før behandlingen startes.

Både mannlige og kvinnelige pasienter (med reproduksjonspotensial) skal rådes til å bruke sikker prevensjon under og i minst 1 uke etter at behandling med Koselugo er avsluttet. Det kan ikke utelukkes at selumetinib kan redusere effektiviteten av orale prevensjonsmidler. Kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler skal derfor anbefales å bruke en barrieremetode i tillegg (se pkt. 4.5)

Graviditet

Det er ingen data på bruk av selumetinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet, inkludert embryoføtal død, strukturelle misdannelser og redusert fostervekt (se pkt. 5.3). Koselugo er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.4).

Hvis en kvinnelig pasient, eller en kvinnelig partner til en mannlige pasient som får Koselugo, blir gravid, skal hun informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om selumetinib eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Selumetinib og dets aktive metabolitt skiller ut i melken hos lakterende mus (se pkt. 5.3). En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes, og amming skal derfor opphøre ved behandling med Koselugo.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av Koselugo på fertilitet hos mennesker. Selumetinib hadde ingen påvirkning på fertiliteten og paringsevnen til hann- og hunnmus, men redusert overlevelse av embryo ble observert hos hunnmus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Koselugo kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue, asteni og synsforstyrrelser er rapportert under behandling med selumetinib, og pasienter som opplever disse symptomene skal utvise forsiktighet ved kjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til selumetinib som monoterapi hos pediatriske pasienter med NF1 som har inoperable PN har blitt fastslått etter vurdering av en kombinert sikkerhetspopulasjon med 74 pediatriske pasienter (20-30 mg/m² to ganger daglig). Denne gruppen med pediatriske pasienter bestod av 50 pasienter i SPRINT fase II stratum 1, behandlet med selumetinib 25 mg/m² to ganger daglig (det pivotale datasettet), og 24 pasienter i SPRINT fase I behandlet med 20-30 mg/m² selumetinib to ganger daglig (den dosefinnende studien). Det var ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhetsprofilen mellom SPRINT fase I og SPRINT fase II stratum 1. Denne sikkerhetsprofilen ble også underbygget av en samling av sikkerhetsdata fra 7 AstraZeneca-sponsede studier hos voksne pasienter med multiple tumortyper (N = 347) som fikk 75-100 mg to ganger daglig.

I utvalget av pediatriske pasienter var median total varighet av selumetinibbehandling hos pediatriske pasienter med NF1 som har PN 55 måneder (varierte fra < 1 til 97 måneder). 61 % av pasientene ble eksponert for selumetinibbehandling i > 48 måneder og 16 % i > 72 måneder. Pasienter i alderen ≥ 2 til 11 år (N = 45) hadde høyere forekomst av følgende bivirkninger sammenlignet med pasienter i alderen 12 til 18 år (N = 29): hypoalbuminemi, tørr hud, feber, endret hårfarge, makulopapuløst utslett og neglerotbetennelse.

I utvalget av pediatriske pasienter (N = 74; herunder 50 pasienter fra det pivotale SPRINT fase II stratum 1-datasettet og 24 pasienter fra det støttende SPRINT fase I-datasettet) var de vanligste bivirkningene av enhver grad (forekomst ≥ 45 %) oppkast (86 %), diaré (81 %), økt kreatinfosfokinase i blod (77 %), kvalme (77 %), tørr hud (65 %), feber (61 %), akneiform dermatitt (61 %), asteniske hendelser (59 %), neglerotbetennelse (57 %), stomatitt (55 %), redusert hemoglobin (54 %), ikke-akneiformt utslett (53 %), hypoalbuminemi (51 %) og økt aspartataminotransferase (51 %). Doseavbrudd og -reduksjoner på grunn av uheldige hendelser ble rapportert hos henholdsvis 82 % og 39 % av pasientene. De vanligst rapporterte bivirkningene som førte til dosejustering (doseavbrudd eller dosereduksjon) av selumetinib var oppkast (32 %), neglerotbetennelse (23 %), kvalme (19 %), diaré (15 %) og feber (11 %). Permanent seponering på grunn av uheldige hendelser ble rapportert hos 12 % av pasientene. Følgende alvorlige bivirkninger ble rapportert: diaré (3 %), anemi (3 %), feber (3 %) økt kreatinfosfokinase i blod (3 %), økt kreatinin i blod (1 %), perifert ødem (1 %) og oppkast (1 %).

Bivirkningstabell

Tabell 5 viser bivirkningene som ble identifisert i den pediatriske populasjonen med NF1 som hadde inoperable PN og hos voksne pasienter (se fotnote til tabell 5). Frekvensen er bestemt ut fra utvalget av pediatriske pasienter (N = 74); herunder 50 pasienter fra det pivotale SPRINT fase II stratum 1-datasettet og 24 pasienter fra det støttende SPRINT fase I-datasettet. Bivirkningene er organisert etter MedDRAs organklasser. Innen hver organklasse er foretrukne termer listet opp etter synkende frekvens, og deretter etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser for forekomster av bivirkninger er definert som: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data), inkludert isolerte rapporter.

Tabell 5. Bivirkninger rapportert i utvalget av pediatriske pasienter (pivotal SPRINT fase II stratum 1 [N = 50] og støttende SPRINT fase I [N = 24]) og i andre identifiserte kliniske studier hos voksne pasienter (N = 347) ††

