

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Koselugo 10 mg cápsulas duras  
Koselugo 25 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Koselugo 10 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 10 mg de selumetinib (como sulfato de hidrógeno).

### Koselugo 25 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 25 mg de selumetinib (como sulfato de hidrógeno).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

### Koselugo 10 mg cápsulas duras

Cápsula dura de color blanco a blanquecino, opaca, de tamaño 4 (aproximadamente 14 mm x 5 mm), con una banda central y marcada con “SEL 10” en tinta negra.

### Koselugo 25 mg cápsulas duras

Cápsula dura de color azul, opaca, de tamaño 4 (aproximadamente 14 mm x 5 mm), con una banda central y marcada con “SEL 25” en tinta negra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Koselugo en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 3 años con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) que presenten neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Koselugo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con tumores relacionados con NF1.

#### Posología

La dosis recomendada de Koselugo es de 25 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (SC), por vía oral dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas).

La dosis en pacientes adultos y pediátricos se individualiza en función de la SC (mg/m<sup>2</sup>) y se redondea a la dosis de 5 mg o 10 mg más próxima posible (hasta una dosis única máxima de 50 mg). Se pueden combinar diferentes concentraciones de cápsulas de Koselugo para alcanzar la dosis deseada (Tabla 1).

**Tabla 1. Dosis recomendada en función de la superficie corporal**

Superficie corporal (SC) <sup>a</sup>	Dosis recomendada
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	20 mg por la mañana y 10 mg por la noche
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20 mg dos veces al día
0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	25 mg dos veces al día
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	30 mg dos veces al día
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35 mg dos veces al día
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40 mg dos veces al día
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45 mg dos veces al día
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	50 mg dos veces al día

<sup>a</sup>No se ha establecido la dosis recomendada para los pacientes con una SC inferior a 0,55 m<sup>2</sup>.

El tratamiento con Koselugo se debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta la progresión de los NP o la aparición de toxicidad inaceptable.

#### Dosis omitidas

Si se omite una dosis de Koselugo, solo se debe tomar si faltan más de 6 horas hasta la siguiente dosis programada.

#### Vómitos

Si se producen vómitos después de administrar Koselugo, no se debe tomar una dosis adicional. El paciente debe continuar con la siguiente dosis programada.

#### Ajustes de la dosis

Puede ser necesario interrumpir y/o reducir la dosis o suspender permanentemente la administración de selumetinib conforme a la seguridad y la tolerabilidad individuales (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Las reducciones recomendadas de la dosis se muestran en la Tabla 2 y pueden obligar a dividir la dosis diaria en dos administraciones de distinta concentración o que el tratamiento se administre en una sola dosis diaria.

**Tabla 2. Reducciones de dosis recomendadas en caso de reacciones adversas**

Superficie corporal (SC)	Dosis inicial de Koselugo <sup>a</sup> (mg/dos veces al día)	Primera reducción de la dosis (mg/dosis)		Segunda reducción de la dosis (mg/dosis) <sup>b</sup>	
		Mañana	Noche	Mañana	Noche
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	20 mg por la mañana y 10 mg por la noche	10	10	10 mg una vez al día	
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	50	35	35	25	25

<sup>a</sup> Basado en la SC como se muestra en la Tabla 1.

<sup>b</sup> El tratamiento se suspenderá definitivamente en los pacientes que no toleren Koselugo después de dos reducciones de la dosis.

Las modificaciones de la dosis para el manejo de las reacciones adversas asociadas a este medicamento se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendadas en caso de reacciones adversas**

<b>Grado según los CTCAE*</b>	<b>Modificación de la dosis recomendada</b>
<b>Grado 1 o 2</b> (tolerable; puede controlarse con tratamiento sintomático)	Continuar el tratamiento y vigilar si está clínicamente indicado
<b>Grado 2</b> (intolerable; no puede controlarse con tratamiento sintomático) o <b>Grado 3</b>	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir un nivel de dosis al reanudar el tratamiento (ver Tabla 2)
<b>Grado 4</b>	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1, reducir un nivel de dosis al reanudar el tratamiento (ver Tabla 2). Considerar la suspensión de la administración

\* Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE)

*Recomendaciones relativas a la modificación de la dosis en caso de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)*

En caso de disminución asintomática de la FEVI  $\geq 10$  puntos porcentuales con respecto al valor basal y por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro, se debe interrumpir el tratamiento con selumetinib hasta su resolución. Una vez resuelto, se debe reducir la dosis de selumetinib en un nivel al reanudar el tratamiento (ver Tabla 2).

En los pacientes que presenten una reducción sintomática de la FEVI o una reducción de la FEVI de grado 3 o 4, se debe suspender la administración de selumetinib y se les derivará inmediatamente a un cardiólogo (ver sección 4.4).

*Recomendaciones para modificar la dosis en caso de toxicidad ocular*

El tratamiento con selumetinib se debe interrumpir en los pacientes con diagnóstico de desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEPR) o retinopatía serosa central (RSC) con agudeza visual reducida hasta su resolución; se reducirá la dosis de selumetinib en un nivel al reanudar el tratamiento (ver Tabla 2). A los pacientes a los que se les ha diagnosticado DEPR o RSC sin reducción de la agudeza visual, se les debe realizar una exploración oftalmológica cada 3 semanas hasta la resolución. A los pacientes con diagnóstico de oclusión venosa retiniana (OVR) se les debe suspender permanentemente el tratamiento con selumetinib (ver sección 4.4).

*Ajustes de la dosis por la administración concomitante con inhibidores de la CYP3A4 o CYP2C19*

No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4 o CYP2C19 y se deben considerar agentes alternativos. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente o moderado de la CYP3A4 o CYP2C19, la reducción de la dosis recomendada de Koselugo es la siguiente:

- Si un paciente toma actualmente 25 mg/m<sup>2</sup> de SC dos veces al día, reducir la dosis a 20 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.
- Si un paciente toma actualmente 20 mg/m<sup>2</sup> de SC dos veces al día, reducir la dosis a 15 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (ver Tabla 4 y sección 4.5).

**Tabla 4. Dosis recomendada para alcanzar un nivel de dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> o 15 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día**

Superficie corporal	20 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día (mg/dosis)		15 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día (mg/dosis)	
	Mañana	Noche	Mañana	Noche
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	10	10	10 mg una vez al día	
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	20	20	20	10
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	25	25	25	10
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	30	25	25	20
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	35	30	25	25
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	35	35	30	25
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	40	40	30	30

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

Según los ensayos clínicos, no se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, grave o en aquellos con enfermedad renal terminal (ERT) (ver sección 5.2).

##### Insuficiencia hepática

Según los ensayos clínicos, no se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Se debe reducir la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática moderada a 20 mg/m<sup>2</sup> de SC, dos veces al día (ver Tabla 4). Koselugo está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.3 y 5.2).

##### Etnia

Se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes asiáticos adultos, aunque existe un solapamiento considerable con pacientes occidentales cuando se corrige respecto al peso corporal. No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis inicial en los pacientes asiáticos, aunque se les debe hacer un seguimiento riguroso para detectar acontecimientos adversos (ver sección 5.2).

##### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Koselugo en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

##### Población de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Koselugo en adultos con NF1-NP mayores de 65 años de edad. Actualmente no se dispone de datos en pacientes con NF1-NP a partir de 65 años.

##### Forma de administración

Koselugo se administra por vía oral. Se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

Las cápsulas se deben tragar enteras con agua. Las cápsulas no se deben masticar, disolver ni abrir, ya que esto podría alterar la liberación del fármaco y afectar a la absorción de selumetinib.

Koselugo no se debe administrar a pacientes que no puedan o no quieran tragar la cápsula entera. Se debe evaluar en los pacientes su capacidad para tragar una cápsula antes de iniciar el tratamiento. Se espera que las técnicas estándar de deglución de medicamentos sean suficientes para tragar las cápsulas de selumetinib. Para pacientes que tienen dificultades para tragar la cápsula, se puede considerar la derivación a un profesional sanitario apropiado, como un logopeda, para identificar métodos adecuados que se pueden adaptar al paciente en particular.

### 4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.  
Insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

### 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)

Se ha notificado una reducción de la FEVI tanto en pacientes pediátricos como en adultos. Se han notificado un número pequeño de casos graves de reducciones de la FEVI relacionadas con selumetinib en pacientes pediátricos que participaron en un programa de acceso expandido (ver sección 4.8).

No se han estudiado pacientes con antecedentes de disfunción ventricular izquierda o una FEVI inicial por debajo del LIN del centro. La FEVI se debe evaluar mediante ecocardiografía antes de comenzar el tratamiento para establecer los valores iniciales. Antes de empezar el tratamiento con selumetinib, los pacientes deben presentar una fracción de eyección por encima del LIN del centro.

La FEVI se debe evaluar a intervalos de aproximadamente 3 meses, o con mayor frecuencia si está clínicamente indicado durante el tratamiento. La reducción de la FEVI se puede controlar mediante la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento (ver sección 4.2).

#### Toxicidad ocular

Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen cualquier alteración visual nueva. Se han notificado reacciones adversas de visión borrosa en pacientes que recibieron selumetinib. Se han observado casos aislados de DEPR, RSC y OVR en pacientes adultos con varios tipos de tumores que recibieron tratamiento con selumetinib en monoterapia y en combinación con otros antineoplásicos, y en un único paciente pediátrico con astrocitoma pilocítico tratado con selumetinib en monoterapia (ver sección 4.8).

De acuerdo con la práctica clínica, se recomienda una exploración oftalmológica antes de comenzar el tratamiento y en cualquier momento en que un paciente refiera nuevos trastornos visuales. A los pacientes a los que se les ha diagnosticado DEPR o RSC sin reducción de la agudeza visual, se les debe realizar una exploración oftalmológica cada 3 semanas hasta la resolución. Si se diagnostica DEPR o RSC y la agudeza visual está afectada, se deberá interrumpir el tratamiento con selumetinib y reducir la dosis al reanudar el tratamiento (ver sección 4.2). Si se diagnostica OVR, el tratamiento con selumetinib se deberá suspender de forma permanente (ver sección 4.2).

