

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Koselugo 10 mg cápsulas

Koselugo 25 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Koselugo 10 mg cápsulas

Cada cápsula contém 10 mg de selumetinib (como sulfato de hidrogénio).

Koselugo 25 mg cápsulas

Cada cápsula contém 25 mg de selumetinib (como sulfato de hidrogénio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Koselugo 10 mg cápsulas

Cápsula branca a esbranquiçada, opaca, de tamanho 4 (aproximadamente 14 mm x 5 mm), com uma banda central, marcada com “SEL 10” em tinta preta.

Koselugo 25 mg cápsulas

Cápsula azul, opaca, de tamanho 4 (aproximadamente 14 mm x 5 mm), com uma banda central, marcada com “SEL 25” em tinta preta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Koselugo em monoterapia é indicado para o tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos com neurofibromatose tipo 1 (NF1), com idade igual ou superior a 3 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Koselugo deve ser iniciado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de doentes com tumores relacionados com NF1.

Posologia

A dose recomendada de Koselugo é de 25 mg/m² de área de superfície corporal (ASC), administrada por via oral duas vezes ao dia (aproximadamente a cada 12 horas).

A dosagem é individualizada com base na ASC (mg/m²) e arredondada para a dose mais próxima possível de 5 mg ou 10 mg (até uma dose única máxima de 50 mg). Podem ser combinadas diferentes dosagens das cápsulas de Koselugo para atingir a dose desejada (Tabela 1).

Tabela 1. Dose recomendada com base na área de superfície corporal

Área de superfície corporal (ASC) ^a	Dose recomendada
0,55 – 0,69 m ²	20 mg de manhã e 10 mg à noite
0,70 – 0,89 m ²	20 mg duas vezes ao dia
0,90 – 1,09 m ²	25 mg duas vezes ao dia
1,10 – 1,29 m ²	30 mg duas vezes ao dia
1,30 – 1,49 m ²	35 mg duas vezes ao dia
1,50 – 1,69 m ²	40 mg duas vezes ao dia
1,70 – 1,89 m ²	45 mg duas vezes ao dia
≥ 1,90 m ²	50 mg duas vezes ao dia

^a A dose recomendada para doentes com ASC inferior a 0,55 m² não foi estabelecida.

O tratamento com Koselugo deve continuar enquanto for observado benefício clínico ou até progressão do NP ou desenvolvimento de toxicidade inaceitável. Os dados em doentes com idade superior a 18 anos são limitados, desta forma, a continuação do tratamento na idade adulta deve basear-se nos benefícios e riscos para o doente individual, conforme avaliado pelo médico. No entanto, o início do tratamento com Koselugo em adultos não é apropriado.

Dose esquecida

Se uma dose de Koselugo for esquecida, a dose apenas deve ser tomada se faltarem mais de 6 horas até à dose seguinte programada.

Vómitos

Se ocorrerem vômitos após a administração de Koselugo, não deve ser tomada uma dose adicional. O doente deve continuar com a dose seguinte programada.

Ajustes de dose

Pode ser necessária a interrupção e/ou a redução da dose ou a descontinuação permanente de selumetinib com base na segurança e tolerabilidade individual (ver secções 4.4 e 4.8). As reduções de dose recomendadas são apresentadas na Tabela 2 e podem exigir que a dose diária seja dividida em duas administrações de dosagens diferentes ou que o tratamento seja administrado como uma dose diária.

Tabela 2. Reduções de dose recomendadas para reações adversas

Área de superfície corporal (ASC)	Dose inicial de Koselugo ^a (mg/duas vezes ao dia)	Primeira redução da dose (mg/dose)		Segunda redução da dose (mg/dose) ^b	
		Manhã	Noite	Manhã	Noite
0,55 – 0,69 m ²	20 mg de manhã e 10 mg à noite	10	10	10 uma vez ao dia	
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
≥ 1,0 m ²	50	35	35	25	25

^a Com base na ASC como apresentado na Tabela 1.

^b Descontinuar permanentemente o tratamento em doentes que não conseguem tolerar Koselugo após duas reduções de dose.

As alterações de dose para a gestão de reações adversas associadas com este medicamento são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Alterações de dose recomendadas para reações adversas

Grau CTCAE*	Alteração de dose recomendada
Grau 1 ou 2 (tolerável – pode ser gerido com cuidados de suporte)	Continuar o tratamento e monitorizar conforme indicado clinicamente
Grau 2 (intolerável – não pode ser gerido com cuidados de suporte) ou Grau 3	Interromper o tratamento até que a toxicidade seja de grau 0 ou 1 e reduzir um nível de dose quando retomar a terapêutica (ver Tabela 2)
Grau 4	Interromper o tratamento até que a toxicidade seja de grau 0 ou 1 e reduzir um nível de dose quando retomar a terapêutica (ver Tabela 2). Considerar a descontinuação

* Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE)

Recomendação de alteração da dose na redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)

Nos casos de redução da FEVE assintomática ≥ 10 pontos percentuais desde a linha de base e abaixo do nível institucional inferior do normal (LLN) padrão, o tratamento com selumetinib deve ser interrompido até resolução. Uma vez resolvido, selumetinib deve ser reduzido em um nível de dose ao retomar a terapêutica (ver Tabela 2).

Em doentes que desenvolvem redução da FEVE sintomática ou redução da FEVE de grau 3 ou 4, selumetinib deve ser descontinuado e o doente referenciado para uma consulta de cardiologia (ver secção 4.4).

Recomendação de alteração da dose com toxicidades oculares

O tratamento com selumetinib deve ser interrompido em doentes diagnosticados com descolamento epitelial do pigmento da retina (RPED) ou retinopatia serosa central (CSR) com acuidade visual reduzida, até resolução; reduzir um nível de dose de selumetinib ao retomar o tratamento (ver Tabela 2). Em doentes diagnosticados com RPED ou CSR sem acuidade visual reduzida, deve ser realizada uma avaliação oftalmológica a cada 3 semanas até resolução. Em doentes com diagnóstico de oclusão da veia da retina (RVO), o tratamento com selumetinib deve ser descontinuado de forma permanente (ver secção 4.4).

Ajustes de dose para a administração concomitante com inibidores da CYP3A4 ou CYP2C19

Não é recomendada a utilização concomitante de inibidores potentes ou moderados da CYP3A4 ou CYP2C19 e devem ser considerados agentes alternativos. Se um inibidor potente ou moderado da CYP3A4 ou CYP2C19 tiver que ser administrado concomitantemente, é recomendada a seguinte redução de dose de Koselugo: Se um doente estiver a tomar 25 mg/m² duas vezes ao dia, reduzir a dose para 20 mg/m² duas vezes ao dia. Se o doente estiver a tomar 20 mg/m² duas vezes ao dia, reduzir a dose para 15 mg/m² duas vezes ao dia (ver Tabela 4 e secção 4.5).

Tabela 4. Dose recomendada para atingir o nível de dose de 20 mg/m² ou 15 mg/m² duas vezes ao dia

Área de superfície corporal	20 mg/m² duas vezes ao dia (mg/dose)		15 mg/m² duas vezes ao dia (mg/dose)	
	Manhã	Noite	Manhã	Noite
0,55 – 0,69 m ²	10	10	10 mg uma vez ao dia	

Tabela 4. Dose recomendada para atingir o nível de dose de 20 mg/m² ou 15 mg/m² duas vezes ao dia

Área de superfície corporal	20 mg/m ² duas vezes ao dia (mg/dose)		15 mg/m ² duas vezes ao dia (mg/dose)	
	Manhã	Noite	Manhã	Noite
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

Populações especiais

Compromisso renal

Com base nos ensaios clínicos, não é recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado, grave ou que apresentam doença renal em fase terminal (ESRD) (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Com base nos ensaios clínicos, não é recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro. A dose inicial deve ser reduzida em doentes com compromisso hepático moderado para 20 mg/m² ASC, duas vezes ao dia (ver Tabela 4). A utilização de Koselugo é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3 e 5.2).