MedDRA organklasser	MedDRA-term	Samlet frekvens (Alle CTCAE-grader) Utvalg av pediatriske pasienter med NF1‡ (N = 74)	Frekvens av CTCAE grad 3 og høyere† Utvalg av pediatriske pasienter med NF1‡ (N = 74)
Øyesykdommer	Tåkesyn [^]	Svært vanlige (15 %)	-
	Retinal pigmentepitelløsning (RPED)/ Sentral serøs retinopati (CSR)* ††	Mindre vanlige (0,6 %)	-
	Retinal veneokklusjon (RVO)* ††	Mindre vanlige (0,3 %)	-
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné*	Vanlige (8 %)	-
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast [^]	Svært vanlige (86 %)	Vanlige (9 %)
	Diaré [^]	Svært vanlige (81 %)	Svært vanlige (15 %)
	Kvalme [^]	Svært vanlige (77 %)	Vanlige (3 %)
	Stomatitt [^]	Svært vanlige (55 %)	Vanlige (1 %)
	Munntørhet	Vanlige (5 %)	-
Hud- og underhudssykdommer	Tørr hud	Svært vanlige (65 %)	Vanlige (1 %)
	Akneiform dermatitt [^]	Svært vanlige (61 %)	Vanlige (4 %)
	Neglerotbetennelse [^]	Svært vanlige (57 %)	Svært vanlige (14 %)
	Utslett (ikke-akneiformt) [^] *	Svært vanlige (53 %)	Vanlige (3 %)
	Hårforandringer [^] *	Svært vanlige (39 %)	-
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Svært vanlige (61 %)	Vanlige (8 %)
	Asteniske hendelser*	Svært vanlige (59 %)	
	Perifert ødem*	Svært vanlige (31 %)	-
	Ansiktsødem*	Vanlige (8 %)	-
Undersøkelser	Økt CK i blod [^]	Svært vanlige (77 %)	Vanlige (9 %)
	Redusert hemoglobin*	Svært vanlige (54 %)	Vanlige (3 %)
	Hypoalbuminemi	Svært vanlige (51 %)	-
	Økt ASAT	Svært vanlige (51 %)	Vanlige (1 %)
	Økt ALAT	Svært vanlige (39 %)	Vanlige (3 %)
	Økt kreatinin i blod	Svært vanlige (32 %)	Vanlige (1 %)

Tabell 5. Bivirkninger rapportert i utvalget av pediatriske pasienter (pivotal SPRINT fase II stratum 1 [N = 50] og støttende SPRINT fase I [N = 24]) og i andre identifiserte kliniske studier hos voksne pasienter (N = 347) ^{††}

MedDRA organklasser	MedDRA-term	Samlet frekvens (Alle CTCAE-grader)	Frekvens av CTCAE grad 3 og høyere [†]
		Utvalg av pediatriske pasienter med NF1 [‡] (N = 74)	Utvalg av pediatriske pasienter med NF1 [‡] (N = 74)
	Redusert ejeksjonsfraksjon [^]	Svært vanlige (28 %)	Vanlige (1 %)
	Økt blodtrykk [*]	Svært vanlige (18 %)	-

Iht. "National Cancer Institute" CTCAE versjon 4.03

CK = kreatinfosfokinase, ASAT = aspartataminotransferase, ALAT = alaninaminotransferase

[^] Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

[†] Alle reaksjoner var av CTCAE grad 3, unntatt én hendelse av CTCAE grad 4 med økt CK i blodet og én hendelse av CTCAE grad 4 med økt kreatinin i blodet. Det var ingen dødsfall.

^{††} Identifiserte bivirkninger fra erfaring i andre kliniske studier hos voksne pasienter (N = 347) med multiple tumortyper, som fikk behandling med selumetinib (75 mg to ganger daglig). Disse bivirkningene har ikke blitt rapportert hos den pediatriske populasjonen med NF1 som har inoperable PN.

[‡] Prosentandeler i utvalget av pediatriske pasienter (N = 74) er avrundet til nærmeste desimal.

^{*} Bivirkninger basert på gruppering av individuelle foretrukne termer:

Asteniske hendelser: asteni, fatigue

CSR/RPED: Løsning av makulært retinalt pigmentepitel, korioretinopati

Dyspné: anstrengelsesdyspné, dyspné, hviledyspné

Ansiktsødem: ansiktsødem, periorbitalt ødem

Redusert hemoglobin: anemi, redusert hemoglobin

Hårforandringer: alopeci, endret hårfarge

Økt blodtrykk: økt blodtrykk, hypertensjon

Perifert ødem: perifert ødem, ødem, lokalisert ødem, perifer hevelse

Utslett (ikke-akneiformt): pruritisks utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, utslett, erytematøst utslett, makuløst utslett

RVO: vaskulær retinalidelse, retinal veneokklusjon, retinal venetrombose

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF)

I SPRINT fase II stratum 1 ble LVEF-reduksjon (foretrukket term: redusert ejeksjonsfraksjon) rapportert hos 13 pasienter (26 %). Alle tilfellene var av grad 2, asymptomatiske og førte ikke til seponering.

Ett (2 %) tilfelle førte til doseavbrudd og deretter dosereduksjon. Av de 13 pasientene ble 11 pasienter restituert. For 2 pasienter ble utfallet ikke rapportert. Median tid til første forekomst av LVEF-reduksjon var 232 dager (median varighet: 252 dager). De fleste bivirkningene med LVEF-reduksjon ble rapportert som reduksjon fra utgangsverdien ($\geq 10\%$ reduksjon), men ble ansett å være innenfor normalområdet. Pasienter med en lavere utgangsverdi av LVEF enn institusjonell LLN ble ikke inkludert i den pivotale studien. I tillegg ble det rapportert om et lavt antall alvorlige tilfeller av LVEF-reduksjon forbundet med selumetinib hos pediatriske pasienter som deltok i et utvidet tilgangsprogram. For klinisk håndtering av redusert LVEF, se pkt. 4.2 og 4.4.

Okulær toksisitet

I SPRINT fase II stratum 1 ble bivirkningen tåkesyn av grad 1 og 2 rapportert hos 7 pasienter (14 %). To pasienter hadde behov for doseavbrudd. Alle bivirkninger ble håndtert uten dosereduksjon. For klinisk håndtering av nye synsforstyrrelser, se pkt. 4.2 og 4.4.

