

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Koselugo 10 mg capsule rigide

Koselugo 25 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Koselugo 10 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 10 mg di selumetinib (come idrogeno solfato).

Koselugo 25 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 25 mg di selumetinib (come idrogeno solfato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida.

Koselugo 10 mg capsule rigide

Capsula rigida di colore da bianco a biancastro, opaca, di dimensione 4 (circa 14 mm x 5 mm), che ha una banda centrale ed è marcata con "SEL 10" in inchiostro nero.

Koselugo 25 mg capsule rigide

Capsula rigida di colore blu, opaca, di dimensione 4 (circa 14 mm x 5 mm), che ha una banda centrale ed è marcata con "SEL 25" in inchiostro nero.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Koselugo è indicato in monoterapia per il trattamento del neurofibroma plessiforme (PN) inoperabile, sintomatico in pazienti pediatriche con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) a partire dai 3 anni di età.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Koselugo deve essere avviato da un medico specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con tumori correlati a NF1.

Posologia

La dose raccomandata di Koselugo è di 25 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (BSA), assunta per via orale due volte al giorno (circa ogni 12 ore).

Il dosaggio è individualizzato in base alla BSA (mg/m<sup>2</sup>) e arrotondato alla dose più vicina raggiungibile di 5 mg o 10 mg (fino a una dose singola massima di 50 mg). I diversi dosaggi di Koselugo capsule possono essere combinati per raggiungere la dose desiderata (Tabella 1).

**Tabella 1. Dose raccomandata in base alla superficie corporea**

Superficie corporea (BSA) <sup>a</sup>	Dose raccomandata
0,55 - 0,69 m <sup>2</sup>	20 mg al mattino e 10 mg la sera
0,70 - 0,89 m <sup>2</sup>	20 mg due volte al giorno
0,90 - 1,09 m <sup>2</sup>	25 mg due volte al giorno
1,10 - 1,29 m <sup>2</sup>	30 mg due volte al giorno
1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>	35 mg due volte al giorno
1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>	40 mg due volte al giorno
1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>	45 mg due volte al giorno
≥1,90 m <sup>2</sup>	50 mg due volte al giorno

<sup>a</sup> La dose raccomandata per i pazienti che presentano una BSA inferiore a 0,55 m<sup>2</sup> non è stata stabilita.

Il trattamento con Koselugo deve continuare finché si osserva un beneficio clinico o fino a progressione del PN o allo sviluppo di tossicità inaccettabile. Esistono dati limitati nei pazienti di età superiore a 18 anni, pertanto la prosecuzione del trattamento in età adulta deve essere basata sui benefici e i rischi per il singolo paziente, come valutato dal medico. Tuttavia, l'avvio del trattamento con Koselugo negli adulti non è appropriato.

#### Dose dimenticata

Se una dose di Koselugo viene dimenticata, questa deve essere assunta solo se mancano più di 6 ore alla successiva dose programmata.

#### Vomito

In caso di vomito dopo la somministrazione di Koselugo, non deve essere assunta una dose aggiuntiva. Il paziente deve continuare con la successiva dose programmata.

#### Aggiustamenti della dose

La sospensione e/o la riduzione della dose o l'interruzione definitiva di selumetinib può essere necessaria in base alla sicurezza e tollerabilità del singolo paziente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Le riduzioni della dose raccomandate sono riportate in Tabella 2 e possono prevedere che la dose giornaliera sia suddivisa in due somministrazioni di differente dosaggio o che il trattamento sia somministrato come una dose singola giornaliera.

**Tabella 2. Riduzioni della dose raccomandate a seguito di reazioni avverse**

Superficie corporea (BSA)	Dose iniziale di Koselugo <sup>a</sup> (mg/due volte al giorno)	Prima riduzione della dose (mg/dose)		Seconda riduzione della dose (mg/dose) <sup>b</sup>	
		Mattino	Sera	Mattino	Sera
0,55 - 0,69 m <sup>2</sup>	20 mg al mattino e 10 mg la sera	10	10	10 mg una volta al giorno	
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> In base alla BSA come mostrato in Tabella 1.

<sup>b</sup> Interrompere definitivamente il trattamento in pazienti che non sono in grado di tollerare Koselugo dopo due riduzioni della dose.

Le modifiche della dose per la gestione di reazioni avverse associate a questo medicinale sono riportate in Tabella 3.

**Tabella 3. Modifiche della dose raccomandate a seguito di reazioni avverse**

<b>Grado CTCAE*</b>	<b>Modifica della dose raccomandata</b>
<b>Grado 1 o 2</b> (tollerabili - possono essere gestite con terapia di supporto)	Continuare il trattamento e monitorare come clinicamente indicato
<b>Grado 2</b> (intollerabili - non possono essere gestite con terapia di supporto) o <b>Grado 3</b>	Interrompere il trattamento finché la tossicità non raggiunge il grado 0 o 1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia (vedere Tabella 2)
<b>Grado 4</b>	Interrompere il trattamento finché la tossicità non raggiunge il grado 0 o 1, ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia (vedere Tabella 2). Considerare l'interruzione definitiva

\* Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*)

*Consigli per la modifica della dose in caso di riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF)*

Nei casi di riduzione della LVEF asintomatica di  $\geq 10$  punti percentuali rispetto al basale e al di sotto del livello inferiore della norma (*Lower Level of Normal, LLN*), il trattamento con selumetinib deve essere interrotto fino a risoluzione. In seguito alla risoluzione, selumetinib deve essere ridotto di un livello di dose quando si riprende la terapia (vedere Tabella 2).

Nei pazienti che sviluppano una riduzione della LVEF sintomatica o di grado 3 o 4, selumetinib deve essere interrotto e deve essere immediatamente richiesto un consulto cardiologico (vedere paragrafo 4.4).

*Consigli per la modifica della dose in caso di tossicità oculari*

Il trattamento con selumetinib deve essere interrotto nei pazienti con diagnosi di distacco dell'epitelio pigmentato retinico (*Retinal Pigment Epithelial Detachment, RPED*) o retinopatia sierosa centrale (*Central Serous Retinopathy, CSR*) con acuità visiva ridotta fino a risoluzione; ridurre selumetinib di un livello di dosaggio quando si riprende la terapia (vedere Tabella 2). In pazienti con diagnosi di RPED o CSR senza ridotta acuità visiva, la valutazione oftalmica deve essere condotta ogni 3 settimane fino a risoluzione. Nei pazienti che ricevono una diagnosi di occlusione venosa retinica (*Retinal Vein Occlusion, RVO*), il trattamento con selumetinib deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.4).

