

APPROVED

17th of June 2021

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Koselugo 10 mg harde capsules
Koselugo 25 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Koselugo 10 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 10 mg selumetinib (als waterstofsulfaat).

Koselugo 25 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 25 mg selumetinib (als waterstofsulfaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Koselugo 10 mg harde capsules
Witte tot gebroken witte, ondoorzichtige harde capsule, maat 4 (ongeveer 14 mm x 5 mm), die een middenband heeft en gemarkeerd is met 'SEL 10' in zwarte inkt.

Koselugo 25 mg harde capsules
Blauwe, ondoorzichtige harde capsule, maat 4 (ongeveer 14 mm x 5 mm), die een middenband heeft en gemarkeerd is met 'SEL 25' in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Koselugo als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Koselugo moet worden gestart door een arts met ervaring in het diagnosticeren en de behandeling van patiënten met NF1-gerelateerde tumoren.

Dosering

De aanbevolen dosis Koselugo is 25 mg/m² lichaamsoppervlak (*body surface area*, BSA), tweemaal daags oraal (ongeveer elke 12 uur).

De dosering wordt individueel vastgesteld op basis van BSA (mg/m²) en afgerond naar de dichtstbijzijnde haalbare dosis van 5 mg of 10 mg (tot een maximale enkele dosis van 50 mg). Koselugo-capsules met verschillende sterktes kunnen worden gecombineerd om de gewenste dosis te bereiken (tabel 1).

Tabel 1. Aanbevolen dosis op basis van het lichaamsoppervlak

Lichaamsoppervlak (BSA) ^a	Aanbevolen dosis
0,55 – 0,69 m ²	20 mg 's ochtends en 10 mg 's avonds
0,70 – 0,89 m ²	20 mg tweemaal daags
0,90 – 1,09 m ²	25 mg tweemaal daags
1,10 – 1,29 m ²	30 mg tweemaal daags
1,30 – 1,49 m ²	35 mg tweemaal daags
1,50 – 1,69 m ²	40 mg tweemaal daags
1,70 – 1,89 m ²	45 mg tweemaal daags
≥ 1,90 m ²	50 mg tweemaal daags

^aDe aanbevolen dosis voor patiënten met een BSA minder dan 0,55 m² is niet vastgesteld.

De behandeling met Koselugo moet worden voortgezet zolang er een klinisch voordeel wordt waargenomen, of tot progressie van PN of de ontwikkeling van onaanvaardbare toxiciteit. Er zijn beperkte gegevens bij patiënten ouder dan 18, daarom moet voortzetting van de behandeling tijdens de volwassen leeftijd gebaseerd zijn op de voordelen en risico's voor de individuele patiënt naar het oordeel van de arts. Koselugo is echter niet geschikt als behandeling om mee te starten bij volwassenen.

Gemiste dosis

Als een dosis van Koselugo wordt gemist, mag deze alleen genomen worden als het meer dan 6 uur duurt tot de volgende geplande dosis.

Braken

Bij braken na toediening van Koselugo moet geen extra dosis worden genomen. De patiënt moet doorgaan met de volgende geplande dosis.

Dosisaanpassing

Onderbreking en/of dosisverlaging of permanent stopzetten van selumetinib kan vereist zijn op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4 en 4.8). Aanbevolen dosisverlagingen zijn weergegeven in tabel 2, waarbij het nodig kan zijn de dagelijkse dosis in twee toedieningen van verschillende sterktes op te delen of de behandeling toe te dienen als eenmaaldaagse dosis.

Tabel 2. Aanbevolen dosisverlagingen bij bijwerkingen

Lichaamsoppervlak (BSA)	Initiële dosis Koselugo ^a (mg/tweemaal daags)	Eerste dosisverlaging (mg/dosis)		Tweede dosisverlaging (mg/dosis) ^b	
		Ochtend	Avond	Ochtend	Avond
0,55 – 0,69 m ²	20 mg 's ochtends en 10 mg 's avonds	10	10	10 eenmaal daags	
0,70 – 0,89 m ²	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m ²	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m ²	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m ²	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m ²	45	35	30	25	20

Tabel 2. Aanbevolen dosisverlagingen bij bijwerkingen

Lichaamsoppervlak (BSA)	Initiële dosis Koselugo ^a (mg/tweemaal daags)	Eerste dosisverlaging (mg/dosis)		Tweede dosisverlaging (mg/dosis) ^b	
		Ochtend	Avond	Ochtend	Avond
≥ 1,90 m ²	50	35	35	25	25

^a Op basis van BSA, zoals weergegeven in tabel 1.

^b Stop de behandeling permanent bij patiënten die Koselugo niet verdragen na twee dosisverlagingen.

Dosisaanpassingen voor de behandeling van bijwerkingen geassocieerd met dit geneesmiddel zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. Aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen

CTCAE-graad*	Aanbevolen dosisaanpassing
Graad 1 of 2 (tolereerbaar – kan worden beheerst met ondersteunende zorg)	Continueer de behandeling en monitor zoals klinisch geïndiceerd
Graad 2 (niet tolereerbaar – kan niet worden beheerst met ondersteunende zorg) of Graad 3	Onderbreek de behandeling tot toxiciteit graad 0 of 1 is, en verminder met één dosisniveau als de behandeling wordt hervat (zie tabel 2)
Graad 4	Onderbreek de behandeling tot toxiciteit graad 0 of 1 is, en verminder met één dosisniveau als de behandeling wordt hervat (zie tabel 2). Overweeg stopzetting

* Vaak gebruikte terminologiecriteria voor bijwerkingen (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE).

Advies voor dosisaanpassing bij reductie van de linkerventrieklejectiefraction (LVEF)

In gevallen van asymptomatische LVEF-reductie van ≥ 10 procentpunten ten opzichte van de baseline en onder het institutionele laagste niveau van normaal (*lower level of normal*, LLN), moet de behandeling met selumetinib worden onderbroken totdat dit verdwenen is. Zodra dit verdwenen is dient selumetinib bij het hervatten van de behandeling verminderd te worden met één dosisniveau (zie tabel 2).

Bij patiënten die symptomatische LVEF-reductie of een LVEF-reductie graad 3 of 4 ontwikkelen, moet selumetinib worden gestaakt en moet de patiënt onmiddellijk naar de cardioloog worden doorverwezen (zie rubriek 4.4).

Advies voor dosisaanpassing bij oculaire toxiciteit

Behandeling met selumetinib moet worden onderbroken bij patiënten met een diagnose van loslating van het retinale pigmentepitheel (*retinal pigment epithelial detachment*, RPED) of centrale sereuze retinopathie (CSR) met verminderde gezichtsscherpte, totdat dit verdwenen is. Selumetinib moet verminderd worden met één dosisniveau als de behandeling wordt hervat (zie tabel 2). Bij patiënten met een diagnose van RPED of CSR zonder verminderde gezichtsscherpte, moet oogheelkundige beoordeling elke 3 weken worden uitgevoerd tot het symptoom verdwenen is. Bij patiënten met een diagnose van retinale veneuze occlusie (RVO), moet de behandeling met selumetinib permanent worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen vanwege gelijktijdige toediening met CYP3A4- of CYP2C19-remmers

Gelijktijdig gebruik van sterke tot matige CYP3A4- of CYP2C19-remmers wordt niet aanbevolen en alternatieve stoffen moeten worden overwogen. Als een krachtige of matige CYP3A4- of CYP2C19-remmer gelijktijdig moet worden toegediend, is de aanbevolen dosisverlaging van Koselugo als volgt:

indien een patiënt nu 25 mg/m² tweemaal daags neemt, moet de dosis verlaagd worden tot 20 mg/m² tweemaal daags. Indien een patiënt nu 20 mg/m² tweemaal daags neemt, moet de dosis verlaagd worden tot 15 mg/m² tweemaal daags (zie tabel 4 en rubriek 4.5).