I en ekstern sponset pediatrik studie ble det også rapportert om ett enkelt tilfelle av RPED hos en pediatrik pasient som fikk selumetinib som monoterapi (25 mg/m² to ganger daglig) mot pilocytisk astrocytom som involverte synsbanen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Neglerotbetennelse

I SPRINT fase II stratum 1 ble neglerotbetennelse rapportert hos 28 pasienter (56 %). Median tid til maksimal grad av bivirkningen neglerotbetennelse først oppstod var 423 dager, og median varighet av bivirkningene var 51 dager. De fleste av disse bivirkningene var av grad 1 eller 2 og ble håndtert med støttende eller symptomatisk behandling og/eller dosejustering. Hendelser av grad ≥ 3 oppstod hos 4 pasienter (8 %). 10 pasienter (3 med en bivirkning av maksimalt grad 3, og 7 med en bivirkning av maksimalt grad 2) måtte avbryte dosen med selumetinib på grunn av bivirkningen neglerotbetennelse. Av disse hadde 5 pasienter doseavbrudd etterfulgt av dosereduksjon (2 pasienter hadde behov for en andre dosereduksjon). Hos 1 pasient (2 %) førte hendelsen til seponering.

Økt kreatinfosfokinase (CK) i blodet

Bivirkninger med økt kreatinfosfokinase i blodet oppstod hos 39 (78 %) av pasientene i SPRINT fase II stratum 1. Median tid til første forekomst av maksimal grad av kreatinfosfokinaseøkning var 112 dager, og median varighet av bivirkningene var 153 dager. De fleste bivirkningene var av grad 1 eller 2, og opphørte uten endringer i selumetinibdosen. Bivirkninger av grad ≥ 3 oppstod hos 3 pasienter (6 %). Ett tilfelle med bivirkning av grad 4 førte til behandlingsavbrudd etterfulgt av dosereduksjon.

Gastrointestinale toksisiteter

I SPRINT fase II stratum 1 var oppkast (43 pasienter, 86 %, median varighet 3 dager), diaré (37 pasienter, 74 %, median varighet 6 dager), kvalme (36 pasienter, 72 %, median varighet 15 dager) og stomatitt (26 pasienter, 52 %, median varighet 27 dager) de vanligst rapporterte gastrointestinale reaksjonene. De fleste av disse tilfellene var av grad 1 eller 2 og krevde ikke doseavbrudd eller dosereduksjon.

Bivirkninger av grad 3 ble rapportert for diaré (8 pasienter, 16 %), kvalme (2 pasienter, 4 %) og oppkast (4 pasienter, 8 %). Hos én av pasientene førte diaré til dosereduksjon og påfølgende seponering. Ingen dosereduksjon eller seponering var nødvendig for bivirkningene kvalme, oppkast eller stomatitt.

Hudtoksisiteter

I SPRINT fase II stratum 1 ble akneiform dermatitt observert hos 28 pasienter (56 %) (median tid til forekomst var 43 dager, median varighet var 202 dager for den maksimale graden av CTCAE-hendelsen). De fleste av disse tilfellene var av grad 1 eller 2, ble observert hos postpubertale pasienter (> 12 år) og krevde ikke doseavbrudd eller -reduksjon. Bivirkninger av grad 3 ble rapportert hos 3 pasienter (6 %).

Andre typer (ikke-akneiformt) utslett ble observert hos 27 pasienter (54 %) i den pivotale studien og var hovedsakelig av grad 1 eller 2.

Hårforandringer

I SPRINT fase II stratum 1 opplevde 16 (32 %) av pasientene hårforandringer (rapportert som bleking av hår [foretrukket term: endret hårfarge] hos 12 pasienter (24 %) og håravfall [foretrukket term: alopesi] hos 12 pasienter (24 %)). Hos 8 pasienter (16 %) ble både alopesi og endret hårfarge rapportert under behandling. Alle tilfeller var av grad 1 og krevde ikke doseavbrudd eller dosereduksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen spesiell behandling av overdosering. Ved overdose skal pasientene overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkninger, og få støttebehandling med hensiktsmessig overvåkning ved behov. Dialyse er ikke effektivt for behandling av overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01EE04

Virkningsmekanisme

Selumetinib er en selektiv hemmer av mitogenaktivert proteinkinase-kinase 1 og 2 (MEK 1/2). Selumetinib blokkerer MEK-aktivitet og RAF-MEK-ERK-veien. MEK-hemming kan derfor blokkere proliferasjon og overlevelse av tumorceller hvor RAF-MEK-ERK-veien er aktivert.

Klinisk effekt

Effekten av Koselugo ble evaluert i en åpen, multisenter, enkeltarmet fase II stratum 1-studie (SPRINT) med 50 pediatriske pasienter med NF1 med inoperable PN som forårsaket signifikant morbiditet. Inoperable PN var definert som en PN som ikke kunne bli fullstendig fjernet kirurgisk uten risiko for betydelig morbiditet på grunn av innkapsling av, eller nærhet til, vitale strukturer, invasivitet eller høy vaskularitet av PN. Pasienter ble ekskludert ved følgende okulære toksisiteter: enhver pågående CSR eller CSR i anamnesen, pågående RVO eller RVO i anamnesen, kjent intraokulært trykk > 21 mmHg (eller øvre normalgrense justert for alder) eller ukontrollert glaukom. Pasientene fikk 25 mg/m² (kroppsoverflate) to ganger daglig i 28 dager (1 behandlingssyklus) på en kontinuerlig doseringsplan. Behandlingen ble seponert dersom en pasient ikke lenger hadde klinisk nytte, opplevde uakseptabel toksisitet eller progresjon av PN, eller etter utprøvers vurdering.

Mål-PN, PN som forårsaket relevante kliniske symptomer eller komplikasjoner (PN-relaterte morbiditeter), ble evaluert for responsrate ved bruk av sentralt håndtert volumetrisk analyse med magnetresonanstomografi (MR) i henhold til REiNS (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis)-kriterier. Tumorrespons ble evaluert ved utgangspunktet og under behandling etter hver 4. syklus i 2 år, og deretter hver 6. syklus.

Pasienter hadde evalueringer av mål-PN med volumetrisk MR og vurdering av klinisk utfall, som inkluderte funksjonsundersøkelser og pasientrapporterte utfall.

Ved inkluderingen var median alder på pasientene 10,2 år (variasjon: 3,5 til 17,4 år), 60 % var gutter og 84 % var kaukasiske.

