MENTIONS LEGALES

KOSELUGO® 10 mg & 25 mg, gélule

Sélumétinib

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Koselugo 10 mg, gélules
Koselugo 25 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Koselugo 10 mg, gélules
Chaque gélule contient 10 mg de sélumétinib (sous forme d'hydrogénosulfate).

Koselugo 25 mg, gélules
Chaque gélule contient 25 mg de sélumétinib (sous forme d'hydrogénosulfate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Koselugo 10 mg, gélules
Gélule de taille 4 (environ 14 mm x 5 mm) de couleur blanche à blanchâtre, opaque, scellée par une bande centrale et portant l'inscription « SEL 10 » à l'encre noire.

Koselugo 25 mg, gélules
Gélule de taille 4 (environ 14 mm x 5 mm) de couleur bleue, opaque, scellée par une bande centrale et portant l'inscription « SEL 25 » à l'encre noire.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Koselugo est indiqué en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Koselugo doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de tumeurs liées à la NF1.

Posologie
La dose recommandée de Koselugo est de 25 mg/m^2 de surface corporelle (SC), administrée par voie orale deux fois par jour (environ toutes les 12 heures).

La posologie est adaptée en fonction de la SC (mg/m^2) et arrondie au palier de 5 mg ou 10 mg le plus proche (jusqu'à une dose maximale par prise de 50 mg). Différents dosages de Koselugo, gélules peuvent être combinés pour atteindre la dose souhaitée (Tableau 1).

Tableau 1. Dose recommandée en fonction de la surface corporelle

Surface corporelle (SC) [a]	Dose recommandée
0,55 – 0,69 m^2	20 mg le matin et 10 mg le soir
0,70 – 0,89 m^2	20 mg deux fois par jour
0,90 – 1,09 m^2	25 mg deux fois par jour
1,10 – 1,29 m^2	30 mg deux fois par jour
1,30 – 1,49 m^2	35 mg deux fois par jour
1,50 – 1,69 m^2	40 mg deux fois par jour
1,70 – 1,89 m^2	45 mg deux fois par jour
≥ 1,90 m^2	50 mg deux fois par jour

[a] La dose recommandée pour les patients dont la SC est inférieure à 0,55 m^2 n'a pas été établie.

Le traitement par Koselugo se poursuivra tant qu'un bénéfice clinique sera observé, jusqu'à la progression des NFP ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Il existe des données limitées chez les patients âgés de plus de 18 ans, par conséquent la poursuite du traitement à l'âge adulte devra se décider en fonction du rapport bénéfice/risque individuel évalué par le médecin. Toutefois, débuter un traitement par Koselugo chez l'adulte n'est pas approprié.

Oubli de dose
En cas d'oubli d'une dose de Koselugo, le patient ne doit prendre la dose oubliée que s'il reste plus de 6 heures avant la prochaine dose prévue.

Vomissements
En cas de vomissements après l'administration de Koselugo, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire mais poursuivre avec la prochaine dose prévue.

Ajustements posologiques
Une réduction de la dose et/ou une interruption temporaire ou définitive du traitement par sélumétinib peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance du patient (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les réductions posologiques recommandées figurent dans le Tableau 2. Celles-ci peuvent nécessiter le fractionnement de la dose quotidienne en deux prises de gélules de différents dosages ou la prise d'une seule dose quotidienne.

Tableau 2. Réductions posologiques recommandées en cas d'effets indésirables

Surface corporelle (SC)	Dose initiale de Koselugo[a] (mg/deux fois par jour)	Première réduction posologique (mg/dose)		Seconde réduction posologique (mg/dose)[b]	
		Matin	Soir	Matin	Soir
0,55 – 0,69 m^2	20 mg le matin et 10 mg le soir	10	10	10 mg une fois par jour	
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
≥ 1,90 m^2	50	35	35	25	25

[a] En fonction de la SC comme indiqué dans le Tableau 1.
[b] Il faut arrêter définitivement le traitement chez les patients ne tolérant pas Koselugo malgré deux réductions posologiques.