Tabel 3. Aanbevolen dosis om het tweemaaldaagse dosisniveau van 20 mg/m² of 15 mg/m² te bereiken

Lichaamsoppervlak	20 mg/m ² tweemaal daags (mg/dosis)		15 mg/m ² tweemaal daags (mg/dosis)	
	Ochtend	Avond	Ochtend	Avond
0,55 – 0,69 m ²	10	10	10 mg eenmaal daags	
0,70 – 0,89 m ²	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	20	20	20	10
1,10 – 1,29 m ²	25	25	25	10
1,30 – 1,49 m ²	30	25	25	20
1,50 – 1,69 m ²	35	30	25	25
1,70 – 1,89 m ²	35	35	30	25
≥ 1,90 m ²	40	40	30	30

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Op basis van klinische onderzoeken wordt er geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met lichte, matige, ernstige nierinsufficiëntie of patiënten met eindstadium nierziekte (*end stage renal disease*, ESRD) (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Op basis van klinische onderzoeken wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. De aanvangsdosis moet worden verlaagd bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis tot 20 mg/m² BSA, tweemaal daags (zie tabel 4). Koselugo is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Etniciteit

Een verhoogde systemische blootstelling is waargenomen bij volwassen Aziatische proefpersonen, hoewel er een aanzienlijke overlapping is met Westerse proefpersonen wanneer gecorrigeerd wordt voor het lichaamsgewicht. Er wordt geen specifieke aanpassing van de aanvangsdosis aanbevolen voor pediatrische Aziatische patiënten, deze patiënten moeten echter nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Koselugo bij kinderen jonger dan 3 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Koselugo is voor oraal gebruik. Het moet worden ingenomen op een lege maag. Er mag behalve water geen eten of drinken bij worden genomen, vanaf 2 uur vóór de toediening tot 1 uur na de toediening (zie rubriek 4.5 en 5.2).

De capsules moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. De capsules mogen niet gekauwd, opgelost of geopend worden, omdat dit de afgifte van de medicatie en de absorptie van selumetinib kan beïnvloeden.

Koselugo mag niet worden toegediend aan patiënten die de capsule niet in zijn geheel kunnen of willen doorslikken. Patiënten moeten worden beoordeeld op hun vermogen een capsule door te kunnen

slikken vóór het begin van de behandeling. Standaardtechnieken om geneesmiddelen door te slikken zullen naar verwachting voldoende zijn om selumetinib-capsules door te slikken. Voor patiënten die moeite hebben met het doorslikken van de capsule, kan verwijzing naar een geschikte medische zorgverlener zoals een logopedist worden overwogen om geschikte methoden te identificeren die kunnen worden afgestemd op de individuele patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Reductie van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF)

Asymptomatische verlaagde ejection fracties zijn gemeld bij 22% van de pediatrische patiënten in het klinische hoofdonderzoek. De mediane tijd tot ontstaan van deze bijwerkingen was 226 dagen. Een klein aantal ernstige gevallen van LVEF-reductie geassocieerd met selumetinib is gemeld bij pediatrische patiënten die hebben deelgenomen aan een speciaal toegangsprogramma (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten met een voorgeschiedenis van verminderde functie van het linkerventriekel of een baseline LVEF lager dan de LLN werden niet onderzocht. De LVEF moet worden beoordeeld aan de hand van een echocardiogram voor aanvang van de behandeling om de baselinewaarden te bepalen. Voorafgaand aan de behandeling met selumetinib moeten patiënten een ejection fractie boven de vastgestelde LLN hebben.

De LVEF moet tijdens de behandeling worden beoordeeld met intervallen van ongeveer 3 maanden, of vaker indien klinisch geïndiceerd. LVEF-reductie kan beheerst worden door onderbreking van de behandeling, dosisverlaging of stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.2).

Oculaire toxiciteit

Patiënten moet worden geadviseerd om nieuwe visuele stoornissen te melden. Bijwerkingen van wazig zicht werden gemeld bij pediatrische patiënten die selumetinib kregen. Individuele gevallen van RPED, CSR en RVO zijn waargenomen bij volwassen patiënten met meerdere typen tumoren, die behandeling met selumetinib krijgen als monotherapie en in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker, en bij een enkele pediatrische patiënt met pilocytair astrocytoma op selumetinib-monotherapie (zie rubriek 4.8).

In lijn met de klinische praktijk is een oftalmologische evaluatie aanbevolen vóór de start van de behandeling en op elk moment wanneer een patiënt nieuwe visuele stoornissen meldt. Bij patiënten met een diagnose van RPED of CSR zonder verminderde gezichtsscherpte moet oogheelkundige beoordeling elke 3 weken worden uitgevoerd tot dit verdwenen is. Als RPED of CSR is gediagnosticeerd en de gezichtsscherpte wordt aangetast, moet de behandeling met selumetinib worden onderbroken en de dosis gereduceerd worden wanneer de behandeling wordt hervat (zie rubriek 4.2). Als RVO wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met selumetinib permanent worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Afwijkende laboratoriumwaarden van de leverfunctie

Afwijkende laboratoriumwaarden van de leverfunctie, in het bijzonder verhogingen van ASAT en ALAT, kunnen optreden met selumetinib (zie rubriek 4.8). De laboratoriumwaarden van de leverfunctie moeten worden gecontroleerd vóór de start met selumetinib, ten minste maandelijks tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling, en daarna zoals klinisch geïndiceerd. Bij afwijkende laboratoriumwaarden van de leverfunctie moet de toediening tijdelijk onderbroken worden, de dosis verminderd worden of dient de behandeling worden stopgezet (zie tabel 2 in rubriek 4.2).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Huiduitslag (inclusief maculopapulaire uitslag en acneïforme uitslag), paronychia en veranderingen van het haar zijn zeer vaak gemeld in het klinische hoofdonderzoek (zie rubriek 4.8). Pustuleuze huiduitslag, verandering van haarkleur en droge huid werden vaker gezien bij jongere kinderen (leeftijd 3-11 jaar) en acneïforme uitslag werd vaker aangetroffen bij postpuberale kinderen (leeftijd 12-16 jaar).

Supplementatie met vitamine E

Patiënten moet geadviseerd worden om geen extra vitamine E in te nemen. Capsules van Koselugo 10 mg bevatten 32 mg vitamine E als hulpstof, D-alfa-tocoferyl-polyethyleenglycol-1000-succinaat (TPGS). Capsules van Koselugo 25 mg bevatten 36 mg vitamine E als TPGS. Hoge doses vitamine E kunnen het risico van bloedingen verhogen bij patiënten die gelijktijdig anticoagulantia of trombocytenuitremmers (bijv. warfarine of acetylsalicylzuur) nemen. Beoordelingen van anticoagulatie, waaronder de internationale genormaliseerde ratio (INR) of protrombintijd, moeten vaker worden uitgevoerd om na te gaan wanneer aanpassingen van de dosis anticoagulantia of trombocytenuitremmers nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Het risico op stikken

Selumetinib is beschikbaar als een capsule die in zijn geheel moet worden doorgeslikt. Sommige patiënten, met name kinderen < 6 jaar oud, lopen mogelijk het risico op verstikking bij het nemen van een capsuleformulering vanwege ontwikkelings-, anatomische of psychologische redenen. Daarom mag selumetinib niet worden toegediend aan patiënten die de capsule niet in zijn geheel kunnen of willen doorslikken (zie rubriek 4.2).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Koselugo wordt niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij gezonde volwassenen uitgevoerd (leeftijd \geq 18 jaar).

Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties selumetinib kunnen doen toenemen

Gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A4-remmer (200 mg itraconazol tweemaal daags gedurende 4 dagen) verhoogde de selumetinib C_{max} met 19% (90%-BI: 4, 35) en de AUC met 49%, (90%-BI: 40, 59) bij gezonde volwassen proefpersonen.

Gelijktijdige toediening met een sterke CYP2C19/matige CYP3A4-remmer (200 mg fluconazol eenmaal daags gedurende 4 dagen) verhoogde de C_{max} van selumetinib met 26% (90%-BI: 10, 43) en de AUC met 53% (90%-BI: 44, 63) bij gezonde volwassen proefpersonen, respectievelijk.

Er wordt verwacht dat gelijktijdig gebruik van erytromycine (matige CYP3A4-remmer) of fluoxetine (sterke CYP2C19/CYP2D6-remmer) de AUC van selumetinib met ~30-40% en de C_{max} met ~20% zal verhogen.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die sterke CYP3A4-remmers (bijv. claritromycine, grapefruitsap/pomeloessap, oraal ketoconazol) of CYP2C19-remmers (bijv. ticlopidine) zijn, moet worden vermeden. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die matige CYP3A4-remmers (bijv. erytromycine en fluconazol) en CYP2C19-remmers (bijv. omeprazol) zijn, moet worden vermeden. Als gelijktijdige toediening onvermijdelijk is, moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen en moet de dosis selumetinib worden verlaagd (zie rubriek 4.2 en tabel 4).

Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties selumetinib kunnen verminderen

Gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A4-inductor (600 mg rifampicine per dag gedurende 8 dagen) verminderde de C_{max} van selumetinib met -26% (90%-BI: -17, -34) en de AUC met -51% (90%-BI: -47, -54).

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, rifampicine, carbamazepine, sint-janskruid) of matige CYP3A4-inductoren met Koselugo moet worden vermeden.

Werkzame stoffen waarvan de plasmaconcentraties kunnen worden gewijzigd door selumetinib

In vitro is selumetinib een remmer van OAT3. De kans op een klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende substraten van OAT3 (bijv. methotrexaat en furosemide) kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.2).

TPGS is een P-gp-remmer *in vitro* en het kan niet worden uitgesloten dat dit kan leiden tot klinisch relevante geneesmiddelinteracties met substraten van P-gp (bijv. digoxine of fexofenadine).

Het effect van selumetinib op de blootstelling aan orale anticonceptiva is niet onderzocht. Daarom dient het gebruik van een aanvullende barrièremethode aanbevolen te worden bij vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken (zie rubriek 4.6).

Effect van maagzuurreducerende middelen op selumetinib

Selumetinib-capsules vertonen geen pH-afhankelijke ontbinding. Koselugo kan gelijktijdig worden gebruikt met pH-modificerende middelen (d.w.z. H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers) zonder beperkingen, met uitzondering van omeprazol wat een CYP2C19-remmer is.

Vitamine E

Koselugo-capsules bevatten vitamine E als de hulpstof TPGS. Daarom dient de patiënt het nemen van extra vitamine E te vermijden en moeten beoordelingen van anticoagulans vaker worden uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig anticoagulantia of trombocytenuitremmers gebruiken (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden moet worden geadviseerd een zwangerschap te vermijden tijdens het innemen van Koselugo. Er moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd bij alle vrouwen die zwanger kunnen worden voordat begonnen wordt met de behandeling.

Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten (in de vruchtbare leeftijd) moet worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en tot ten minste 1 week na beëindiging van de behandeling met Koselugo. Het kan niet worden uitgesloten dat selumetinib de werkzaamheid van orale anticonceptiva kan verminderen. Daarom moet vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken worden aangeraden om een barrièremethode toe te voegen (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van selumetinib bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken waaronder embryofetale sterfte, structurele defecten en verminderde foetale gewichten (zie rubriek 5.3). Koselugo wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4).

Als een vrouwelijke patiënt of een vrouwelijke partner van een mannelijke patiënt die Koselugo krijgt zwanger wordt, moet ze worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of selumetinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Selumetinib en de actieve metaboliet ervan worden uitgescheiden in de melk van lacterende muizen (zie rubriek 5.3). Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten, daarom moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met Koselugo.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Koselugo op de menselijke vruchtbaarheid. Selumetinib had geen invloed op de vruchtbaarheid en de paring bij mannelijke en vrouwelijke muizen, hoewel een vermindering in embryonale overleving werd waargenomen bij vrouwelijke muizen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Koselugo heeft mogelijk een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid, asthenie en visuele aandoeningen werden gemeld tijdens de behandeling met selumetinib. Patiënten die deze symptomen hebben, dienen voorzichtig te zijn bij het rijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van selumetinib als monotherapie bij pediatrische patiënten met NF1 met inoperabele PN is bepaald na beoordeling van een gecombineerde veiligheidspopulatie van 74 pediatrische patiënten (20-30 mg/m² tweemaal daags). Deze pediatrische 'pool' van patiënten bestond uit 50 patiënten in SPRINT fase II stratum 1, behandeld met selumetinib 25 mg/m² tweemaal daags (de pivotale dataset) en 24 patiënten in SPRINT fase I behandeld met 20 tot 30 mg/m² selumetinib tweemaal daags (het dosisbepalende onderzoek). Er waren geen klinisch relevante verschillen in het veiligheidsprofiel tussen SPRINT fase I en SPRINT fase II stratum 1. Dit veiligheidsprofiel werd tevens onderbouwd door een pool van veiligheidsgegevens van 7 door AstraZeneca gesponsorde onderzoeken bij volwassen patiënten met meerdere typen tumoren (N = 347) die 75 tot 100 mg tweemaal daags kregen.

In de pediatrische pool was de mediane totale duur van de behandeling met selumetinib bij patiënten met NF1 met PN 28 maanden (bereik: < 1 tot 71 maanden) en werd 23% van de patiënten > 48 maanden met selumetinib behandeld. Patiënten van ≥ 2 tot 11 jaar (N = 45) hadden een hogere incidentie van de volgende ongewenste bijwerkingen (*adverse drug reactions*, ADR's) vergeleken met patiënten van 12 tot 18 jaar (N = 29): hypoalbuminemie, droge huid, pyrexie, haarkleurveranderingen.

In de pediatrische pool (N = 74; bevat 50 patiënten van de pivotale dataset uit SPRINT fase II stratum 1 en 24 patiënten van de ondersteunende dataset uit SPRINT fase I) waren de meest voorkomende bijwerkingen van elke graad (incidentie ≥ 45%): braken (82%), huiduitslag (80%), verhoogde creatinefosfokinasewaarden in het bloed (76%), diarree (77%), misselijkheid (73%), gevallen van asthenie (59%), droge huid (58%), pyrexie (57%), acneïforme uitslag (54%), hypoalbuminemie (50%), verhoogde aspartaataminotransferase (50%) en paronychia (45%). Dosisonderbrekingen en -verlagingen als gevolg van bijwerkingen werden gemeld bij respectievelijk 78% en 32% van de patiënten. De meest gemelde bijwerkingen die leiden tot dosisaanpassing (toediening onderbroken of dosis verlaagd) van selumetinib waren: braken (26%), paronychia (16%), diarree (15%) en misselijkheid (11%). Permanente stopzetting als gevolg van bijwerkingen is gemeld bij 12% van de patiënten. De volgende ernstige bijwerkingen werden gemeld: diarree (3%), anemie (3%), pyrexie (3%), CPK in bloed verhoogd (3%), verhoogd bloedcreatinine (1%).

Tabel met bijwerkingen

Tabel 5 toont de bijwerkingen die werden geïdentificeerd in de pediatrische populatie met NF1 die inoperabele PN hebben en bij volwassen patiënten (zie de voetnoot van tabel 5). De frequentie is bepaald door de pediatrische pool (N = 74); bestaande uit 50 patiënten van de pivotale dataset uit SPRINT fase II stratum 1 en 24 patiënten van de ondersteunende dataset uit SPRINT fase I. Bijwerkingen (ADR's) zijn gerangschikt op basis van systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de voorkeurstermen ingedeeld naar afnemende frequentie en vervolgens naar afnemende ernst. De frequenties van het optreden van bijwerkingen worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald), inclusief geïsoleerde meldingen.

Tabel 5: Bijwerkingen gerapporteerd in de pediatrie pool (pivotale SPRINT fase II stratum 1 [N = 50] en ondersteunende SPRINT fase I [N = 24]) en in andere geïdentificeerde klinische onderzoeken bij volwassen patiënten (N = 347)^{††}

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	MedDRA-term	Totale frequentie (alle CTCAE-graden)	Frequentie van CTCAE-graad 3 en hoger [†]
		NF1 pediatrie pool [‡] (N = 74)	NF1 pediatrie pool [‡] (N = 74)
Oogaandoeningen	Gezichtsvermogen wazig [^]	Vaak (9%)	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu*	Vaak (5%)	-
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken [^]	Zeer vaak (82%)	Vaak (8%)
	Diarree [^]	Zeer vaak (77%)	Zeer vaak (15%)
	Misselijkheid [^]	Zeer vaak (73%)	Vaak (1%)
	Stomatitis [^]	Zeer vaak (38%)	Vaak (1%)
	Droge mond	Vaak (5%)	-
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash ^{^*}	Zeer vaak (80%)	Vaak (5%)
	Droge huid	Zeer vaak (58%)	-
	Acneïforme uitslag ^{^*}	Zeer vaak (54%)	Vaak (3%)
	Paronychia [^]	Zeer vaak (45%)	Vaak (9%)
	Haarveranderingen ^{^*}	Zeer vaak (39%)	-
Algemene aandoeningen	Gevallen van asthenie*	Zeer vaak (59%)	-
	Pyrexie	Zeer vaak (57%)	Vaak (8%)
	Perifeer oedeem*	Zeer vaak (12%)	-
	Faciaal oedeem*	Vaak (7%)	-
Onderzoeken	CPK in bloed verhoogd [^]	Zeer vaak (76%)	Vaak (9%)
	Hypoalbuminemie	Zeer vaak (50%)	-
	ASAT verhoogd	Zeer vaak (50%)	Vaak (1%)
	Hemoglobine verlaagd*	Zeer vaak (45%)	Vaak (3%)
	ALAT verhoogd	Zeer vaak (36%)	Vaak (3%)
	Bloed creatinine verhoogd	Zeer vaak (28%)	Vaak (1%)
	Ejectiefractione verlaagd [^]	Zeer vaak (23%)	Vaak (1%)
	Verhoogde bloeddruk*	Zeer vaak (16%)	-
Oogaandoeningen	Loslating van het retinale pigmentepitheel (RPED)/ centrale sereuze retinopathie (CSR) ^{*††}	Soms (0,6%)	-
	Retinale veneuze occlusie (RVO) ^{*††}	Soms (0,3%)	-

Per National Cancer Institute CTCAE, versie 4.03

CPK = creatinefosfokinase; ASAT = aspartaataminotransferase; ALAT = alanineaminotransferase.