Median volum av mål-PN ved utgangspunktet var 487,5 ml (variasjon: 5,6-3820 ml). PN-relaterte morbiditeter som var tilstede hos ≥ 20 % av pasientene inkluderte misdannelser, motorisk dysfunksjon, smerter, luftveisdysfunksjon, synssvekkelse og blære-/tarmdysfunksjon.

Det primære effektendepunktet var objektiv responsrate (ORR), definert som prosentandel av pasientene med komplett respons (definert som at mål-PN har blitt borte) eller bekreftet delvis respons (definert som ≥ 20 % reduksjon i PN-volum, bekreftet ved en påfølgende tumorvurdering innen 3-6 måneder) basert på sentralisert vurdering av NCI (National Cancer Institute). Varighet av respons (DoR) ble også evaluert.

Effektresultater er vist basert på data-cut-off i mars 2021, med mindre noe annet er oppgitt.

Tabell 6. Effekresultater fra SPRINT fase II stratum 1

Effektparameter	SPRINT (N = 50)
Objektiv responsrate^{a, b}	
Objektiv responsrate, % (95 % KI)	34 (68 %) (53,3-80,5)
Komplett respons	0
Bekreftet delvis respons, n (%) ^b	34 (68 %)
Varighet av respons	
DoR ≥ 12 måneder, n (%)	31 (91,2 %)
DoR ≥ 24 måneder, n (%)	26 (76,5 %)
DoR ≥ 36 måneder, n (%)	21 (61,8 %)

KI – konfidensintervall, DoR – varighet av respons.

^a Respons krevde bekreftelse minst 3 måneder etter at kriteriene for første delvise respons ble oppfylt.

^b Komplett respons: mållesjonen har blitt borte, delvis respons: redusert volum av mål-PN med ≥ 20 % sammenlignet med utgangspunktet.

En uavhengig sentralisert vurdering av tumorrespons i henhold til REiNS-kriteriene (data cut-off juni 2018) resulterte i en ORR på 44 % (95 % KI: 30,0, 58,7).

Median tid til begynnende respons var 7,2 måneder (varierte fra 3,3 måneder til 3,2 år). Median tid (min-maks) til maksimal krymping av PN fra utgangspunktet var 15,1 måneder (3,3 måneder til 5,2 år). Median DoR fra begynnende respons ble ikke nådd. Ved tidspunktet for data cut-off var median oppfølgingstid 41,3 måneder. Median tid fra oppstart av behandling til sykdomsprogresjon under behandling ble ikke nådd.

Ved tidspunktet for data cut-off eller siste skanning under behandling for pasienter som hadde avbrutt behandlingen, hadde 25 pasienter (50 %) fortsatt bekreftet delvis respons, 1 pasient (2 %) hadde ubekreftet delvis respons, 12 pasienter (24 %) hadde stabil sykdom og 10 pasienter (20 %) hadde progressiv sykdom.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Koselugo i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved NF1 PN (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ved anbefalt dose på 25 mg/m² to ganger daglig hos pediatrike pasienter (3 til ≤ 18 år) var geometrisk gjennomsnitt (variasjonskoeffisient [CV%]) av den maksimale plasmakonsentrasjonen (C_{maks})

731 (62 %) ng/ml, og av arealet under plasmakonsentrasjonskurven for legemidlet (AUC_{0-12}) etter første dose 2009 (35 %) ng t/ml. Minimal akkumulering på ~1,1 ganger ble observert ved steady-state ved dosering to ganger daglig.

Hos pediatrike pasienter med et dosenivå på 25 mg/m² hadde selumetinib en tilsynelatende oral clearance på 8,8 l/t, et gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady-state på 78 l og gjennomsnittlig halveringstid på ~6,2 timer.

Absorpsjon

Hos friske voksne forsøkspersoner var gjennomsnittlig absolutt oral biotilgjengelighet for selumetinib 62 %. Etter oral dosering blir selumetinib raskt absorbert og gir en maksimal plasmakonsentrasjon ved steady-state (t_{maks}) mellom 1-1,5 time etter dosering.

Effekt av mat

Ved en dose på 75 mg i separate kliniske studier hos friske voksne forsøkspersoner og hos voksne pasienter med avanserte solide maligniteter, resulterte administrering av selumetinib sammen med et fettrikt måltid til en gjennomsnittlig reduksjon i C_{maks} på henholdsvis 50 % og 62 %, sammenlignet med administrering ved faste. Gjennomsnittlig AUC for selumetinib ble redusert med henholdsvis 16 % og 19 %, og tid til maksimal konsentrasjon (t_{maks}) ble forsinket med omtrent 1,5 til 3 timer (se pkt. 4.2).

Ved en dose på 50 mg hos friske voksne forsøkspersoner resulterte administrering av selumetinib sammen med et fettfattig måltid i 60 % lavere C_{maks} sammenlignet med administrering ved faste. AUC for selumetinib ble redusert med 38 %, og tid til maksimal konsentrasjon (t_{maks}) ble forsinket med omtrent 0,9 timer (se pkt. 4.2).

Hos ungdom med NF1 og inoperable PN som ble behandlet med 25 mg/m² to ganger daglig (flere doser), resulterte administrering av selumetinib sammen med et fettfattig måltid i 24 % lavere C_{max} sammenlignet med administrering ved faste. AUC for selumetinib ble redusert med 8 %, og t_{max} ble forsinket med omtrent 0,57 timer (se pkt. 4.2).

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av barn og ungdom med NF1 og inoperable PN, voksne pasienter med avanserte solide maligniteter og friske voksne forsøkspersoner fra 15 studier viste at administrering sammen med et fettfattig eller fettrikt måltid resulterte i en gjennomsnittlig reduksjon i eksponeringen (AUC) for selumetinib sammenlignet med administrering ved faste (henholdsvis 23,1 % og 20,7 %), som ikke ble ansett som klinisk relevant.

Distribusjon

Det gjennomsnittlige tilsynelatende distribusjonsvolumet ved steady-state for selumetinib gitt i området 20 til 30 mg/m² varierte fra 78 til 171 liter hos pediatrike pasienter, noe som indikerer moderat distribusjon til vev.