Etnia

Foi observado um aumento na exposição sistémica em doentes Asiáticos adultos, embora exista uma sobreposição considerável com doentes Ocidentais com correção para peso corporal. Não se recomenda ajuste específico da dose inicial para doentes Asiáticos pediátricos, no entanto, estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para acontecimentos adversos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Koselugo em crianças com menos de 3 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Koselugo é para utilização por via oral. Deve ser tomado com o estômago vazio sem alimentos ou bebidas, além de água, 2 horas antes da administração e 1 hora após a administração (ver secções 4.5 e 5.2).

As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água. As cápsulas não devem ser mastigadas, dissolvidas ou abertas, dado que pode dificultar a libertação do medicamento e afetar a absorção de selumetinib.

Koselugo não deve ser administrado a doentes que não conseguem ou não querem engolir a cápsula inteira. Os doentes devem ser avaliados quanto à sua capacidade para engolir a cápsula antes de iniciar o tratamento. Espera-se que as técnicas padrão de deglutição do medicamento sejam suficientes para engolir as cápsulas de selumetinib. Para doentes com dificuldades em engolir a cápsula, o encaminhamento para um profissional de saúde adequado, como um terapeuta da fala e linguagem, pode ser considerado para identificar métodos adequados que possam ser ajustados ao doente específico.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 5.2).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)

Foram notificadas diminuições assintomáticas na fração de ejeção em 22% dos doentes pediátricos no ensaio clínico central. O tempo mediano para o início destas reações adversas foi de 226 dias. Foi notificado um pequeno número de casos graves de redução da FEVE associada a selumetinib em doentes pediátricos que participaram num programa de acesso expandido (ver secção 4.8).

Os doentes pediátricos com história de comprometimento da função ventricular esquerda alterada ou FEVE na linha de base inferior ao LLN padrão não foram estudados. A FEVE deve ser avaliada por ecocardiograma antes do início do tratamento para estabelecer os valores da linha de base. Antes de iniciar o tratamento com selumetinib, os doentes devem ter uma fração de ejeção superior ao LLN padrão.

A FEVE deve ser avaliada em intervalos de aproximadamente 3 meses, ou com mais frequência, conforme indicado clinicamente, durante o tratamento. A redução da FEVE pode ser gerida através da interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

Toxicidade ocular

Os doentes devem ser aconselhados a notificar quaisquer novas perturbações visuais. Foram notificadas reações adversas de visão turva em doentes pediátricos a receber selumetinib. Foram observados casos isolados de RPED, CSR e RVO em doentes adultos com diversos tipos de tumores, a receber tratamento com selumetinib em monoterapia e em associação com outros agentes anticancerígenos, e num único doente pediátrico com astrocitoma pilocítico a fazer selumetinib em monoterapia (ver secção 4.8).

Em conformidade com a prática clínica, recomenda-se uma avaliação oftalmológica antes do início do tratamento e em qualquer altura em que um doente notifique novas perturbações visuais. Em doentes com diagnóstico de RPED ou CSR sem redução da acuidade visual, o exame oftalmológico deve ser realizado a cada 3 semanas até resolução. Se for diagnosticado RPED ou CSR e a acuidade visual for afetada, a terapêutica com selumetinib deve ser interrompida e a dose reduzida quando for retomado o tratamento (ver secção 4.2). Se RVO for diagnosticado, o tratamento com selumetinib deve ser descontinuado de forma permanente (ver secção 4.2).

Alterações laboratoriais hepáticas

Podem ocorrer alterações laboratoriais hepáticas, especificamente aumento da AST e ALT, com selumetinib (ver secção 4.8). Os valores laboratoriais hepáticos devem ser monitorizados antes de iniciar selumetinib e pelo menos mensalmente durante os 6 primeiros meses de tratamento e, posteriormente, conforme indicado clinicamente. As alterações laboratoriais hepáticas devem ser controladas com interrupção da dose, redução ou descontinuação do tratamento (ver Tabela 2 na secção 4.2).

Afeções cutâneas e subcutâneas

Foram notificadas muito frequentemente erupções cutâneas (incluindo erupção maculopapular e erupção acneiforme), paroníquia e alterações capilares no estudo clínico central (ver secção 4.8). A erupção pustulosa, alterações da cor do cabelo e xerose cutânea foram observadas com mais frequência em crianças mais jovens (3-11 anos de idade) e a erupção acneiforme foi observada com mais frequência em crianças pós puberdade (12-16 anos de idade).

Suplementos de vitamina E

Os doentes devem ser aconselhados a não tomar qualquer suplemento de vitamina E. As cápsulas de Koselugo 10 mg contêm 32 mg de vitamina E como excipiente, succinato de D-alfa-tocoferil polietilenoglicol 1000 (TPGS). As cápsulas de Koselugo 25 mg contêm 36 mg de vitamina E como TPGS. Doses elevadas de vitamina E podem aumentar o risco de hemorragia em doentes a tomar medicamentos anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários concomitantemente (p.ex. varfarina ou ácido acetilsalicílico). Devem ser realizadas avaliações de anticoagulação, incluindo a relação normalizada internacional ou tempo de protrombina, com mais frequência para detetar a necessidade de ajustes de dose dos medicamentos anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários (ver secção 4.5).

Risco de engasgamento

Selumetinib está disponível em cápsula, que deve ser engolida inteira. Alguns doentes, em particular crianças < 6 anos de idade, podem apresentar um risco de engasgamento com uma formulação em cápsula devido a razões de desenvolvimento, anatómicas ou psicológicas. Deste modo, selumetinib não deve ser administrado em doentes que não conseguem ou não querem engolir a cápsula inteira. (ver secção 4.2).

Mulheres com potencial para engravidar

Koselugo não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Apenas foram realizados estudos de interação em adultos saudáveis (idade \geq 18 anos).

Substâncias ativas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de selumetinib

A administração concomitante com um inibidor potente da CYP3A4 (200 mg itraconazol duas vezes ao dia durante 4 dias) aumentou a C_{max} de selumetinib em 19% (IC 90% 4; 35) e a AUC em 49% (IC 90% 40; 59) em adultos saudáveis.

A administração concomitante com um inibidor potente da CYP2C19/moderado da CYP3A4 (200 mg fluconazol uma vez ao dia durante 4 dias) aumentou a C_{max} de selumetinib em 26% (IC 90% 10; 43) e a AUC em 53% (IC 90% 44; 63) em adultos saudáveis, respetivamente.

Prevê-se que a utilização concomitante de eritromicina (inibidor moderado da CYP3A4) ou fluoxetina (inibidor potente da CYP2C19/CYP2D6) aumente a AUC de selumetinib em ~30-40% e C_{max} em ~20%.

A administração concomitante com medicamentos que são inibidores potentes da CYP3A4 (p.ex. claritromicina, sumo de toranja, cetoconazol oral) ou da CYP2C19 (p.ex. ticlopidina) deve ser evitada. A administração concomitante com medicamentos que são inibidores moderados da CYP3A4 (p.ex. eritromicina e fluconazol) e da CYP2C19 (p.ex. omeprazol) deve ser evitada. Se a administração concomitante não puder ser evitada, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para acontecimentos adversos e a dose de selumetinib deve ser reduzida (ver secção 4.2 e Tabela 4).

Substâncias ativas que podem diminuir as concentrações plasmáticas de selumetinib

A administração concomitante com um indutor potente da CYP3A4 (600 mg rifampicina uma vez ao dia durante 8 dias) diminuiu a C_{max} de selumetinib em -26% (IC 90% -17; -34) e a AUC em -51% (IC 90% -47; -54).

Deve-se evitar a utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A4 (p.ex. fenitoína, rifampicina, carbamazepina, Erva de São João) ou indutores moderados da CYP3A4 com Koselugo.

Substâncias ativas cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas por selumetinib

In vitro, selumetinib é um inibidor do OAT3. Não se pode excluir o potencial para um efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de substratos de OAT3 (p.ex. metotrexato e furosemida) administrados concomitantemente (ver secção 5.2).