[^] Zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

[†] Alle reacties waren CTCAE graad 3, behalve voor één geval van CTCAE graad 4 van verhoogd CPK in het bloed en één geval van CTCAE graad 4 van verhoogd creatinine in het bloed. Er waren geen sterfgevallen.

^{††} Geïdentificeerde bijwerkingen uit andere klinische onderzoekservaringen bij volwassen patiënten (N = 347) met meerdere tumortypen, die behandeld worden met selumetinib (75 mg tweemaal daags). Deze bijwerkingen zijn niet gemeld bij pediatrie patiënten met NF1 met inoperabele PN.

[‡] Pediatrie pool (N = 74), afgerond tot op het dichtstbijzijnde decimaal.

*Bijwerkingen op basis van groepering van individuele voorkeurstermen (preferred terms, PT):

Gevallen van asthenie: asthenie, vermoeidheid

CSR/RPED: chorioretinopathie, loslating van maculair retinaal pigmentepitheel

Dyspneu: dyspneu bij inspanning, dyspneu, dyspneu in rust

Faciaal oedeem: gezichtsoedeem, periorbitaal oedeem

Hemoglobine verlaagd: anemie, verlaagd hemoglobine

Haarveranderingen: alopecia, haarkleurverandering

Verhoogde bloeddruk: bloeddruk verhoogd, hypertensie
Perifeer oedeem: perifeer oedeem, oedeem
Rash (acneiform): acneïforme dermatitis
Rash: acneïforme dermatitis, rash maculo-papulair, rash papulair, rash, rash erythemateus, rash vlekkelig
RVO: retinale vaataandoening, retinale veneuze occlusie, retinale veneuze trombose

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reductie van de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF)

In SPRINT fase II stratum 1 werd LVEF-reductie (PT: ejectiefractie verlaagd) gemeld bij 11 (22%) patiënten; alle gevallen waren graad 2, asymptomatisch en leidden niet tot dosisonderbrekingen, -verminderingen of -stopzetting. Van de 11 patiënten herstelden 6 patiënten en voor 5 patiënten werd het resultaat niet gemeld. De mediane tijd tot het eerste optreden van LVEF-reductie was 226 dagen (mediane duur 78 dagen). De meeste bijwerkingen van LVEF-reductie werden gemeld als reductie vanaf de baseline ($\geq 10\%$ vermindering) maar werden beschouwd als liggend binnen het normale bereik. Patiënten met een LVEF lager dan de vastgestelde LLN bij baseline werden niet opgenomen in het hoofdonderzoek. Bijkomend werden 2 ernstige gevallen van LVEF-reductie gemeld, geassocieerd met selumetinib, bij pediatrie patiënten die hebben deelgenomen aan een uitgebreid toegangsprogramma. Voor klinische behandeling van LVEF-reductie, zie rubriek 4.2 en 4.4.

Oculaire toxiciteit

In SPRINT fase II stratum 1 werden graad 1- en 2-bijwerkingen van wazig zicht gemeld bij 4 (8%) patiënten. 2 patiënten hadden dosisonderbrekingen nodig. Alle bijwerkingen werden behandeld zonder dosisverlaging. Voor klinische behandeling van nieuwe visusstoornissen, zie rubriek 4.2 en 4.4.

Daarnaast werd in een extern gesponsord pediatrie onderzoek één geval van RPED gemeld bij een pediatrie patiënt die selumetinib als monotherapie kreeg (25 mg/m² tweemaal daags) voor pilocytair astrocytoom met betrokkenheid van de optische route (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Paronychia

In SPRINT fase II stratum 1 werd paronychia gemeld bij 23 (46%) patiënten, de mediane tijd tot het ontstaan van de maximale graad van bijwerking van paronychia was 306 dagen en de mediane duur van bijwerkingen was 96 dagen. De meeste van deze bijwerkingen waren graad 1 of 2 en werden behandeld met ondersteunende of symptomatische therapie en/of dosisaanpassing. Voorvallen graad ≥ 3 traden op bij 3 (6%) patiënten. 7 patiënten (3 met een bijwerking van maximaal graad 3 en 4 met een bijwerking van maximaal graad 2) ondergingen een dosisonderbreking van selumetinib voor bijwerkingen van paronychia, van wie 3 dosisonderbreking ondergingen gevolgd door dosisverlaging (2 patiënten vereisten een tweede dosisverlaging). Bij 1 patiënt (2%) heeft de gebeurtenis geleid tot stopzetting.

Verhoging van creatinefosfokinase (CPK) in het bloed

Verhoging van CPK in het bloed trad als bijwerking op bij 76% van de patiënten in SPRINT fase II stratum 1. De mediane tijd tot het ontstaan van het maximale niveau van CPK-toename was 106 dagen en de mediane duur van bijwerkingen was 126 dagen. De meeste bijwerkingen waren graad 1 of 2 en verdwenen zonder verandering van de selumetinibdosering. Bijwerkingen van \geq graad 3 traden op bij 3 (6%) patiënten. Een graad 4-bijwerking leidde tot onderbreking van de behandeling, gevolgd door dosisverlaging.

Gastro-intestinale toxiciteiten

In SPRINT fase II stratum 1 waren braken (41 patiënten, 82%, mediane duur 3 dagen), diarree (35 patiënten, 70%, mediane duur 5 dagen), misselijkheid (33 patiënten, 66%, mediane duur 16 dagen) en stomatitis (25 patiënten, 50%, mediane duur 12 dagen) de meest voorkomende gastro-intestinale (GI-) reacties. De meeste van deze gevallen waren graad 1 of 2 en vereisten geen dosisonderbreking of dosisverlaging.

Graad 3-bijwerkingen werden gemeld voor diarree (8 patiënten, 16%), misselijkheid (1 patiënt, 2%) en braken (3 patiënten, 6%). Voor 1 patiënt heeft diarree geleid tot dosisverlaging en daaropvolgend

stopzetting. Geen dosisverlaging of stopzetting was vereist voor bijwerkingen van misselijkheid, braken of stomatitis.

Huidtoxiciteiten

In SPRINT fase II stratum 1 werd acneïforme uitslag waargenomen bij 25 (50%) patiënten (mediane tijd tot het begin was 13 dagen; mediane duur van 60 dagen voor het voorval van maximale CTCAE-graad). De meeste van deze gevallen waren graad 1 of 2, waargenomen bij postpuberale patiënten (> 12 jaar) en vereisten geen dosisonderbrekingen of -verlagingen. Graad 3-bijwerkingen werden gemeld bij 4%.

Andere (niet-acneïforme) gevallen van uitslag werden waargenomen bij 35 (70%) patiënten in het hoofdonderzoek en waren voornamelijk graad 1 of 2.