*Aggiustamenti della dose per la somministrazione concomitante con inibitori del CYP3A4 o CYP2C19*

L'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP3A4 o del CYP2C19 non è raccomandato e devono essere presi in considerazione agenti alternativi. Se deve essere co-somministrato un inibitore forte o moderato del CYP3A4 o del CYP2C19, la riduzione della dose di Koselugo raccomandata è la seguente:

- Se un paziente sta attualmente assumendo 25 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno, ridurre la dose a 20 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno.
- Se un paziente sta attualmente assumendo 20 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno, ridurre la dose a 15 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno (vedere Tabella 4 e paragrafo 4.5).

**Tabella 3. Dose raccomandata per raggiungere il livello di dose di 20 mg/m<sup>2</sup> o 15 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno**

Superficie Corporea	20 mg/m <sup>2</sup> due volte al giorno (mg/dose)		15 mg/m <sup>2</sup> due volte al giorno (mg/dose)	
	Mattino	Sera	Mattino	Sera
0,55 - 0,69 m <sup>2</sup>	10	10	10 mg una volta al giorno	
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

#### Popolazioni speciali

##### Compromissione renale

In base agli studi clinici, non è raccomandato un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve, moderata, severa o in quelli con malattia renale allo stadio terminale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) (vedere paragrafo 5.2).

##### Compromissione epatica

In base agli studi clinici, non è raccomandato un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve. La dose iniziale deve essere ridotta nei pazienti con compromissione epatica moderata a 20 mg/m<sup>2</sup> di BSA, due volte al giorno (vedere Tabella 4). Koselugo è controindicato in pazienti affetti da compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

##### Etnia

In soggetti adulti asiatici è stata osservata un' aumentata esposizione sistemica, sebbene vi sia una notevole sovrapposizione con i soggetti occidentali quando corretta per il peso corporeo. Non è raccomandato alcun aggiustamento specifico della dose iniziale per i pazienti pediatrici asiatici, tuttavia questi pazienti devono essere attentamente monitorati per gli eventi avversi (vedere paragrafo 5.2).

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Koselugo nei bambini di età inferiore a 3 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

##### Modo di somministrazione

Koselugo è per uso orale. Può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Le capsule devono essere deglutite intere con acqua. Le capsule non devono essere masticate, disciolte o aperte, perché ciò potrebbe compromettere il rilascio del farmaco e influire sull'assorbimento di selumetinib.

Koselugo non deve essere somministrato a pazienti che non sono in grado o non sono disposti a deglutire la capsula intera. I pazienti devono essere valutati per la loro capacità di deglutire una capsula prima di iniziare il trattamento. Si prevede che le tecniche standard per deglutire i medicinali siano sufficienti per deglutire le capsule di selumetinib. Per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire la capsula, può essere preso in considerazione il rinvio ad un professionista sanitario adeguato come un logopedista, per identificare dei metodi adatti che possano essere personalizzati per il singolo paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.  
Compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF)

Diminuzioni asintomatiche della frazione di eiezione sono state riportate nel 26% dei pazienti pediatrici nello studio clinico registrativo. Il tempo mediano all'insorgenza iniziale di queste reazioni avverse è stato di 232 giorni. Un piccolo numero di segnalazioni gravi riguardanti la riduzione della LVEF associata a selumetinib è stato riportato in pazienti pediatrici che hanno partecipato a un programma di accesso allargato (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti pediatrici con anamnesi di compromissione della funzione ventricolare sinistra o un valore basale di LVEF al di sotto del LLN non sono stati studiati. La LVEF deve essere valutata mediante ecocardiogramma prima dell'inizio del trattamento per stabilire i valori basali. Prima di iniziare il trattamento con selumetinib, i pazienti devono avere una frazione di eiezione al di sopra del LLN.

La LVEF deve essere valutata a intervalli di circa 3 mesi, o con maggiore frequenza come clinicamente indicato, durante il trattamento. La riduzione della LVEF può essere gestita mediante sospensione del trattamento, riduzione della dose o interruzione definitiva del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

##### Tossicità oculare

Ai pazienti deve essere consigliato di segnalare eventuali nuovi disturbi visivi. Reazioni avverse di offuscamento della vista sono state riportate in pazienti pediatrici trattati con selumetinib. Sono stati segnalati casi isolati di RPED, CSR e RVO in pazienti adulti con diversi tipi di tumore che hanno ricevuto il trattamento con selumetinib in monoterapia e in associazione ad altri agenti antitumorali, e in un singolo paziente pediatrico con astrocitoma pilocitico in monoterapia con selumetinib (vedere paragrafo 4.8).

In linea con la pratica clinica, è raccomandata una valutazione oftalmologica prima dell'inizio del trattamento e in qualsiasi momento un paziente riferisca nuovi disturbi visivi. In pazienti con diagnosi di RPED o CSR senza ridotta acuità visiva, la valutazione oftalmologica deve essere condotta ogni 3 settimane fino a risoluzione. Se viene diagnosticato RPED o CSR e l'acuità visiva ne risulta influenzata, la terapia con selumetinib deve essere interrotta e la dose ridotta alla ripresa del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Se viene diagnosticata RVO, il trattamento con selumetinib deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

##### Anomalie nelle analisi epatiche di laboratorio

Con selumetinib, possono verificarsi anomalie nei parametri di laboratorio della funzionalità epatica, nello specifico aumenti di AST e ALT (vedere paragrafo 4.8). I valori di funzionalità epatica devono essere controllati prima dell'inizio di selumetinib e almeno su base mensile durante i primi 6 mesi di trattamento, e in seguito secondo indicazione clinica. Le anomalie di laboratorio riguardanti la funzionalità epatica devono essere gestite con sospensione della dose, riduzione o interruzione definitiva del trattamento (vedere Tabella 2 nel paragrafo 4.2).

##### Patologie cutanee e sottocutanee

Eruzioni cutanee (tra cui eruzione maculo-papulosa ed eruzione cutanea acneiforme), paronichia e cambiamenti dei capelli sono state segnalate molto comunemente nello studio clinico registrativo (vedere paragrafo 4.8). Cute secca, cambiamento del colore dei capelli, paronichia ed eruzioni cutanee maculo-papulari sono state osservate più frequentemente nei bambini più piccoli (età 3-11 anni), mentre l'eruzione cutanea acneiforme è stata osservata più frequentemente in bambini in età post-puberale (età 12-16 anni).

##### Integrazione di vitamina E

Ai pazienti deve essere consigliato di non assumere integratori di vitamina E. Le capsule da 10 mg di Koselugo contengono 32 mg di vitamina E come eccipiente, D-alfa-tocoferile

polietilenglicole 1000 succinato (TPGS). Le capsule da 25 mg di Koselugo contengono 36 mg di vitamina E TPGS. Alte dosi di vitamina E potrebbero aumentare il rischio di sanguinamento in pazienti che assumono contemporaneamente medicinali anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici (ad es., warfarin o acido acetilsalicilico). Le valutazioni sui farmaci anticoagulanti, tra cui il rapporto internazionale normalizzato o il tempo di protrombina, devono essere condotte più frequentemente, per accertare quando gli aggiustamenti della dose di medicinali anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici sono giustificati (vedere paragrafo 4.5).