O TPGS é um inibidor da glicoproteína-P (gp-P) *in vitro* e não se pode ser excluído que possa causar interações medicamentosas clinicamente relevantes com substratos da gp-P (p.ex. digoxina ou fexofenadina).

O efeito do selumetinib na exposição de contraceptivos orais não foi avaliado. Portanto, a utilização de um método de barreira adicional deve ser recomendado às mulheres que utilizam contraceptivos hormonais (ver secção 4.6).

Efeito dos agentes redutores do ácido gástrico no selumetinib

As cápsulas de selumetinib não apresentam dissolução dependente do pH. Koselugo pode ser utilizado concomitantemente com agentes modificadores do pH gástrico (*i.e.* antagonistas dos recetores H2 e inibidores da bomba de prótons) sem restrições, exceto para omeprazol que é um inibidor da CYP2C19.

Vitamina E

As cápsulas de Koselugo contêm vitamina E, sob a forma do excipiente TPGS. Deste modo, os doentes devem evitar tomar suplementos de vitamina E, e devem ser realizadas avaliações de anticoagulação com mais frequência em doentes a tomar concomitantemente medicamentos anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção feminina e masculina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem a receber Koselugo. Recomenda-se a realização de um teste de gravidez em mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento.

Tanto os doentes do sexo masculino e feminino (com potencial para engravidar) devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e pelo menos 1 semana após a conclusão do tratamento com Koselugo. Não se pode excluído que selumetinib possa reduzir a eficácia dos contraceptivos orais, pelo que as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem ser recomendadas a adicionar um método de barreira (ver secção 4.5).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de selumetinib em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva incluindo morte embriofetal, defeitos estruturais e peso fetal reduzido (ver secção 5.3). Koselugo não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos (ver secção 4.4).

Se uma doente do sexo feminino ou uma parceira de um doente do sexo masculino a receber Koselugo engravidar, deve ser informada do risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se selumetinib, ou os seus metabolitos, são excretados no leite humano. Selumetinib e o seu metabolito ativo são excretados no leite de ratos lactantes (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para a criança amamentada, pelo que a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Koselugo.

Fertilidade

A quantidade de dados sobre o efeito de Koselugo na fertilidade humana é inexistente. Selumetinib não teve impacto na fertilidade e no desempenho de acasalamento no rato macho e fêmea, embora tivesse sido observada uma redução na sobrevivência embrionária no rato fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Koselugo pode ter uma influência reduzida na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram notificadas fadiga, astenia e perturbações visuais durante o tratamento com selumetinib e os doentes que apresentam estes sintomas devem ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de selumetinib em monoterapia em doentes pediátricos com NF1 que apresentam NP inoperável foi determinado após avaliação de uma população de segurança combinada de 74 doentes pediátricos (20-30 mg/m² duas vezes ao dia). Este “grupo” de doentes pediátricos incluiu 50 doentes do estudo SPRINT de fase II estrato I, tratados com selumetinib 25 mg/m² duas vezes ao dia (conjunto de dados centrais) e 24 doentes do estudo SPRINT de fase I tratados com 20 a 30 mg/m² de selumetinib duas vezes ao dia (estudo de determinação da dose). Não houve diferenças clinicamente relevantes no perfil de segurança entre os estudos SPRINT de fase I e SPRINT de fase II estrato I. Este perfil de segurança foi igualmente comprovado por um conjunto de dados de segurança de 7 estudos patrocinados pela AstraZeneca em doentes adultos com vários tipos de tumores (N = 347) que receberam 75 a 100 mg duas vezes ao dia.

No grupo de doentes pediátricos, a duração média total do tratamento com selumetinib em doentes pediátricos com NF1, que têm NP, foi de 28 meses (intervalo: < 1 a 71 meses), 23% dos doentes foram expostos ao tratamento com selumetinib durante > 48 meses. Doentes com idade ≥ 2 a 11 anos (N = 45) apresentaram uma maior incidência das seguintes reações adversas a medicamentos (RAMs) em comparação com doentes com idade entre os 12 e os 18 anos (N = 29): hipoalbuminemia, xerose cutânea, pirexia, alterações da cor do cabelo.

No grupo de doentes pediátricos (N = 74; compreende 50 doentes do conjunto de dados centrais no estudo SPRINT de fase II estrato 1 e 24 doentes do conjunto de dados de suporte no estudo SPRINT de fase I, as reações adversas mais frequentes de qualquer grau (incidência ≥ 45%) foram vômitos (82%), erupção cutânea (80%), creatinafosfoquinase no sangue aumentada (76%), diarreia (77%), náuseas (73%), acontecimentos asténicos (59%), xerose cutânea (58%), pirexia (57%), erupção acneiforme (54%), hipoalbuminemia (50%), aspartato aminotransferase aumentada (50%) e paroníquia (45%). Foram notificadas interrupções e reduções da dose devido a reações adversas em 78% e 32% dos doentes, respetivamente. As RAMs mais frequentemente notificadas que levaram a alteração da dose (interrupção da dose ou redução da dose) de selumetinib foram vômitos (26%), paroníquia (16%), diarreia (15%) e náuseas (11%). Foi notificada descontinuação permanente devido a acontecimentos adversos em 12% dos doentes. Foram notificadas as seguintes reações adversas graves: diarreia (3%), anemia (3%), pirexia (3%), CPK no sangue aumentada (3%), creatininemia aumentada (1%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 5 apresenta as reações adversas identificadas na população pediátrica com NF1 que apresentam NP inoperável e em doentes adultos (ver nota de rodapé da Tabela 5). A frequência é determinada a partir do grupo de doentes pediátricos (N = 74); compreende 50 doentes do conjunto de dados centrais do estudo SPRINT de fase II estrato 1 e 24 doentes do conjunto de dados de suporte do estudo SPRINT de fase I. As reações adversas a medicamentos (RAMs) estão organizadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) MedDRA. Dentro de cada CSO, os termos preferenciais são apresentados por ordem decrescente de frequência e depois por ordem decrescente de gravidade. As frequências da ocorrência de reações adversas são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis), incluindo relatórios isolados.

Tabela 5. Reações adversas a medicamentos notificadas no grupo de doentes pediátricos (centrais no estudo SPRINT de fase II estrato 1 [N = 50] e suporte no estudo SPRINT de fase I [N = 24]) e em outros ensaios clínicos identificados em doentes adultos (N = 347).**

CSO MedDRA	Termo MedDRA	Frequência global (Todos os graus CTCAE) Grupo de doentes pediátricos NF1[‡] (N = 74)	Frequência de grau 3 e acima CTCAE[†] Grupo de doentes pediátricos NF1[‡] (N = 74)
Afeções oculares	Visão turva [^]	Frequentes (9%)	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia*	Frequentes (5%)	-
Doenças gastrointestinais	Vômitos [^]	Muito frequentes (82%)	Frequentes (8%)
	Diarreia [^]	Muito frequentes (77%)	Muito frequentes (15%)
	Náuseas [^]	Muito frequentes (73%)	Frequentes (1%)
	Estomatite [^]	Muito frequentes (38%)	Frequentes (1%)
	Boca seca	Frequentes (5%)	-
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^{^ *}	Muito frequentes (80%)	Frequentes (5%)
	Xerose cutânea	Muito frequentes (58%)	-
	Exantema acneiforme ^{^ *}	Muito frequentes (54%)	Frequentes (3%)
	Paroníquia [^]	Muito frequentes (45%)	Frequentes (9%)
	Alterações capilares ^{^ *}	Muito frequentes (39%)	-
Perturbações gerais	Acontecimentos asténicos*	Muito frequentes (59%)	-
	Pirexia	Muito frequentes (57%)	Frequentes (8%)
	Edema periférico*	Muito frequentes (12%)	-
	Edema facial*	Frequentes (7%)	-
Exames complementares de diagnóstico	CPK no sangue aumentada [^]	Muito frequentes (76%)	Frequentes (9%)
	Hipoalbuminemia	Muito frequentes (50%)	-
	AST aumentada	Muito frequentes (50%)	Frequentes (1%)
	Hemoglobina diminuída*	Muito frequentes (45%)	Frequentes (3%)
	ALT aumentada	Muito frequentes (36%)	Frequentes (3%)
	Creatininemia aumentada	Muito frequentes (28%)	Frequentes (1%)
	Fração de ejeção diminuída [^]	Muito frequentes (23%)	Frequentes (1%)
	Tensão arterial aumentada*	Muito frequentes (16%)	-