#### Pruebas de función hepática anormales

Se pueden producir alteraciones en las pruebas de la función hepática, específicamente elevaciones en los niveles de AST y ALT con selumetinib (ver sección 4.8). Los valores analíticos de la función hepática se deben controlar antes de iniciar el tratamiento con selumetinib y al menos una vez al mes durante los 6 primeros meses de tratamiento y, posteriormente, según esté clínicamente indicado. Las alteraciones en las pruebas de la función hepática se deben tratar interrumpiendo, reduciendo o suspendiendo el tratamiento (ver Tabla 2 en la sección 4.2).

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el ensayo clínico pivotal se han notificado muy frecuentemente erupción cutánea (incluido erupción maculopapular y erupción acneiforme), paroniquia y cambios de color del pelo (ver sección 4.8). La piel seca, los cambios de color del pelo, la paroniquia y la erupción maculo-papular se observaron con mayor frecuencia en los niños más pequeños (de 3 a 11 años de edad) y la erupción acneiforme se observó con más frecuencia en los niños pospuberales (de 12 a 16 años de edad).

#### Suplementos de vitamina E

Se aconsejará a los pacientes que no tomen suplementos de vitamina E. Koselugo 10 mg cápsulas contiene 32 mg de vitamina E como excipiente, D- $\alpha$ -tocoferil polietilenglicol 1000 succinato (TPGS).

Koselugo 25 mg cápsulas contiene 36 mg de vitamina E como TPGS. Las dosis altas de vitamina E pueden aumentar el riesgo de hemorragia en pacientes que toman anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios concomitantes (por ejemplo, warfarina o ácido acetilsalicílico). Se deben realizar evaluaciones de anticoagulantes con más frecuencia, como el cociente internacional normalizado o el tiempo de protrombina, para detectar cuándo está justificado ajustar la dosis de los anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios (ver sección 4.5).

#### Riesgo de asfixia

Selumetinib está disponible en cápsulas que deben tragarse enteras. Algunos pacientes, en particular los niños de menos de 6 años, pueden tener riesgo de asfixia con una formulación en cápsulas debido a razones de desarrollo, anatómicas o psicológicas. Por tanto, no se deben administrar cápsulas de selumetinib a pacientes que no puedan o no quieran tragar la cápsula entera (ver sección 4.2).

#### Mujeres en edad fértil

No se recomienda Koselugo en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos (ver sección 4.6).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos sanos (edad  $\geq$  18 años).

#### *Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de selumetinib*

La administración conjunta con un inhibidor potente de la CYP3A4 (200 mg de itraconazol dos veces al día durante 4 días) aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de selumetinib en un 19% (IC del 90% 4, 35) y el AUC en un 49% (IC del 90% 40, 59) en adultos sanos.

La administración conjunta con un inhibidor potente de la CYP2C19 o un inhibidor moderado de la CYP3A4 (200 mg de fluconazol una vez al día durante 4 días) aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de selumetinib en un 26% (IC del 90% 10, 43) y el AUC en un 53% (IC del 90% 44, 63) en adultos sanos, respectivamente.

Se prevé que el uso concomitante de eritromicina (inhibidor moderado de la CYP3A4) o fluoxetina (inhibidor potente de la CYP2C19/CYP2D6) aumentará el AUC de selumetinib en un ~30-40% y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un ~20%.

Se debe evitar la administración conjunta con inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., claritromicina, zumo de pomelo, ketoconazol oral) o la CYP2C19 (p. ej., ticlopidina).

Se debe evitar la administración conjunta con inhibidores moderados de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina y fluconazol) y de la CYP2C19 (p. ej., omeprazol).

Si la administración conjunta es inevitable, se debe hacer un seguimiento riguroso de los pacientes por si presentan acontecimientos adversos y se debe reducir la dosis de selumetinib (ver sección 4.2 y la Tabla 4).

#### *Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de selumetinib*

La administración conjunta con un inductor potente de la CYP3A4 (600 mg diarios de rifampicina durante 8 días) disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  de selumetinib en un 26 % (IC del 90%: -17, -34) y el AUC en un 51% (IC del 90%: -47, -54).

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina, hipérico) o inductores moderados de la CYP3A4 con Koselugo.

#### *Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por selumetinib*

*In vitro*, selumetinib es un inhibidor del OAT3. No se puede descartar la posibilidad de un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los sustratos de OAT3 administrados de forma concomitante (p. ej., metotrexato y furosemida) (ver sección 5.2).

El TPGS es un inhibidor de la P-gp *in vitro* y no se puede excluir que pueda causar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes con sustratos de la P-gp (p. ej., digoxina o fexofenadina).

No se ha evaluado el efecto de selumetinib sobre la exposición de anticonceptivos orales. Por tanto, se debe recomendar el uso de un método de barrera adicional a las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).

#### *Efecto de los antisecretores gástricos sobre selumetinib*

Las cápsulas de selumetinib no presentan una disolución dependiente del pH. Koselugo se puede usar concomitantemente con fármacos modificadores del pH gástrico (p. ej., antagonistas del receptor H2 e inhibidores de la bomba de protones) sin restricciones, excepto con omeprazol, que es un inhibidor de la CYP2C19.

#### *Vitamina E*

Las cápsulas de Koselugo contienen vitamina E en forma del excipiente TPGS. Por lo tanto, los pacientes deben evitar tomar suplementos de vitamina E y las evaluaciones de anticoagulantes deben realizarse con más frecuencia en los pacientes que estén tomando anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios simultáneamente (ver sección 4.4).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe indicar a las mujeres en edad fértil que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con Koselugo. Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento.

Se debe aconsejar tanto a los hombres como a las mujeres (en edad fértil) que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Koselugo y durante al menos 1 semana después de su finalización. No se puede excluir que selumetinib pueda reducir la eficacia de los anticonceptivos orales, por lo que se debe recomendar a las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales que añadan un método de barrera (ver sección 4.5).

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de selumetinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, como muerte embrionaria, defectos estructurales y reducción del peso fetal (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Koselugo durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos (ver sección 4.4).

Si una paciente o la mujer que sea pareja de un paciente tratado con Koselugo se queda embarazada, debe ser informada del posible riesgo para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si selumetinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Selumetinib y su metabolito activo se excretan en la leche de ratones lactantes (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para el lactante, por lo que se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con Koselugo.

### Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de Koselugo en la fertilidad humana. Selumetinib no afectó a la fertilidad ni a la actividad de apareamiento en ratones macho y hembra, aunque sí se observó una reducción de la supervivencia embrionaria en las ratonas (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Koselugo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado cansancio, astenia y alteraciones visuales durante el tratamiento con selumetinib, y los pacientes que experimentan estos síntomas deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de selumetinib en monoterapia en pacientes pediátricos con NF1 que presentan NP inoperables se ha determinado tras evaluar una población de seguridad combinada de 74 pacientes pediátricos (20-30 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día). Este grupo pediátrico de pacientes estaba formado por 50 pacientes del Estrato 1 de la Fase II del SPRINT tratados con selumetinib 25 mg/m<sup>2</sup> de SC dos veces al día (conjunto de datos pivotaes) y por 24 pacientes de la Fase I del SPRINT tratados con dosis de selumetinib de 20 a 30 mg/m<sup>2</sup> de SC dos veces al día (ensayo de búsqueda de dosis). No hubo diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad entre la Fase I y el Estrato 1 de la Fase II del SPRINT.

El perfil de seguridad de selumetinib en monoterapia en pacientes adultos se ha evaluado en 137 pacientes adultos con NF1 y NP inoperables (25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, cápsulas) del estudio KOMET de Fase III.

En el grupo pediátrico, la mediana de la duración total del tratamiento con selumetinib en pacientes con NF1 y NP fue de 55 meses (intervalo: de < 1 a 97 meses), el 61% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento con selumetinib durante > 48 meses y el 16% durante > 72 meses. Los pacientes entre  $\geq 2$  a 11 años (N = 45) tuvieron una mayor incidencia de las siguientes reacciones adversas al medicamento (RAMs) que los pacientes de 12 a 18 años (N = 29): hipoalbuminemia, piel seca, pirexia, cambios de color del pelo, erupción maculo-papular y paroniquia. La mediana de duración total del tratamiento con selumetinib en los pacientes adultos con NF1-NP fue de aproximadamente 12 meses (intervalo: <1-32 meses). De estos pacientes, el 50,4 % se expuso al tratamiento con selumetinib durante <12 meses y el 49,6 % restante se expuso a selumetinib durante >12 meses.

En el grupo pediátrico (N = 74; comprendiendo 50 pacientes del conjunto de datos del Estrato 1 de la Fase II del ensayo pivotal SPRINT y 24 pacientes del conjunto de datos de la Fase I del SPRINT de soporte), las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (incidencia  $\geq 45\%$ ) fueron vómitos (86%), diarrea (81%), creatinfosfoquinasa en sangre elevada (77%), náuseas (77%), piel seca (65%), pirexia (61%), dermatitis acneiforme (61%), acontecimientos asténicos (59%), paroniquia (57%), estomatitis (55%), hemoglobina disminuida (54%), erupciones no acneiformes (53%), hipoalbuminemia (51%), y aspartato aminotransferasa elevada (51%). Se notificaron interrupciones y reducciones de la dosis por acontecimientos adversos en el 82% y 39% de los pacientes, respectivamente. Las RAMs notificadas con más frecuencia que obligaron a modificar la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis) de selumetinib fueron vómitos (32%), paroniquia (23%), náuseas (19%), diarrea (15%) y pirexia (11%). Se notificó la suspensión permanente del tratamiento por acontecimientos adversos en el 12% de los pacientes. Se notificaron las siguientes reacciones adversas graves: diarrea (3%), anemia (3%), pirexia (3%), CPK en sangre elevada (3%), creatinina en sangre elevada (1%), edema periférico (1%) y vómitos (1%).

En los pacientes adultos con NF1-NP, las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (incidencia  $\geq 20\%$ ) fueron erupciones acneiformes (55%), creatinfosfoquinasa en sangre elevada (37%), diarrea (30%), erupciones no acneiformes (27%) y vómitos (20%). Un total del 25,5% de los pacientes presentó reacciones adversas que dieron lugar a la modificación de la dosis de selumetinib (interrupciones o reducciones de la dosis). La reacción adversa al medicamento (RAM) que dio lugar a la modificación de la dosis (incidencia  $\geq 5\%$ ) de selumetinib fue la creatinfosfoquinasa en sangre elevada (5,8%). Se notificaron reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión del tratamiento en el 1,5% de los pacientes.