#### Rischio di soffocamento

Selumetinib è disponibile sotto forma di capsule che devono essere inghiottite intere. Alcuni pazienti, in particolare i bambini <6 anni di età, possono essere a rischio di soffocamento con una formulazione in capsule per motivi legati allo sviluppo, anatomici o psicologici. Pertanto, selumetinib non deve essere somministrato a pazienti che non sono in grado o non sono disposti a deglutire la capsula intera (vedere paragrafo 4.2).

#### Donne in età fertile

Koselugo non è raccomandato in donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi (vedere paragrafo 4.6).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti sani (età  $\geq 18$  anni).

#### Principi attivi che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di selumetinib

La somministrazione concomitante di un inibitore forte del CYP3A4 (200 mg di itraconazolo due volte al giorno per 4 giorni) ha aumentato la  $C_{max}$  di selumetinib del 19% (IC al 90%: 4-35) e l'AUC del 49% (IC al 90%: 40-59) in soggetti adulti sani.

La somministrazione concomitante di un inibitore forte del CYP2C19/moderato del CYP3A4 (200 mg di fluconazolo due volte al giorno per 4 giorni) ha aumentato rispettivamente la  $C_{max}$  di selumetinib del 26% (IC al 90%: 10-43) e l'AUC del 53% (IC al 90%: 44-63) in soggetti adulti sani.

Si prevede che l'uso concomitante di eritromicina (inibitore moderato del CYP3A4) o di fluoxetina (inibitore forte del CYP2C19/CYP2D6) aumenti l'AUC di selumetinib del ~30-40% e la  $C_{max}$  del ~20%.

La somministrazione concomitante di inibitori forti del CYP3A4 (ad es., claritromicina, succo di pompelmo, ketoconazolo per via orale) o del CYP2C19 (ad es., ticlopidina) deve essere evitata. La somministrazione concomitante di inibitori moderati del CYP3A4 (ad es., eritromicina e fluconazolo) e del CYP2C19 (ad es., omeprazolo) deve essere evitata. Se la somministrazione concomitante è inevitabile, i pazienti devono essere attentamente monitorati per eventi avversi e la dose di selumetinib deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2 e Tabella 4).

#### Principi attivi che possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di selumetinib

La somministrazione concomitante di un induttore forte del CYP3A4 (600 mg di rifampicina al giorno per 8 giorni) ha ridotto la  $C_{max}$  di selumetinib del -26% (IC al 90%: -17, -34) e l'AUC del -51% (IC al 90%: -47, -54).

L'uso concomitante di induttori forti del CYP3A4 (ad es., fenitoina, rifampicina, carbamazepina, erba di S. Giovanni) o induttori moderati del CYP3A4 con Koselugo deve essere evitato.

#### Principi attivi le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da selumetinib

*In vitro*, selumetinib è un inibitore di OAT3. Non può essere esclusa la possibilità di un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di substrati di OAT3 somministrati in concomitanza (ad es., metotrexato e furosemide) (vedere paragrafo 5.2).

TPGS è un inibitore della P-gp *in vitro* e non si può escludere che possa causare interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con i substrati della P-gp (ad es., digossina o fexofenadina).

L'effetto di selumetinib sull'esposizione dei contraccettivi orali non è stato valutato. Pertanto, l'uso di un metodo di barriera aggiuntivo deve essere raccomandato alle donne che usano contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).

#### Effetto degli agenti riduttori dell'acidità gastrica su selumetinib

Le capsule di selumetinib non mostrano dissoluzione dipendente dal pH. Koselugo può essere usato in concomitanza con agenti modificanti il pH gastrico (ad es., antagonisti del recettore H2 e inibitori della pompa protonica) senza restrizioni, ad eccezione dell'omeprazolo che è un inibitore del CYP2C19.

#### Vitamina E

Koselugo capsule contiene vitamina E come eccipiente TPGS. Pertanto, i pazienti devono evitare di assumere integratori di vitamina E e le valutazioni sui farmaci anticoagulanti devono essere eseguite più frequentemente in pazienti che assumono in concomitanza medicinali anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile/Misure contraccettive nell'uomo e nella donna

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di evitare la gravidanza mentre ricevono Koselugo. Si raccomanda di eseguire un test di gravidanza sulle donne in età fertile prima di iniziare il trattamento.

Sia i pazienti di sesso maschile che le pazienti di sesso femminile (potenzialmente fertili) devono essere istruiti a usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo il completamento del trattamento con Koselugo. Non si può escludere che selumetinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali, pertanto deve essere raccomandato di aggiungere un metodo barriera alle donne che usano contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5).

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di selumetinib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi condotti su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva che comprende morte embrio-fetale, difetti strutturali e peso ridotto del feto (vedere paragrafo 5.3). Koselugo non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive (vedere paragrafo 4.4).

Se una paziente di sesso femminile o la partner di un paziente di sesso maschile che riceve Koselugo rimane incinta, deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

#### Allattamento

Non è noto se selumetinib, o i suoi metaboliti, siano escreti nel latte materno. Selumetinib e il suo metabolita attivo sono escreti nel latte materno dei topi (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso, pertanto l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Koselugo.

#### Fertilità

Non esiste alcun dato relativo all'effetto di Koselugo sulla fertilità umana. Selumetinib non ha avuto alcun impatto sulla fertilità e la performance riproduttiva nei topi maschi e femmine, sebbene una riduzione della sopravvivenza embrionale sia stata osservata in topi di sesso femminile (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Koselugo altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Stanchezza, astenia e disturbi visivi sono stati riportati durante il trattamento con selumetinib e i pazienti che manifestano questi sintomi devono osservare cautela quando guidano veicoli o utilizzano macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di selumetinib in monoterapia in pazienti pediatriche affette da NF1 con PN inoperabile è stato determinato dopo la valutazione di una popolazione di sicurezza combinata di 74 pazienti pediatriche (20-30 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno). Questo “pool” pediatrico di pazienti comprendeva 50 pazienti nello studio SPRINT di Fase II Strato 1, trattati con selumetinib 25 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno (il dataset dello studio registrativo) e 24 pazienti nello studio SPRINT di Fase I trattati con 20-30 mg/m<sup>2</sup> di selumetinib due volte al giorno (lo studio sulla identificazione della dose). Non vi sono state differenze clinicamente rilevanti nel profilo di sicurezza tra lo studio SPRINT di Fase I e lo Studio SPRINT di Fase II Strato 1. Questo profilo di sicurezza è stato anche confermato da un pool di dati di sicurezza relativi a 7 studi sponsorizzati da AstraZeneca in pazienti adulti con diversi tipi di tumore (N = 347) che hanno ricevuto da 75 a 100 mg due volte al giorno.