Tabela 5. Reações adversas a medicamentos notificadas no grupo de doentes pediátricos (centrais no estudo SPRINT de fase II estrato 1 [N = 50] e suporte no estudo SPRINT de fase I [N = 24]) e em outros ensaios clínicos identificados em doentes adultos (N = 347).**

CSO MedDRA	Termo MedDRA	Frequência global (Todos os graus CTCAE)	Frequência de grau 3 e acima CTCAE [†]
		Grupo de doentes pediátricos NF1 [‡] (N = 74)	Grupo de doentes pediátricos NF1 [‡] (N = 74)
Afeções oculares	Descolamento epitelial do pigmento da retina (RPED)/ Retinopatia serosa central (CSR)* ††	Pouco frequentes (0,6%)	-
	Oclusão da veia da retina (RVO)* ††	Pouco frequentes (0,3%)	-

Segundo CTCAE versão 4.03 do *National Cancer Institute* (Instituto Nacional do Cancro)

CPK = creatinafosfoquinase; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alaninaminotransferase.

[^] Ver Descrição de reações adversas selecionadas

[†] Todas as reações foram de grau 3 CTCAE, exceto para um acontecimento de grau 4 CTCAE de CPK no sangue aumentada e um acontecimento de grau 4 CTCAE de creatininemia aumentada. Não houve mortes.

^{††} RAMs identificadas a partir de outros ensaios clínicos em doentes adultos (N = 347), com vários tipos de tumores, a receber tratamento com selumetinib (75 mg duas vezes ao dia). Estas RAMs não foram notificadas na população pediátrica com NF1 com NP inoperável.

[‡] Percentual do grupo de doentes pediátricos (N=74) arredondado para o decimal mais próximo

* RAMs agrupadas com base nos termos preferenciais (PT) individuais:

Acontecimentos asténicos: astenia, fadiga

CSR/RPED: Descolamento macular do epitélio pigmentar da retina, coriorretinopatia

Dispneia: dispneia de esforço, dispneia, dispneia em repouso

Edema facial: edema facial, edema periorbitário

Hemoglobina diminuída: anemia, hemoglobina diminuída

Alterações capilares: alopecia, alteração da cor do cabelo

Tensão arterial aumentada: tensão arterial aumentada, hipertensão

Edema periférico: edema periférico, edema

Erupção cutânea (acneiforme): dermatite acneiforme

Erupção cutânea: dermatite acneiforme, erupção maculopapular, erupção papulosa, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção maculosa

RVO: oclusão da veia da retina, trombose das veias retinianas, doença vascular retiniana

Descrição de reações adversas selecionadas

Redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)

No estudo SPRINT, de fase II estrato I, foi notificada redução da FEVE (PT: fração de ejeção ventricular esquerda diminuída) em 11 (22%) doentes; todos os casos foram de grau 2, assintomáticos e não levaram a interrupção, redução ou descontinuação da dose. Dos 11 doentes, 6 doentes recuperaram e o resultado não foi notificado para 5 doentes. O tempo mediano até à primeira ocorrência de redução da FEVE foi de 226 dias (duração mediana de 78 dias). A maioria das reações adversas de redução da FEVE foi notificada como reduções desde a linha de base ($\geq 10\%$ de redução), mas sendo consideradas como dentro do intervalo normal. Os doentes com FEVE inferior ao LLN padrão na linha de base não foram incluídos no estudo central. Adicionalmente, foram notificados 2 casos graves de redução da FEVE associada a selumetinib em doentes pediátricos que participaram num programa de acesso expandido. Para a gestão clínica da redução da FEVE, ver secções 4.2 e 4.4.

Toxicidade ocular

No estudo SPRINT, de fase II estrato I, foram notificadas reações adversas de grau 1 e 2 de visão turva em 4 (8%) doentes. Dois doentes necessitaram de interrupção da dose. Todas as reações adversas

foram geridas sem redução da dose. Para a gestão clínica de novas perturbações visuais, ver secções 4.2 e 4.4.

Além disso, foi notificado um único acontecimento de RPED num doente pediátrico a receber selumetinib em monoterapia (25 mg/m² duas vezes ao dia) para astrocitoma pilocítico, envolvendo a via ótica num estudo pediátrico patrocinado externamente (ver secções 4.2 e 4.4).

Paroníquia

No estudo SPRINT, de fase II estrato I, foi notificada paroníquia em 23 (46%) doentes, sendo o tempo mediano até à primeira ocorrência da reação adversa de paroníquia de grau máximo de 306 dias e a duração mediana das reações adversas de 96 dias. A maioria destas reações adversas foi de grau 1 ou 2 e foram tratadas com terapêutica de suporte ou sintomática e/ou alteração da dose. Ocorreram acontecimentos de grau ≥ 3 em três (6%) doentes. Sete doentes (3 com uma reação adversa de grau máximo 3 e 4 com uma reação adversa de grau máximo 2) tiveram que interromper a dose de selumetinib devido a reações adversas de paroníquia, dos quais 3 tiveram que interromper a dose e seguida de redução de dose (2 doentes necessitaram de uma segunda redução da dose). Num doente (2%) o acontecimento deu origem a descontinuação.

Creatina fosfoquinase (CPK) no sangue aumentada

Ocorreram reações adversas de aumento de CPK no sangue em 76% dos doentes no estudo SPRINT, de fase II estrato I. O tempo mediano até ao início do aumento de grau máximo de CPK foi de 106 dias e a duração mediana das reações adversas foi de 126 dias. A maioria das reações adversas foram de grau 1 ou 2 e resolveram-se sem alteração da dose de selumetinib. Ocorreram reações adversas de grau ≥ 3 em três (6%) doentes. Uma reação adversa de grau 4 levou a interrupção do tratamento seguida de uma redução da dose.

Toxicidades gastrointestinais

No estudo SPRINT, de fase II estrato I, as reações gastrointestinais (GI) mais frequentemente notificadas foram vômitos (41 doentes, 82%, duração mediana de 3 dias), diarreia (35 doentes, 70%, duração mediana de 5 dias), náuseas (33 doentes, 66%, duração mediana de 16 dias) e estomatite (25 doentes, 50%, duração mediana de 12 dias). A maioria destes casos foi de grau 1 ou 2 e não houve necessidade de interrupção da dose ou redução da dose.

Foram notificadas reações adversas de grau 3 para diarreia (8 doentes, 16%), náuseas (1 doente, 2%) e vômitos (3 doentes, 6%). Num doente, a diarreia levou a redução da dose e subsequente descontinuação. Não foi necessária redução ou descontinuação da dose para as reações adversas de náuseas, vômitos ou estomatite.

Toxicidades cutâneas

No estudo SPRINT, de fase II estrato I, foi observada erupção acneiforme em 25 (50%) doentes (tempo mediano até ao início da reação de 13 dias; duração mediana de 60 dias para o acontecimento de grau máximo CTCAE). A maioria destes casos foram de grau 1 ou 2, observados em doentes pós-púberes (> 12 anos) e não foi necessária interrupção ou redução da dose. Foram notificadas reações adversas de grau 3 em 4% dos doentes.

Foram observadas outras erupções cutâneas (não acneiformes) em 35 (70%) doentes no estudo central, que foram predominantemente de grau 1 ou 2.

Alterações capilares

No estudo SPRINT, de fase II estrato I, 32% dos doentes apresentaram alterações capilares (notificadas como aclaramento do cabelo [PT: alterações da cor do cabelo] em 11 doentes (22%) e queda de cabelo [PT: alopecia] em 12 doentes (24%)); em 7 doentes (14%) foram notificadas alopecia e alterações da cor do cabelo durante o tratamento. Todos os casos foram de grau 1 e não levaram a interrupção do tratamento ou redução da dose.