Haarveranderingen

In SPRINT fase II stratum 1 ervaaarde 32% van de patiënten haarveranderingen (gemeld als lichter haar [PT: haarkleurveranderingen] bij 11 patiënten [22%] en het dunner worden van het haar [PT: alopecia] bij 12 patiënten [24%]); bij 7 patiënten (14%) werden zowel alopecia als haarkleurveranderingen gemeld tijdens de behandeling. Al deze gevallen waren graad 1 en vereisten geen dosisonderbreking of dosisverlaging.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering. Als overdosering optreedt, moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bijwerkingen en ondersteunend behandeld worden met adequate monitoring indien nodig. Dialyse is niet doeltreffend bij de behandeling van een overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EE04

Werkingsmechanisme

Selumetinib is een selectieve remmer van mitogeengeactiveerd proteïnekinase 1 en 2 (MEK1/2). Selumetinib blokkeert de MEK-activiteit en de RAF-MEK-ERK-route. Daarom kan MEK-inhibitie de proliferatie en overleving blokkeren van kankercellen waarin de RAF-MEK-ERK-route is geactiveerd.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van Koselugo is geëvalueerd in een open-label onderzoek (SPRINT) fase II stratum 1 in meerdere centra, met één arm van 50 pediatrische patiënten met NF1 met inoperabele PN die aanzienlijke morbiditeit veroorzaakten. Een inoperabel plexiform neurofibroom werd gedefinieerd als een PN dat chirurgisch niet compleet kan worden verwijderd zonder risico op aanzienlijke morbiditeit als gevolg van inkapseling van, of de nabijheid van, vitale structuren, invasiviteit, of hoge vasculariteit van het PN. Patiënten werden uitgesloten vanwege de volgende oogtoxiciteiten: een huidige of eerdere geschiedenis van CSR, huidige of eerdere geschiedenis van RVO, bekende intraoculaire druk > 21 mmHg (of bovengrens van normaal aangepast naar leeftijd) of ongecontroleerd glaucoom. De patiënten kregen 25 mg/m² (BSA) tweemaal daags, gedurende 28 dagen (1 behandelingscyclus), in een

continu doseringsschema. De behandeling werd gestaakt als een patiënt geen klinisch voordeel meer had, onaanvaardbare toxiciteit of PN-progressie ervaarde, of naar het oordeel van de onderzoeker.

Het target-PN, het PN dat leidde tot relevante klinische symptomen of complicaties (PN-gerelateerde morbiditeiten), werd geëvalueerd op respons met behulp van een centraal afgelezen analyse m.b.v. volumetrische magnetische resonantie-beeldvorming (MRI) volgens de criteria voor respons bij neurofibromatose en schwannomatose (*Response Evaluation in Neurofibromatosis en Schwannomatosis*, REiNS). De tumorrespons werd geëvalueerd bij baseline en tijdens de behandeling na 4 cycli gedurende 2 jaar, en daarna om de 6 cycli.

Patiënten ondergingen volumetrische evaluaties met MRI van het target-PN en beoordelingen van klinische uitkomst, waaronder functionele beoordelingen en door de patiënt gemelde uitkomsten.

De mediane leeftijd van patiënten was 10,2 jaar (bereik: 3,5 tot 17,4 jaar), 60% was man en 84% was blank.

Het mediane volume van het target-PN bij baseline was 487,5 ml (bereik: 5,6 - 3820 ml). PN-gerelateerde morbiditeiten die aanwezig waren bij $\geq 20\%$ van de patiënten zijn onder meer misvorming, motorische stoornis, pijn, luchtwegdisfunctie, visuele beperkingen, en blaas/darmdisfunctie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was objectief responspercentage (*objective response rate*, ORR), gedefinieerd als het percentage patiënten met een complete respons (gedefinieerd als verdwijning van het target-PN) of bevestigde partiële respons (gedefinieerd als $\geq 20\%$ vermindering in PN-volume, bevestigd op een latere evaluatie van de tumor binnen 3-6 maanden), op basis van gecentraliseerde evaluatie van het nationale kankerinstituut (*National Cancer Institute*, NCI). De duur van de respons (*duration of response*, DoR) werd ook beoordeeld.

Werkzaamheidsresultaten worden weergegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheidsresultaten uit SPRINT fase II stratum 1

Werkzaamheidsparameter	SPRINT (N = 50)
Objectief responspercentage^{a, b}	
Objectief responspercentage, % (95%-BI)	33 (66%) (51,2; 78,8)
Complete respons	0
Bevestigde partiële respons, n (%) ^b	33 (66%)
Responsduur	
DoR ≥ 12 maanden, n (%)	27 (82%)

BI – betrouwbaarheidsinterval, DoR – duur van de respons.

^a Respons vereist bevestiging ten minste 3 maanden nadat aan de criteria voor eerste partiële respons werd voldaan.

^b Complete respons: het verdwijnen van de te behandelen laesie; partiële respons: afname van het volume van het target-PN met $\geq 20\%$ vergeleken met baseline.

Een onafhankelijke centrale beoordeling van tumorrespons per REiNS-criteria resulteerde in een ORR van 44% (95%-BI: 30,0; 58,7).

De mediane tijd tot aanvang van de respons was 7,2 maanden (bereik: 3,3 maanden tot 1,6 jaar). De mediane (min-max) tijd tot het maximale krimpen van het PN ten opzichte van baseline was 14,6 maanden (3,3 maanden tot 2,7 jaar). De mediane DoR vanaf het begin van de respons werd niet bereikt; op het moment van het eind van het verzamelen van gegevens was de gemiddelde opvolgtijd 22,1 maanden. De mediane tijd vanaf de start van de behandeling tot ziekteprogressie tijdens de behandeling werd niet bereikt.

Op het moment van het eind van het verzamelen van gegevens bleven 28 (56%) patiënten in bevestigde partiële respons, 2 (4%) hadden onbevestigde partiële respons, 15 (30%) hadden stabiele ziekte en 3 (6%) ziekteprogressie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Koselugo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met NF1 met PN (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit product op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij de aanbevolen dosis van 25 mg/m² tweemaal daags bij pediatrische patiënten (3 tot ≤ 18 jaar oud), was het geometrisch gemiddelde (variatiecoëfficiënt [CV%]) van de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) 731 (62%) ng/ml en dat van het gebied onder de plasmageneesmiddelconcentratiecurve (AUC₀₋₁₂) na de eerste dosis 2009 (35%) ng·h/ml. Minimale accumulatie van ~1,1 keer werd waargenomen bij steady state bij tweemaaldaagse dosering.

Bij pediatriche patiënten heeft selumetinib, bij een dosisniveau van 25 mg/m², een schijnbare orale klaring van 8,8 l/u, een gemiddeld schijnbaar distributievolume in steady state van 78 l en een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ~6,2 uur.

Absorptie

Bij gezonde volwassen proefpersonen, was de gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van selumetinib 62%.

Na orale dosering wordt selumetinib snel geabsorbeerd, waardoor de steady-stateplasmaconcentratie (T_{max}) tussen 1-1,5 uur na de dosis piekt.

Effect van voedsel

In afzonderlijke klinische onderzoeken bij gezonde volwassen patiënten en bij volwassen patiënten met gevorderde vaste maligniteiten resulteerde een dosis selumetinib van 75 mg, gelijktijdig toegediend met een vetrijke maaltijd, in een gemiddelde afname van de C_{max} van respectievelijk 50% en 62% in vergelijking met nuchtere toediening. De gemiddelde AUC van selumetinib nam af met respectievelijk 16% en 19%, en de tijd voor het bereiken van de maximale concentratie (T_{max}) werd vertraagd met ongeveer 1,5 tot 3 uur (zie rubriek 4.2).

Bij gezonde volwassen proefpersonen resulteerde gelijktijdige toediening van een dosis selumetinib van 50 mg met een vetarme maaltijd in een 60% lagere C_{max} in vergelijking met nuchtere toediening. De AUC van selumetinib nam af met 38%, en de tijd voor het bereiken van de maximale concentratie (T_{max}) werd vertraagd met ongeveer 0,9 uur (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het gemiddelde schijnbare distributievolume in steady state van selumetinib over 20 tot 30 mg/m² varieerde van 78 tot 171 l bij pediatriche patiënten, wat wijst op matige verdeling in het weefsel.

In vitro is de plasma-eiwitbinding 98,4% bij mensen. Selumetinib bindt vaker aan serumalbumine (96,1%) dan aan α-1-zuur-glycoproteïne (< 35%).

Biotransformatie

In vitro ondergaat selumetinib metabolische fase 1-reacties met oxidatie van de zijketting, N-demethylatie, en verlies van de zijketting om amide- en acide-metabolieten te vormen. CYP3A4 is de overheersende isovorm die verantwoordelijk is voor selumetinib-oxidatief metabolisme, terwijl CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A5 in mindere mate betrokken zijn. Onderzoeken *in vitro* geven aan dat selumetinib ook directe metabolische fase 2-reacties ondergaat om glucuronideconjugaten te vormen waarbij voornamelijk de enzymen UGT1A1 en UGT1A3 betrokken

zijn. Glucuronidering is een belangrijke eliminatieroute voor fase 1-metabolieten van selumetinib waarbij verschillende UGT-isovormen betrokken zijn.