Les modifications posologiques pour la gestion des effets indésirables associés à ce médicament sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables

Grade CTCAE*	Modification posologique recommandée
Grade 1 ou 2 (tolérable peut être pris en charge avec un traitement symptomatique seul)	Poursuivre le traitement et surveiller en fonction du tableau clinique.
Grade 2 (intolérable – ne peut être pris en charge avec un traitement symptomatique seul) ou **Grade 3**	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité ait atteint le grade 0 ou 1 et réduire d'un niveau de dose à la reprise du traitement (voir Tableau 2).
Grade 4	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité ait atteint le grade 0 ou 1 et réduire d'un niveau de dose à la reprise du traitement (voir Tableau 2). Envisager l'arrêt du traitement.

* Classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Modification posologique en cas de réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)
En cas de réduction asymptomatique de la FEVG de ≥ 10 points de pourcentage par rapport à la valeur initiale pour atteindre une valeur en dessous de la limite inférieure de la normale (LIN) jusqu'à rétablissement. Le traitement par sélumétinib doit être interrompu jusqu'à résolution. Une fois la résolution obtenue, le sélumétinib doit être réduit d'un niveau de dose à la reprise du traitement (voir Tableau 2).

Chez les patients qui présentent une réduction symptomatique de la FEVG ou une réduction de grade 3 ou 4, le traitement par sélumétinib doit être arrêté et un cardiologue doit être consulté rapidement (voir rubrique 4.4).

Modification posologique en cas de toxicités oculaires

Chez les patients présentant un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR) ou une rétinopathie séreuse centrale (RSC) avec diminution de l'acuité visuelle, le traitement par sélumétinib doit être interrompu jusqu'à résolution ; réduire d'un niveau de dose à la reprise du traitement (voir Tableau 2). Chez les patients présentant un DEPR ou une RSC sans diminution de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique doit être réalisé toutes les 3 semaines jusqu'à résolution. Chez les patients présentant une occlusion veineuse rétinienne (OVR), le traitement par sélumétinib doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.4).

Ajustements posologiques en cas de co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A4 ou du CYP2C19
L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ou du CYP2C19 n'est pas recommandée et des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées. Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A4 ou du CYP2C19 doit être co-administré, il est recommandé de réduire la dose de Koselugo comme suit :

- si la posologie est de 25 mg/m2 deux fois par jour, réduire la dose à 20 mg/m2 deux fois par jour ;
- si la posologie est de 20 mg/m2 deux fois par jour, réduire la dose à 15 mg/m2 deux fois par jour (voir Tableau 4 et rubrique 4.5).

Tableau 3. Dose recommandée pour atteindre 20 mg/m^2 ou 15 mg/m^2 deux fois par jour

Surface Corporelle	20 mg/m^2 deux fois par jour (mg/dose)		15 mg/m^2 deux fois par jour (mg/dose)	
	Matin	Soir	Matin	Soir
0,55 – 0,69 m^2	10	10	10 mg une fois par jour	
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

Populations particulières
Insuffisance rénale
D'après les essais cliniques, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou chez ceux avec une maladie au stade terminal (IRT) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
D'après les essais cliniques, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, la dose de départ doit être réduite à 20 mg/m^2 de SC, deux fois par jour (voir Tableau 4). Koselugo est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Origine ethnique
Une exposition systémique accrue a été observée chez des sujets adultes asiatiques, même s'il existe une très grande similitude avec les sujets occidentaux après correction en fonction du poids. Aucun ajustement spécifique de la dose de départ n'est recommandé chez les patients pédiatriques asiatiques mais ces derniers doivent être surveillés attentivement afin de détecter d'éventuels effets indésirables (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Koselugo chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
Koselugo est destiné à être administré par voie orale. Il doit être pris à jeun, et le patient ne doit ingérer aucune nourriture ni aucune boisson autre que de l'eau 2 heures avant et 1 heure après la prise (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Elles ne doivent pas être croquées, dissoutes ou ouvertes, car cela pourrait altérer la libération du médicament et affecter l'absorption du sélumétinib.