Notificação de suspeitas de reação adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para a sobredosagem. Se ocorrer sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais e sintomas de reações adversas e tratados com medidas de suporte com monitorização adequada conforme necessário. A diálise não é eficaz no tratamento de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EE04

Mecanismo de ação

Selumetinib é um inibidor seletivo das cinases da proteína cinase 1 e 2 ativada por mitogénio (MEK 1/2). O selumetinib bloqueia a atividade da MEK e da via RAF-MEK-ERK. Deste modo, a inibição da MEK pode bloquear a proliferação e sobrevivência de células tumorais nas quais a via RAF-MEK-ERK é ativada.

Eficácia clínica

A eficácia de Koselugo foi avaliada num estudo aberto, multicêntrico, e de braço único (SPRINT) de fase II, estrato 1, com 50 doentes pediátricos com NF1 e NP inoperável que causou morbidade significativa. NP inoperável foi definido como um NP não passível de remoção cirúrgica completa sem risco de morbidade substancial devido a encapsulamento ou proximidade de estruturas vitais, invasividade ou elevada vascularização do NP. Os doentes com as seguintes toxicidades oculares foram excluídos: qualquer história atual ou anterior de CSR, história atual ou anterior de RVO, pressão intraocular conhecida > 21 mmHg (ou limite superior do normal ajustado por idade) ou glaucoma não controlado. Os doentes receberam 25 mg/m² (ASC) duas vezes ao dia, durante 28 dias (1 ciclo de tratamento), com um esquema de administração continuada. O tratamento foi descontinuado sempre que um doente não apresentava benefício clínico, apresentava toxicidade inaceitável ou progressão de NP, ou conforme o critério do investigador.

O NP alvo, o NP que causava sintomas clínicos relevantes ou complicações (morbidades relacionadas com o NP), foi avaliado quanto à taxa de resposta através de uma análise de imagiologia de ressonância magnética (MRI) volumétrica com leitura central, segundo os critérios de Avaliação de Resposta em Neurofibromatose e Schwannomatose (REiNS). A resposta do tumor foi avaliada na linha de base e durante o tratamento após cada 4 ciclos durante 2 anos e, posteriormente, a cada 6 ciclos.

Os doentes foram submetidos a avaliações por MRI volumétrica do NP e avaliações de resultados clínicos, que incluíram avaliações funcionais e resultados notificados pelo doente.

A idade mediana dos doentes foi de 10,2 anos (intervalo: 3,5 a 17,4 anos), 60% eram do sexo masculino e 84% Caucasianos.

A mediana do volume do NP alvo na linha de base foi de 487,5 ml (intervalo: 5,6 - 3820 ml). As morbidades relacionadas ao NP que estavam presentes em ≥ 20% dos doentes incluíram desfiguramento, disfunção motora, dor, disfunção das vias aéreas, insuficiência visual e disfunção bexiga/intestino.

O parâmetro primário de avaliação de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (ORR), definida como a percentagem de doentes com resposta completa (definida como desaparecimento do NP alvo) ou resposta parcial confirmada (definida como redução $\geq 20\%$ no volume do NP, confirmada numa avaliação subsequente do tumor em 3-6 meses), com base na revisão centralizada do *National Cancer Institute* (NCI). A duração da resposta (DoR) foi igualmente avaliada.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados de eficácia do estudo SPRINT de fase II, estrato 1

Parâmetro de eficácia	SPRINT (N = 50)
Taxa de resposta objetiva ^{a, b}	
Taxa de resposta objetiva, % (IC 95%)	33 (66%) (51,2 - 78,8)
Resposta completa	0
Resposta parcial confirmada, n (%) ^b	33 (66%)
Duração da resposta	
DoR ≥ 12 meses, n (%)	27 (82%)

IC – intervalo de confiança, DoR – duração da resposta.

^a As repostas implicavam confirmação pelo menos 3 meses após o cumprimento dos critérios para a primeira resposta parcial.

^b Resposta completa: desaparecimento da lesão alvo; resposta parcial: diminuição do volume do NP alvo em $\geq 20\%$ em comparação com a linha de base.

Uma revisão centralizada independente da resposta tumoral de acordo com os critérios de REiNs resultou em uma ORR de 44% (IC 95%: 30,0; 58,7).

O tempo mediano até início da resposta foi de 7,2 meses (intervalo 3,3 meses a 1,6 anos). O tempo mediano (min-máx) até à redução máxima do NP desde a linha de base foi de 14,6 meses (3,3 meses a 2,7 anos). A DoR mediana desde o início da resposta não foi alcançada; na data limite para inclusão de dados o tempo de seguimento mediano foi de 22,1 meses. O tempo mediano desde o início do tratamento até progressão da doença em tratamento não foi alcançado.

Na data limite para inclusão de dados, 28 (56%) doentes mantinham resposta parcial confirmada, 2 (4%) apresentavam resposta parcial não confirmada, 15 (30%) doença estável e 3 (6%) progressão da doença.

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kosalug em um ou mais subgrupos da população pediátrica com NF1 NP (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) procederá, anualmente, à análise da nova informação sobre este produto e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Na dose recomendada de 25 mg/m² duas vezes ao dia em doentes pediátricos (3 a ≤ 18 anos), a média geométrica (coeficiente de variação [CV%]) da concentração plasmática máxima (C_{max}) foi de 731 (62%) ng/ml e da área sob a curva de concentração plasmática do fármaco (AUC₀₋₁₂) após a primeira dose foi de 2009 (35%) ng·h/ml. Foi observada acumulação mínima de $\sim 1,1$ vezes no estado estacionário após administração duas vezes ao dia.

Em doentes pediátricos, com uma dose de 25 mg/m², selumetinib tem uma depuração oral aparente de 8,8 l/h, um volume de distribuição aparente médio no estado estacionário de 78 l e uma semivida de eliminação média de $\sim 6,2$ horas.

Absorção

Em indivíduos saudáveis adultos, a biodisponibilidade oral absoluta média de selumetinib foi de 62%. Após administração oral, selumetinib é rapidamente absorvido, produzindo o pico das concentrações plasmáticas no estado estacionário (T_{max}) entre 1-1,5 horas pós dose.

Efeito dos alimentos

Em estudos clínicos individuais, em indivíduos saudáveis adultos e em doentes adultos com neoplasias sólidas avançadas com uma dose de 75 mg, a administração concomitante de selumetinib com uma refeição de alto teor lipídico resultou numa diminuição média na C_{max} de 50% e 62%, respetivamente, em comparação com a administração em jejum. A AUC média de selumetinib diminuiu em 16% e 19%, respetivamente, e o tempo até alcançar a concentração máxima (T_{max}) foi atrasado em cerca de 1,5 a 3 horas (ver secção 4.2).

Em indivíduos saudáveis adultos com uma dose de 50 mg, a administração concomitante de selumetinib com uma refeição com baixo teor lipídico resultou numa redução de 60% na C_{max} em comparação com a administração em jejum. A AUC de selumetinib diminuiu em 38%, e o tempo até alcançar a concentração máxima (T_{max}) foi atrasado em cerca de 0,9 horas (ver secção 4.2).

Distribuição

O volume aparente médio de distribuição no estado estacionário de selumetinib entre 20 a 30 mg/m² variou entre 78 e 171 l em doentes pediátricos, indicando distribuição moderada nos tecidos.

A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* é de 98,4% em humanos. Selumetinib liga-se principalmente à albumina sérica (96,1%) do que à glicoproteína ácida α -1 (< 35%).

