

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Koselugo cápsulas 10 mg

Koselugo cápsulas 25 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVAKoselugo cápsulas 10 mg

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

Koselugo cápsulas 25 mg

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula.

Koselugo cápsulas 10 mg

Cápsula de color blanco a blanquecino, opaca, con una banda central y marcada con “SEL 10” en tinta negra.

Koselugo cápsulas 25 mg

Cápsula de color azul, opaca, 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 pediátricos de 3 años en adelante con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) que presenten neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables.

4.2 Posología y método de administración

El tratamiento con Koselugo lo debe iniciar un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con tumores relacionados con NF1.

PosologíaLa dosis recomendada de Koselugo es 25 mg/m² de superficie corporal (SC), por vía oral dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas).La dosis se individualiza en función de la SC (mg/m²) 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 N°1. Dosis recomendada en función de la superficie corporal**

Superficie corporal (SC) ^a	Dosis recomendada
0,55 – 0,69 m ²	20 mg por la mañana y 10 mg por la noche

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg**

Tabla N°1. Dosis recomendada en función de la superficie corporal

Superficie corporal (SC) ^a	Dosis recomendada
0,70 – 0,89 m ²	20 mg dos veces al día
0,90 – 1,09 m ²	25 mg dos veces al día
1,10 – 1,29 m ²	30 mg dos veces al día
1,30 a 1,49 m ²	35 mg dos veces al día
1,50 – 1,69 m ²	40 mg dos veces al día
1,70 – 1,89 m ²	45 mg dos veces al día
≥ 1,90 m ²	50 mg dos veces al día

^a No se ha establecido la dosis recomendada para los pacientes con una SC inferior a 0,55 m².

El tratamiento con Koselugo debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta la progresión de la NP o la aparición de toxicidad inaceptable. Los datos en pacientes mayores de 18 años son limitados; por lo que el tratamiento continuado hasta la edad adulta se debe basar en los beneficios y riesgos para el paciente individual según la evaluación del médico. Sin embargo, el inicio del tratamiento con Koselugo en adultos no es apropiado.

Dosis omitida

Si se omite una dosis de Koselugo, solo debe tomarse 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 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 secciones 4.4 y 4.8). Las reducciones recomendadas de la dosis se muestran en la Tabla N°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 N°2. Reducciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas

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

^a Basado en la SC como se muestra en la Tabla N°1.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg**

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

Tabla N°3. Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas

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

* Criterios de terminología común 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 los casos de disminución asintomática de la FEVI de ≥ 10 puntos porcentuales con respecto al valor basal y por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro, se deberá interrumpir el tratamiento con selumetinib hasta la resolución. Una vez resuelto, se debe reducir la dosis de selumetinib en un nivel al reanudar el tratamiento (ver Tabla N°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 del CYP3A4 o del CYP2C19

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4 o CYP2C19 y se deben considerar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor fuerte o moderado del CYP3A4 o del CYP2C19, la reducción de la dosis de Koselugo recomendada es la siguiente:

- Si el paciente está tomando actualmente 25 mg/m² de SC dos veces al día, reducir la dosis a 20 mg/m² dos veces al día.
- Si un paciente toma actualmente 20 mg/m² de SC dos veces al día, reducir la dosis a 15 mg/m² dos veces al día (ver Tabla N°4 y sección 4.5).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg**

Tabla N°4. Dosis recomendada para alcanzar un nivel de dosis de 20 mg/m² o 15 mg/m² dos veces al día

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

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/m² de SC dos veces al día (ver Tabla N°4). Koselugo está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver 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 los occidentales cuando se corrige respecto al peso corporal. No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis inicial en los pacientes pediátricos 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.

Forma de administración

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

Las cápsulas se deben tragar enteras con agua. Las cápsulas se no deben masticar, disolver ni abrir, ya que esto podría alterar la liberación del fármaco y afectar 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 terapeuta del habla y el lenguaje, para identificar métodos adecuados que se puedan adaptar al paciente en particular.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg****4.3 Contraindicaciones**

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)**

Se han notificado descensos asintomáticos de la fracción de eyección en el 26% de los pacientes pediátricos del ensayo clínico pivotal. La mediana del tiempo hasta la aparición inicial de estas reacciones adversas fue de 232 días. Se ha 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 pediátricos 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 pediátricos 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 N°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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg**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- α -tocoferil polietilenglicol 1 000 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 debe administrar 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 (≥ 18 años).

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de selumetinib

La administración conjunta con un inhibidor potente del CYP3A4 (200 mg de itraconazol dos veces al día durante 4 días) aumentó la $C_{\text{máx}}$ 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 del CYP2C19 o un inhibidor moderado de la CYP3A4 (200 mg de fluconazol una vez al día durante 4 días) aumentó la $C_{\text{máx}}$ 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 del CYP3A4) o fluoxetina (inhibidor potente del CYP2C19/ CYP2D6) aumentará el AUC de selumetinib en un ~30-40% y la $C_{\text{máx}}$ en un ~20%.