Na orale toediening van ¹⁴C-selumetinib aan gezonde mannelijke proefpersonen waren voornamelijk onveranderd selumetinib (~40% van de radioactiviteit) met andere metabolieten waaronder glucuronide van de imidazoindazole-metaboliët (M2; 22%), selumetinib-glucuronide (M4; 7%), N-desmethyl-selumetinib (M8; 3%) en N-desmethyl-carbonzuur (M11; 4%) verantwoordelijk voor het grootste deel van de circulerende radioactiviteit in humaan plasma. N-desmethyl-selumetinib vertegenwoordigt minder dan 10% van de selumetinibniveaus in humaan plasma maar is ongeveer 3 tot 5 keer krachtiger dan de oorspronkelijke stof, wat tot ongeveer 21% tot 35% van de totale farmacologische activiteit bijdraagt.

Interacties

In vitro is selumetinib geen remmer van CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 en CYP2E1. *In vitro* is selumetinib geen inductor van CYP1A2 en CYP2B6. Selumetinib is *in vitro* een inductor van CYP3A4, maar dit zal naar verwachting niet klinisch relevant zijn.

In vitro remt selumetinib UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 en UGT1A9 maar deze effecten zijn naar verwachting niet klinisch relevant.

Interacties met transporteiwitten

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken is selumetinib een substraat voor BCRP- en P-gp-transporters maar heeft dit waarschijnlijk geen gevolgen voor klinisch relevante geneesmiddelinteracties. *In-vitro*-onderzoeken wijzen erop dat selumetinib het borstkankerresistentie-eiwit (*breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glycoproteïne (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2K in de aanbevolen pediatrische dosis niet remt. Een klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende substraten van OAT3 kan niet worden uitgesloten.

Eliminatie

Bij gezonde volwassen proefpersonen werd, na een enkelvoudige orale dosis van 75 mg radioactief gelabeld selumetinib, 59% van de dosis teruggevonden in de feces (19% ongewijzigd) en werd 33% van de toegediende dosis (< 1% als oorspronkelijk) teruggevonden in de urine bij monsterafname na 9 dagen.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

De blootstelling aan 50 mg oraal selumetinib werd onderzocht bij volwassen patiënten met een normale nierfunctie (n = 11) en patiënten met ESRD (n = 12). De ESRD-groep toonde een 16% en 28% lagere C_{max} en AUC, respectievelijk, waarbij de fractie van ongebonden selumetinib 35% hoger was bij proefpersonen met ESRD. Als gevolg hiervan waren de ongebonden C_{max}- en AUC-verhoudingen 0,97 en 1,13 in de ESRD-groep in vergelijking met de groep met een normale nierfunctie. Een kleine toename, van ongeveer 20% AUC, in de verhouding van N-desmethyl-metabolieten tot oorspronkelijke werd gedetecteerd in de ESRD-groep vergeleken met de normale groep. Omdat de blootstelling bij proefpersonen met ESRD vergelijkbaar was met die van personen met een normale nierfunctie, werden onderzoeken bij proefpersonen met lichte, matige en ernstige verminderde nierfunctie niet uitgevoerd. Nierinsufficiëntie heeft naar verwachting geen significante invloed op de blootstelling aan selumetinib (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Volwassen proefpersonen met een normale leverfunctie (n = 8) en lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A, n = 8) werden behandeld met 50 mg selumetinib, proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B, n = 8) werden behandeld met een dosis van 50 of 25 mg, en proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C, n = 8) werden behandeld met een dosis van 20 mg. Totale dosis genormaliseerd AUC en ongebonden AUC van selumetinib waren respectievelijk 86% en 69% bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis, in vergelijking met de

AUC-waarden voor proefpersonen met een normale leverfunctie. Blootstelling aan selumetinib (AUC) was hoger bij patiënten met een matige (Child-Pugh B) of ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis; de totale AUC- en ongebonden AUC-waarden waren respectievelijk 159% en 141% (Child-Pugh B) en 157% en 317% (Child-Pugh C) van de waarden bij proefpersonen met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2). Er was een tendens van een lagere eiwitbinding bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis hoewel de eiwitbinding > 99% bleef (zie rubriek 4.3).

Etniciteit

Na een behandeling met een enkelvoudige dosis blijkt blootstelling aan selumetinib hoger te zijn in Japanse, niet-Japanse Aziatische en Indiase gezonde volwassen proefpersonen in vergelijking met Westerse volwassen proefpersonen, er is echter een grote overlap met Westerse proefpersonen na correctie voor lichaamsgewicht of BSA (zie rubriek 4.2).

Volwassen patiënten (> 18 jaar oud)

De PK-parameters bij volwassen gezonde proefpersonen en volwassen patiënten met gevorderde, vaste maligniteiten, zijn vergelijkbaar met die in pediatrie patiënten (3 tot ≤ 18 jaar oud) met NF1.

Bij volwassen patiënten namen de C_{max} en AUC dosisevenredig toe over een dosisbereik van 25 mg tot 100 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteit

Selumetinib was positief in het onderzoek van de muismicronucleus via een aneugenisch werkingsmechanisme. De gemiddelde vrije blootstelling (C_{max}) aan het niveau van geen waargenomen effect (*no observed effect level*, NOEL) was ongeveer 27 keer groter dan de klinische vrije blootstelling bij de maximaal aanbevolen humane dosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) van 25 mg/m².

Carcinogeniciteit

Selumetinib was niet-carcinogeen in ratten of transgene muizen.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij muizen, ratten en apen werden de belangrijkste effecten na blootstelling aan selumetinib waargenomen in de huid, het maag-darmkanaal en de botten. Korsten geassocieerd met microscopische erosies en zweren bij een vrije blootstelling vergelijkbaar met de klinische blootstelling (vrije AUC) aan de MRHD werden waargenomen bij ratten. Inflammatoire en ulceratieve bevindingen in het maag-darmkanaal geassocieerd met secundaire veranderingen in de lever en het lymforeticulair systeem bij vrije blootstelling aan ongeveer 28 keer de klinische vrije blootstelling aan de MRHD werden waargenomen bij muizen. Groeischijfdysplasie (epifysaire dysplasie) werd waargenomen bij mannelijke ratten die gedurende maximaal 3 maanden behandeld werden met selumetinib bij een vrije blootstelling van 11 keer de vrije blootstelling aan de MRHD. Gastro-intestinale bevindingen toonden bewijs van omkeerbaarheid na een herstelperiode. Omkeerbaarheid van toxische effecten voor de huid en epifysaire dysplasie werden niet onderzocht. Vasculaire stuwings van het corpus cavernosum van de musculus bulbocavernosus is waargenomen bij mannelijke muizen in een 26 weken durend onderzoek met een dosis van 40 mg/kg/dag (28 maal de vrije AUC bij de mens bij de MRHD), wat resulteerde in zowel significante obstructie van de urinewegen als ontsteking en lumenale bloeding van de urethra leidend tot vroegtijdig overlijden van mannelijke muizen.

Reproductietoxicologie

Onderzoeken met betrekking tot ontwikkelings- en reproductietoxiciteit werden uitgevoerd bij muizen. De vruchtbaarheid werd niet beïnvloed bij mannelijke muizen tot 40 mg/kg/dag (dit komt overeen met 22 maal de vrije AUC bij mensen bij de MRHD). Bij vrouwtjes werden de paringsprestaties en de vruchtbaarheid niet beïnvloed tot aan een dosis van maximaal 75 mg/kg/dag. Een omkeerbare daling

van het aantal levende foetussen werd echter waargenomen bij dit dosisniveau; de NOAEL voor effecten op voortplanting is 5 mg/kg/dag (ongeveer 3,5 keer de vrije AUC bij mensen bij de MRHD). Een aan de behandeling gerelateerde toename in de incidentie van externe misvormingen (open oog, gespleten gehemelte) werd gemeld bij afwezigheid van maternale toxiciteit in embryo-foetale ontwikkelingsstudies bij > 5 mg/kg/dag, en in het pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoek bij ≥ 1 mg/kg/dag (overeenkomend met 0,4 keer de vrije C_{max} bij mensen aan de MRHD). De andere effecten gerelateerd aan de behandeling, waargenomen bij niet-maternotoxische dosisniveaus in deze onderzoeken, bestonden uit embryoletaliteit en afgenomen foetaal gewicht bij ≥ 25 mg/kg/dag (overeenkomend met 22 keer de vrije AUC bij mensen bij de MRHD), vermindering van postnatale groei bij jongen en bij het spenen een lager aantal jongen met het criterium van pupilsamentrekking bij 15 mg/kg/dag (overeenkomend met 3,6 keer de vrije C_{max} bij mensen bij de MRHD). Selumetinib en zijn actieve metaboliet werden uitgescheiden in de melk van lacterende muizen in concentraties die ongeveer gelijk waren aan die in plasma.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Vitamine E-polyethyleenglycolsuccinaat (D- α -tocoferyl-polyethyleenglycolsuccinaat).