Biotransformação

In vitro, selumetinib sofre reações metabólicas de fase 1 incluindo oxidação na cadeia lateral, N-desmetilação e perda da cadeia lateral para formar metabolitos amida e ácidos. CYP3A4 é a isoforma predominante responsável pelo metabolismo oxidativo de selumetinib com envolvimento de CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 e de CYP3A5 em menor extensão. Estudos *in vitro* indicam que selumetinib sofre igualmente reações metabólicas diretas de fase 2 para formar conjugados de glucuronídeo envolvendo principalmente as enzimas UGT1A1 e UGT1A3. A glucuronidação é uma via de eliminação significativa para os metabolitos de fase 1 de selumetinib, envolvendo várias isoformas UGT.

Após administração oral de ¹⁴C-selumetinib a indivíduos saudáveis do sexo masculino, selumetinib inalterado (~40% da radioatividade) com outros metabolitos incluindo glucuronídeo do metabolito imidazoindazol (M2; 22%), selumetinib glucuronídeo (M4; 7%), N-desmetil selumetinib (M8; 3%), e N-desmetil ácido carboxílico (M11; 4%) representaram a maioria da radioatividade em circulação no plasma humano. N-desmetil selumetinib representa menos de 10% dos níveis de selumetinib no plasma humano, mas é aproximadamente 3 a 5 vezes mais potente que o composto original, contribuindo para cerca de 21% a 35% da atividade farmacológica global.

Interações

In vitro, selumetinib não é um inibidor da CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e CYP2E1. *In vitro*, selumetinib não é um indutor da CYP1A2 e CYP2B6. O selumetinib é um indutor do CYP3A4 *in vitro*, no entanto, não se espera que seja clinicamente relevante.

In vitro, selumetinib inibe a UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 e UGT1A9, no entanto, não se espera que estes efeitos sejam clinicamente relevantes.

Interações com proteínas de transporte

Com base em estudos *in vitro*, selumetinib é um substrato dos transportadores BCRP e gp-P mas não é provável que seja sujeito a interações medicamentosas clinicamente relevantes. Estudos *in vitro* sugerem que selumetinib não inibe a proteína de resistência do cancro da mama (BCRP),

glicoproteína-P (gp-P), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 e MATE2K na dose pediátrica recomendada. Não pode ser excluído um efeito clinicamente relevante na farmacocinética de substratos de OAT3 administrados concomitantemente.

Eliminação

Em indivíduos saudáveis adultos, após uma única toma de 75 mg por via oral de selumetinib radiomarcado, 59% da dose foi recuperada nas fezes (19% inalterada) e 33% da dose administrada (< 1% com original) foi detetada na urina durante 9 dias de recolha de amostras.

Populações especiais

Compromisso renal

A exposição de 50 mg de selumetinib oral foi investigada em adultos com função renal normal (n = 11) e doentes com ESRD (n = 12). O grupo ESRD apresentou C_{max} e AUC inferior em 16% e 28%, respetivamente, com uma fração de selumetinib não ligado 35% superior em doentes com ESRD. Como resultado, as relações C_{max} e AUC não ligados foram de 0,97 e 1,13 no grupo ESRD em comparação com o grupo com função renal normal. Foi observado um ligeiro aumento, aproximadamente 20% na AUC, no metabolito N-desmetil em relação ao composto original no grupo ESRD quando comparado com o grupo função renal normal. Como a exposição em doentes com ESRD foi semelhante aos que apresentavam função renal normal, não foram realizados estudos no compromisso renal ligeiro, moderado e grave. Prevê-se que o compromisso renal não tenha influência significativa na exposição a selumetinib (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Indivíduos adultos com função hepática normal (n = 8) e compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A, n = 8) receberam 50 mg de selumetinib, doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B, n = 8) receberam uma dose de 50 ou 25 mg, e indivíduos com compromisso hepático grave (Child-Pugh C, n = 8) receberam uma dose de 20 mg. A AUC normalizada com a dose total de selumetinib e AUC não ligada foram de 86% e 69%, respetivamente, em doentes com compromisso hepático ligeiro, em comparação com os valores de AUC para indivíduos com função hepática normal. A exposição a selumetinib (AUC) foi maior em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C); os valores de AUC total e AUC não ligada foram de 159% e 141% (Child-Pugh B) e de 157% e 317% (Child-Pugh C), respetivamente, dos indivíduos com função hepática normal (ver secção 4.2). Houve uma tendência de menor ligação às proteínas em indivíduos com compromisso hepático grave, embora a ligação à proteína se tenha mantido > 99% (ver secção 4.3).

Etnia

Após uma dose única, a exposição a selumetinib parece ser maior em indivíduos saudáveis adultos Japoneses, Asiáticos não Japoneses e Indianos em comparação com indivíduos adultos Ocidentais; no entanto, há uma sobreposição considerável com indivíduos Ocidentais quando corrigido para peso corporal ou ASC (ver secção 4.2).

Doentes adultos (> 18 anos de idade)

Os parâmetros farmacocinéticos (PK) em indivíduos saudáveis adultos e em doentes adultos com neoplasias sólidas avançadas, são semelhantes aos observados em doentes pediátricos (3 a ≤ 18 anos de idade) com NF1.

Em doentes adultos, a C_{max} e a AUC aumentaram de forma proporcional à dose num intervalo de doses entre 25 mg e 100 mg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Genotoxicidade

Selumetinib foi positivo no estudo de micronúcleo no rato através de um modo de ação aneugénico. A exposição livre média (C_{max}) no nível de efeitos não observados (NOEL) foi cerca de 27 vezes maior face à exposição clínica livre na dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de 25 mg/m².

Carcinogenicidade

Selumetinib não foi carcinogénico em ratos ou em ratinhos transgénicos.

Toxicidade de dose repetida

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratinhos, ratos e macacos, os principais efeitos observados após a exposição a selumetinib foram na pele, no trato gastrointestinal (GI) e nos ossos. Foram observadas crostas associadas a erosões microscópicas e ulceração durante a exposição livre semelhante à exposição clínica (AUC livre) na MRHD em ratos. Foram observados resultados inflamatórios e ulcerativos do trato GI associados a alterações secundárias no fígado e no sistema linforreticular na exposição livre aproximadamente 28 vezes a exposição clínica livre na MRHD nos ratinhos. Foi observada displasia da placa de crescimento (fisária) em ratos machos tratados até 3 meses com selumetinib com uma exposição livre 11 vezes a exposição clínica livre na MRHD. Os resultados GI demonstraram evidência na reversibilidade após um período de recuperação. Não foi avaliada a reversibilidade das toxicidades cutâneas e da displasia fisária. O ingurgitamento vascular do corpo cavernoso do músculo bulbocavernoso foi observado em ratinhos machos num estudo de 26 semanas, com uma dose de 40 mg/kg/dia (28 vezes a AUC livre em humanos na MRHD), levando a obstrução significativa do trato urinário, bem como inflamação e hemorragia luminal da uretra levando à morte precoce em ratinhos machos.

Toxicidade reprodutiva

Foram realizados estudos de toxicidade de desenvolvimento e reprodução em ratinhos. A fertilidade não foi afetada em ratinhos machos até 40 mg/kg/dia (correspondendo a 22 vezes a AUC livre em humanos na MRHD). Nas fêmeas, o desempenho de acasalamento e a fertilidade não foram afetados até 75 mg/kg/dia, mas foi observada uma diminuição reversível no número de fetos vivos com esta dose; o NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) para efeitos no desempenho reprodutivo foi de 5 mg/kg/dia (aproximadamente 3,5 vezes a AUC livre em humanos na MRHD). Foi notificado um aumento relacionado com o tratamento da incidência de malformações externas (olho aberto, fenda palatina) na ausência de toxicidade materna em estudos de desenvolvimento embriofetal a > 5 mg/kg/dia, e no estudo de desenvolvimento pré e pós-natal a ≥ 1 mg/kg/dia (correspondente a 0,4 vezes a C_{max} livre em humanos na MRHD). Os outros efeitos relacionados com o tratamento observados nos níveis de dose não maternotóxica nestes estudos consistiram em embrioletalidade e na diminuição do peso fetal a ≥ 25 mg/kg/dia (correspondendo a 22 vezes a AUC livre em humanos na MRHD), reduções no crescimento pós-natal da ninhada e no desmame, menos crias responderam ao critério de constrição da pupila a 15 mg/kg/dia (correspondendo a 3,6 vezes a C_{max} livre em humanos na MRHD). Selumetinib e o seu metabolito ativo foram excretados no leite de ratinhos lactantes em concentrações aproximadamente equivalentes às do plasma.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Vitamina E succinato de polietilenoglicol (succinato de D α -tocoferil polietilenoglicol).