Nel pool pediatrico, la durata mediana totale del trattamento con selumetinib nei pazienti pediatriche affette da NF1 che avevano un PN era di 55 mesi (intervallo: da <1 a 97 mesi), il 61% dei pazienti era esposto al trattamento con selumetinib per >48 mesi e il 16% per >72 mesi. I pazienti di età compresa tra ≥2 e 11 anni (N = 45) avevano una più alta incidenza delle seguenti reazioni avverse al farmaco (*Adverse Drug Reaction*, ADR) rispetto ai pazienti di età compresa tra 12 e 18 anni (N = 29): ipoalbuminemia, cute secca, piressia, cambiamento del colore dei capelli, eruzioni cutanee maculo-papulari e paronichia.

Nel pool pediatrico (N=74; comprendenti 50 pazienti del dataset dello studio registrativo SPRINT di Fase II Strato 1 e 24 pazienti dal dataset dello studio di supporto SPRINT di Fase I), le reazioni avverse più comuni di qualsiasi grado (incidenza ≥45%) sono state vomito (86%), diarrea (81%), creatinfosfochinasi ematica aumentata (77%), nausea (77%), cute secca (65%), piressia (61%), dermatite acneiforme (61%), eventi astenici (59%), paronichia (57%), stomatite (55%), emoglobina diminuita (54%), eruzioni cutanee non-acneiformi (53%), ipoalbuminemia (51%) e aspartato aminotransferasi aumentata (50%). Sospensioni e riduzioni della dose dovute ad eventi avversi sono state segnalate rispettivamente nel 82% e nel 39% dei pazienti. Le ADR segnalate più comunemente che hanno determinato una modifica della dose (dose interrotta o dose ridotta) di selumetinib sono state vomito (32%), paronichia (23%), nausea (19%), diarrea (15%) e piressia (11%). L'interruzione definitiva a causa di eventi avversi è stata riportata nel 12% dei pazienti. Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse gravi: diarrea (3%), anemia (3%), piressia (3%), CPK ematica aumentata (3%), creatinina ematica aumentata (1%), edema periferico (1%) e vomito (1%).

##### Tabella delle reazioni avverse

La tabella 5 presenta le reazioni avverse identificate nella popolazione pediatrica affetta da NF1 con PN inoperabile e in pazienti adulti (vedere note alla Tabella 5). La frequenza è determinata dal pool pediatrico (N=74); comprendente 50 pazienti del dataset dello studio registrativo SPRINT di Fase II Strato 1 e 24 pazienti del dataset dello studio di supporto SPRINT di Fase I. Le reazioni avverse al farmaco (ADR) sono organizzate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA. Entro ciascuna SOC, i termini preferiti sono disposti per frequenza decrescente, e quindi per gravità decrescente. Le frequenze di manifestazione delle reazioni avverse sono definite come: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili), comprese le segnalazioni isolate.

**Tabella 5. Reazioni avverse al farmaco segnalate nel pool pediatrico (studio registrativo SPRINT di Fase II strato 1 [N = 50] e studio di supporto SPRINT Fase I [N = 24]) e in altri studi clinici identificati in pazienti adulti (N = 347)<sup>††</sup>**

<b>SOC secondo MedDRA</b>	<b>Termine MedDRA</b>	<b>Frequenza complessiva (tutti i gradi CTCAE)</b>  <b>Pool pediatrico NF1<sup>‡</sup> (N = 74)</b>	<b>Frequenza di grado CTCAE 3 e superiore<sup>‡</sup></b>  <b>Pool pediatrico NF1<sup>‡</sup> (N = 74)</b>
Patologie dell'occhio	Visione offuscata <sup>^</sup>	Molto comune (15%)	-
	Distacco dell'epitelio pigmentato retinico (RPED)/ Retinopatia sierosa centrale (CSR)* ††	Non comune (0.6%)	
	Occlusione della vena retinica (RVO)* ††	Non comune (0.3%)	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea*	Comune (8%)	-
Patologie gastrointestinali	Vomito <sup>^</sup>	Molto comune (86%)	Comune (9%)
	Diarrea <sup>^</sup>	Molto comune (81%)	Molto comune (15%)
	Nausea <sup>^</sup>	Molto comune (77%)	Comune (3%)
	Stomatite <sup>^</sup>	Molto comune (55%)	Comune (1%)
	Bocca secca	Comune (5%)	-
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Cute secca	Molto comune (65%)	Comune (1%)
	Dermatite acneiforme <sup>^</sup> *	Molto comune (61%)	Comune (4%)
	Paronichia <sup>^</sup>	Molto comune (57%)	Molto comune (14%)
	Eruzione cutanea (non-acneiforme) <sup>^</sup> *	Molto comune (53%)	Comune (3%)
	Cambiamenti dei capelli <sup>^</sup> *	Molto comune (39%)	-
Patologie generali	Piressia*	Molto comune (61%)	Comune (8%)
	Eventi astenici	Molto comune (59%)	-
	Edema periferico*	Molto comune (31%)	-
	Edema facciale*	Comune (8%)	-
Esami diagnostici	CPK ematica aumentata <sup>^</sup>	Molto comune (77%)	Comune (9%)
	Emoglobina diminuita*	Molto comune (54%)	Comune (3%)
	Ipoalbuminemia	Molto comune (51%)	-

SOC secondo MedDRA	Termine MedDRA	Frequenza complessiva (tutti i gradi CTCAE)	Frequenza di grado CTCAE 3 e superiore <sup>†</sup>
		<b>Pool pediatrico NF1<sup>‡</sup> (N = 74)</b>	<b>Pool pediatrico NF1<sup>‡</sup> (N = 74)</b>
	AST aumentata	Molto comune (51%)	Comune (1%)
	ALT aumentata	Molto comune (39%)	Comune (3%)
	Creatinina ematica aumentata	Molto comune (32%)	Comune (1%)
	Frazione di eiezione ridotta <sup>^</sup>	Molto comune (28%)	Comune (1%)
	Pressione arteriosa aumentata*	Molto comune (18%)	-

Per CTCAE del National Cancer Institute versione 4.03

CPK = creatinfosfochinasi; AST = aspartato aminotransferasi; ALT = alanina aminotransferasi.

<sup>^</sup> vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate

<sup>†</sup> Tutte le reazioni sono state di grado CTCAE 3, fatta eccezione per un evento di CPK ematica aumentata di grado CTCAE 4 e un caso di creatinina ematica aumentata di grado CTCAE 4. Non vi sono stati decessi.

<sup>††</sup> ADR identificate da altre esperienze di studi clinici in pazienti adulti (N = 347), con più tipi di tumore, in trattamento con selumetinib (75 mg due volte al giorno). Queste ADR non sono state segnalate nella popolazione pediatrica con NF1 che ha PN inoperabile.