Koselugo ne doit pas être administré aux patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas avaler la gélule entière. Les patients doivent être évalués avant le début du traitement afin de déterminer leur capacité à avaler une gélule. Les techniques habituelles pour avaler un médicament doivent apparaître suffisantes pour permettre la déglutition des gélules de sélumétinib. Si un patient a des difficultés pour avaler une gélule, il est possible de l'orienter vers un professionnel de santé approprié tel qu'un orthophoniste afin de trouver des méthodes adaptées à ce patient.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)
Des diminutions asymptomatiques de la fraction d'éjection ont été rapportées chez 26 % des patients pédiatriques dans l'essai clinique pivot. Le délai médian de survenue initiale de ces effets indésirables était de6 232 jours. Un faible nombre de cas graves de réduction de la FEVG associés au sélumétinib a été rapporté chez des patients pédiatriques ayant participé à un programme d'accès précoce (voir rubrique 4.8).

Les patients pédiatriques présentant des antécédents d'altération de la fonction ventriculaire gauche ou une valeur initiale de la FEVG en dessous de la LIN de l'établissement n'ont pas été étudiés. La FEVG doit être évaluée par échocardiographie avant le début du traitement afin d'établir les valeurs initiales. Avant de démarrer un traitement par sélumétinib, les patients doivent avoir une fraction d'éjection au-dessus de la LIN de l'établissement.

Pendant le traitement, la FEVG doit être évaluée tous les 3 mois environ, ou plus souvent en fonction du tableau clinique. Une réduction de la FEVG peut être prise en charge par une réduction de dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement (voir rubrique 4.2).

Toxicité oculaire
Il doit être conseillé aux patients de signaler tout nouveau trouble visuel. Des effets indésirables à type de vision trouble ont été rapportés chez des patients pédiatriques recevant du sélumétinib. Il a été observé des cas isolés de DEPR, de RSC et d'OVR chez des patients adultes présentant différents types de tumeurs, recevant un traitement par sélumétinib en monothérapie et en association avec d'autres médicaments anticancéreux, ainsi que chez un patient pédiatrique présentant un astrocytome pilocytique traité par sélumétinib en monothérapie (voir rubrique 4.8).

Conformément à la pratique clinique, il est recommandé de réaliser un examen ophtalmologique avant le début du traitement et à chaque signalement de nouveaux troubles visuels. Chez les patients présentant un DEPR ou une RSC sans diminution de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique doit être réalisé toutes les 3 semaines jusqu'à résolution. En cas de DEPR ou de RSC avec diminution de l'acuité visuelle, le traitement par sélumétinib doit être interrompu et la dose réduite à la reprise du traitement (voir rubrique 4.2). En cas d'OVR, le traitement par sélumétinib doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Anomalies du bilan hépatique
Des anomalies du bilan hépatique, en particulier des élévations du taux d'ASAT et d'ALAT, peuvent survenir avec le sélumétinib (voir rubrique 4.8). Un bilan hépatique doit être effectué avant le début du traitement par sélumétinib et au moins une fois par mois durant les 6 premiers mois du traitement, puis en fonction du tableau clinique. Les anomalies du bilan hépatique doivent être prises en charge par une réduction de dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement (voir Tableau 2 à la rubrique 4.2).

Affections cutanées et sous-cutanées
Des cas de rash cutané (notamment rash maculopapuleux et rash acnéiforme), de périonyxis et de troubles pileux ont été rapportés très fréquemment dans l'étude clinique pivot (voir rubrique 4.8). Les cas de sècheresse cutanée, de modification de la couleur des cheveux ou des poils et de périonyxis et de rash maculo-papuleuxétaient plus fréquents chez les enfants plus jeunes (âgés de 3 à 11 ans) et les cas de rash acnéiforme étaient plus fréquents chez les enfants pubères (âgés de 12 à 16 ans).

Supplémentation en vitamine E
Il doit être conseillé aux patients de ne pas prendre de supplément de vitamine E. Les gélules de Koselugo 10 mg contiennent 32 mg de vitamine E sous forme de l'excipient succinate de D-alpha-tocophéryl polyéthylène glycol 1 000 (TPGS). Les gélules de Koselugo 25 mg contiennent 36 mg de vitamine E sous forme de TPGS. Des doses élevées de vitamine E peuvent majorer le risque de saignement chez les patients prenant un traitement concomitant par anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (p. ex. warfarine ou acide acétylsalicylique). Les évaluations de la coagulation, notamment de l'INR (*international normalised ratio*, rapport international normalisé) et du TP (taux de prothrombine), doivent être réalisées plus fréquemment afin de déterminer l'opportunité d'un ajustement de la dose de l'anticoagulant ou de l'antiagrégant plaquettaire (voir rubrique 4.5).