Capsulehuls

Koselugo 10 mg harde capsules

Hypromellose (E464)

Carrageen (E407)

Kaliumchloride (E508)

Titaandioxide (E171)

Carnaubawas (E903)

Koselugo 25 mg harde capsules

Hypromellose (E464)

Carrageen (E407)

Kaliumchloride (E508)

Titaandioxide (E171)

Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

IJzeroxide geel (E172)

Carnaubawas (E903)

Maïszetmeel

Drukinkt

Koselugo 10 mg harde capsules

Schellak glazuur, standaard (E904)

IJzeroxide zwart (E172)

Propyleenglycol (E1520)

Ammoniumhydroxide (E527)

Koselugo 25 mg harde capsules

IJzeroxide rood (E172)

IJzeroxide geel (E172)

Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

Carnaubawas (E903)

Schellak, standaard (E904)

Glycerylmono-oleaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht en licht.

De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Koselugo 10 mg harde capsules

Plastic fles van hogedichtheidpolyetheen (high-density polyethylene, HDPE) met witte, kindveilige sluiting van polypropyleen.

Koselugo 25 mg harde capsules

Plastic fles van hogedichtheidpolyetheen (HDPE) met blauwe, kindveilige sluiting van polypropyleen.

Elke fles bevat 60 harde capsules en een silicagel droogmiddel. Elke verpakking bevat één fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd het droogmiddel niet te verwijderen uit de fles.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2)

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risicobeheersplan (Risk Management Plan, RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van selumetinib voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder, zal de aanvrager de resultaten van een langere follow-up van patiënten uit het onderzoek SPRINT fase II stratum 1 met een cut-offdatum op 31 maart 2021 indienen. Het klinische onderzoeksrapport zal ingediend worden op:	31/03/2022
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van selumetinib voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder, zal de aanvrager de resultaten van een langere follow-up van patiënten uit het onderzoek SPRINT fase I met een cut-offdatum op 27 februari 2021 indienen. Het klinische onderzoeksrapport zal ingediend worden op:	31/03/2022
Non-interventional post-authorisation safety study (PASS): ter bevestiging van de veiligheid van selumetinib op lange termijn voor de behandeling van symptomatische, inoperabele PN bij pediatrische patiënten met NF1 van 3 jaar of ouder, zal de aanvrager een non-interventional PASS uitvoeren bij patiënten met NF1, aan wie tenminste één dosis selumetinib is voorgeschreven en die 3 tot \leq 18 jaar oud zijn ten tijde van de start van de behandeling met selumetinib, en de resultaten hiervan indienen. Een 'nested cohort' van patiënten \geq 8 jaar oud (en voorafgaand aan het bereiken van Tanner-stadium V [mate van seksuele volwassenheid]) zal prospectief worden gevolgd. Het klinische onderzoeksrapport zal ingediend worden op:	31/12/2027

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Koselugo 10 mg harde capsules
selumetinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 10 mg selumetinib (als waterstofsulfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Capsule, hard

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Droogmiddel niet verwijderen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht en licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1552/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

koselugo 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Koselugo 10 mg harde capsules
selumetinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 10 mg selumetinib (als waterstofsulfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Capsule, hard

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Droogmiddel niet verwijderen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht en licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1552/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Koselugo 25 mg harde capsules
selumetinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 25 mg selumetinib (als waterstofsulfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Capsule, hard

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Droogmiddel niet verwijderen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht en licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1552/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

koselugo 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Koselugo 25 mg harde capsules
selumetinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 25 mg selumetinib (zoals waterstofsulfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Capsule, hard
60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Droogmiddel niet verwijderen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht en licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1552/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Koselugo, 10 mg, harde capsules

Koselugo, 25 mg, harde capsules

selumetinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Koselugo en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Koselugo en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Koselugo en hoe werkt het?

Koselugo bevat de werkzame stof selumetinib.

Selumetinib is een type geneesmiddel dat een MEK-remmer wordt genoemd. Het werkt door het blokkeren van bepaalde eiwitten die betrokken zijn bij de groei van gezwellen.

Van Koselugo wordt verwacht dat het de gezwellen die langs de zenuwen groeien, genaamd plexiforme neurofibromen, laat krimpen. Deze gezwellen worden veroorzaakt door een genetische aandoening genaamd neurofibromatose type 1 (NF1).

Waarvoor wordt Koselugo gebruikt?

Koselugo wordt gebruikt voor de behandeling van kinderen vanaf 3 jaar met plexiforme neurofibromen die met een operatie niet volledig kunnen worden verwijderd.

Als u vragen heeft over hoe Koselugo werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- U heeft een ernstige leverziekte

Als u niet zeker bent, neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Koselugo gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige vóór of tijdens de behandeling met dit middel:

- als u oogproblemen heeft
- als u hartproblemen heeft
- als u leverproblemen heeft
- als u supplementen met vitamine E inneemt
- als u de capsule niet in zijn geheel kan doorslikken

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of u weet het niet zeker), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Oogproblemen

Koselugo kan oogproblemen veroorzaken (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'). **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u wazig ziet of als u andere veranderingen in uw gezichtsvermogen ervaart tijdens de behandeling. Uw arts moet uw ogen onderzoeken als u nieuwe of verergerende problemen met uw gezichtsvermogen ervaart tijdens de inname van dit geneesmiddel.

Hartproblemen

Koselugo kan de hoeveelheid bloed die uw hart rondpompt verlagen (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'). Uw arts zal vóór en tijdens uw behandeling met Koselugo controleren hoe goed uw hart werkt.

Leverproblemen

Koselugo kan de hoeveelheid van bepaalde leverenzymen in uw bloed verhogen (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'). Uw arts zal bloedtests uitvoeren vóór en tijdens de behandeling, om te controleren hoe goed uw lever werkt.

Extra vitamine E

Koselugo-capsules bevatten vitamine E die het risico op bloeden kunnen verhogen. Dit betekent dat u het uw arts moet vertellen als u nog andere geneesmiddelen gebruikt die het risico op bloedingen verhogen, zoals:

- acetylsalicylzuur (ook bekend als aspirine) tegen pijn en ontsteking
- antistollingsmiddelen (bloedverdunners) zoals warfarine of andere geneesmiddelen ter voorkoming van bloedstolsels
- supplementen die het risico op bloedingen kunnen verhogen, zoals vitamine E

Moeite met slikken van capsules

Neem contact op met uw arts als u denkt dat u problemen heeft met het in zijn geheel doorslikken van de capsules (zie rubriek 3 'Hoe neemt u Koselugo in?').

Huid-, nagel- en haarproblemen

Koselugo kan huiduitslag, nagelinfectie of dunner worden van het haar of veranderingen in de haarkleur veroorzaken (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'). Vertel het uw arts als u last heeft van een of meer van deze klachten tijdens de behandeling.

Kinderen jonger dan 3 jaar

Geef Koselugo niet aan kinderen jonger dan 3 jaar. Dit is omdat het nog niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt

ook voor kruidengeneesmiddelen, supplementen en geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn.