In vitro plasmaproteinbinding er 98,4 % hos mennesker. Selumetinib bindes i større grad til serumalbumin (96,1 %) enn til alfa-1-syre-glykoprotein (< 35 %).

Biotransformasjon

Selumetinib gjennomgår fase 1-metabolske reaksjoner *in vitro*, inkludert oksidering av sidekjeden, N-demetylering og tap av sidekjeden for å danne amid- og syremetabolitter. CYP3A4 er den dominerende isoformen som er ansvarlig for oksidativ metabolisme av selumetinib, med CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 og CYP3A5 involvert i mindre grad. *In vitro*-studier antyder at selumetinib også gjennomgår direkte fase 2-metabolske reaksjoner for å danne glukuronidkonjugater som hovedsakelig involverer enzymene

UGT1A1 og UGT1A3. Glukuronidering er en sentral eliminasjonsvei for fase 1-metabolitter av selumetinib og involverer flere UGT-isoformer.

Etter oral dosering av ¹⁴C-selumetinib hos friske mannlige forsøkspersoner stod uendret selumetinib (~40 % av radioaktiviteten) sammen med andre metabolitter, inkludert glukuronid av imidazoindazolmetabolitt (M2: 22 %), selumetinibglukuronid (M4: 7 %), N-desmetylselumetinib (M8: 3 %) og N-desmetylkarboksylsyre (M11: 4 %), for hovedandelen av sirkulerende radioaktivitet i humant plasma. N-desmetylselumetinib representerer mindre enn 10 % av selumetinibnivået i humant plasma, men er omtrent 3-5 ganger mer potent enn modersubstansen, og står for omtrent 21 % til 35 % av den totale farmakologiske aktiviteten.

Interaksjoner

Selumetinib er ikke en hemmer av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 og CYP2E1 *in vitro*. Selumetinib er ikke en induktor av CYP1A2 og CYP2B6 *in vitro*. Selumetinib er en induktor av CYP3A4 *in vitro*, men dette forventes ikke å være klinisk relevant.

In vitro hemmer selumetinib UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 og UGT1A9, men disse effektene er imidlertid ikke forventet å være klinisk relevante.

Interaksjoner med transportproteiner

Basert på *in vitro*-studier er selumetinib et substrat for BCRP og P-gp-transportører, men det er ikke sannsynlig at det vil være utsatt for klinisk relevante legemiddelinteraksjoner. *In vitro*-studier antyder at selumetinib ikke hemmer brystkrefresistensprotein (BCRP), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 og MATE2K ved anbefalt pediatrik dose. En klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til samtidig administrerte substrater for OAT3 kan ikke utelukkes.

Eliminasjon

Etter en enkelt oral dose på 75 mg av radiomerket selumetinib hos friske voksne forsøkspersoner ble 59 % av dosen gjenfunnet i feces (19 % uendret), mens 33 % av den administrerte dosen (< 1 % som modersubstans) ble gjenfunnet i urinen innen 9 dager med prøvetaking.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Eksponeringen for 50 mg oral selumetinib ble undersøkt hos voksne forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (n = 11) og forsøkspersoner med terminal nyresykdom (n = 12). Gruppen med terminal nyresykdom hadde henholdsvis 16 % og 28 % lavere C_{maks} og AUC, der fraksjonen av ubundet selumetinib var 35 % høyere hos personer med terminal nyresykdom. Resultatet var C_{maks}- og AUC-forholdene for ubundet selumetinib var 0,97 og 1,13 hos gruppen med terminal nyresykdom sammenlignet med gruppen som hadde normal nyrefunksjon. En liten økning, omtrent 20 % AUC, i forholdet mellom N-desmetylm metabolitt og modersubstans ble påvist i gruppen med terminal nyresykdom sammenlignet med normalgruppen. Etersom eksponering hos personer med terminal nyresykdom var tilsvarende som for personer med normal nyrefunksjon, ble det ikke utført undersøkelser hos personer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Nedsatt nyrefunksjon forventes ikke å ha noen relevant påvirkning på eksponeringen for selumetinib (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Voksne forsøkspersoner med normal leverfunksjon (n = 8) og lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A, n = 8) fikk en selumetinibdose på 50 mg, forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B, n = 8) fikk administrert en dose på 50 eller 25 mg, og forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C, n = 8) fikk administrert en dose på 20 mg. Normalisert AUC for totaldose og ubundet AUC av selumetinib var henholdsvis 86 % og 69 % hos pasienter med lett nedsatt

leverfunksjon, sammenlignet med AUC-verdiene for personer med normal leverfunksjon. Selumetinibeksposering (AUC) var høyere hos pasienter med moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon. Verdiene for total AUC og ubundet AUC var henholdsvis 159 % og 141 % (Child-Pugh B) og 157 % og 317 % (Child-Pugh C) av verdiene for personer med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2). Det var en tendens til lavere proteinbinding hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon, selv om proteinbindingen forble > 99 % (se pkt. 4.3).

Etnisitet

Etter en enkeltdose ser eksponeringen for selumetinib ut til å være høyere hos japanske, ikke-japanske asiater og indiske friske voksne forsøkspersoner, sammenlignet med vestlige voksne forsøkspersoner. Det er imidlertid en betydelig overlapp med vestlige forsøkspersoner når det justeres for kroppsvekt eller kroppsoverflate (se pkt. 4.2).

Voksne pasienter (> 18 år)

Farmakokinetiske parametre hos voksne friske forsøkspersoner og voksne pasienter med avanserte solide maligniteter er tilsvarende de hos pediatriske pasienter (3 til ≤ 18 år) med NF1.

Hos voksne pasienter økte C_{maks} og AUC doseproporsjonalt i doseområdet 25-100 mg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gentoksisitet

Selumetinib var positiv i mikronukleusstudien med mus via en aneugenisk virkningsmekanisme. Gjennomsnittlig fri eksponering (C_{maks}) ved nivå uten observert effekt (NOEL) var omtrent 27 ganger høyere enn klinisk fri eksponering ved maksimal anbefalt human dose (MRHD) på 25 mg/m².