El perfil de seguridad también se corroboró con un conjunto de datos de seguridad procedentes de 7 estudios clínicos en pacientes adultos con múltiples tipos de tumores (N = 347) que recibieron entre 75 y 100 mg de selumetinib dos veces al día.

## Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 5 se presentan las reacciones adversas identificadas en la población pediátrica y adulta con NF1 que presentan NP inoperables y también en los pacientes adultos con múltiples tipos de tumores (ver nota al pie de la Tabla 5). La frecuencia se determina a partir de los pacientes pediátricos y adultos (N = 74 y N = 137, respectivamente) de la forma definida anteriormente. Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) están organizadas por la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, los términos preferentes se ordenan por frecuencia decreciente y, posteriormente, por gravedad decreciente. Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas son: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), incluidos los informes aislados.

**Tabla 5. Reacciones adversas al medicamento notificadas en los estudios de selumetinib en NF1-NP y en otros ensayos clínicos identificados en pacientes adultos con múltiples tipos de tumores**

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y término MedDRA	Grupo pediátrico <sup>a</sup> (N = 74)		Estudio KOMET <sup>b</sup> (N = 137)	
	Frecuencia global (todos los grados de CTCAE) <sup>c</sup>	Frecuencia de los CTCAE de grado 3 o superior <sup>d</sup>	Frecuencia global (todos los grados de CTCAE) <sup>c</sup>	Frecuencia de los CTCAE de grado 3 o superior <sup>e</sup>
<b>Trastornos oculares</b>				
Visión borrosa <sup>^</sup>	Muy frecuentes (15 %)	-	Frecuentes (4 %)	-
Desprendimiento del epitelio pigmentoso de la retina (DEPR)/Retinopatía serosa central (RSC) <sup>* ††</sup>	-	-	Poco frecuentes (0,6 %)	-
Oclusión venosa retiniana (OVR) <sup>* ††</sup>	-	-	Poco frecuentes (0,3 %)	-
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disnea <sup>*</sup>	Frecuentes (8 %)	-	Frecuentes (3 %)	Frecuentes (1 %)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Vómitos <sup>^</sup>	Muy frecuentes (86 %)	Frecuentes (9 %)	Muy frecuentes (20 %)	-
Diarrea <sup>^</sup>	Muy frecuentes (81 %)	Muy frecuentes (15 %)	Muy frecuentes (30 %)	-
Náuseas <sup>^</sup>	Muy frecuentes (77 %)	Frecuentes (3 %)	Muy frecuentes (17 %)	-
Estomatitis <sup>^*</sup>	Muy frecuentes (55 %) <sup>s</sup>	Frecuentes (1 %) <sup>s</sup>	Muy frecuentes (14 %) <sup>£</sup>	Frecuentes (1 %) <sup>£</sup>
Estreñimiento	-	-	Muy frecuentes (10 %)	-
Boca seca	Frecuentes (5 %)	-	Frecuentes (6 %)	-
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Piel seca	Muy frecuentes (65 %)	Frecuentes (1 %)	Muy frecuentes (13 %)	-
Dermatitis acneiforme	Muy frecuentes (61 %)	Frecuentes (4 %)	-	-
Erupciones (acneiformes) <sup>^*</sup>	-	-	Muy frecuentes (55 %)	Frecuentes (2 %)
Paroniquia <sup>^</sup>	Muy frecuentes (57 %)	Muy frecuentes (14 %)	Muy frecuentes (17 %)	Frecuentes (3 %)

**Tabla 5. Reacciones adversas al medicamento notificadas en los estudios de selumetinib en NF1-NP y en otros ensayos clínicos identificados en pacientes adultos con múltiples tipos de tumores**

Erupciones (no acneiformes) <sup>^*</sup>	Muy frecuentes (53 %)	Frecuentes (3 %)	Muy frecuentes (27 %)	Frecuentes (1 %)
Cambios en el cabello <sup>^*</sup>	Muy frecuentes (39 %)	-	Muy frecuentes (18 %)	-
<b>Trastornos generales</b>				
Pirexia	Muy frecuentes (61 %)	Frecuentes (8 %)	Frecuentes (5 %)	Frecuentes (1 %)
Acontecimientos asténicos <sup>*</sup>	Muy frecuentes (59 %)	-	Muy frecuentes (15 %)	-
Edema periférico <sup>*</sup>	Muy frecuentes (31 %)	-	Muy frecuentes (16 %)	-
Edema facial <sup>*</sup>	Frecuentes (8 %) <sup>§</sup>	-	Frecuentes (4 %) <sup>‡</sup>	-
<b>Exploraciones complementarias<sup>f</sup></b>				
CPK en sangre elevada <sup>^</sup>	Muy frecuentes (77 %)	Frecuentes (9 %)	Muy frecuentes (37 %)	Frecuentes (7 %)
Hemoglobina disminuida <sup>*</sup>	Muy frecuentes (54 %)	Frecuentes (3 %)	Muy frecuentes (11 %)	Frecuentes (2 %)
AST elevada	Muy frecuentes (51 %)	Frecuentes (1 %)	Muy frecuentes (12 %)	Frecuentes (1 %)
Albúmina en sangre disminuida <sup>*</sup>	Muy frecuentes (51 %)	-	Frecuentes (2 %)	-
ALT elevada	Muy frecuentes (39 %)	Frecuentes (3 %)	Muy frecuentes (11 %)	Frecuentes (1 %)
Creatinina en sangre elevada	Muy frecuentes (32 %)	Frecuentes (1 %)	Frecuentes (2 %)	-
Fracción de eyección disminuida <sup>^</sup>	Muy frecuentes (28 %)	Frecuentes (1 %)	Frecuentes (7 %)	Frecuentes (1 %)
Presión arterial aumentada <sup>*</sup>	Muy frecuentes (18 %)	-	Frecuentes (4 %)	Frecuentes (2 %)

<sup>a</sup> Los datos del grupo pediátrico con NF1-NP (N = 74) se han recopilado de la fase I del estudio SPRINT (N = 24), la fase II del estudio SPRINT estrato 1 (N = 50). Los porcentajes de frecuencia se han redondeado al número entero más cercano.

<sup>b</sup> Los datos de los pacientes adultos con NF1-NP proceden del estudio KOMET (N = 137). Los porcentajes de frecuencia se han redondeado al número entero más cercano.

<sup>c</sup> Según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, todos los estudios utilizaron la versión 5.0 de CTCAE, excepto el estudio pediátrico SPRINT, que utilizó la versión 4.03.

<sup>d</sup> Todos los acontecimientos fueron de grado 3 según los CTCAE, excepto un acontecimiento de grado 4 según los CTCAE de CPK en sangre elevada y un acontecimiento de grado 4 según los CTCAE de creatinina en sangre elevada. No se produjeron fallecimientos.

<sup>e</sup> Todos los acontecimientos fueron de grado 3 de CTCAE, excepto un evento de grado 4 de CTCAE de pirexia y cuatro acontecimientos de grado 4 de CTCAE de creatinfosfoquinasa en sangre elevada. No se produjeron fallecimientos.

<sup>f</sup> En el estudio SPRINT, todas las anomalías en los análisis de laboratorio se notificaron como acontecimientos adversos. En otros estudios con pacientes pediátricos y adultos con NF1-NP, las anomalías en los análisis de laboratorio solo se notificaron como acontecimientos adversos cuando cumplían los criterios de acontecimientos adversos graves, daban lugar a la suspensión del tratamiento o eran clínicamente relevantes según el criterio del investigador.

CPK = creatinfosfoquinasa; AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa

<sup>^</sup> Ver Descripción de determinadas reacciones adversas.

<sup>††</sup> RAMs identificadas a partir de la experiencia de otros ensayos clínicos en pacientes adultos (N = 347), con múltiples tipos de tumores que reciben tratamiento con selumetinib (75 mg dos veces al día). Estas RAMs no se han notificado en la población pediátrica y adultos con NF1 que tienen NP inoperables.

\* RAMs basadas en el agrupamiento de términos preferentes (TP) individuales:

Acontecimientos asténicos: fatiga, astenia  
Albúmina en sangre disminuida: hipoalbuminemia, albúmina en sangre disminuida  
RSC/DEPR: desprendimiento del epitelio pigmentario macular de la retina, coriorretinopatía  
Disnea: disnea de esfuerzo, disnea, disnea en reposo  
Edema facial: edema periorbitario, edema facial (§ sólo para el grupo pediátrico)  
Edema facial: edema periorbitario, edema facial, hinchazón de labio, edema palpebral, hinchazón de cara (€ sólo para el grupo del estudio KOMET)  
Hemoglobina disminuida: anemia, hemoglobina disminuida  
Cambios en el cabello: alopecia, cambio de color del pelo  
Presión arterial elevada: aumento de la presión arterial, hipertensión  
Edema periférico: edema periférico, edema, edema localizado, tumefacción periférica  
Erupciones (acneiformes): dermatitis acneiforme, acné, folliculitis  
Erupciones (no acneiformes): erupción pruriginosa, erupción maculopapular, erupción papular, erupción, erupción eritematosa, erupción macular  
OVR: trastorno vascular retiniano, oclusión venosa retiniana, trombosis de la vena retiniana  
Estomatitis: estomatitis, ulceración bucal (§ sólo para el grupo pediátrico)  
Estomatitis: estomatitis, ulceración bucal, úlcera aftosa, hinchazón gingival (€ sólo para el grupo del estudio KOMET)

### Descripción de determinadas reacciones adversas

#### *Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)*

En el Estrato 1 de la Fase II del SPRINT, se notificó la disminución de la FEVI (TP: fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida) en 13 (26%) pacientes; todos los casos fueron de grado 2, asintomáticos y no motivaron interrupciones; un caso (2%) condujo a la interrupción de la dosis y luego a la reducción. De los 13 pacientes, 11 se recuperaron y en 2 no se notificó el desenlace. La mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de disminución de la FEVI fue de 232 días (mediana de la duración de 252 días). La mayoría de las reacciones adversas de disminución de la FEVI notificadas fueron reducciones con respecto al momento basal (reducción  $\geq 10\%$ ), pero se consideró que se mantenían dentro del intervalo normal.