Risque d'étouffement
Le sélumétinib se présente sous forme de gélule qui doit être avalée entière. Chez certains patients, en particulier les enfants âgés de < 6 ans, il peut y avoir un risque d'étouffement pour des raisons de maturité anatomiques ou psychologiques. Le sélumétinib ne doit donc pas être administré aux patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas avaler la gélule entière (voir rubrique 4.2).

Femmes en âge de procréer
Koselugo n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte (âgé de ≥ 18 ans) en bonne santé.

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de sélumétinib
La co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (200 mg d'itraconazole deux fois par jour pendant 4 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC du sélumétinib respectivement de 19 % (IC 90 % 4, 35) et 49 % (IC 90 % 40, 59) chez des sujets sains adultes.

La co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP2C19 et modéré du CYP3A4 (200 mg de fluconazole une fois par jour pendant 4 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC du sélumétinib respectivement de 26 % (IC 90 % 10, 43) et 53 % (IC 90 % 44, 63) chez des sujets sains adultes.

L'utilisation concomitante d'érythromycine (inhibiteur modéré du CYP3A4) ou de fluoxétine (inhibiteur puissant des CYP2C19/CYP2D6) est susceptible d'augmenter l'ASC du sélumétinib d'environ 30 à 40 % et la C_{max} d'environ 20 %.

Il faut éviter la co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple clarithromycine, jus de pamplemousse, kétoconazole par voie orale) ou du CYP2C19 (par exemple, ticlopidine). Il faut éviter la co-administration avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple,

érythromycine et fluconazole) ou du CYP2C19 (par exemple, oméprazole). Si la co-administration ne peut pas être évitée, les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter d'éventuels événements indésirables et la dose de sélumétinib doit être réduite (voir rubrique 4.2 et Tableau 4).

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de sélumétinib
La co-administration avec un inducteur puissant du CYP3A4 (600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 8 jours) a diminué la C_{max} et l'ASC du sélumétinib respectivement de -26 % (IC 90 % -17, -34) et -51 % (IC 90 % -47, -54).

Il faut éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple : phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, millepertuis) ou d'inducteurs modérés du CYP3A4 avec Koselugo.

Substances actives dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par le sélumétinib
In vitro, le sélumétinib est un inhibiteur de l'OAT3. Un effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique des substrats de l'OAT3 (par exemple, méthotrexate et furosémide) co-administrés ne peut être exclu (voir rubrique 5.2).

Le TPGS est *in vitro* un inhibiteur de la P-gp et on ne peut exclure des interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les substrats de la P-gp (par exemple, digoxine ou fexofénadine).

L'effet du sélumétinib sur l'exposition aux contraceptifs oraux n'a pas été évalué. C'est pourquoi l'utilisation additionnelle d'une méthode de contraception barrière doit être recommandée aux femme utilisant une contraception hormonale (voir rubrique 4.6).

Effet des médicaments diminuant l'acidité gastrique sur le sélumétinib
Les gélules de sélumétinib ne présentent pas une dissolution pH-dépendante. Koselugo peut être utilisé de façon concomitante avec les médicaments modifiant le pH gastrique (par exemple, antagonistes des récepteurs H2 et inhibiteurs de la pompe à protons) sans restriction à l'exception de l'oméprazole qui est un inhibiteur du CYP2C19.

Vitamine E
Les gélules de Koselugo contiennent de la vitamine E sous forme de l'excipient TPGS. Les patients doivent donc éviter de prendre des suppléments de vitamine E et les évaluations de la coagulation doivent être réalisées plus fréquemment chez les patients prenant un traitement concomitant par anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes
Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer de ne pas tomber enceintes pendant le traitement par Koselugo. Il est recommandé de pratiquer un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant de démarrer le traitement.

Il doit être conseillé aux hommes et aux femmes (en âge de procréer) d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Koselugo et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt de celui-ci. Il ne peut être exclu que le sélumétinib puisse diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux, il doit donc être recommandé aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux d'utiliser une contraception barrière en plus (voir rubrique 4.5).