<sup>‡</sup> Percentuale del pool pediatrico (N=74) arrotondata al decimale più vicino.

\*ADR in base al raggruppamento dei singoli termini preferiti (*preferred terms*, PT)

Eventi astenici: astenia, stanchezza

CSR/RPED: distacco dell'epitelio pigmentato retinico maculare, corioretinopatia

Dispnea: dispnea da sforzo, dispnea, dispnea a riposo

Edema facciale: edema al viso, edema periorbitale

Emoglobina diminuita: anemia, emoglobina diminuita

Cambiamenti dei capelli: alopecia, cambiamento del colore dei capelli

Pressione arteriosa aumentata: aumento della pressione sanguigna, ipertensione

Edema periferico: edema periferico, edema, edema localizzato, gonfiore delle estremità

Eruzioni cutanee (non-acneiformi): eruzione cutanea pruriginosa, eruzione maculo-papulare, eruzione papulare, eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione maculare

RVO: occlusione della vena retinica, trombosi della vena retinica, patologia vascolare retinica

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF)

Nello studio SPRINT, Fase II Strato 1, la riduzione di LVEF (PT: frazione di eiezione ridotta) è stata segnalata in 13 (26%) pazienti; tutti i casi erano di grado 2, asintomatici e non hanno portato a interruzione definitiva del trattamento; un (2%) caso ha portato all'interruzione e successivamente alla riduzione della dose. Dei 13 pazienti, 11 sono guariti mentre per 2 il risultato non è stato segnalato. Il tempo mediano alla prima insorgenza della riduzione di LVEF è stato 232 giorni (durata mediana 252 giorni). Le reazioni avverse di riduzione di LVEF sono state riportate per la maggior parte come riduzioni rispetto al basale (riduzione  $\geq 10\%$ ) ma si sono mantenute nei range di normalità. I pazienti con LVEF inferiore alla LLN al basale non sono stati inclusi nello studio registrativo. Inoltre, un numero ridotto di casi gravi di riduzione della LVEF associata a selumetinib sono stati segnalati in pazienti pediatrici che hanno partecipato a un programma di accesso allargato. Per la gestione clinica della riduzione della LVEF (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Tossicità oculare

Nello studio SPRINT, Fase II Strato 1, reazioni avverse di offuscamento della vista di grado 1 e 2 sono state segnalate in 7 (14%) pazienti. Due pazienti hanno richiesto la sospensione della dose. Tutte le reazioni avverse sono state gestite senza riduzione della dose. Per la gestione clinica di nuovi disturbi visivi (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Inoltre, è stato segnalato un singolo evento di RPED in un paziente pediatrico che ha ricevuto selumetinib in monoterapia (25 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno) per un astrocitoma pilocitico della via ottica in uno studio pediatrico sponsorizzato esternamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Paronichia

Nello studio SPRINT, Fase II Strato 1, è stata segnalata paronichia in 28 (56%) pazienti, il tempo mediano alla prima insorgenza della reazione avversa paronichia di grado massimo è stato di 423 giorni e la durata mediana delle reazioni avverse è stata di 51 giorni. La maggior parte di queste reazioni avverse è stata di grado 1 o 2 ed è stata trattata con terapia di supporto o terapia sintomatica e/o modifica della dose. Eventi di grado  $\geq 3$  si sono manifestati in 4 (8%) pazienti. Dieci pazienti (3 con reazione avversa di grado massimo 3, e 7 con reazione avversa di grado massimo 2) hanno avuto una sospensione della dose di selumetinib per reazioni avverse di paronichia, di cui 5 hanno avuto sospensione della dose seguita da una riduzione della dose (2 pazienti hanno richiesto una seconda riduzione della dose). In un paziente (2%) l'evento ha portato all'interruzione definitiva del trattamento.

#### Aumento della creatinfosfochinasi ematica (Creatine Phosphokinase, CPK)

Reazioni avverse di aumento della CPK ematica si sono verificate in 39 (78%) dei pazienti nello studio SPRINT, Fase II Strato 1. Il tempo mediano alla prima insorgenza di aumento della CPK di grado massimo è stato di 112 giorni e la durata mediana delle reazioni avverse è stata di 153 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse era di grado 1 o 2 e si sono risolte senza modifiche della dose di selumetinib. In 3 (6%) pazienti si sono verificate reazioni avverse di grado  $\geq 3$ . Una reazione avversa di grado 4 ha comportato la sospensione del trattamento, seguita da una riduzione della dose.

#### Tossicità gastrointestinali

Nello studio SPRINT, Fase II Strato 1, vomito (43 pazienti, 86%, durata mediana 3 giorni), diarrea (37 pazienti, 74%, durata mediana 6 giorni), nausea (36 pazienti, 72%, durata mediana 15 giorni) e stomatite (26 pazienti, 52%, durata mediana 27 giorni) sono state le reazioni avverse di tipo gastrointestinale (GI) più comunemente riportate. La maggior parte di questi casi è stata di grado 1 o 2 e non ha richiesto alcuna sospensione o riduzione della dose.

Reazioni avverse di grado 3 sono state riportate per diarrea (8 pazienti, 16%), nausea (2 pazienti, 4%) e vomito (4 pazienti, 8%). Per un paziente, la diarrea ha portato ad una riduzione della dose e successivamente all'interruzione definitiva. Nessuna riduzione o sospensione della dose è stata necessaria per le reazioni avverse di nausea, vomito o stomatite.

#### Tossicità cutanee

Nello studio SPRINT, Fase II Strato 1, la dermatite acneiforme è stata osservata in 28 (56%) pazienti (tempo mediano all'insorgenza pari a 43 giorni; durata mediana di 202 giorni per l'evento di massimo grado CTCAE). La maggior parte di questi casi sono stati di grado 1 o 2, osservati in pazienti in età post-puberale (>12 anni), e non ha richiesto alcuna sospensione o riduzione della dose. Reazioni avverse di grado 3 sono state riportate in 3 (6%) pazienti.

Altre eruzioni cutanee (non-acneiformi) sono state osservate in 27 (54%) pazienti nello studio registrativo e sono state prevalentemente di grado 1 o 2.

#### Cambiamenti dei capelli

Nello studio SPRINT, Fase II Strato 1, 16 (32%) pazienti hanno manifestato cambiamenti dei capelli (riportate come schiarimento dei capelli [PT: cambiamento del colore dei capelli] in 12 pazienti (24%) e assottigliamento dei capelli [PT: alopecia] in 12 pazienti (24%)); in 8 pazienti (16%) sia alopecia sia cambiamento del colore dei capelli sono stati riportati durante il trattamento. Tutti i casi sono stati di grado 1 e non hanno richiesto alcuna sospensione o riduzione della dose.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nel sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è un trattamento specifico per il sovradosaggio. Se si verifica un sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di reazioni avverse e trattati con misure di supporto con un appropriato monitoraggio, come necessario. La dialisi è inefficace nel trattamento del sovradosaggio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitore della proteina chinasi, codice ATC: L01EE04

#### Meccanismo d'azione

Selumetinib è un inibitore selettivo delle chinasi 1 e 2 della proteina chinasi attivata dal mitogeno (MEK 1/2). Selumetinib blocca l'attività di MEK e la via metabolica RAF-MEK-ERK. Pertanto, l'inibizione di MEK può bloccare la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali in cui la via metabolica RAF-MEK-ERK è attivata.