Invólucro da cápsula

Koselugo 10 mg cápsulas

Hipromelose (E464)

Carragenina (E407)

Cloreto de potássio (E508)

Dióxido de titânio (E171)

Cera de Carnáuba (E903)

Koselugo 25 mg cápsulas

Hipromelose (E464)

Carragenina (E407)

Cloreto de potássio (E508)
Dióxido de titânio (E171)
Laca de alumínio índigo carmim (E132)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Cera de Carnáúba (E903)
Amido de milho

Tinta da impressão

Koselugo 10 mg cápsulas

Verniz de goma-laca, padrão (E904)
Óxido de ferro preto (E172)
Propilenoglicol (E1520)
Hidróxido de amónio (E527)

Koselugo 25 mg cápsulas

Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Laca de alumínio índigo carmim (E132)
Cera de Carnáúba (E903)
Goma-laca, padrão (E904)
Monoleato de glicerilo

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

Manter o frasco bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Koselugo 10 mg cápsulas

Frasco de plástico de polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho de polipropileno branco resistente a crianças.

Koselugo 25 mg cápsulas

Frasco de plástico de polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho de polipropileno azul resistente a crianças.

Cada frasco contém 60 cápsulas e um excicante de sílica gel. Cada embalagem contém um frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os doentes devem ser instruídos a não remover o excicante do frasco.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1552/001 10 mg cápsulas
EU/1/21/1552/002 25 mg cápsulas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o N.º 4 do artigo 14º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<p>A fim de confirmar a eficácia e a segurança de selumetinib no tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos com neurofibromatose tipo 1 (NF1), com idade igual ou superior a 3 anos, o requerente apresentará os resultados de acompanhamento mais longo dos doentes do estudo SPRINT de Fase II Estrato 1 com dados de corte até 31 de março de 2021.</p> <p>O relatório do estudo clínico será submetido a:</p>	31/03/2022
<p>A fim de confirmar a eficácia e a segurança de selumetinib no tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos com neurofibromatose tipo 1 (NF1), com idade igual ou superior a 3 anos, o requerente apresentará os resultados de um acompanhamento mais longo dos doentes do estudo SPRINT de Fase I com dados de corte até de 27 de fevereiro de 2021.</p> <p>O relatório do estudo clínico será submetido a:</p>	31/03/2022
<p>Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): a fim de confirmar a segurança a longo prazo de selumetinib no tratamento de NP sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos com NF1, com idade igual ou superior a 3 anos, o requerente conduzirá e apresentará os resultados de um estudo não intervencional (PASS) em doentes com NF1 aos quais foram prescritos pelo menos uma dose de selumetinib e que tenham idade entre 3 a ≤ 18 anos no início do tratamento com selumetinib. Um grupo idêntico de doentes com idade ≥ 8 anos de idade (e antes da obtenção do Estágio V de Tanner [classificação de maturidade sexual]) será seguida prospetivamente.</p> <p>O relatório do estudo clínico será submetido a:</p>	31/12/2027

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Koselugo 10 mg cápsulas
selumetinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 10 mg de selumetinib (como sulfato de hidrogénio).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não remover o exsiccante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1552/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

koselugo 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Koselugo 10 mg cápsulas
selumetinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 10 mg de selumetinib (como sulfato de hidrogénio).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não remover o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1552/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Koselugo 25 mg cápsulas
selumetinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 25 mg de selumetinib (como sulfato de hidrogénio).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não remover o exsiccante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1552/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

koselugo 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Koselugo 25 mg cápsulas
selumetinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 25 mg de selumetinib (como sulfato de hidrogénio).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não remover o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1552/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Koselugo 10 mg cápsulas

Koselugo 25 mg cápsulas

selumetinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Koselugo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Koselugo
3. Como tomar Koselugo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Koselugo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Koselugo e para que é utilizado

O que é Koselugo e como funciona

Koselugo contém a substância ativa selumetinib.

Selumetinib é um tipo de medicamento chamado inibidor de MEK. Atua bloqueando certas proteínas envolvidas no crescimento de células tumorais.

Espera-se que Koselugo reduza os tumores que crescem ao longo dos nervos, chamados neurofibromas plexiformes.

Estes tumores são causados por uma doença genética denominada neurofibromatose tipo 1 (NF1).

Para que é utilizado Koselugo

Koselugo é utilizado para tratar crianças com idade igual ou superior a 3 anos com neurofibromas plexiformes que não podem ser totalmente removidos através de cirurgia.

Caso tenha dúvidas sobre a forma como Koselugo atua ou porque razão lhe foi prescrito este medicamento, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Koselugo

Não tome Koselugo:

- se tem alergia ao selumetinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem doença grave no fígado

Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Koselugo.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes e durante o seu tratamento com Koselugo:

- se tem problemas oculares
- se tem problemas de coração
- se tem problemas no fígado
- se toma suplementos que contêm vitamina E
- se não conseguir engolir a cápsula inteira

Se alguma das situações acima se aplicar no seu caso (ou tiver dúvidas) fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Problemas oculares

Koselugo pode causar problemas oculares (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). **Fale com o seu médico imediatamente** se sentir visão turva ou quaisquer outras alterações na visão durante o tratamento. O seu médico deverá examinar os seus olhos, se tiver algum problema novo ou agravamento da sua visão enquanto estiver a tomar este medicamento.

Problemas de coração

Koselugo pode diminuir a quantidade de sangue bombeado pelo seu coração (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). O seu médico irá verificar o funcionamento do seu coração antes e durante o seu tratamento com Koselugo.

Problemas no fígado

Koselugo pode aumentar a quantidade de algumas enzimas do fígado no seu sangue (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). O seu médico irá fazer análises ao sangue antes e durante o tratamento para verificar o funcionamento do seu fígado.

Suplementos de vitamina E

As cápsulas de Koselugo contêm vitamina E, que pode aumentar o risco de hemorragia. Isto significa que deve informar o seu médico se está a tomar outros medicamentos que aumentam o risco de hemorragia, como:

- ácido acetilsalicílico (também conhecido como aspirina) para dor e inflamação
- medicamentos anticoagulantes (diluentes de sangue) como varfarina ou outros medicamentos utilizados para prevenir coágulos sanguíneos
- suplementos que podem aumentar o risco de hemorragia, como a vitamina E

Dificuldade em engolir as cápsulas

Fale com o seu médico se achar que pode ter dificuldades em engolir as cápsulas inteiras (ver secção 3 “Como tomar Koselugo”).

Problemas na pele, unhas e cabelo

Koselugo pode causar erupção na pele, infeção das unhas, queda de cabelo ou alterações da cor do cabelo (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). Informe o seu médico se algum destes sintomas o incomodar durante o tratamento.

Crianças com menos de 3 anos de idade

Não administre Koselugo a crianças com menos de 3 anos de idade. Isto porque este medicamento não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Koselugo

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes incluem medicamentos à base de plantas, suplementos e medicamentos obtidos sem receita médica.

Koselugo pode afetar o modo como alguns medicamentos atuam. Igualmente, alguns medicamentos podem afetar a forma como Koselugo atua. Informe o seu médico se está a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- claritromicina ou eritromicina (utilizados para tratar infeções bacterianas)
- carbamazepina ou fenitoína (utilizados para tratar convulsões e epilepsia)
- digoxina (utilizado para tratar a insuficiência cardíaca)
- fexofenadina (utilizado para tratar sintomas de alergia)
- fluconazol ou itraconazol (utilizados para tratar infeções fúngicas)
- cetoconazol (utilizado para tratar o síndrome de Cushing)
- furosemida (utilizado para tratar a retenção de líquidos aumentando a quantidade de urina)
- metotrexato (utilizado para tratar alguns tipos de cancro, psoríase ou artrite reumatoide)
- omeprazol (utilizado para tratar o refluxo ácido ou úlcera de estômago)
- rifampicina (utilizado para tratar a tuberculose (TB) e algumas infeções bacterianas)
- Erva de São João (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas (utilizado para tratar a depressão ligeira e outros quadros clínicos)
- ticlopidina (utilizado para prevenir coágulos sanguíneos)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente qualquer um dos medicamentos acima ou quaisquer outros medicamentos, mesmo os medicamentos que não são receitados.