Karsinogenitet

Selumetinib var ikke karsinogent hos rotter eller transgene mus.

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

I toksisitetsstudier på gjentatt dosering hos mus, rotter og aper var hovedeffektene som ble sett etter selumetinibeksposering i huden, mage-tarmkanalen og ben. Skorper forbundet med mikroskopiske erosjoner og ulcerasjon ved en fri eksponering tilsvarende den kliniske eksponeringen (fri AUC) ved MRHD ble sett hos rotter. Inflammatoriske og ulcerative funn i mage-tarmkanal assosiert med sekundære forandringer i leveren og det lymforetikulære system ved fri eksponering på omtrent 28 ganger klinisk fri eksponering ved MRHD ble sett hos mus. Vekstplatedysplasi (fyseal) ble sett hos hannrotter som fikk dosering i opptil 3 måneder med selumetinib ved fri eksponering 11 ganger klinisk fri eksponering ved MRHD. Gastrointestinale funn viste tegn til reversibilitet etter en rekonvalesensperiode. Reversibilitet av hudtoksisiteter og fyseal dysplasi ble ikke evaluert. Vaskulær oppsvulming av svampegemet i bulbocavernosus-muskelen ble observert hos hannrotter i en 26 ukers studie med en dose på 40 mg/kg/dag (28 ganger fri AUC hos mennesker ved MRHD), som førte til betydelig urinveisobstruksjon samt inflammasjon og luminal blødning i urinrøret, som førte til tidlig død hos hannmus.

Reproduksjonstoksikologi

Toksisitetsstudier på utvikling og reproduksjon ble utført med mus. Fertilitet ble ikke påvirket hos hannmus med opptil 40 mg/kg/dag (som tilsvarer 22 ganger fri AUC hos mennesker ved MRHD). Hos hunner ble parringsevne og fertilitet ikke påvirket med opptil 75 mg/kg/dag, men en reversibel reduksjon i antall levende fostre ble sett ved dette dosenivået. NOAEL for effekt på reproduksjonsevnen var 5 mg/kg/dag (omtrent 3,5 ganger fri AUC hos mennesker ved MRHD). En behandlingsrelatert økning i

forekomsten av eksterne misdannelser (åpent øye, ganespalte) ble rapportert i fravær av maternell toksisitet i embryoføtale utviklingsstudier ved > 5 mg/kg/dag, og i den pre- og postnatale utviklingsstudien ved ≥ 1 mg/kg/dag (tilsvarende 0,4 ganger fri C_{maks} hos mennesker ved MRHD). De andre behandlingsrelaterte effektene som ble observert ved ikke-maternotoksiske doserivåer i disse studiene bestod av embryoletalitet og nedsatt fostervekt ved ≥ 25 mg/kg/dag (tilsvarende 22 ganger fri AUC hos mennesker ved MRHD), reduksjoner i postnatal vekst hos avkom, og ved avvenning oppfylte et lavere antall avkom kriteriet for pupillsammentrekning ved 15 mg/kg/dag (tilsvarende 3,6 ganger fri C_{maks} hos mennesker ved MRHD). Selumetinib og dets aktive metabolitt ble utskilt i melk hos lakterende mus ved omtrent samme konsentrasjoner som i plasma.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Tokofersolan (Vitamin E polyetylen glykolsuksinat / d-alfa-tokoferol-polyetylen glykolsuksinat).

Kapselskall

Koselugo 10 mg harde kapsler

Hypromellose (E 464)

Karragenan (E 407)

Kaliumklorid (E 508)

Titandioksid (E 171)

Karnaubavoks (E 903)

Koselugo 25 mg harde kapsler

Hypromellose (E 464)

Karragenan (E 407)

Kaliumklorid (E 508)

Titandioksid (E 171)

Indigokarmin aluminiumslakk (E 132)

Jernoksid, gult (E 172)

Karnaubavoks (E 903)

Maisstivelse

Trykksverte

Koselugo 10 mg harde kapsler

Skjellakk (glasering), standard (E 904)

Jernoksid, svart (E 172)

Propylenglykol (E 1520)

Ammoniumhydroksid (E 527)

Koselugo 25 mg harde kapsler

Jernoksid, rødt (E 172)

Jernoksid, gult (E 172)

Indigokarmin aluminiumslakk (E 132)

Karnaubavoks (E 903)

Skjellakk, standard (E 904)

Glyserolmonooleat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30° C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Koselugo 10 mg harde kapsler

Plastboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med hvit barnesikker lukkeanordning av polypropylen.

Koselugo 25 mg harde kapsler

Plastboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med blå barnesikker lukkeanordning av polypropylen.

Hver plastboks inneholder 60 harde kapsler og et tørkemiddel av silikagel. Hver eske inneholder én plastboks.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pasienter bør instrueres om at tørkemidlet ikke skal fjernes fra plastboksen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1552/001 10 mg harde kapsler

EU/1/21/1552/002 25 mg harde kapsler

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juni 2021

Dato for siste fornyelse: 31. mai 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén Astraallén
SE-152 57, Södertälje
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: for å bekrefte langtidssikkerhet av selumetinib til behandling av symptomatiske, inoperable PN hos pediatriske pasienter med NF1 i alderen 3 år og eldre vil søkeren gjennomføre og sende inn resultatene fra en ikke-intervensjons-PASS hos pasienter med NF1 som har fått forskrevet minst én dose med selumetinib og som er i alderen 3 til \leq 18 år ved oppstart av selumetinibbehandling. En samlet kohort med pasienter i alderen \geq 8 år (og før oppnåelse av Tanners stadium 5 [mål på seksuell modning]) vil følges prospektivt. Den kliniske studierapporten vil sendes inn innen:	31/03/2028

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Koselugo 10 mg harde kapsler
selumetinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 10 mg selumetinib (som hydrogensulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet skal ikke fjernes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30° C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1552/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

koselugo 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN

NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Koselugo 10 mg harde kapsler
selumetinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 10 mg selumetinib (som hydrogensulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet skal ikke fjernes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30° C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1552/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Koselugo 25 mg harde kapsler
selumetinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 25 mg selumetinib (som hydrogensulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet skal ikke fjernes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30° C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1552/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

koselugo 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN

NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Koselugo 25 mg harde kapsler
selumetinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 25 mg selumetinib (som hydrogensulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet skal ikke fjernes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30° C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1552/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Koselugo 10 mg harde kapsler

Koselugo 25 mg harde kapsler

selumetinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Koselugo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Koselugo
3. Hvordan du bruker Koselugo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Koselugo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Koselugo er og hva det brukes mot

Hva Koselugo er og hvordan det virker

Koselugo inneholder virkestoffet selumetinib.