En los pacientes adultos con NF1-NP (N = 137), se notificó una disminución de la FEVI (PT: fracción de eyección disminuida) en 10 pacientes (7%). De estos, la RAM notificada fue de grado 3 de CTCAE en 1 (0,7%) paciente. En 2 pacientes (1,5%), la disminución de la FEVI dio lugar a la interrupción de la dosis. En el momento del análisis, 7 de los 10 pacientes se habían recuperado. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de disminución de la FEVI fue de 342 días (aproximadamente 11 meses) (mediana de duración de 112,5 días [aproximadamente 4 meses]).

En los ensayos pivotaes no se incluyó a pacientes con una FEVI inferior al LIN del centro en el momento basal. Además, se notificaron un pequeño número de casos graves de reducción de la FEVI asociada con selumetinib en pacientes pediátricos que participaron en un programa de acceso expandido. Para el manejo clínico de la reducción de la FEVI (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### *Toxicidad ocular*

En el Estrato 1 de la Fase II del SPRINT, se notificaron reacciones adversas de visión borrosa de grado 1 y 2 en 7 (14%) pacientes. Dos pacientes tuvieron que interrumpir la dosis. Todas las reacciones adversas se controlaron sin reducir la dosis.

En los pacientes adultos con NF1-NP (N = 137), se notificó un evento de visión borrosa de grado 1 de CTCAE en 5 pacientes (4%). Un paciente (0,7%) requirió la interrupción de la dosis. Todos los acontecimientos se trataron sin reducción de la dosis y, en el momento del análisis, los 5 pacientes se habían recuperado.

Para el manejo clínico de nuevas alteraciones visuales (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Además, se notificó un evento único de DEPR en un paciente pediátrico que recibió selumetinib en monoterapia (25 mg/m<sup>2</sup> de SC dos veces al día) por astrocitoma pilocítico que afectaba la vía óptica en un ensayo pediátrico patrocinado externamente (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### Paroniquia

En el Estrato 1 de la Fase II del SPRINT, se notificó la paroniquia en 28 (56%) pacientes, la mediana del tiempo hasta la primera aparición de la reacción adversa de paroniquia de grado máximo fue de 423 días y la mediana de la duración de las reacciones adversas fue de 51 días. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de grado 1 o 2 y se trataron con tratamiento de apoyo o sintomático y/o con la modificación de la dosis. Se produjeron acontecimientos de grado  $\geq 3$  en 4 (8%) pacientes. Diez pacientes (3 con una reacción adversa de grado máximo de 3 y 7 con una reacción adversa de grado máximo de 2) tuvieron que interrumpir la dosis de selumetinib por reacciones adversas de paroniquia, de los cuales 5 tuvieron que interrumpir la dosis y luego reducirla (2 pacientes necesitaron una segunda reducción de la dosis). En un paciente (2%) el acontecimiento obligó a suspender el tratamiento.

En los pacientes adultos con NF1-NP (N = 137), se notificó paroniquia en 23 pacientes (17 %). La mediana de tiempo hasta el primer episodio de paroniquia de grado máximo fue de 390 días (aproximadamente 13 meses) y la mediana de duración del acontecimiento de grado máximo fue de 63 días (aproximadamente 2 meses). Diecinueve pacientes (13,9 %) presentaron un grado máximo de 1 o 2 de CTCAE. Se produjeron acontecimientos de grado 3 en 4 pacientes (3 %). Un paciente (0,7 %) requirió la interrupción de la dosis por un acontecimiento adverso de paroniquia, y 3 pacientes (2,2 %) presentaron un acontecimiento de paroniquia que dio lugar a la reducción de la dosis. La paroniquia no dio lugar a la suspensión de la dosis en ninguno de los pacientes. En el momento del análisis, 11 de los 23 pacientes se habían recuperado.

#### Aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK) en sangre

39 (78%) de los pacientes del Estrato 1 de la Fase II del ensayo SPRINT presentaron reacciones adversas de aumento de la CPK en sangre. La mediana del tiempo hasta la primera aparición del aumento de grado máximo de la CPK fue de 112 días y la mediana de la duración de las reacciones adversas, de 153 días. La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2 y se resolvieron sin cambiar la dosis de selumetinib. Se produjeron reacciones adversas de grado  $\geq 3$  en 3 (6%) pacientes. Una reacción adversa de grado 4 obligó a interrumpir el tratamiento y a reducir la dosis.

En los pacientes adultos con NF1-NP (N = 137), se produjeron RAM de aumento de la CPK en sangre en 51 pacientes (37 %). La mediana de tiempo hasta el primer episodio de aumento de la CPK en sangre de grado máximo de CTCAE fue de 167 días (aproximadamente 6 meses), y la mediana de duración del acontecimiento de grado máximo fue de 122 días (aproximadamente 4 meses). Cuarenta y dos pacientes (30,7 %) presentaron un grado máximo de 1 o 2 de CTCAE. Se produjeron acontecimientos de grado máximo de 3 de CTCAE en 5 pacientes (3,6 %) y acontecimientos de grado 4 de CTCAE en 4 pacientes (2,9 %). Seis pacientes presentaron un acontecimiento de aumento de la CPK en sangre que dio lugar a interrupciones de la dosis y se requirió la reducción de la dosis en 3 pacientes. En el momento del análisis, 21 de los 51 pacientes se habían recuperado.

#### Toxicidad gastrointestinal

En el Estrato 1 de la Fase II del SPRINT, los vómitos (43 pacientes, 86%, mediana de duración de 3 días), la diarrea (37 pacientes, 74%, mediana de duración de 6 días), las náuseas (36 pacientes, 72%, mediana de duración de 15 días) y la estomatitis (26 pacientes, 52%, mediana de duración de 27 días) fueron las reacciones gastrointestinales (GI) notificadas con más frecuencia. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no precisaron interrupciones ni reducciones de la dosis.

Se notificaron reacciones adversas de grado 3 de diarrea (8 pacientes, 16%), náuseas (2 pacientes, 4%) y vómitos (4 pacientes, 8%). En un paciente la diarrea obligó a reducir la dosis y luego a suspender el tratamiento. No fue necesario reducir la dosis ni suspender el tratamiento por reacciones adversas de náuseas, vómitos o estomatitis.

En los pacientes adultos con NF1-NP (N = 137), los acontecimientos gastrointestinales (GI) notificados con mayor frecuencia fueron diarrea (41 pacientes, 30 %), vómitos (27 pacientes, 20 %), náuseas (23 pacientes, 17 %), estomatitis (19 pacientes, 14 %) y estreñimiento (13 pacientes, 10 %). La mayoría de estos acontecimientos fueron de grado 1 o 2 de CTCAE. En 1 paciente (0,7 %) se notificó un acontecimiento de grado 3 de CTCAE de estomatitis. Fue necesario interrumpir la dosis en 2 pacientes (1,5 %) con náuseas y vómitos, y en 1 paciente (0,7 %) con diarrea y estomatitis. Se redujo la dosis en 1 paciente (0,7 %) con una RAM de náuseas y estomatitis. Un paciente notificó un acontecimiento de náuseas que dio lugar a la suspensión del tratamiento.

#### Toxicidad cutánea

En el Estrato 1 de la Fase II del SPRINT se observó dermatitis acneiforme en 28 (56%) pacientes (mediana del tiempo hasta la aparición de 43 días; mediana de la duración de 202 días para el acontecimiento de grado máximo de los CTCAE). La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2, se observaron en pacientes pospuberales (> 12 años) y no precisaron interrupciones ni reducciones de la dosis. Se notificaron reacciones adversas de grado 3 en 3 (6%) de los pacientes.

Se observaron otras erupciones (no acneiformes) en 27 (54%) pacientes del ensayo pivotal, predominantemente de grado 1 o 2.

En los pacientes adultos con NF1-NP (N = 137), se observaron erupciones acneiformes en 75 pacientes (55 %) (mediana de tiempo hasta la aparición de 19 días; mediana de duración de 124 días [aproximadamente 4 meses] para el acontecimiento de grado máximo de CTCAE). Setenta y dos pacientes (53 %) notificaron RAM con un grado máximo de 1 o 2 de CTCAE. Se notificaron acontecimientos de grado 3 de CTCAE en 3 pacientes (2,2 %). En 3 pacientes (2,2 %), las erupciones acneiformes dieron lugar a la interrupción de la dosis, y en 2 pacientes (1,5 %), las erupciones acneiformes dieron lugar a la reducción y la suspensión de la dosis. Se observaron erupciones (no acneiformes) en 37 pacientes (27 %), que fueron predominantemente (36 pacientes, 26,3 %) de grado 1 o 2 de CTCAE.

#### Cambios en el cabello

En el Estrato 1 de la Fase II del SPRINT, 16 (32%) de los pacientes experimentaron cambios en el cabello (notificados como aclaramiento del cabello [TP: cambios de color del pelo] en 12 pacientes (24%) y debilitamiento del cabello [TP: alopecia] en 12 pacientes (24%)); en 8 pacientes (16%) se notificaron tanto alopecia como cambios del color del pelo durante el tratamiento. Todos los casos fueron de grado 1 y no obligaron a interrumpir ni reducir la dosis.

En los pacientes adultos con NF1-NP (N = 137), 24 pacientes (18 %) presentaron acontecimientos adversos relacionados con cambios en el cabello (notificados como [PT: cambios de color del pelo] en 6 pacientes [4,4 %] y debilitamiento del cabello [PT: alopecia] en 20 pacientes [14,6 %]). Todos los casos fueron de grado 1 o 2 de CTCAE. Se notificó la interrupción de la dosis en 1 paciente (0,7 %) y la reducción de la dosis en 2 pacientes (1,5 %).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis. En caso de sobredosis, se debe hacer un seguimiento estricto de los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones adversas y tratarlos de forma sintomática con la vigilancia adecuada según las necesidades. La diálisis no es eficaz en el tratamiento de las sobredosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa, código ATC: L01EE04

#### Mecanismo de acción

Selumetinib es un inhibidor selectivo de las proteínas cinasa 1 y 2 activadas por mitógenos (MEK 1/2). Selumetinib bloquea la actividad de las MEK y la vía de RAF-MEK-ERK. Por tanto, la inhibición de las MEK puede bloquear la proliferación y supervivencia de las células tumorales en las que se activa la vía de RAF-MEK-ERK.