Se debe evitar la administración conjunta con inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., claritromicina, jugo 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 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 N°4).

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de selumetinib

La administración conjunta con un inductor potente del CYP3A4 (600 mg diarios de rifampicina durante 8 días) disminuyó la $C_{\text{máx}}$ 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, hierba de San Juan) o inductores moderados del CYP3A4 con Koselugo.

Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por selumetinib

In vitro, selumetinib es un inhibidor de OAT3. No se puede descartar la posibilidad de un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los sustratos del 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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg**

No se ha evaluado el efecto de selumetinib sobre la exposición de anticonceptivos orales. Por lo tanto, se debe recomendar el uso de un método de barrera adicional a las mujeres que usan 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 pacientes que estén tomando medicamentos anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios simultáneamente (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaMujeres 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 embrionofetal, 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 en la capacidad de conducir y usar máquinas

Koselugo puede tener una influencia menor en la capacidad de conducir y usar máquinas. Se han informado fatiga, astenia y alteraciones visuales durante el tratamiento con selumetinib y los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución al conducir o usar máquinas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg****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/m² 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/m² 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/m² de SC dos veces al día (ensayo de búsqueda de dosis). No hubo diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad entre el Estrato 1 de la Fase I y la Fase II del SPRINT. Este perfil de seguridad también se vio respaldado por un conjunto de datos de seguridad de 7 ensayos patrocinados por AstraZeneca en pacientes adultos con varios tipos de tumores (N = 347) que recibieron de 75 a 100 mg de selumetinib dos veces al día.

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 de ≥ 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.

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%), creatinfosfocinasa 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%).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 5 se presentan las reacciones adversas identificadas en la población pediátrica con NF1 que presentan NP inoperables y en los pacientes adultos (ver nota al pie de la Tabla 5). La frecuencia se determina a partir del 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 al medicamento (RAMs) están organizadas por la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés) MedDRA. 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 ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), incluidos los informes aislados.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg**

Tabla N°5. Reacciones adversas al medicamento notificadas en el grupo pediátrico ([N = 50] del Estrato 1 de la Fase II del ensayo pivotal SPRINT y [N = 24] de la Fase I del SPRINT de soporte) y en pacientes adultos de otros ensayos clínicos identificados (N = 347)^{††}

SOC de MedDRA	Término de MedDRA	Frecuencia general (Todos los grados CTCAE) Grupo pediátrico con NF1‡ (N = 74)	Frecuencia de grado 3 y superior según los CTCAE [†] Grupo pediátrico con NF1‡ (N = 74)
Trastornos oculares	Visión borrosa [^]	Muy frecuentes (15%)	-
	Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEPR)/ Retinopatía serosa central (RSC)* ††	Poco frecuentes (0,6%)	-
	Oclusión de la vena retiniana (OVR)* ††	Poco frecuentes (0,3%)	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea*	Frecuentes (8%)	-
Trastornos gastrointestinales	Vómitos [^]	Muy frecuentes (86%)	Frecuentes (9%)
	Diarrea [^]	Muy frecuentes (81%)	Muy frecuentes (15%)
	Náuseas [^]	Muy frecuentes (77%)	Frecuentes (3%)
	Estomatitis [^]	Muy frecuentes (55%)	Frecuentes (1%)
	Boca seca	Frecuentes (5%)	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Piel seca	Muy frecuentes (65%)	Frecuentes (1%)
	Dermatitis acneiforme [^] *	Muy frecuentes (61%)	Frecuentes (4%)
	Paroniquia [^]	Muy frecuentes (57%)	Muy frecuentes (14%)
	Erupciones (no acneiformes) [^] *	Muy frecuentes (53%)	Frecuentes (3%)
	Cambios en el cabello [^] *	Muy frecuentes (39%)	-
Trastornos generales	Pirexia	Muy frecuentes (61%)	Frecuentes (8%)
	Acontecimientos asténicos*	Muy frecuentes (59%)	-
	Edema periférico*	Muy frecuentes (31%)	-
	Edema facial*	Frecuentes (8%)	-
Exploraciones complementarias	CPK en sangre elevada [^]	Muy frecuentes (77%)	Frecuentes (9%)
	Hemoglobina disminuida*	Muy frecuentes (54%)	Frecuentes (3%)
	Hipoalbuminemia	Muy frecuentes (51%)	-
	AST elevada	Muy frecuentes (51%)	Frecuentes (1%)
	ALT elevada	Muy frecuentes (39%)	Frecuentes (3%)
	Creatinina en sangre elevada	Muy frecuentes (32%)	Frecuentes (1%)
	Fracción de eyección disminuida [^]	Muy frecuentes (28%)	Frecuentes (1%)
	Presión arterial elevada*	Muy frecuentes (18%)	-

Según los CTCAE del National Cancer Institute, versión 4.03.

CPK: creatinfosfocinasa; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa.

[^] Ver Descripción de determinadas reacciones adversas.

[†] Todas las reacciones 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.