Koselugo kan invloed hebben op de manier waarop bepaalde andere geneesmiddelen werken. Sommige andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op de manier waarop Koselugo werkt. Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- claritromycine of erytromycine (gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties)
- carbamazepine of fenytoïne (gebruikt voor de behandeling van aanvallen en epilepsie)
- digoxine (gebruikt voor de behandeling van hartfalen)
- fexofenadine (gebruikt voor de behandeling van symptomen van allergie)
- fluconazol of itraconazol (gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties)
- ketoconazol (gebruikt voor de behandeling van het syndroom van Cushing)
- furosemide (gebruikt voor de behandeling van vochtophoping. Verhoogt de hoeveelheid urine die u uitplast)
- methotrexaat (gebruikt voor de behandeling van sommige soorten kanker, psoriasis of reumatoïde artritis)
- omeprazol (gebruikt voor de behandeling van brandend maagzuur of maagzweer)
- rifampicine (gebruikt voor de behandeling van tuberculose [TBC] en sommige andere bacteriële infecties)
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenmiddel (gebruikt voor de behandeling van lichte depressie en andere aandoeningen)
- ticlopidine (gebruikt om bloedstolsels te voorkomen)

Gebruikt u naast Koselugo een van de hierboven genoemde geneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige, zelfs als u deze neemt zonder dat ze voorgeschreven zijn.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Drink geen grapefruitsap (pompelmoessap) bij het innemen van Koselugo, omdat dit invloed kan hebben op de manier waarop het geneesmiddel werkt.

Zwangerschap – informatie voor vrouwen

Koselugo wordt afgeraden tijdens de zwangerschap. Het kan schade toebrengen aan een ongeboren baby.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts kan u vragen om een zwangerschapstest te doen voordat u start met de behandeling.

U mag niet zwanger worden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Als u zwanger kunt worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken. Zie ‘Anticonceptie – informatie voor vrouwen en mannen’ hieronder.

Als u zwanger wordt tijdens de behandeling, vertel dat dan meteen aan uw arts.

Zwangerschap – informatie voor mannen

Als uw partner zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel neemt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Anticonceptie – informatie voor vrouwen en mannen

Als u seksueel actief bent moet u effectieve anticonceptie gebruiken terwijl u dit geneesmiddel neemt, tot en met minimaal 1 week na de laatste dosis. Het is niet bekend of Koselugo invloed heeft op hoe goed hormonale anticonceptiva werken. Vertel het uw arts als u een hormonaal anticonceptiemiddel gebruikt. Mogelijk raadt uw arts aan om daarnaast ook een niet-hormonale methode van anticonceptie te gebruiken.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven terwijl u Koselugo neemt. Het is niet bekend of Koselugo in de moedermelk terecht komt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Koselugo kan bijwerkingen veroorzaken die van invloed zijn op uw vermogen om te rijden of machines te bedienen. U mag geen voertuigen besturen of machines bedienen als u moe bent of als u problemen heeft met uw gezichtsvermogen (zoals wazig zien).

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel van dit middel moet u innemen?

Uw arts zal de juiste dosis voor u bepalen op basis van uw lengte en gewicht. Uw arts zal u vertellen hoeveel capsules Koselugo u moet nemen.

Uw arts kan u een lagere dosis voorschrijven als u problemen heeft met uw lever (leverfunctiestoornis).

Uw arts kan uw dosis verlagen als u bepaalde bijwerkingen krijgt tijdens het innemen van Koselugo (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen') of uw arts kan de behandeling tijdelijk of definitief stopzetten.

Hoe moet u dit middel innemen?

- Neem Koselugo tweemaal per dag in, met ongeveer 12 uur ertussen.
- Neem de capsules in op een lege maag. Dit betekent:
 - dat u na het eten minstens 2 uur moet wachten met het innemen van Koselugo;
 - dat u na het innemen van Koselugo minstens 1 uur moet wachten voordat u gaat eten.
- Slik de capsules in hun geheel door met water.
- De capsules niet kauwen, oplossen of openen.
- Als u moeite heeft om de capsules in hun geheel door te slikken of denkt dat u hier moeilijkheden bij zal ondervinden, praat dan met uw arts voordat u start met de behandeling.

Als u misselijk bent

Als u misselijk wordt (u moet overgeven) op enig moment na het innemen van Koselugo, neem dan geen extra dosis. Neem de volgende dosis op het normale tijdstip.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel Koselugo heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wat u moet doen als u een dosis Koselugo bent vergeten, hangt af van hoelang het nog duurt tot uw volgende dosis.

- Als het nog 6 uur of langer duurt tot uw volgende dosis, neem dan de vergeten dosis in. Neem vervolgens de volgende dosis op het normale tijdstip in;
- Als het minder dan 6 uur duurt tot uw volgende dosis, sla dan de vergeten dosis over. Neem vervolgens de volgende dosis op het normale tijdstip in.

Neem geen dubbele dosis (twee dosissen op hetzelfde tijdstip) om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Koselugo, behalve wanneer uw arts u zegt dat u moet stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Mogelijke ernstige bijwerkingen

Oogproblemen (problemen met zien)

Koselugo kan oogproblemen veroorzaken. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u wazig ziet (een vaak voorkomende bijwerking die kan voorkomen bij 1 op de 10 mensen) of andere veranderingen in uw gezichtsvermogen ervaart tijdens de behandeling. Uw arts kan u vragen om te stoppen met het innemen van dit geneesmiddel of u naar een specialist doorverwijzen, als u klachten ervaart zoals:

- wazig zien
- verlies van gezichtsvermogen
- donkere vlekken in uw zicht (troebelingen)
- andere veranderingen in uw gezichtsvermogen (zoals verminderd zien)

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de bovenstaande ernstige bijwerkingen opmerkt.

Andere bijwerkingen

Neem contact op met uw arts of apotheker als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- overgeven (braken), zich ziek voelen (misselijkheid)
- diarree
- ontsteking van de mond (stomatitis)
- huid- en nagelproblemen. Tekenen kunnen zijn: droge huid, huiduitslag, roodheid rond de vingernagels
- dunner worden van het haar (alopecia), haarkleurverandering
- vermoeidheid, zich zwak voelen of gebrek aan energie
- koorts
- zwelling van de handen of voeten (perifeer oedeem)
- een kleine vermindering in de hoeveelheid bloed die het hart rondpompt (ejectiefractie verlaagd). Tekenen kunnen zijn: kortademigheid of zwelling van de benen, enkels of voeten
- hoge bloeddruk (hypertensie)
- verlaagd albumine, een belangrijk levereiwit (te zien in bloedonderzoek)
- verlaagd hemoglobine, het eiwit in de rode bloedcellen dat zuurstof vervoert (te zien in bloedonderzoek)
- verhoging van enzymen (te zien in bloedonderzoek) wat wijst op stress in de lever, beschadiging van de nieren of afbraak van spieren

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- droge mond
- zwelling van het gezicht (faciaal oedeem)
- kortademigheid (dyspneu)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook

rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht en licht.

De fles goed gesloten houden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is selumetinib. Elke harde capsule van Koselugo 10 mg bevat 10 mg selumetinib (als waterstofsulfaat). Elke harde capsule van Koselugo 25 mg bevat 25 mg selumetinib (als waterstofsulfaat).

De andere stoffen in Koselugo 10 mg, harde capsules, zijn:

- capsulevulling: vitamine E-polyethyleenglycolsuccinaat (D- α -tocoferyl-polyethyleenglycolsuccinaat);
- capsule-omhulsel: hypromellose (E464), carrageen (E407), kaliumchloride (E508), titaniumdioxide (E171), carnaubawas (E903);
- drukinkt: schellak (standaard, E904), zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol (E1520) en ammoniumhydroxide (E527).

De andere stoffen in Koselugo 25 mg, harde capsules, zijn:

- capsulevulling: vitamine E-polyethyleenglycolsuccinaat (D- α -tocoferyl-polyethyleenglycolsuccinaat);
- capsule-omhulsel: hypromellose (E464), carrageen (E407), kaliumchloride (E508), titaniumdioxide (E171), indigokarmijn aluminiumlak (E132), geel ijzeroxide (E172), carnaubawas (E903), maïszetmeel;
- drukinkt: rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), indigokarmijn aluminiumlak (E132), carnaubawas (E903), schellak (standaard, E904), glycerylmono-oleaat.

Hoe ziet Koselugo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Koselugo 10 mg, harde capsule, is een witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, harde capsule die een middenband heeft en gemarkeerd is met 'SEL 10' in zwarte inkt.

Koselugo 25 mg, harde capsule, is een blauwe, ondoorzichtige, harde capsule die een middenband heeft en gemarkeerd is met 'SEL 25' in zwarte inkt.

Koselugo wordt geleverd in witte plastic flessen, voorzien van een witte (10 mg) of blauwe (25 mg) kindveilige sluiting met 60 harde capsules en een droogmiddel van silicagel. Haal dit droogmiddel niet uit de fles en neem het niet in.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Global External Sourcing (GES)
Astraallén
Gärtunaporten
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE IV
CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.