#### Eficacia clínica

La eficacia de selumetinib en pacientes pediátricos y adultos con NF1-NP se evaluó en los estudios que se describen a continuación.

#### SPRINT

La eficacia de Koselugo se evaluó en un ensayo abierto, multicéntrico y de un solo grupo (SPRINT) en el Estrato 1 de la Fase II de 50 pacientes pediátricos con NF1 y NP inoperables que causaban una morbilidad importante. Un NP inoperable se define como un NP que no puede extirparse quirúrgicamente por completo sin riesgo de morbilidad considerable debido al atrapamiento o la proximidad a estructuras vitales, la invasividad o la vascularización elevada de los NP. Los pacientes fueron excluidos por las siguientes toxicidades oculares: cualquier historia actual o pasada de RSC, historia actual o pasada de OVR, presión intraocular conocida > 21 mmHg (o nivel superior de la normalidad ajustado por edad) o glaucoma no controlado. Los pacientes recibieron 25 mg/m<sup>2</sup> (SC) dos veces al día durante 28 días (1 ciclo de tratamiento), con una pauta de administración continua. El tratamiento se debía suspender si un paciente dejaba de obtener beneficio clínico, sufría toxicidad inaceptable o la progresión del NP, o por decisión del investigador.

El NP diana, el NP que causaba síntomas o complicaciones clínicas importantes (morbilidad relacionada con el NP), se evaluó en cuanto a la tasa de respuesta mediante un análisis volumétrico de resonancia magnética (RM) interpretado de forma centralizada según los criterios de Evaluación de la Respuesta en Neurofibromatosis y Schwannomatosis (REiNS). La respuesta tumoral se evaluó en el momento basal y durante el tratamiento cada 4 ciclos durante 2 años y, posteriormente, cada 6 ciclos.

Los pacientes se sometieron a las evaluaciones volumétricas de RM del NP diana y a evaluaciones de resultados clínicos, que incluyeron evaluaciones funcionales y resultados comunicados por los pacientes.

En el momento de la inclusión, la mediana de edad de los pacientes era de 10,2 años (intervalo: 3,5 a 17,4 años), el 60% eran varones y el 84%, de raza blanca.

La mediana del volumen del NP diana al inicio del ensayo fue de 487,5 ml (rango: 5,6 – 3 820 ml). La morbilidad asociada con el NP presente en  $\geq 20\%$  de los pacientes incluía desfiguración, disfunción motora, dolor, disfunción de las vías respiratorias, deficiencia visual y disfunción vesical/intestinal, de entre otras.

La variable primaria de la eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO), definida como el porcentaje de pacientes con una respuesta completa (definida como la desaparición del NP diana) o una respuesta parcial confirmada (definida como una reducción  $\geq 20\%$  del volumen del NP confirmada en una evaluación posterior del tumor en 3-6 meses en comparación con el valor basal), según una revisión centralizada del National Cancer Institute (NCI). También se evaluó la duración de la respuesta (DR).

Los resultados de eficacia se presentan basados en un corte de datos de marzo de 2021, a menos que se indique lo contrario.

**Tabla 6. Resultados de eficacia del Estrato 1 de la Fase II del SPRINT**

Parámetro de eficacia	SPRINT (N = 50)
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>a, b</sup></b>	
Tasa de respuesta objetiva, n (%) (IC del 95%)	34 (68%) (53,3 – 80,5)
Respuesta completa	0
Respuesta parcial confirmada, n (%) <sup>b</sup>	34 (68%)
<b>Duración de la respuesta</b>	
DR ≥12 meses, n (%)	31 (91,2%)
DR ≥24 meses, n (%)	26 (76,5%)
DR ≥36 meses, n (%)	21 (61,8%)

IC: intervalo de confianza, DR: duración de la respuesta.

<sup>a</sup> Las respuestas requerían confirmación al menos 3 meses después de cumplirse los criterios de la primera respuesta parcial.

<sup>b</sup> Respuesta completa: desaparición de la lesión diana; respuesta parcial: disminución del volumen del NP diana ≥20 % con respecto al momento basal.

Una revisión centralizada independiente de la respuesta tumoral según los criterios REiNS (corte de datos en junio de 2018) dio como resultado una TRO del 44% (IC del 95%: 30,0, 58,7).

La mediana del tiempo hasta la aparición de la respuesta fue de 7,2 meses (intervalo: de 3,3 meses a 3,2 años). La mediana (mín-máx) del tiempo hasta la reducción máxima del volumen del NP desde el inicio fue de 15,1 meses (intervalo: de 3,3 meses a 5,2 años). No se alcanzó la mediana de la DR desde el comienzo de la respuesta; en el momento de la fecha de cierre de la base de datos, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 41,3 meses. No se alcanzó la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la progresión de la enfermedad durante el tratamiento.

En la fecha de cierre de la base de datos o última exploración en tratamiento para pacientes que habían interrumpido el tratamiento, 25 (50%) pacientes seguían con respuesta parcial confirmada, 1 (2%) presentaban respuestas parciales no confirmadas, 12 (24%) presentaban enfermedad estable y 10 (20%), progresión de la enfermedad.

### KOMET

La eficacia de Koselugo en pacientes adultos se evaluó en un estudio de fase III, multicéntrico e internacional con un diseño paralelo, aleatorizado 1:1, doble ciego, controlado con placebo y de dos grupos. Se aleatorizó a un total de 145 pacientes adultos para recibir selumetinib 25 mg/m<sup>2</sup> (área de superficie corporal) o placebo dos veces al día durante 12 ciclos (ciclos de 28 días). Tras la finalización del ciclo 12, los pacientes del grupo de placebo pasaron a recibir selumetinib de forma abierta o antes si la revisión central independiente (RCI) confirmaba la progresión de la enfermedad. El tratamiento se debía suspender si el paciente dejaba de obtener beneficio clínico, presentaba una toxicidad inaceptable, tomaba la decisión de interrumpirlo, los NP progresaban o por decisión del investigador.

El estudio KOMET incluyó a pacientes adultos (≥18 años de edad en el momento de la inclusión) de ambos sexos con diagnóstico de NF1 que presentaban NP sintomáticos e inoperables; al menos un NP diana medible mediante el análisis volumétrico por RM; puntuación de dolor crónico por NP diana documentada durante un periodo mínimo (al menos 4 días de 7 durante al menos 2 semanas durante el periodo de selección); uso estable de medicamentos para el dolor crónico por NP en el momento de la inclusión.

Se evaluó el NP diana, el NP clínicamente más relevante, que se puede medir mediante el análisis volumétrico por RM y, si procedía, un NP adicional no diana, para determinar la tasa de respuesta utilizando el análisis volumétrico por RM interpretado de forma centralizada según los criterios REiNS. La respuesta tumoral se evaluó en el momento basal y durante el tratamiento cada 4 ciclos durante 2 años y, posteriormente, cada 6 ciclos. Los pacientes se sometieron a evaluaciones volumétricas por RM del NP diana y no diana, así como a evaluaciones de los resultados clínicos.

Las características demográficas y basales de la enfermedad estaban, en general, bien equilibradas entre los grupos de tratamiento de selumetinib y placebo. Las características demográficas basales en los grupos de selumetinib y placebo eran las siguientes: la mediana de edad en el momento de la inclusión era de 29 años (intervalo: 18 a 60 años), hombres (51,7 %), blancos (55,9 %) y asiáticos (31 %). La mediana del volumen del NP diana era de 110,18 ml para el grupo de selumetinib y de 221,85 ml para el grupo de placebo. Las morbilidades más frecuentes relacionadas con el NP fueron dolor, disfunción motora y desfiguración, que afectaron al 23 % o más de los pacientes de ambos grupos. Las morbilidades relacionadas con las vías respiratorias, la visión y el intestino/vejiga fueron menos frecuentes, y afectaron al 4,2 % o menos de los pacientes de los grupos de selumetinib y placebo.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) a selumetinib al final del ciclo 16. La TRO se definió como el porcentaje de pacientes con respuesta completa confirmada (desaparición del NP diana, confirmada mediante exploraciones consecutivas en los 3-6 meses posteriores a la primera respuesta) o respuesta parcial confirmada (disminución del volumen del NP diana  $\geq 20$  % en comparación con el valor basal, confirmada mediante exploraciones consecutivas en los 3-6 meses posteriores a la primera respuesta) al final del ciclo 16, como determinó la RCI según los criterios REiNS.

En el análisis primario previsto, el estudio alcanzó su variable primaria, demostrando una TRO estadísticamente significativa frente a placebo. En el momento de la fecha de cierre definitivo de la base de datos, la mediana de duración total de la exposición era de 749 días (aproximadamente 25 meses) en los pacientes aleatorizados a selumetinib; no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (DR) a partir del inicio de la respuesta. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 7 a continuación.

**Tabla 7. Resultados de eficacia de KOMET**

Parámetros de eficacia	Selumetinib (N = 71)	Placebo (N = 74)
<b>Tasa de respuesta objetiva al final del ciclo 16 (TRO)<sup>a; b; c</sup></b>		
TRO % (IC del 95 %)	19,7 (11,2; 30,9)	5,4 (1,5; 13,3)
Valor p <sup>d</sup>	0,0112	
<b>Mejor respuesta objetiva (MRO) al final del ciclo 16; n (%)<sup>a; b; c; e</sup></b>		
Respuesta completa confirmada	0	0
Respuesta parcial confirmada	14 (19,7 %)	4 (5,4 %)
<b>Tiempo hasta la respuesta (ThR)<sup>a</sup></b>		
Mediana (IC del 95 %) meses	3,7 (3,61; 11,07)	ND
<b>Duración de la respuesta (DR)<sup>f; g; h</sup></b>		
Mediana (IC del 95 %) meses	NL (11,5; NE)	ND
<b>Número y porcentaje que permanecen en respuesta</b>		
$\geq 6$ meses; n (%)	14 (100 %)	ND
$\geq 12$ meses; n (%)	9 (64,3 %)	ND

IC: intervalo de confianza; NE: no estimado; NL: no logrado; ND: no determinado para el grupo de tratamiento con placebo.

<sup>a</sup> Los resultados se basan en el análisis primario previsto (fecha de cierre de la base de datos: 5 de agosto de 2024), que se realizó cuando todos los pacientes tuvieron la oportunidad de completar el ciclo 16.