^{††} 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 con NF1 que tienen NP inoperables.

[‡] Grupo pediátrico (N = 74) porcentaje redondeado al decimal más cercano.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg**

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

Acontecimientos asténicos: astenia, fatiga

RSC/DEPR: Desprendimiento del epitelio pigmentario macular de la retina, coriorretinopatía

Disnea: disnea de esfuerzo, disnea, disnea en reposo

Edema facial: edema facial, edema periorbitario

Hemoglobina disminuida: anemia, hemoglobina disminuida

Cambios en el cabello: alopecia, cambios de color del pelo

Presión arterial elevada: aumento de la presión arterial, hipertensión

Edema periférico: edema periférico, edema, edema localizado, tumefacción periférica

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

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 el ensayo pivotal 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. Para el manejo clínico de nuevas alteraciones visuales (ver 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/m² de SC dos veces al día) por astrocitoma pilocítico que afectaba la vía óptica en un ensayo pediátrico patrocinado externamente (ver 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 ≥ 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg***Aumento de la creatinfosfocinasa (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 ≥ 3 en 3 (6%) pacientes. Una reacción adversa de grado 4 obligó a interrumpir el tratamiento y a reducir la dosis.

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.

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.

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.

Informe de efectos secundarios

Si usted recibe información acerca de eventos adversos, incluyendo posibles efectos secundarios no mencionados en este folleto, favor informar directamente a través del correo electrónico:

farmacovigilanciachile@astrazeneca.com.

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg****5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa **activada por mitógenos (MEK)**, 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 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/m² (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 ≥ 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 ≥ 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg**

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

Parámetro de eficacia	SPRINT (N = 50)
Tasa de respuesta objetiva^{a, b}	
Tasa de respuesta objetiva, % (IC del 95%)	34 (68%) (53,3 – 80,5)
Respuesta completa	0
Respuesta parcial confirmada, n (%) ^b	34 (68%)
Duración de la respuesta	
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.

^a Las respuestas requerían confirmación al menos 3 meses después de cumplirse los criterios de la primera respuesta parcial.

^b 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Con la dosis recomendada de 25 mg/m² de SC dos veces al día en pacientes pediátricos (de 3 a ≤ 18 años), la media geométrica (coeficiente de variación [CV%]) de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) fue de 731 ng/mL (62%) y la del área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco (AUC₀₋₁₂) después de la primera dosis fue de 2 009 ng h/mL (35%). Se observó una acumulación mínima de aprox. 1,1 veces en estado estacionario con la administración dos veces al día.

En pacientes pediátricos, con una dosis de 25 mg/m² (SC), selumetinib tiene una eliminación oral evidente 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.

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_{máx}) 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_{máx} 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_{máx}) se retrasó aproximadamente de 1,5 a 3 horas (ver sección 4.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg**

En adultos sanos con una dosis de 50 mg, la administración conjunta de selumetinib con una comida baja en grasas dio lugar a una $C_{máx}$ 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 ($t_{máx}$) se retrasó unas 0,9 horas (ver sección 4.2).

En adolescentes con NF1 y PN inoperable tratados con dosis múltiples de 25 mg/m² **dos veces al día, la administración conjunta de selumetinib con una comida baja en grasas dio lugar a una $C_{máx}$ un 24% menor en comparación con la administración en ayunas.** El AUC de selumetinib se redujo en un 8% y su $t_{máx}$ se retrasó aproximadamente en 0,57 horas (ver sección 4.2).

Un análisis de PK poblacional que incluyó niños y adolescentes con NF1 y PN inoperable, pacientes adultos con neoplasias malignas sólidas avanzadas y adultos sanos de tomados de 15 estudios mostró que la administración concomitante de una comida baja o alta en grasas produjo una disminución media en la exposición (AUC) de selumetinib en comparación con la administración en ayunas (23,1% y 20,7%, respectivamente), que no se consideró clínicamente relevante.

Distribución

El volumen aparente medio de distribución en estado de equilibrio de selumetinib entre 20 y 30 mg/m² osciló entre 78 y 171 L en pacientes pediátricos, lo que indica 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 α -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 ¹⁴C-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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg**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 especialesInsuficiencia 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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).

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 $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC aumentaron de forma proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 25 a 100 mg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridadGenotoxicidad

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/m².

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg**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 ≥ 1 mg/Kg/día (correspondientes a 0,4 veces la $C_{\text{máx}}$ 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 ≥ 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 $C_{\text{máx}}$ 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****Koselugo cápsulas 10 mg****De acuerdo a la fórmula autorizado en el registro sanitario****Koselugo cápsulas 25 mg****De acuerdo a la fórmula autorizado en el registro sanitario****6.2 Periodo de validez**

3 años.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOSELUGO CÁPSULAS 25 mg**

6.3 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.

6.4 Naturaleza y contenido del envase

Koselugo 10 mg cápsulas

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

Koselugo 25 mg cápsulas

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

Cada frasco contiene X cápsulas y un desecante de gel de sílice. Cada estuche 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.