

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Koselugo 10 mg cápsulas duras. Koselugo 25 mg cápsulas duras. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Koselugo 10 mg cápsulas duras: Cada cápsula dura contiene 10 mg de selumetinib (como sulfato de hidrógeno). Koselugo 25 mg cápsulas duras: Cada cápsula dura contiene 25 mg de selumetinib (como sulfato de hidrógeno). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula dura. Koselugo 10 mg cápsulas duras: Cápsula dura de color blanco a blanquecino, opaca, de tamaño 4 (aproximadamente 14 mm x 5 mm), con una banda central y marcada con "SEL 10" en tinta negra. Koselugo 25 mg cápsulas duras: Cápsula dura de color azul, opaca, de tamaño 4 (aproximadamente 14 mm x 5 mm), con una banda central y marcada con "SEL 25" en tinta negra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Koselugo en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 3 años en adelante con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) que presenten neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables. **4.2. Posología y forma de administración.** El tratamiento con Koselugo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con tumores relacionados con NF1. **Posología.** La dosis recomendada de Koselugo es de 25 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (SC), por vía oral dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas). La dosis se individualiza en función de la SC (mg/m<sup>2</sup>) y se redondea a la dosis de 5 mg o 10 mg más próxima posible (hasta una dosis única máxima de 50 mg). Se pueden combinar diferentes concentraciones de cápsulas de Koselugo para alcanzar la dosis deseada (Tabla 1).

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

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

<sup>a</sup>No se ha establecido la dosis recomendada para los pacientes con una SC inferior a 0,55 m<sup>2</sup>. El tratamiento con Koselugo se debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta la progresión de los NP o la aparición de toxicidad inaceptable. 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 omitidas:** Si se omite una dosis de Koselugo, solo se debe tomar si faltan más de 6 horas hasta la siguiente dosis programada. **Vómitos:** Si se producen vómitos después de administrar Koselugo, no se debe tomar una dosis adicional. El paciente debe continuar con la siguiente dosis programada. **Ajustes de la dosis:** Puede ser necesario interrumpir y/o reducir la dosis o suspender permanentemente la administración de selumetinib conforme a la seguridad y la tolerabilidad individuales (ver las secciones 4.4 y 4.8). Las reducciones recomendadas de la dosis se muestran en la Tabla 2 y pueden obligar a dividir la dosis diaria en dos administraciones de distinta concentración o que el tratamiento se administre en una sola dosis diaria.

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

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

<sup>a</sup> Basado en la SC como se muestra en la Tabla 1. <sup>b</sup> El tratamiento se suspenderá definitivamente en los pacientes que no toleren Koselugo después de dos reducciones de la dosis. Las modificaciones de la dosis para el manejo de las reacciones adversas asociadas a este medicamento se presentan en la Tabla 3.

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

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

\* Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE). **Recomendaciones relativas a la modificación de la dosis en caso de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).** En caso de disminución asintomática de la FEVI ≥ 10 puntos porcentuales con respecto al valor basal y por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro, se debe interrumpir el tratamiento con selumetinib hasta su resolución. Una vez resuelto, se debe reducir la dosis de selumetinib en un nivel al reanudar el tratamiento (ver Tabla 2). En los pacientes que presenten una reducción sintomática de la FEVI o una reducción de la FEVI de grado 3 o 4, se debe suspender la administración de selumetinib y se les derivará inmediatamente a un cardiólogo (ver sección 4.4). **Recomendaciones para modificar la dosis en caso de toxicidad ocular.** El tratamiento con selumetinib se debe interrumpir en los pacientes con diagnóstico de desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEPR) o retinopatía serosa central (RSC) con agudeza visual reducida hasta su resolución; se reducirá la dosis de selumetinib en un nivel al reanudar el tratamiento (ver Tabla 2). A los pacientes a los que se les ha diagnosticado DEPR o RSC sin reducción de la agudeza visual, se les debe realizar una exploración oftalmológica cada 3 semanas hasta la resolución. A los pacientes con diagnóstico de oclusión venosa retiniana (OVR) se les debe suspender permanentemente el tratamiento con selumetinib (ver sección 4.4). **Ajustes de la dosis por la administración concomitante con inhibidores de la CYP3A4 o CYP2C19** No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4 o CYP2C19 y se deben considerar agentes alternativos. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente o moderado de la CYP3A4 o CYP2C19, la reducción de la dosis recomendada de Koselugo es la siguiente:

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

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

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

**Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** Según los ensayos clínicos, no se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, grave o en aquellos con enfermedad renal terminal (ERT). **Insuficiencia hepática.** Según los ensayos clínicos, no se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Se debe reducir la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática moderada a 20 mg/m<sup>2</sup> de SC, dos veces al día (ver Tabla 4). Koselugo está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.3 y 5.2). **Etnia.** Se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes asiáticos adultos, aunque existe un solapamiento considerable con 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. **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 puede tomar con o sin alimentos. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua. Las cápsulas no se deben masticar, disolver ni abrir, ya que esto podría alterar la liberación del fármaco y afectar a la absorción de selumetinib. Koselugo no se debe administrar a pacientes que no puedan o no quieran tragar la cápsula entera. Se debe evaluar en los pacientes su capacidad para tragar una cápsula antes de iniciar el tratamiento. Se espera que las técnicas estándar de deglución de medicamentos sean suficientes para tragar las cápsulas de selumetinib. Para pacientes que tienen dificultades para tragar la cápsula, se puede considerar la derivación a un profesional sanitario apropiado, como un logopeda, para identificar métodos adecuados que se pueden adaptar al paciente en particular. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2 y 5.2). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).** Se 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 han notificado un número pequeño de casos graves de reducciones de la FEVI relacionadas con selumetinib en pacientes pediátricos que participaron en un programa de acceso expandido (ver sección 4.8). No se han estudiado pacientes 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 2 en la sección 4.2). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** En el ensayo clínico pivotal se han notificado muy frecuentemente erupción cutánea (incluido erupción maculopapular y erupción acneiforme), paroniquia y cambios de color del pelo (ver sección 4.8). La piel seca, los cambios de color del pelo, la paroniquia y la erupción maculo-papular se observaron con mayor frecuencia en los niños más pequeños (de 3 a 11 años de edad) y la erupción acneiforme se observó con más frecuencia en los niños pospuberales (de 12 a 16 años de edad). **Suplementos de vitamina E.** Se aconsejará a los pacientes que no tomen suplementos de vitamina E. Koselugo 10 mg cápsulas contiene 32 mg de vitamina E como excipiente, D- $\alpha$ -tocoferil polietilenglicol 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 (edad  $\geq$  18 años). **Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de selumetinib.** La administración conjunta con un inhibidor potente de la CYP3A4 (200 mg de itraconazol dos veces al día durante 4 días) aumentó la C<sub>max</sub> de selumetinib en un 19% (IC del 90% 4, 35) y el AUC en un 49% (IC del 90% 40, 59) en adultos sanos. La administración conjunta con un inhibidor potente de la CYP2C19 o un inhibidor moderado de la CYP3A4 (200 mg de fluconazol una vez al día durante 4 días) aumentó la C<sub>max</sub> de selumetinib en un 26% (IC del 90% 10, 43) y el AUC en un 53% (IC del 90% 44, 63) en adultos sanos, respectivamente. Se prevé que el uso concomitante de eritromicina (inhibidor moderado de la CYP3A4) o fluoxetina (inhibidor potente de la CYP2C19/CYP2D6) aumentará el AUC de selumetinib en un ~30-40% y la C<sub>max</sub> en un ~20%. Se debe evitar la administración conjunta con inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., claritromicina, zumo de pomelo, ketoconazol oral) o la CYP2C19 (p. ej., ticlopidina). Se debe evitar la administración conjunta con inhibidores moderados de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina y fluconazol) y de la CYP2C19 (p. ej., omeprazol). Si la administración conjunta es inevitable, se debe hacer un seguimiento riguroso de los pacientes por si presentan acontecimientos adversos y se debe reducir la dosis de selumetinib (ver sección 4.2 y la Tabla 4). **Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de selumetinib.** La administración conjunta con un inductor potente de la CYP3A4 (600 mg diarios de rifampicina durante 8 días) disminuyó la C<sub>max</sub> de selumetinib en un ~26% (IC del 90%: -17, -34) y el AUC en un ~51% (IC del 90%: -47, -54). Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina, hipérico) o inductores moderados de la CYP3A4 con Koselugo. **Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por selumetinib.** *In vitro*, selumetinib es un inhibidor del OAT3. No se puede descartar la posibilidad de un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los sustratos de OAT3 administrados de forma concomitante (p. ej., metotrexato y furosemida). El TPGS es un inhibidor de la P-gp *in vitro* y no se puede excluir que pueda causar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes con sustratos de la P-gp (p. ej., digoxina o fexofenadina). No se ha evaluado el efecto de selumetinib sobre la exposición de anticonceptivos orales. Por tanto, se debe recomendar el uso de un método de barrera adicional a las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6). **Efecto de los antisecretores gástricos sobre selumetinib.** Las cápsulas de selumetinib no presentan una disolución dependiente del pH. Koselugo se puede usar concomitantemente con fármacos modificadores del pH gástrico (p. ej., antagonistas del receptor H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones) sin restricciones, excepto con omeprazol, que es un inhibidor de la CYP2C19. **Vitamina E.** Las cápsulas de Koselugo contienen vitamina E en forma del excipiente TPGS. Por lo tanto, los pacientes deben evitar tomar suplementos de vitamina E y las evaluaciones de anticoagulantes deben realizarse con más frecuencia en los pacientes que estén tomando anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios simultáneamente (ver sección 4.4). **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres.** Se debe indicar a las mujeres en edad fértil que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con Koselugo. Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento. Se debe aconsejar tanto a los hombres como a las mujeres (en edad fértil) que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Koselugo y durante al menos 1 semana después de su finalización. No se puede excluir que selumetinib pueda reducir la eficacia de los anticonceptivos orales, por lo que se debe recomendar a las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales que añadan un método de barrera (ver sección 4.5). **Embarazo.** No hay datos relativos al uso de selumetinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, como muerte embriofetal, defectos estructurales y reducción del peso fetal. 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. 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. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Koselugo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado cansancio, astenia y alteraciones visuales durante el tratamiento con selumetinib, y los pacientes que experimentan estos síntomas deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** El perfil de seguridad de selumetinib en monoterapia en pacientes pediátricos con NF1 que presentan NP inoperables se ha determinado tras evaluar una población de seguridad combinada de 74 pacientes pediátricos (20-30 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día). Este grupo pediátrico de pacientes estaba formado por 50 pacientes del Estrato 1 de la