<sup>b</sup> Cada ciclo de tratamiento del estudio dura 28 días naturales (el ciclo 16 corresponde aproximadamente a 15 meses).

<sup>c</sup> Pacientes con respuesta completa o respuesta parcial confirmadas por la revisión central independiente (RCI) según los criterios REiNS. La confirmación de la respuesta se realizó mediante una exploración

- consecutiva en un plazo de 3 a 6 meses después de la primera respuesta, como determinó la RCI según los criterios REiNS.
- <sup>d</sup> Valor p bilateral calculado mediante el método exacto de Fisher (alfa de 0,047) mediante la comparación de selumetinib frente a placebo.
  - <sup>e</sup> Respuesta completa: desaparición de la lesión diana; respuesta parcial: disminución del volumen del NP diana en  $\geq 20$  % en comparación con el valor basal; Enfermedad estable: cambio de volumen insuficiente con respecto al valor basal para calificar como respuesta parcial o enfermedad progresiva; Enfermedad progresiva: aumento del volumen del NP diana en  $\geq 20$  % en comparación con el valor basal o el momento documentado de mejor respuesta.
  - <sup>f</sup> Duración de la respuesta desde la fecha de la primera respuesta documentada (posteriormente confirmada) hasta la fecha de progresión documentada por la RCI según los criterios REiNS.
  - <sup>g</sup> Calculada utilizando el método de Kaplan-Meier.
  - <sup>h</sup> Calculada para los pacientes aleatorizados al grupo de selumetinib que lograron una respuesta parcial confirmada (R<sub>Pc</sub>) al final del ciclo 16 e incluyendo los datos hasta la fecha de cierre de la base de datos definitiva (17 de marzo de 2025, que se produjo cuando todos los pacientes tuvieron la oportunidad de completar el ciclo 24).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos (FC) en los pacientes pediátricos (de 3 a  $\leq 18$  años) con NF1-NP y en los pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con NF1-NP son comparables.

En el estrato 1 de la fase II del estudio SPRINT, a la dosis recomendada de 25 mg/m<sup>2</sup> de SC dos veces al día en pacientes pediátricos (de 3 a  $\leq 18$  años), la media geométrica (coeficiente de variación [CV%]) de la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) fue de 731 ng/ml (62 %) y el área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco (AUC<sub>0-12</sub>) después de la primera dosis fue de 2 009 ng h/ml (35 %). Se observó una acumulación mínima de aproximadamente 1,1 veces en estado estacionario con la administración dos veces al día.

En el estudio KOMET, a la dosis recomendada de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día en los pacientes adultos ( $\geq 18$  años), la media geométrica (coeficiente de variación geométrico [gCV%]) de la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) fue de 789 (47 %) ng/ml y el área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco (AUC<sub>0-12</sub>) fue de 2 986 (43 %) ng·h/ml en estado estacionario.

En todas las edades, el rango mínimo de acumulación fue de 1,2 a 1,5 tras la administración de selumetinib.

En los pacientes pediátricos (3 a  $< 18$  años), con una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> (sc), selumetinib tiene un aclaramiento oral aparente de 8,8 l/h, un volumen de distribución evidente medio en estado de equilibrio de 78 l y una semivida de eliminación media de aprox. 6,2 horas.

En los pacientes adultos ( $\geq 18$  años), a una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>, selumetinib tiene un aclaramiento oral aparente de 14,1 l/h, un volumen de distribución medio aparente en estado estacionario de 126,1 l y una semivida de eliminación media de aprox. 9,0 horas.

### Absorción

En adultos sanos, la biodisponibilidad oral absoluta media de selumetinib fue del 62%. Tras la administración oral, selumetinib se absorbe rápidamente y produce concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio (t<sub>máx</sub>) entre 1-1,5 horas después de la dosis.

### Efecto de los alimentos

En ensayos clínicos independientes, en adultos sanos y en adultos con tumores malignos sólidos avanzados con una dosis de 75 mg, la administración conjunta de selumetinib con una comida rica en

grasas produjo una reducción media de la  $C_{m\acute{a}x}$  del 50% y el 62%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. El AUC media de selumetinib disminuyó un 16% y un 19%, respectivamente, y el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) se retrasó aproximadamente de 1,5 a 3 horas (ver sección 4.2).

En adultos sanos con una dosis de 50 mg, la administración conjunta de selumetinib con una comida baja en grasas dio lugar a una  $C_{m\acute{a}x}$  un 60% menor que con la administración en ayunas. El AUC de selumetinib se redujo en un 38% y el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) se retrasó unas 0,9 horas (ver sección 4.2).

En pacientes adolescentes con NF1 y NP inoperable tratados con dosis múltiples de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, la administración conjunta de selumetinib con una comida baja en grasas dio lugar a una  $C_{m\acute{a}x}$  un 24% menor en comparación con la administración en ayunas. El AUC de selumetinib se redujo en un 8% y el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) se retrasó aproximadamente 0,57 horas (ver sección 4.2).

Un análisis farmacocinético poblacional que incluyó niños y adolescentes con NF1 y NP inoperable, adultos con tumores malignos sólidos avanzados y adultos sanos tomados de 15 estudios, mostró que la administración concomitante con una comida baja o rica en grasas produjo una disminución media de la exposición (AUC) a selumetinib en comparación con la administración en ayunas (23,1% y 20,7%, respectivamente), lo que no se consideró clínicamente relevante.

#### Distribución

El volumen aparente medio de distribución en estado de equilibrio de selumetinib entre 20 y 30 mg/m<sup>2</sup> osciló entre 78 y 171 l en pacientes pediátricos. Se observaron valores comparables en los pacientes adultos con 25 mg/m<sup>2</sup>, que oscilaron entre 40 y 3 710 l. Estos valores indican una distribución moderada en los tejidos.

La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es del 98,4% en humanos. Selumetinib se une mucho más a la albúmina sérica (96,1%) que a la glucoproteína ácida  $\alpha$ -1 (< 35%).

#### Biotransformación

*In vitro*, selumetinib presenta reacciones metabólicas de fase 1, que abarcan la oxidación de la cadena lateral, la N-desmetilación y la pérdida de la cadena lateral para formar metabolitos de amidas y ácidos. La CYP3A4 es la isoforma predominante responsable del metabolismo oxidativo de selumetinib, y la CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A5 intervienen en menor medida. Los estudios *in vitro* indican que selumetinib también sufre reacciones metabólicas directas de fase 2 para formar conjugados glucurónidos que afectan principalmente a las enzimas UGT1A1 y UGT1A3. La glucuronidación es una vía importante de eliminación de metabolitos de selumetinib en fase 1 que afectan a varias isoformas de UGT.

Tras la administración oral de <sup>14</sup>C-selumetinib a varones sanos, selumetinib inalterado (~40% de la radiactividad) con otros metabolitos, como el glucurónido del metabolito imidazoindazol (M2; 22%), glucurónido de selumetinib (M4; 7%), el N-desmetil selumetinib (M8; 3%) y el ácido N-desmetil carboxílico (M11; 4%) constituyeron la mayor parte de la radiactividad circulante en el plasma humano. El N-desmetil selumetinib representa menos del 10% de las concentraciones de selumetinib en el plasma humano, pero es entre 3 y 5 veces más potente que el compuesto original, lo que contribuye aproximadamente del 21% al 35% de la actividad farmacológica total.

#### Interacciones

*In vitro*, selumetinib no es un inhibidor de la CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ni la CYP2E1. *In vitro*, selumetinib no es un inductor de la CYP1A2 ni la CYP2B6. Selumetinib es un inductor de la CYP3A4 *in vitro*; sin embargo, no se espera que sea clínicamente relevante.

*In vitro*, selumetinib inhibe el UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 y UGT1A9; sin embargo, no se espera que estos efectos sean clínicamente relevantes.

### Interacciones con proteínas transportadoras

Según los estudios *in vitro*, selumetinib es un sustrato de los transportadores BCRP y P-gp, pero es improbable que esté sujeto a interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Los estudios *in vitro* indican que selumetinib no inhibe la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la glucoproteína P (P-gp), el OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 y el MATE2K con la dosis pediátrica recomendada. No se puede descartar un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los sustratos de OAT3 administrados de forma concomitante.

### Eliminación

En adultos sanos, tras una dosis oral única de 75 mg de selumetinib radiomarcado, el 59% de la dosis se recuperó en las heces (19% inalterada), mientras que el 33% de la dosis administrada (< 1% como fármaco original) se detectó en la orina a los 9 días de recoger la muestra.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

Se investigó la exposición a 50 mg de selumetinib oral en adultos con función renal normal (N = 11) y pacientes con nefropatía terminal (N = 12). El grupo de nefropatía terminal mostró una  $C_{máx}$  y un AUC un 16% y un 28% menores, respectivamente, siendo la fracción de selumetinib libre un 35% mayor en los pacientes con nefropatía terminal. En consecuencia, los cocientes de  $C_{máx}$  y AUC libres fueron de 0,97 y 1,13 en el grupo con nefropatía terminal en comparación con el grupo con función renal normal. Se detectó un pequeño aumento de aproximadamente el 20% del AUC, en el cociente entre el metabolito *N*-desmetilo y el compuesto original en el grupo con nefropatía terminal en comparación con el grupo normal. Dado que la exposición en los pacientes con nefropatía terminal fue similar a la observada en aquellos con función renal normal, no se realizaron investigaciones en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave. Se espera que la insuficiencia renal no tenga una influencia significativa en la exposición a selumetinib (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia hepática

Adultos con función hepática normal (N = 8) e insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, N = 8) recibieron 50 mg de selumetinib, pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B, N = 8) recibieron una dosis de 50 o 25 mg y pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C, N = 8) recibieron una dosis de 20 mg. El AUC normalizada de la dosis total y el AUC libre de selumetinib fueron del 86% y el 69%, respectivamente, en los pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con los valores de AUC de los pacientes con función hepática normal. La exposición (AUC) a selumetinib fue mayor en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C); los valores de AUC total y AUC libre fueron del 159% y el 141% (Child-Pugh B) y del 157% y el 317% (Child-Pugh C), respectivamente, en los pacientes con función hepática normal (ver sección 4.2). Hubo una tendencia a una menor unión a proteínas en pacientes con insuficiencia hepática grave, aunque la unión a proteínas se mantuvo en > 99% (ver sección 4.3).