Koselugo com alimentos e bebidas

Não beba sumo de toranja enquanto estiver a tomar Koselugo, isto porque pode afetar a forma como o medicamento atua.

Gravidez – informação para as mulheres

Koselugo não é recomendado durante a gravidez. Pode provocar danos ao feto.

Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O médico pode pedir-lhe que faça um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento.

Não deve ficar grávida enquanto tomar este medicamento. Se puder vir a engravidar, tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes. Ver “Contraceção - informação para mulheres e homens” abaixo.

Se ficar grávida durante o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Gravidez – informação para os homens

Se a sua parceira engravidar enquanto toma este medicamento, deverá informar o seu médico imediatamente.

Contraceção – informação para mulheres e homens

Se tem uma vida sexualmente ativa e está em idade fértil, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto toma este medicamento e pelo menos durante 1 semana depois de tomar a última dose. Desconhece-se se Koselugo pode interferir no modo como os contraceptivos hormonais funcionam. Por favor, informe o seu médico se estiver a tomar um contraceptivo hormonal, pois o seu médico pode recomendar a adição de um método não hormonal de controlo da natalidade.

Amamentação

Não amamente se está a tomar Koselugo. Desconhece-se se Koselugo passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Koselugo pode causar efeitos indesejáveis que afetam a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Não conduza nem utilize máquinas se se sentir cansado ou se tiver problemas de visão (como visão turva).

3. Como tomar Koselugo

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quantidade a tomar

O seu médico irá determinar a dose correta para si com base na sua altura e peso corporal. O seu médico irá dizer-lhe quantas cápsulas de Koselugo deve tomar.

O seu médico pode prescrever uma dose mais baixa se tem problemas no seu fígado (compromisso hepático).

O seu médico pode reduzir a sua dose se tem certos efeitos indesejáveis enquanto estiver a tomar Koselugo (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”) ou o médico pode interromper o tratamento, ou pará-lo de forma permanente.

Como tomar Koselugo

- Tome Koselugo duas vezes ao dia, com cerca de 12 horas de intervalo.
- Tome as cápsulas com o estômago vazio. Isto significa que:
 - deve esperar pelo menos 2 horas antes de tomar Koselugo, depois de comer e
 - depois de tomar Koselugo deve esperar pelo menos 1 hora, antes de comer.
- Engula as cápsulas inteiras com água.
- Não mastigue, dissolva ou abra as cápsulas.
- Se tem ou pensa que pode ter dificuldade em engolir as cápsulas inteiras, fale com o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Se vomitar

Se vomitar em qualquer altura depois de tomar Koselugo, não tome uma dose adicional. Tome a dose seguinte na hora habitual.

Se tomar mais Koselugo do que deveria

Se tomar mais Koselugo do que lhe foi prescrito, informe o seu médico ou farmacêutico de imediato.

Caso se tenha esquecido de tomar Koselugo

O que fazer no caso de se esquecer de tomar uma dose de Koselugo, depende de quanto tempo falta até à próxima dose.

- Se faltarem mais de 6 horas até à próxima dose, tome a cápsula em falta. Depois tome a dose seguinte na hora habitual.
- Se faltarem menos de 6 horas até à próxima dose, não tome a dose esquecida. Tome a dose seguinte na hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Koselugo

Não pare de tomar Koselugo, a menos que tenha sido indicado pelo seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves possíveis

Problemas oculares (de visão)

Koselugo pode causar problemas oculares. Informe o seu médico imediatamente se sentir visão turva (um efeito indesejável frequente que pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) ou quaisquer outras alterações na visão durante o tratamento. O seu médico pode pedir-lhe que pare de tomar este medicamento e encaminhá-lo para um especialista, se desenvolver sintomas que incluem:

- visão turva
- perda de visão
- manchas escuras na sua visão (flocos vítreos)
- outras alterações na sua visão (como redução da visão)

Informe o seu médico imediatamente se sentir quaisquer dos efeitos indesejáveis graves acima mencionados.

Outros efeitos indesejáveis

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver quaisquer dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- sentir-se mal disposto (vómitos), enjoado (náuseas)
- diarreia
- inflamação da boca (estomatite)
- problemas da pele e das unhas - os sinais podem incluir pele seca, erupção na pele, vermelhidão à volta das unhas da mão
- perda de cabelo (alopecia), alteração da cor do cabelo
- sentir cansaço, fraqueza ou falta de energia
- febre (pirexia)
- inchaço das mãos ou dos pés (edema periférico)
- uma ligeira diminuição na quantidade de sangue que o coração está a bombear (fração de ejeção diminuída) – os sinais podem incluir falta de ar ou inchaço nas suas pernas, tornozelos ou pés
- tensão arterial elevada (hipertensão)
- redução de albumina, uma proteína essencial do fígado (apresentada nas análises clínicas)
- redução de hemoglobina, a proteína transportadora de oxigénio nos glóbulos vermelhos (apresentada nas análises clínicas)
- aumento das enzimas (apresentado nas análises clínicas) sugerindo *stress* no fígado, lesão renal ou colapso muscular

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- boca seca
- inchaço da face (edema facial)
- falta de ar (dispneia)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Koselugo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na cartonagem após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

Manter o frasco bem fechado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Koselugo

A substância ativa é selumetinib. Cada cápsula de Koselugo 10 mg contém 10 mg de selumetinib (como sulfato de hidrogénio). Cada cápsula de Koselugo 25 mg contém 25 mg de selumetinib (como sulfato de hidrogénio).

Os outros componentes das cápsulas de Koselugo 10 mg são:

- conteúdo da cápsula: vitamina E succinato de polietilenoglicol (succinato de D α -tocoferil polietilenoglicol).
- invólucro da cápsula: hipromelose (E464), carragenina (E407), cloreto de potássio (E508), dióxido de titânio (E171), cera de carnaúba (E903).
- tinta da impressão: goma-laca padrão (E904), óxido de ferro preto (E172), propilenoglicol (E1520), hidróxido de amónio (E527).

Os outros componentes das cápsulas de Koselugo 25 mg são:

- conteúdo da cápsula: vitamina E succinato de polietilenoglicol (succinato de D α -tocoferil polietilenoglicol).
- invólucro da cápsula: hipromelose (E464), carragenina (E407), cloreto de potássio (E508), dióxido de titânio (E171), laca de alumínio carmim índigo (E132), óxido de ferro amarelo (E172), cera de carnaúba (E903), amido de milho.
- tinta da impressão: óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), laca alumínio carmim índigo (E132), cera de carnaúba (E903), goma-laca padrão (E904), monoleato de glicerilo.

Qual o aspeto de Koselugo e conteúdo da embalagem

Koselugo 10 mg cápsula é uma cápsula branca a esbranquiçada, opaca, com uma banda central, marcada com “SEL 10” a tinta preta.

Koselugo 25 mg cápsula é uma cápsula azul, opaca, com uma banda central, marcada com “SEL 25” a tinta preta.

Koselugo é apresentado em frascos de plástico branco, com fecho resistente a crianças, branco (10 mg) ou azul (25 mg), que contêm 60 cápsulas e um exsiccante de sílica gel. Não remover o exsiccante do frasco e não engolir.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Global External Sourcing (GES)
Astraallén
Gärtunaporten

SE-151 85 Södertälje
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

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 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

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

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Tel: +39 02 9801 1

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO CONDICIONAL E APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE
MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.