Selumetinib er et type legemiddel som kalles MEK-hemmer. Det virker ved å blokkere visse proteiner som er involvert i veksten av svulstceller.

Koselugo forventes å krympe svulster som vokser langs nervene, såkalte pleksiforme nevrofibromer. Slike svulster skyldes en genetisk sykdom som kalles nevrofibromatose type 1 (NF1).

Hva Koselugo brukes mot

Koselugo brukes til å behandle barn i alderen 3 år og eldre som har pleksiforme nevrofibromer som ikke kan fjernes fullstendig ved kirurgi.

Spør lege dersom du har spørsmål om hvordan Koselugo virker eller hvorfor dette legemidlet har blitt forskrevet til deg.

2. Hva du må vite før du bruker Koselugo

Bruk ikke Koselugo:

- dersom du er allergisk overfor selumetinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har alvorlig leversykdom

Hvis du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Koselugo.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før og under behandling med Koselugo:

- dersom du har øyeproblemer
- dersom du har hjerteproblemer
- dersom du har leverproblemer
- dersom du tar tilskudd som inneholder vitamin E
- dersom du ikke kan svelge kapselen hel

Dersom noe av det ovenfor gjelder deg (eller du er usikker) snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet.

Øyeproblemer

Koselugo kan forårsake øyeproblemer (se avsnitt 4 “Mulige bivirkninger”). **Kontakt lege umiddelbart** hvis du får tåkesyn eller andre synsforandringer under behandling. Legen skal undersøke øynene dine hvis du får nye eller forverrede synsproblemer mens du tar dette legemidlet.

Hjerteproblemer

Koselugo kan redusere mengden blod som hjertet ditt pumper (se avsnitt 4 “Mulige bivirkninger”). Legen vil undersøke hvor godt hjertet ditt fungerer før og under behandlingen med Koselugo.

Leverproblemer

Koselugo kan øke mengden av visse leverenzymmer i blodet ditt (se avsnitt 4 “Mulige bivirkninger”). Legen vil ta blodprøver før og under behandling for å sjekke hvor godt leveren din fungerer.

Vitamin E-tilskudd

Koselugo-kapsler inneholder vitamin E som kan øke risikoen din for blødning. Dette innebærer at du skal fortelle legen din dersom du tar andre legemidler som øker risikoen din for blødning, f.eks.:

- acetylsalisylsyre (også kjent som aspirin) mot smerter og betennelse
- antikoagulasjonsmidler (blodfortynnende), som warfarin eller andre legemidler som brukes til å forebygge blodpropp
- kosttilskudd som kan øke risikoen din for blødning, som vitamin E

Vansker med å svelge kapsler

Snakk med lege hvis du tror at du kan ha vansker med å svelge kapselen hel (se avsnitt 3 “Hvordan du bruker Koselugo”).

Problemer med hud, negler og hår

Koselugo kan forårsake hudutslett, negleinfeksjon, håravfall eller forandring i hårfarge (se avsnitt 4 “Mulige bivirkninger”). Snakk med lege hvis du får problemer med noen av disse symptomene under behandlingen.

Barn under 3 år

Ikke gi Koselugo til barn under 3 år. Dette er fordi det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Koselugo

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer plantebaserte legemidler, kosttilskudd og reseptfrie legemidler.

Koselugo kan påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker. Enkelte andre legemidler kan også påvirke hvordan Koselugo virker. Snakk med lege hvis du bruker noen av følgende legemidler:

- klaritromycin eller erytromycin (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)
- karbamazepin eller fenytoin (brukes til å behandle krampeanfall og epilepsi)
- digoksin (brukes til å behandle hjertesvikt)
- feksofenadin (brukes til å behandle allergisymptomer)
- flukonazol eller itrakonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner)
- ketokonazol (brukes til å behandle Cushings syndrom)
- furosemid (brukes til å behandle væskeansamling ved å øke mengden urin du tisser)
- metotreksat (brukes til å behandle enkelte krefttyper, psoriasis eller leddgikt)
- omeprazol (brukes til å behandle sure oppstøt eller magesår)
- rifampicin (brukes til å behandle tuberkulose og enkelte andre bakterieinfeksjoner)
- johannesurt (*Hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel (brukes til å behandle mild depresjon og andre tilstander)
- tiklopidin (brukes til å forhindre blodpropp)

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt noen av legemidlene nevnt over, eller andre legemidler, selv om de er reseptfrie.

Inntak av Koselugo sammen med mat og drikke

Ikke drikk grapefruktjuice mens du tar Koselugo da dette kan påvirke hvordan legemidlet virker.

Graviditet – informasjon til kvinner

Koselugo er ikke anbefalt under graviditet. Det kan skade det ufødte barnet.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen kan be deg om å ta en graviditetstest før du starter behandling.

Du skal ikke bli gravid mens du bruker dette legemidlet. Hvis du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon. Se 'Prevensjon - informasjon til kvinner og menn' nedenfor.

Kontakt lege med en gang hvis du blir gravid under behandling.

Graviditet - informasjon til menn

Hvis partneren din blir gravid mens du tar dette legemidlet må du kontakte lege med en gang.