#### Efficacia clinica

L'efficacia di Kosalgo è stata valutata in uno studio in aperto, multicentrico, a braccio singolo (SPRINT) di Fase II Strato 1 con 50 pazienti pediatrici affetti da NF1 con PN inoperabile che causava una significativa morbidità. PN inoperabile è stato definito come un PN che non poteva essere completamente rimosso chirurgicamente senza rischio di morbidità sostanziale a causa di coinvolgimento o stretta prossimità a strutture vitali, invasività o elevata vascolarizzazione del PN. I pazienti sono stati esclusi per le seguenti tossicità oculari: qualsiasi storia attuale o passata di CSR, storia attuale o passata di RVO, pressione intraoculare nota >21 mmHg (o limite superiore della norma aggiustato in base all'età) o glaucoma non controllato. I pazienti hanno ricevuto 25 mg/m<sup>2</sup> (BSA) due volte al giorno, per 28 giorni (1 ciclo di trattamento), secondo uno schema di somministrazione continuo. Il trattamento veniva interrotto qualora un paziente non stesse più traendo beneficio clinico, manifestasse tossicità inaccettabile o progressione del PN, o a discrezione dello sperimentatore.

Il PN target, il PN che causava sintomi clinici rilevanti o complicanze (morbidità correlate al PN), è stato valutato per il tasso di risposta utilizzando una risonanza magnetica (RM) volumetrica letta a livello centrale secondo i criteri del *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis* (REiNS). La risposta del tumore è stata valutata al basale e durante il trattamento dopo ogni 4 cicli per 2 anni, e successivamente ogni 6 cicli.

I pazienti sono stati sottoposti a valutazioni del PN target con RM volumetrica e a valutazioni degli esiti clinici, che hanno incluso valutazioni funzionali ed esiti riferiti dal paziente.

All'arruolamento, l'età mediana dei pazienti era di 10,2 anni (intervallo: da 3,5 a 17,4), il 60% era di sesso maschile e l'84% era di origine caucasica.

Il volume mediano del PN target al basale era di 487,5 mL (intervallo: 5,6 - 3820 mL). Le morbilità PN-correlate che erano presenti in  $\geq 20\%$  dei pazienti includevano deturpazione, disfunzione motoria, dolore, disfunzione delle vie aeree, compromissione della vista e disfunzione vescicale/intestinale.

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta obiettiva (ORR), definito come la percentuale di pazienti con risposta completa (definita come la scomparsa del PN target) o la risposta parziale confermata (definita come  $\geq 20\%$  di riduzione nel volume del PN, confermata in occasione di una successiva valutazione del tumore entro 3-6 mesi), in base a revisione centralizzata del National Cancer Institute (NCI). Anche la durata della risposta (DoR) è stata valutata.

I risultati di efficacia sono presentati sulla base del cut-off dei dati di marzo 2021, salvo diversa indicazione.

**Tabella 6. Risultati di efficacia dello studio SPRINT di fase II strato 1**

Parametro di efficacia	SPRINT (N = 50)
<b>Tasso di risposta obiettiva<sup>a, b</sup></b>	
Tasso di risposta obiettiva, % (IC al 95%)	34 (68%) (53,3 - 80,5)
Risposta completa	0
Risposta parziale confermata, n (%) <sup>b</sup>	34 (68%)
<b>Durata della risposta</b>	
DoR $\geq 12$ mesi, n (%)	31 (91,2%)
DoR $\geq 24$ mesi, n (%)	26 (76,5%)
DoR $\geq 36$ mesi, n (%)	21 (61,8%)

IC - intervallo di confidenza, DoR - durata della risposta.

<sup>a</sup> Le risposte richiedevano la conferma almeno 3 mesi dopo che i criteri per la prima risposta parziale fossero soddisfatti.

<sup>b</sup> Risposta completa: scomparsa della lesione target; risposta parziale: diminuzione nel volume del PN target di  $\geq 20\%$  rispetto al basale.

Una revisione centralizzata indipendente della risposta del tumore secondo i criteri REiNS (cut-off dei dati di giugno 2018) ha prodotto un ORR del 44% (IC al 95%: 30,0-58,7).

Il tempo mediano all'insorgenza della risposta è stato di 7,2 mesi (intervallo da 3,3 mesi a 3,2 anni). Il tempo mediano (min-max) alla riduzione massima del PN rispetto al basale è stata di 15,1 mesi (range: 3,3 mesi a 5,2 anni). La DoR mediana dall'insorgenza della risposta non è stata raggiunta; al momento del cut-off dei dati il follow-up mediano era di 41,3 mesi. Il tempo mediano dall'inizio del trattamento alla progressione della malattia durante il trattamento non è stato raggiunto.

Al momento del cut-off dei dati o dell'ultima valutazione strumentale eseguita durante il trattamento per i pazienti che hanno interrotto il trattamento, 25 (50%) pazienti sono rimasti in risposta parziale confermata, 1 (2%) presentava risposte parziali non confermate, 12 (24%) presentavano malattia stabile e 10 (20%) hanno avuto progressione della malattia.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Koselugo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con neurofibromi plessiformi in presenza di NF1 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Alla dose raccomandata di 25 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno in pazienti pediatrici (da 3 a  $\leq 18$  anni di età), la media geometrica (coefficiente di variazione [CV%]) della concentrazione plasmatica massima

( $C_{max}$ ) è stata di 731 (62%) ng/mL e quella dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica del farmaco ( $AUC_{0-12}$ ) dopo la prima dose è stata di 2009 (35%) ng·h/mL. Un accumulo minimo di ~1,1 volte è stato osservato allo stato stazionario al dosaggio di due volte al giorno.

In pazienti pediatriche, a un livello di dosaggio di 25 mg/m<sup>2</sup>, selumetinib ha una clearance orale apparente di 8,8 L/h, un volume medio apparente di distribuzione allo stato stazionario di 78 L ed un'emivita media di eliminazione di ~6,2 ore.

#### Assorbimento

In soggetti adulti sani, la biodisponibilità orale media assoluta di selumetinib è stata del 62%. Dopo la somministrazione orale, selumetinib è assorbito rapidamente, producendo il picco delle concentrazioni plasmatiche ( $t_{max}$ ) allo stato stazionario tra 1 e 1,5 ore dopo la dose.