Fase II del SPRINT tratados con selumetinib 25 mg/m<sup>2</sup> de SC dos veces al día (conjunto de datos pivotaes) y por 24 pacientes de la Fase I del SPRINT tratados con dosis de selumetinib de 20 a 30 mg/m<sup>2</sup> de SC dos veces al día (ensayo de búsqueda de dosis). No hubo diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad entre 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  $\geq 2$  a 11 años (N = 45) tuvieron una mayor incidencia de las siguientes reacciones adversas al medicamento (RAMs) que los pacientes de 12 a 18 años (N = 29): hipoalbuminemia, piel seca, pirexia, cambios de color del pelo, erupción maculo-papular y paroniquia. 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 ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), incluidos los informes aislados.

**Tabla 5. Reacciones adversas al medicamento notificadas en 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 <sup>^</sup>	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 <sup>^</sup>	Muy frecuentes (86%)	Frecuentes (9%)
	Diarrea <sup>^</sup>	Muy frecuentes (81%)	Muy frecuentes (15%)
	Náuseas <sup>^</sup>	Muy frecuentes (77%)	Frecuentes (3%)
	Estomatitis <sup>^</sup>	Muy frecuentes (55%)	Frecuentes (1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Boca seca	Frecuentes (5%)	-
	Piel seca	Muy frecuentes (65%)	Frecuentes (1%)
	Dermatitis acneiforme <sup>^</sup> *	Muy frecuentes (61%)	Frecuentes (4%)
	Paroniquia <sup>^</sup>	Muy frecuentes (57%)	Muy frecuentes (14%)
	Erupciones (no acneiformes) <sup>^</sup> *	Muy frecuentes (53%)	Frecuentes (3%)
Trastornos generales	Cambios en el cabello <sup>^</sup> *	Muy frecuentes (39%)	-
	Pirexia	Muy frecuentes (61%)	Frecuentes (8%)
	Acontecimientos asténicos*	Muy frecuentes (59%)	-
	Edema periférico*	Muy frecuentes (31%)	-
Exploraciones complementarias	Edema facial*	Frecuentes (8%)	-
	CPK en sangre elevada <sup>^</sup>	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 <sup>^</sup>	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. <sup>^</sup> Ver Descripción de determinadas reacciones adversas. <sup>†</sup> 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. <sup>††</sup> RAMs identificadas a partir de la experiencia de otros ensayos clínicos en pacientes adultos (N = 347), con múltiples tipos de tumores, que reciben tratamiento con selumetinib (75 mg dos veces al día). Estas RAMs no se han notificado en la población pediátrica con NF1 que tienen NP inoperables. <sup>‡</sup> Grupo pediátrico (N = 74) porcentaje redondeado al decimal más cercano. \*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. VR: 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 las secciones 4.2 y 4.4). Además, se notificó un evento único de DEPR en un paciente pediátrico que recibió selumetinib en monoterapia (25 mg/m<sup>2</sup> de SC dos veces al día) por astrocitoma pilocítico que afectaba la