Prevensjon - informasjon til kvinner og menn

Hvis du er seksuelt aktiv skal du bruke sikker prevensjon mens du bruker dette legemidlet og i minst 1 uke etter siste dose. Det er ikke kjent om Koselugo kan påvirke hvor godt hormonelle prevensjonsmidler virker. Fortell det til legen hvis du bruker et hormonelt prevensjonsmiddel, da legen kan anbefale at du i tillegg bruker en form for prevensjon som ikke består av hormoner.

Amming

Du skal ikke amme mens du bruker Koselugo. Det er ikke kjent om Koselugo går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Koselugo kan forårsake bivirkninger som påvirker din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Du skal ikke kjøre eller bruke maskiner hvis du føler deg trøtt eller har synsproblemer (som tåkesyn).

3. Hvordan du bruker Koselugo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Legen vil finne riktig dose til deg basert på høyden og vekten din. Legen vil fortelle deg hvor mange kapsler av Koselugo du skal ta.

Legen kan forskrive en lavere dose hvis du har problemer med leveren (nedsatt leverfunksjon).

Legen kan redusere dosen din hvis du får visse bivirkninger mens du bruker Koselugo (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger") eller legen kan avbryte behandlingen eller stanse den permanent.

Hvordan du bruker det

- Ta Koselugo to ganger daglig med omtrent 12 timers mellomrom, med eller uten mat.
- Svelg kapslene hele med vann.
- Ikke tygg, løs opp eller åpne kapslene.
- Snakk med lege før du starter behandling hvis du har eller tror at du har vansker med å svelge kapslene hele.

Dersom du kaster opp

Hvis du på noe tidspunkt kaster opp etter å ha tatt Koselugo skal du ikke ta en ekstra dose. Ta neste dose til vanlig tid.

Dersom du tar for mye av Koselugo

Dersom du har tatt mer Koselugo enn du skal må du kontakte lege eller apotek umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Koselugo

Hva du skal gjøre hvis du glemmer å ta en dose Koselugo avhenger av hvor lenge det er til din neste dose.

- Hvis det er mer enn 6 timer til neste dose, skal du ta den glemte dosen. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- Hvis det er mindre enn 6 timer til neste dose, skal du hoppe over den glemte dosen. Ta neste dose til vanlig tid.

Du skal ikke ta dobbel dose (to doser samtidig) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Koselugo

Du skal ikke slutte å bruke Koselugo med mindre legen har fortalt deg det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige alvorlige bivirkninger

Øyeproblemer (synsproblemer)

Koselugo kan forårsake problemer med øynene. Kontakt lege umiddelbart hvis du får tåkesyn (en svært vanlig bivirkning som kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) eller andre synsforandringer under behandlingen. Legen kan be deg om å slutte å bruke dette legemidlet, eller henvise deg til en spesialist dersom du utvikler symptomer som inkluderer:

- tåkesyn
- synstap
- mørke flekker i synsfeltet («fluer»)
- andre synsforandringer (som redusert syn)

Snakk med lege med en gang hvis du merker noen av de ovennevnte alvorlige bivirkningene.

Andre bivirkninger

Snakk med lege eller apotek dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- oppkast, kvalme
- diaré
- betennelse i munnen (stomatitt)
- hud- og negleproblemer - tegn kan inkludere tørr hud, utslett, rødhet rundt fingerneglene
- håravfall (alopesi), endret hårfarge
- trøtthet, svakhet eller manglende energi
- feber (pyreksi)
- hevelse i hender eller føtter (perifert ødem)
- en svak reduksjon i mengden blod som hjertet pumper (redusert ejectionsfraksjon) – tegn på dette kan være kortpustethet eller hevelse i ben, ankler eller føtter
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- redusert nivå av albumin, et viktig protein i blodet (vist i blodprøver)
- redusert hemoglobin, et protein i røde blodceller som frakter oksygen (vist i blodprøver)
- økning i enzymer (vist i blodprøver) som tyder på belastning på leveren, nyreskade eller nedbrytning av muskler

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- munntørhet
- hevelse i ansiktet (ansiktsødem)
- kortpustethet (dyspné)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Koselugo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30° C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.
Hold boksen tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Koselugo

Virkestoff er selumetinib. Hver Koselugo 10 mg harde kapsel inneholder 10 mg selumetinib (som hydrogensulfat). Hver Koselugo 25 mg harde kapsel inneholder 25 mg selumetinib (som hydrogensulfat).

Andre innholdsstoffer i Koselugo 10 mg harde kapsler er:

- kapselinnhold: vitamin E polyetylen glykolsuksinat (d-alfa-tokoferol-polyetylen glykolsuksinat).
- kapselskall: hypromellose (E 464), karragenan (E 407), kaliumklorid (E 508), titandioksid (E 171), karnaubavoks (E 903).
- trykksverte: standard skjellakk (E 904), svart jernoksid (E 172), propylenglykol (E 1520), ammoniumhydroksid (E 527).

Andre innholdsstoffer i Koselugo 25 mg harde kapsler er:

- kapselinnhold: vitamin E polyetylen glykolsuksinat (d-alfa-tokoferol-polyetylen glykolsuksinat).
- kapselskall: hypromellose (E 464), karragenan (E 407), kaliumklorid (E 508), titandioksid (E 171), indigokarmin aluminiumslakk (E 132), gult jernoksid (E 172), karnaubavoks (E 903), maisstivelse.
- trykksverte: rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172), indigokarmin aluminiumslakk (E 132), karnaubavoks (E 903), standard skjellakk (E 904), glyserolmonooleat.

Hvordan Koselugo ser ut og innholdet i pakningen

Koselugo 10 mg hard kapsel er en hvit til off-white, opak, hard kapsel med et bånd på midten og merket med "SEL 10" i svart skrift.

Koselugo 25 mg hard kapsel er en blå, opak, hard kapsel med et bånd på midten og merket med "SEL 25" i svart skrift.

Koselugo kommer i hvite plastbokser med en hvit (10 mg) eller blå (25 mg) barnesikret lukkeanordning, og inneholder 60 harde kapsler og et tørkemiddel av silikagel. Tørkemidlet skal ikke fjernes fra plastboksen og skal ikke svelges.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén Astraallén
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
AstraZeneca
Tel: +34 93 272 30 05

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.