#### Effetto del cibo

In studi clinici separati, in soggetti adulti sani e in pazienti adulti con tumori solidi in stadio avanzato, a una dose di 75 mg la somministrazione concomitante di selumetinib con un pasto ad alto contenuto di grassi ha comportato una riduzione media nella  $C_{max}$  rispettivamente del 50% e del 62%, rispetto alla somministrazione a digiuno. L' $AUC$  media di selumetinib è stata ridotta rispettivamente del 16% e del 19%, e il tempo per raggiungere la concentrazione massima ( $t_{max}$ ) è stato ritardato di circa 1,5-3 ore (vedere paragrafo 4.2).

In soggetti adulti sani a una dose di 50 mg, la somministrazione concomitante di selumetinib con un pasto a basso contenuto di grassi ha comportato una  $C_{max}$  inferiore del 60% rispetto alla somministrazione a digiuno. L' $AUC$  di selumetinib è stata ridotta del 38% e il tempo per raggiungere la concentrazione massima ( $t_{max}$ ) è stato ritardato di circa 0,9 ore (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti adolescenti con NF1 e NP inoperabile trattati con dosi multiple di 25 mg/m<sup>2</sup> bid, la somministrazione concomitante di selumetinib con un pasto a basso contenuto di grassi ha comportato una  $C_{max}$  inferiore del 24% rispetto alla somministrazione a digiuno. L' $AUC$  di Selumetinib è stata ridotta dell'8%, e il  $t_{max}$  è stato ritardato di circa 0,57 ore (vedere paragrafo 4.2).

Un'analisi farmacocinetica di popolazione che includeva bambini e adolescenti con NF1 e NP inoperabile, pazienti adulti con tumori solidi in stadio avanzato e soggetti adulti sani arruolati da 15 studi ha dimostrato che, rispetto alla somministrazione a digiuno, la somministrazione concomitante di un pasto a basso o alto contenuto di grassi ha comportato una diminuzione media dell'esposizione ( $AUC$ ) di selumetinib (23,1% e 20,7%, rispettivamente) che non è considerata clinicamente rilevante.

#### Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione allo stato stazionario di selumetinib da 20 a 30 mg/m<sup>2</sup> variava da 78 a 171 L nei pazienti pediatriche, indicando una moderata distribuzione nei tessuti.

Il legame con le proteine plasmatiche *in vitro* è del 98,4% negli esseri umani. Selumetinib si lega per la maggior parte all'albumina sierica (96,1%) rispetto alla  $\alpha$ -1 glicoproteina acida (<35%).

#### Biotrasformazione

*In vitro*, selumetinib subisce reazioni metaboliche di fase 1 tra cui l'ossidazione della catena laterale, la N-demetilazione e la perdita di una catena laterale per formare metaboliti ammidi e acidi. Il CYP3A4 è l'isoforma predominante responsabile del metabolismo ossidativo di selumetinib con CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A5 coinvolto in misura minore. Studi *in vitro* indicano che selumetinib va anche incontro a reazioni metaboliche dirette di fase 2 per formare i coniugati glucuronidi che coinvolgono principalmente gli enzimi UGT1A1 e UGT1A3. La glucuronidazione è una via di eliminazione significativa per i metaboliti di fase 1 di selumetinib che coinvolge diverse isoforme UGT.

Dopo la somministrazione orale di <sup>14</sup>C-selumetinib a soggetti sani di sesso maschile, selumetinib invariato (~40% della radioattività) con altri metaboliti tra cui il metabolita glucuronide di imidazoindazolo (M2; 22%), glucuronide di selumetinib (M4; 7%), N-desmetil selumetinib (M8; 3%)

e N-desmetil dell'acido carbossilico (M11; 4%) rappresentavano la maggior parte della radioattività in circolo nel plasma umano. L'N-desmetil selumetinib rappresenta meno del 10% dei livelli di selumetinib nel plasma umano, ma è di circa 3-5 volte più potente rispetto al composto precursore, contribuendo a circa il 21-35% dell'attività farmacologica complessiva.

#### Interazioni

*In vitro*, selumetinib non è un inibitore del CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e CYP2E1. *In vitro*, selumetinib non è un induttore del CYP1A2 e CYP2B6. Selumetinib è un induttore del CYP3A4 *in vitro*, tuttavia non si prevede che questo sia clinicamente rilevante.

*In vitro*, selumetinib inibisce UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 e UGT1A9, tuttavia questi effetti non sono previsti come clinicamente rilevanti.

#### Interazioni con le proteine di trasporto

Sulla base di studi *in vitro*, selumetinib è un substrato per i trasportatori BCRP e P-gp, ma è improbabile che possa essere soggetto a interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti. Studi *in vitro* suggeriscono che selumetinib non inibisce la proteina di resistenza del carcinoma mammario (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), la P-glicoproteina (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 MATE2K alla dose pediatrica raccomandata. Non può essere escluso un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica dei substrati di OAT3 somministrati in concomitanza.

#### Eliminazione

In soggetti adulti sani, dopo una dose singola di 75 mg di selumetinib radiomarcato, il 59% della dose è stata recuperata nelle feci (19% invariata) mentre il 33% della dose somministrata (<1% come precursore) è stato rilevato nelle urine 9 giorni dopo la raccolta del campione.

#### Popolazioni speciali

##### Compromissione renale

L'esposizione di 50 mg di selumetinib per via orale è stata studiata in soggetti adulti con funzione renale normale (n = 11) e in soggetti con ESRD (n = 12). Il gruppo ESRD ha dimostrato  $C_{max}$  e AUC inferiori rispettivamente del 16% e 28%, con la frazione non legata di selumetinib superiore del 35% nei soggetti ESRD. Di conseguenza, i rapporti di  $C_{max}$  e AUC non legate sono stati di 0,97 e 1,13 nel gruppo ESRD rispetto al gruppo con funzionalità renale normale. Un piccolo aumento, circa il 20% dell'AUC, nel rapporto tra il metabolita N-desmetil e il precursore è stato rilevato nel gruppo ESRD rispetto al gruppo normale. Poiché l'esposizione nei soggetti con ESRD è stata simile a quelli con funzione renale normale, non sono stati eseguiti esami diagnostici in soggetti con compromissione renale lieve, moderata e severa. Si prevede che la compromissione della funzionalità renale non abbia alcuna influenza significativa sull'esposizione di selumetinib (vedere paragrafo 4.2).