#### Etnia

Después de una dosis única, la exposición a selumetinib parece ser mayor en adultos sanos japoneses, no japoneses-asiáticos e indios que en adultos occidentales, sin embargo, existe un solapamiento considerable con los pacientes occidentales cuando se corrige con respecto al peso corporal o la SC (ver sección 4.2).

#### Otros pacientes adultos (> 18 años)

Los parámetros farmacocinéticos en adultos sanos y en adultos con tumores malignos sólidos avanzados son similares a los observados en pacientes pediátricos (de 3 a ≤18 años) con NF1.

En pacientes adultos, la  $C_{máx}$  y el AUC aumentaron de forma proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 25 a 100 mg.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Genotoxicidad

Selumetinib resultó positivo en el estudio de micronúcleos de ratón a través de un mecanismo de acción aneugénico. La exposición media libre ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en el nivel sin efecto observable (NOEL) fue unas 27 veces mayor que la exposición libre clínica con la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 25 mg/m<sup>2</sup>.

#### Carcinogenicidad

Selumetinib no fue carcinogénico en ratas ni en ratones transgénicos.

#### Toxicidad por administración repetida

En estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratones, ratas y monos, los principales efectos observados después de la exposición a selumetinib se produjeron en la piel, el tubo digestivo y los huesos. Se observaron en ratas costras asociadas con erosiones microscópicas y úlceras tras una exposición libre similar a la exposición clínica (AUC libre) con la DMRH. Se observaron en ratones signos inflamatorios y ulcerativos del tubo digestivo asociados con alteraciones secundarias en el hígado y el sistema linforreticular con exposiciones libres aproximadamente 28 veces mayores que la exposición clínica libre con la DMRH. Se observó displasia (fisaria) de la placa de crecimiento en ratas macho tratadas durante un máximo de 3 meses con selumetinib con una exposición libre 11 veces mayor que la exposición clínica libre con la DMRH. Los datos gastrointestinales mostraron evidencia de reversibilidad tras un período de recuperación. No se evaluó la reversibilidad de las toxicidades cutáneas y de la displasia fisaria. En un estudio de 26 semanas en ratones, a una dosis de 40 mg/kg/día (28 veces el AUC libre en humanos con la DMRH) se observó congestión vascular del cuerpo cavernoso del músculo bulbocavernoso en ratones machos, lo que también provocó una obstrucción significativa del tracto urinario, así como inflamación y hemorragia luminal de la uretra que condujo a una muerte prematura en ratones macho.

#### Toxicidad para la reproducción

Se realizaron estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción en ratones. La fertilidad no se vio afectada en ratones macho hasta los 40 mg/kg/día (correspondientes a 22 veces el AUC libre en humanos con la DMRH). En las hembras, la conducta de apareamiento y la fertilidad no se vieron afectados hasta con 75 mg/kg/día, pero se observó una disminución reversible en el número de fetos vivos con este nivel de dosis; el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) para los efectos sobre el rendimiento reproductivo fue de 5 mg/kg/día (aproximadamente 3,5 veces el AUC libre en humanos con la DMRH). Se notificó un aumento relacionado con el tratamiento en la incidencia de malformaciones externas (globo abierto, fisura palatina) en ausencia de toxicidad materna en estudios del desarrollo embrionario con > 5 mg/kg/día, y en el estudio de desarrollo pre- y posnatal con  $\geq 1$  mg/kg/día (correspondientes a 0,4 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  libre en humanos con la DMRH). Los demás efectos relacionados con el tratamiento observados con niveles de dosis no maternotóxicos en estos estudios consistieron en letalidad embrionaria y disminución del peso fetal con  $\geq 25$  mg/kg/día (correspondientes a 22 veces el AUC libre en humanos con la DMRH), reducciones en el crecimiento de las crías tras nacer y al destete un número menor de crías cumplió con el criterio de constricción de la pupila con 15 mg/kg/día (correspondiente a 3,6 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  libre en humanos con la DMRH). Selumetinib y su metabolito activo se excretaron en la leche de ratonas lactantes en concentraciones aproximadamente iguales a las plasmáticas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Contenido de la cápsula

Tocofersolán (Vitamina E polietilenglicol succinato (D- $\alpha$ -tocoferil polietilenglicol succinato)).

#### Cubierta de la cápsula

*Koselugo 10 mg cápsulas duras*

Hidroxipropilmetilcelulosa (E464)  
Carragenano (E407)  
Cloruro potásico (E508)  
Dióxido de titanio (E171)  
Cera de carnauba (E903)

Koselugo 25 mg cápsulas duras

Hidroxipropilmetilcelulosa (E464)  
Carragenano (E407)  
Cloruro potásico (E508)  
Dióxido de titanio (E171)  
Laca de aluminio de indigotina (E132)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Cera de carnauba (E903)  
Almidón de maíz

Tinta de impresión

Koselugo 10 mg cápsulas duras

Goma laca estándar (E904)  
Óxido de hierro negro (E172)  
Propilenglicol (E1520)  
Hidróxido de amonio (E527)

Koselugo 25 mg cápsulas duras

Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Laca de aluminio de indigotina (E132)  
Cera de carnauba (E903)  
Goma laca estándar (E904)  
Monooleato de glicerilo

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.  
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad y la luz.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Koselugo 10 mg cápsulas duras

Frasco de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños de color blanco.

Koselugo 25 mg cápsulas duras

Frasco de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños de color azul.

Cada frasco contiene 60 cápsulas duras y un desecante de gel de sílice. Cada caja contiene un frasco.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Se debe indicar a los pacientes que no retiren el desecante del frasco.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

#### **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 17 junio 2021  
Fecha de la última renovación: 25 abril 2025

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB  
Karlebyhusentrén Astraallén  
SE-152 57, Södertälje  
Suecia

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) nº 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá presentar el IPS cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

## **E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
<p>Estudio observacional posautorización de seguridad (PASS): con el fin de confirmar la seguridad a largo plazo de selumetinib en el tratamiento de pacientes pediátricos de 3 años en adelante con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) que presenten NP sintomáticos e inoperables, el solicitante realizará y presentará los resultados de un PASS observacional en pacientes con NF1 a los que se les haya prescrito al menos una dosis de selumetinib y que tengan entre 3 y <math>\leq 18</math> años al inicio del tratamiento con selumetinib. Se realizará un seguimiento prospectivo de una cohorte incluida de pacientes de <math>\geq 8</math> años de edad (y antes de alcanzar el estadio V de Tanner [índice de madurez sexual]). El informe del estudio clínico será enviado el:</p>	<p>31/03/2028</p>

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Koselugo 10 mg cápsulas duras  
selumetinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 10 mg de selumetinib (como sulfato de hidrógeno).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

60 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No retirar el desecante.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad y la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1552/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

koselugo 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Koselugo 10 mg cápsulas duras  
selumetinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 10 mg de selumetinib (como sulfato de hidrógeno).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

60 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No retirar el desecante.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad y la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1552/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Koselugo 25 mg cápsulas duras  
selumetinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 25 mg de selumetinib (como sulfato de hidrógeno).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

60 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No retirar el desecante.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad y la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1552/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

koselugo 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Koselugo 25 mg cápsulas duras  
selumetinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 25 mg de selumetinib (como sulfato de hidrógeno).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

60 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No retirar el desecante.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad y la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1552/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

**Koselugo 10 mg cápsulas duras**

**Koselugo 25 mg cápsulas duras**

selumetinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Koselugo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Koselugo
3. Cómo tomar Koselugo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Koselugo
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Koselugo y para qué se utiliza

##### Qué es Koselugo y cómo actúa

Koselugo contiene el principio activo selumetinib.

Selumetinib es un tipo de medicamento denominado inhibidor de las MEK. Actúa bloqueando determinadas proteínas que intervienen en el crecimiento de las células tumorales.

Se espera que Koselugo reduzca el tamaño de los tumores que crecen a lo largo de los nervios, denominados neurofibromas plexiformes.

Estos tumores están causados por una enfermedad genética llamada neurofibromatosis de tipo 1 (NF1).

##### Para qué se utiliza Koselugo

Koselugo se utiliza para tratar a adultos y niños a partir de 3 años de edad con neurofibromas plexiformes que no se pueden extirpar por completo mediante cirugía.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Koselugo o por qué le han recetado este medicamento, consulte a su médico.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Koselugo

##### No tome Koselugo:

- si es alérgico a selumetinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene una enfermedad hepática grave

Si tiene dudas, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Koselugo.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes y durante el tratamiento con Koselugo:

- si tiene problemas oculares
- si tiene problemas cardíacos
- si tiene problemas de hígado
- si toma suplementos que contienen vitamina E
- si no puede tragar la cápsula entera

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso (o si tiene dudas), hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento.

### **Problemas oculares**

Koselugo puede causar problemas oculares (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”). **Informe a su médico inmediatamente** si presenta visión borrosa o cualquier otra alteración en la visión durante el tratamiento. Su médico debe examinarle los ojos si tiene problemas visuales nuevos o que hayan empeorado mientras está tomando este medicamento.

### **Problemas cardíacos**

Koselugo puede reducir la cantidad de sangre que bombea el corazón (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”). Su médico comprobará cómo está funcionando su corazón antes y durante el tratamiento con Koselugo.

### **Problemas de hígado**

Koselugo puede aumentar la cantidad de algunas enzimas hepáticas en la sangre (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”). Su médico le hará análisis de sangre antes y durante el tratamiento para comprobar cómo está funcionando su hígado.

### **Suplementos de vitamina E**

Las cápsulas de Koselugo contienen vitamina E que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Esto significa que debe informar a su médico si toma otros medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia como:

- ácido acetilsalicílico (también conocido como aspirina) para el dolor y la inflamación
- medicamentos anticoagulantes como warfarina u otros medicamentos utilizados para prevenir la formación de coágulos de sangre
- suplementos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia, como vitamina E

### **Dificultad para tragar las cápsulas**

Hable con su médico si cree que puede tener dificultades para tragar las cápsulas enteras (ver sección 3 “Cómo tomar Koselugo”).