vía óptica en un ensayo pediátrico patrocinado externamente (ver las secciones 4.2 y 4.4). **Paroniquia.** En el Estrato 1 de la Fase II del SPRINT, se notificó la paroniquia en 28 (56%) pacientes, la mediana del tiempo hasta la primera aparición de la reacción adversa de paroniquia de grado máximo fue de 423 días y la mediana de la duración de las reacciones adversas fue de 51 días. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de grado 1 o 2 y se trataron con tratamiento de apoyo o sintomático y/o con la modificación de la dosis. Se produjeron acontecimientos de grado  $\geq 3$  en 4 (8%) pacientes. Diez pacientes (3 con una reacción adversa de grado máximo de 3 y 7 con una reacción adversa de grado máximo de 2) tuvieron que interrumpir la dosis de selumetinib por reacciones adversas de paroniquia, de los cuales 5 tuvieron que interrumpir la dosis y luego reducirla (2 pacientes necesitaron una segunda reducción de la dosis). En un paciente (2%) el acontecimiento obligó a suspender el tratamiento. **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  $\geq 3$  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. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). **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. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** **Contenido de la cápsula:** Tocoferol (Vitamina E polietilenglicol succinato (D- $\alpha$ -tocoferil polietilenglicol succinato)). **Cubierta de la cápsula.** **Koselugo 10 mg cápsulas duras:** Hidroxipropilmetilcelulosa (E464), Carragenano (E407), Cloruro potásico (E508), Dióxido de titanio (E171), Cera de carnauba (E903). **Koselugo 25 mg cápsulas duras:** Hidroxipropilmetilcelulosa (E464), Carragenano (E407), Cloruro potásico (E508), Dióxido de titanio (E171), Laca de aluminio de indigotina (E132), Óxido de hierro amarillo (E172), Cera de carnauba (E903), Almidón de maíz. **Tinta de impresión.** **Koselugo 10 mg cápsulas duras:** Goma laca estándar (E904), Óxido de hierro negro (E172), Propilenglicol (E1520), Hidróxido de amonio (E527). **Koselugo 25 mg cápsulas duras:** Óxido de hierro rojo (E172), Óxido de hierro amarillo (E172), Laca de aluminio de indigotina (E132), Cera de carnauba (E903), Goma laca estándar (E904), Monooleato de glicerilo. **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad y la luz. Mantener el frasco perfectamente cerrado. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** **Koselugo 10 mg cápsulas duras:** Frasco de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños de color blanco. **Koselugo 25 mg cápsulas duras:** Frasco de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños de color azul. Cada frasco contiene 60 cápsulas duras y un desecante de gel de sílice. Cada caja contiene un frasco. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Se debe indicar a los pacientes que no retiren el desecante del frasco. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca AB. SE-151 85 Södertälje. Suecia. **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/21/1552/001 10 mg cápsulas duras. EU/1/21/1552/002 25 mg cápsulas duras. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 17 junio 2021. Fecha de la última renovación: 31 mayo 2023 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 19/10/2023. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Koselugo 10 mg cápsulas duras, 60 cápsulas. C.N: 731322. PVL notificado: 5.400 €. Koselugo 25 mg cápsulas duras, 60 cápsulas. C.N: 731324. PVL notificado: 13.500 €. Financiación por el S.N.S restringida a determinadas indicaciones/condiciones. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. **Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir este medicamento.**