##### Compromissione epatica

Soggetti adulti con funzione epatica nella norma (n = 8) e compromissione epatica lieve (Child-Pugh A, n = 8) sono stati trattati con 50 mg di selumetinib; a soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B, n = 8) è stata somministrata una dose di 50 o 25 mg, e a soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C, n = 8) è stata somministrata una dose di 20 mg. L'AUC normalizzata e l'AUC non legata della dose totale di selumetinib sono state rispettivamente dell'86% e del 69% in pazienti con compromissione epatica lieve, rispetto ai valori AUC per i soggetti con funzionalità epatica normale. L'esposizione (AUC) a selumetinib era maggiore nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) e severa (Child-Pugh C); i valori di AUC totale e di AUC non legata sono stati rispettivamente pari al 159% e al 141% (Child-Pugh B) e al 157% e al 317% (Child-Pugh C), rispetto ai valori di AUC di soggetti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2). Vi è stata una tendenza a un minore legame alle proteine in soggetti con compromissione epatica severa, sebbene il legame proteico sia rimasto >99% (vedere paragrafo 4.3).

#### Etnia

A seguito di una dose singola, l'esposizione a selumetinib sembra essere maggiore in soggetti adulti sani giapponesi, asiatici non giapponesi e indiani rispetto ai soggetti adulti occidentali, tuttavia, vi è una notevole sovrapposizione con soggetti occidentali quando corretta per peso corporeo o BSA (vedere paragrafo 4.2).

#### Pazienti adulti (>18 anni)

I parametri di PK in soggetti adulti sani e in pazienti adulti con tumori maligni solidi in stadio avanzato sono simili a quelli nei pazienti pediatrici (da 3 a ≤18 anni di età) affetti da NF1.

In pazienti adulti, la  $C_{max}$  e l'AUC sono aumentate proporzionalmente nell'arco di un range di dosaggio da 25 mg a 100 mg.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Genotossicità

Selumetinib è risultato positivo nello studio del micronucleo di topo tramite una modalità di azione aneugenica. L'esposizione media libera ( $C_{max}$ ) al livello a cui non si osserva un effetto (*No Observed Effect Level*, NOEL) è stata di circa 27 volte superiore rispetto all'esposizione clinica libera alla dose umana massima raccomandata (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) di 25 mg/m<sup>2</sup>.

#### Carcinogenicità

Selumetinib non è risultato cancerogeno nei ratti e topi transgenici.

#### Tossicità a dosi ripetute

In studi di tossicità a dosi ripetute nei topi, nei ratti e nelle scimmie, i principali effetti osservati dopo esposizione a selumetinib erano localizzati sulla cute, nel tratto GI e nelle ossa. Alla MRHD, sono state osservate nei ratti croste associate ad erosioni e ulcerazioni microscopiche a un'esposizione libera simile all'esposizione clinica (AUC libera). Nei topi sono stati osservati eventi infiammatori e ulcerativi nel tratto GI associati a cambiamenti secondari nel fegato e nel sistema linforeticolare a esposizioni libere pari a circa 28 volte l'esposizione libera clinica alla MRHD.

La displasia delle placche di accrescimento (epifisaria) è stata osservata in ratti maschi trattati per un massimo di 3 mesi con selumetinib a una esposizione libera pari a 11 volte l'esposizione libera clinica alla MRHD. I risultati GI hanno mostrato evidenza di reversibilità dopo un periodo di recupero. La reversibilità per le tossicità cutanee e la displasia epifisaria non è stata valutata. In uno studio di 26 settimane a una dose di 40 mg/kg/giorno (28 volte l'AUC libera nell'uomo alla MRHD) è stata osservata in topi maschi una congestione vascolare del corpo cavernoso del muscolo bulbocavernoso che ha portato anche a una significativa ostruzione delle vie urinarie così come a infiammazione ed emorragia luminale dell'uretra che hanno condotto alla morte prematura dei topi maschi.

#### Tossicologia della riproduzione

Studi di tossicità sullo sviluppo e la riproduzione sono stati condotti nei topi. La fertilità non è stata influenzata in topi maschi a un massimo di 40 mg/kg/die (corrispondenti a 22 volte l'AUC libera negli esseri umani alla MRHD). Nelle femmine, la performance riproduttiva e la fertilità non sono state interessate fino a un massimo di 75 mg/kg/die, ma una reversibile diminuzione del numero di feti vivi è stata osservata a questo livello di dose; il NOAEL per gli effetti sulla performance riproduttiva è stato di 5 mg/kg/die (circa 3,5 volte l'AUC libera negli esseri umani alla MRHD). Un aumento correlato al trattamento nell'incidenza di malformazioni esterne (occhio aperto, palatoschisi) è stato segnalato in assenza di tossicità materna in studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti a >5 mg/kg/die, e in uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale a ≥1 mg/kg/die (corrispondenti a 0,4 volte la  $C_{max}$  libera negli esseri umani alla MRHD). Gli altri effetti associati al trattamento osservati a livelli di dosaggio non maternotossici in questi studi comprendevano letalità embrio-fetale e riduzione del peso fetale a ≥25 mg/kg/die (corrispondenti a 22 volte l'AUC libera negli esseri umani alla MRHD), riduzioni nella crescita del cucciolo post-natale e allo svezzamento un minor numero di cuccioli ha soddisfatto il criterio di costrizione della pupilla a 15 mg/kg/die (corrispondenti a 3,6 volte la  $C_{max}$  libera negli esseri umani alla MRHD). Selumetinib e il suo metabolita attivo sono stati escreti nel latte materno dei topi a circa le stesse concentrazioni di quelle nel plasma.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Tocofersolan (Vitamina E polietilenglicole succinato /D-alfa-tocoferile polietilenglicole succinato).

#### Involucro della capsula

##### *Koselugo 10 mg capsule rigide*

Ipromellosa (E464)

Carragenina (E407)

Cloruro di potassio (E508)

Biossido di titanio (E171)

Cera carnauba (E903)

##### *Koselugo 25 mg capsule rigide*

Ipromellosa (E464)

Carragenina (E407)

Cloruro di potassio (E508)

Biossido di titanio (E171)

Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

Ossido di ferro giallo (E172)

Cera carnauba (E903)

Amido di mais

#### Inchiostro

##### *Koselugo 10 mg capsule rigide*

Shellac, standard (E904)

Ossido di ferro nero (E172)

Propilenglicole (E1520)

Idrossido di ammonio (E527)

##### *Koselugo 25 mg capsule rigide*

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro giallo (E172)

Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

Cera carnauba (E903)

Shellac, standard (E904)

Gliceril monoleato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

Tenere il flacone ben chiuso.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Koselugo 10 mg capsule rigide

Flacone di plastica in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura bianca in polipropilene a prova di bambino.

#### Koselugo 25 mg capsule rigide

Flacone di plastica in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura blu in polipropilene a prova di bambino.

Ogni flacone contiene 60 capsule rigide e un essiccante in gel di silice. Ogni scatola contiene un flacone.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

I pazienti devono essere istruiti a non rimuovere l'essiccante dal flacone.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/21/1552/001 10 mg capsule rigide  
EU/1/21/1552/002 25 mg capsule rigide

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 giugno 2021  
Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2023

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

19 Ottobre 2023

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>