### **Problemas de piel, uñas y cabello**

Koselugo puede causar erupción cutánea, infección de las uñas, debilitamiento del cabello o cambios en el color del pelo (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”). Informe a su médico si alguno de estos síntomas le causa problemas durante el tratamiento.

### **Niños menores de 3 años**

No administre Koselugo en cápsulas a niños menores de 3 años. Esto se debe a que no se ha estudiado en este grupo de edad.

### **Otros medicamentos y Koselugo**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Se incluyen aquí los medicamentos a base de plantas, suplementos y medicamentos adquiridos sin receta.

Koselugo puede afectar al mecanismo de acción de otros medicamentos. También hay algunos medicamentos que pueden afectar al mecanismo de acción de Koselugo. Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos:

- claritromicina o eritromicina (se utilizan para tratar infecciones bacterianas)
- carbamazepina o fenitoína (se utilizan para tratar las convulsiones y la epilepsia)
- digoxina (se utiliza para tratar la insuficiencia cardíaca)
- fexofenadina (se utiliza para tratar los síntomas de la alergia)
- fluconazol o itraconazol (se utilizan para tratar las infecciones por hongos)
- ketoconazol (se utiliza para tratar el síndrome de Cushing)
- furosemida (se utiliza para tratar la retención de líquidos aumentando la cantidad de orina que se produce)
- metotrexato (se utiliza para tratar algunos tipos de cáncer, psoriasis o artritis reumatoide)
- omeprazol (se utiliza para tratar el reflujo de ácido o la úlcera de estómago)
- rifampicina (se utiliza para tratar la tuberculosis y algunas otras infecciones bacterianas)
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas (utilizado para tratar la depresión leve y otras enfermedades)
- ticlopidina (se utiliza para prevenir la formación de coágulos de sangre)

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los medicamentos anteriores o cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

#### **Toma de Koselugo con alimentos y bebidas**

No beba zumo de pomelo mientras esté tomando Koselugo porque puede afectar a la forma en que actúa el medicamento.

#### **Embarazo – información para mujeres**

No se recomienda utilizar Koselugo durante el embarazo. Puede causar daños al feto.

Si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Es posible que el médico le pida que se haga una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

No debe quedarse embarazada mientras toma este medicamento. Si puede quedarse embarazada, deberá utilizar un método anticonceptivo eficaz. Véase a continuación “Información sobre anticoncepción para mujeres y hombres”.

Si se queda embarazada durante el tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

#### **Embarazo – información para hombres**

Si su pareja se queda embarazada mientras usted está tomando este medicamento, informe a su médico inmediatamente.

#### **Información sobre anticoncepción para mujeres y hombres**

Si tiene actividad sexual, deberá utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras tome este medicamento y durante al menos 1 semana después de la última dosis. No se sabe si Koselugo puede interferir con la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Informe a su médico si está tomando un anticonceptivo hormonal, ya que su médico puede recomendar la adición de un método anticonceptivo no hormonal.

#### **Lactancia**

No amamante si está tomando Koselugo. Se desconoce si Koselugo pasa a la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

Koselugo puede causar efectos adversos que afecten a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si se siente cansado o si tiene problemas de visión (como visión borrosa).

### **3. Cómo tomar Koselugo**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### **Cantidad que debe tomar**

Su médico calculará la dosis correcta para usted en función de su altura y peso. El médico le dirá cuántas cápsulas de Koselugo debe tomar.

Su médico puede recetarle una dosis más baja si tiene problemas de hígado (insuficiencia hepática).

Su médico puede reducirle la dosis si tiene ciertos efectos adversos mientras está tomando Koselugo (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”) o el médico puede interrumpir el tratamiento o suspenderlo de forma permanente.

#### **Cómo tomarlo**

- Tome Koselugo dos veces al día con unas 12 horas de diferencia, con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas enteras con agua.
- No mastique, disuelva ni abra las cápsulas.
- Si tiene o cree que puede tener dificultades para tragar las cápsulas enteras, hable con su médico antes de iniciar el tratamiento.

#### **Si tiene vómitos**

Si vomita en algún momento después de tomar Koselugo, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

#### **Si toma más Koselugo del que debe**

Si toma más Koselugo del que debe, consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente.

#### **Si olvidó tomar Koselugo**

Lo que debe hacer si olvida tomar una dosis de Koselugo depende del tiempo que falte hasta la siguiente dosis.

- Si faltan más de 6 horas para la siguiente dosis, tome la dosis olvidada. Luego, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si faltan menos de 6 horas para la siguiente dosis, omita la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

No tome una dosis doble (dos dosis a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Koselugo**

No deje de tomar Koselugo a menos que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

## **Posibles efectos adversos graves**

### Problemas oculares (de visión)

Koselugo puede causar problemas oculares. Informe a su médico inmediatamente si presenta visión borrosa (un efecto adverso muy frecuente que puede afectar 1 de cada 10 personas) o cualquier otra alteración en la visión durante el tratamiento. Su médico puede pedirle que deje de tomar este medicamento o enviarle a un especialista si presenta síntomas como:

- visión borrosa
- pérdida de visión
- manchas oscuras en la visión (moscas volantes)
- otras alteraciones en la visión (como visión reducida)

Informe a su médico inmediatamente si advierte alguno de los efectos adversos graves anteriores.

## **Otros efectos adversos**

Se han notificado los siguientes efectos adversos en los estudios clínicos realizados con niños tratados con Koselugo, informe a su médico o farmacéutico si nota alguno de los efectos adversos siguientes:

### **Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- vómitos, náuseas
- diarrea
- inflamación de la boca (estomatitis)
- problemas de la piel y las uñas; los signos pueden consistir en sequedad de piel, erupción cutánea, enrojecimiento alrededor de las uñas
- debilitamiento del cabello (alopecia), cambio de color del pelo
- sensación de cansancio, debilidad o falta de energía
- fiebre (pirexia)
- hinchazón de las manos o los pies (edema periférico)
- ligera disminución de la cantidad de sangre que bombea el corazón (disminución de la fracción de eyección); los signos pueden incluir dificultad para respirar o hinchazón en las piernas, los tobillos o los pies
- presión arterial alta (hipertensión)
- disminución del nivel de la albúmina, una proteína esencial en la sangre (se detecta en los análisis de sangre)
- disminución de la hemoglobina, la proteína transportadora de oxígeno en los glóbulos rojos (se detecta en los análisis de sangre)
- aumento de las enzimas que sugiere estrés en el hígado, daño renal o degradación muscular (se detecta en los análisis de sangre) (se detecta en los análisis de sangre)

### **Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)**

- sequedad de boca
- hinchazón de la cara (edema facial)
- dificultad para respirar (disnea)

Se han notificado los siguientes efectos adversos en los estudios clínicos realizados con pacientes adultos tratados con Koselugo, informe a su médico o farmacéutico si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

### **Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- vómitos, náuseas
- diarrea
- inflamación de la boca (estomatitis)
- estreñimiento

- problemas en la piel y las uñas: los signos pueden incluir piel seca, erupción, enrojecimiento alrededor de las uñas, erupción similar al acné e inflamación de los folículos pilosos de la piel
- debilitamiento del cabello (alopecia), cambio de color del pelo
- sensación de cansancio, debilidad o falta de energía
- hinchazón de las manos o los pies (edema periférico)
- disminución de la hemoglobina, la proteína que transporta el oxígeno en los glóbulos rojos (se detecta en los análisis de sangre)
- aumento de las enzimas que sugiere estrés en el hígado o daño renal (se detecta en los análisis de sangre)

#### **Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- boca seca
- fiebre (pirexia)
- hinchazón de la cara (edema facial)
- dificultad para respirar (disnea)
- disminución del nivel de la albúmina, una proteína esencial en la sangre (se detecta en los análisis de sangre)
- ligera disminución de la cantidad de sangre que bombea el corazón (fracción de eyección disminuida); los síntomas pueden incluir dificultad para respirar o hinchazón en las piernas, los tobillos o los pies
- tensión arterial alta (hipertensión)
- aumento de las enzimas que sugiere una degradación muscular (se detecta en los análisis de sangre)

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Koselugo**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y la caja, después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad y la luz.

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Koselugo**

El principio activo es selumetinib. Cada cápsula dura de Koselugo 10 mg contiene 10 mg de selumetinib (como sulfato de hidrógeno). Cada cápsula dura de Koselugo 25 mg contiene 25 mg de selumetinib (como sulfato de hidrógeno).

Los demás componentes de Koselugo 10 mg cápsulas duras son:

- relleno de la cápsula: vitamina E polietilenglicol succinato (D- $\alpha$ -tocoferil polietilenglicol succinato).
- cubierta de la cápsula: hidroxipropilmetilcelulosa (E464), carragenano (E407), cloruro potásico (E508), dióxido de titanio (E171), cera de carnauba (E903).
- tinta de impresión: goma laca estándar (E904), óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520), hidróxido de amonio (E527).

Los demás componentes de Koselugo 25 mg cápsulas duras son:

- relleno de la cápsula: vitamina E polietilenglicol succinato (D- $\alpha$ -tocoferil polietilenglicol succinato).
- cubierta de la cápsula: hidroxipropilmetilcelulosa (E464), carragenano (E407), cloruro potásico (E508), dióxido de titanio (E171), laca de aluminio de indigotina (E132), óxido de hierro amarillo (E172), cera de carnauba (E903), almidón de maíz.
- tinta de impresión: óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), laca de aluminio de indigotina (E132), cera de carnauba (E903), goma laca estándar (E904), monooleato de glicerilo.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

La cápsula dura de Koselugo 10 mg es una cápsula dura, opaca, de color blanco o blanquecino, con una banda central y marcada con “SEL 10” en tinta negra.

La cápsula dura de Koselugo 25 mg es una cápsula dura, opaca, de color azul, con una banda central y marcada con “SEL 25” en tinta negra.

Koselugo se suministra en frascos de plástico blanco, tapados con un cierre a prueba de niños de color blanco (10 mg) o azul (25 mg), que contienen 60 cápsulas duras y un desecante de gel de sílice. No retirar el desecante del frasco y no tragarlo.

### **Titular de la autorización de comercialización**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

### **Responsable de la fabricación**

AstraZeneca AB  
Karlebyhusentrén Astraallén  
SE-152 57 Södertälje  
Suecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Alexion Pharma Italy srl  
Tel: +39 02 7767 9211

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>