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sélumétinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, notamment des cas de mort embryo-fœtale, d'anomalies structurelles et de réduction du poids fœtal (voir rubrique 5.3). Koselugo n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.4).

Si une patiente ou la partenaire d'un patient recevant Koselugo tombe enceinte, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement
On ne sait pas si le sélumétinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Le sélumétinib et son métabolite actif sont excrétés dans le lait de la souris allaitante (voir rubrique 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclu, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Koselugo.

Fertilité
Il n'existe pas de données sur l'effet de Koselugo sur la fertilité humaine. Le sélumétinib n'a pas eu d'impact sur la fertilité ni sur les performances d'accouplement chez des souris mâles et femelles, mais une réduction de la survie embryonnaire a été observée chez des souris femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Koselugo pourrait avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de fatigue, d'asthénie et de troubles visuels ont été rapportés pendant le traitement par sélumétinib et les patients qui présentent ces symptômes doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Le profil de sécurité du sélumétinib en monothérapie chez les patients pédiatriques présentant une NF1 et ayant des NFP inopérables a été déterminé après évaluation d'une population de sécurité combinée de 74 patients pédiatriques (20-30 mg/m^2 deux fois par jour). Ce « pool » de patients pédiatriques comprenait 50 patients de la Strate 1 de la Phase II de l'étude SPRINT, traités par sélumétinib à raison de 25 mg/m^2 deux fois par jour (population pivot) et 24 patients de la Phase I de l'étude SPRINT traités par 20 à 30 mg/m^2 de sélumétinib deux fois par jour (étude de détermination posologique). Il n'y a eu aucune différence cliniquement pertinente au niveau du profil de sécurité entre la Phase I de l'étude SPRINT et la Strate 1 de la Phase II de l'étude SPRINT. Ce profil de sécurité a également été étayé par un pool de données de sécurité issues de 7 études sponsorisées par AstraZeneca conduites chez des patients adultes présentant différents types de tumeurs (N = 347) et ayant reçu 75 à 100 mg deux fois par jour.

Dans le pool pédiatrique, la durée totale médiane du traitement par sélumétinib chez les patients pédiatriques présentant une NF1 et ayant des NFP était de 55 mois (min-max : < 1–97 mois), et 61 % des patients ont été exposés au traitement par sélumétinib pendant > 48 mois et 16% pendant >72 mois. L'incidence des effets indésirables ci-après était plus élevée chez les patients âgés de ≥ 2 à 11 ans (N = 45) que chez ceux âgés de 12 à 18 ans (N = 29) : hypoalbuminémie, sécheresse cutanée, fièvre, modification de la couleur des cheveux ou des poils, rash maculo-papuleux et périonyxis.

Dans le pool pédiatrique (N = 74 ; incluant 50 patients de la Strate 1 de l'étude pivot de Phase II SPRINT et 24 patients de l'étude supportive de Phase I SPRINT), les effets indésirables de tout grade les plus fréquents (incidence ≥ 45 %) étaient les suivants : vomissements (86 %), diarrhées (81 %), créatine phosphokinase sanguine (CPK) augmentée (77 %), , nausées (77 %), sécheresse cutanée (65 %), fièvre (61 %), dermatite acnéiforme (61%), événements asthéniques (59 %), périonyxis (57 %), stomatite (55 %), hémoglobine diminuée (54 %), rash non acnéiforme (53 %), hypoalbuminémie (51 %), et aspartate aminotransférase augmentée (51 %). Des interruptions de traitement et des réductions de dose en raison d'événements indésirables ont été rapportées respectivement chez 82 % et 39 % des patients. Les effets indésirables ayant conduit à une modification de la dose de sélumétinib (interruption du traitement ou réduction de la dose) les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements (32 %), les périonyxis (23 %), les nausées (19 %), les diarrhées (15 %) et la fièvre (11%). Un arrêt définitif du traitement en raison d'événements indésirables a été rapporté chez 12 % des patients. Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés : diarrhées (3 %), anémie (3 %), fièvre (3 %), CPK sanguine augmentée (3 %), créatinine sanguine augmentée (1 %), œdème périphérique (1 %) et vomissement (1 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le Tableau 5 présente les effets indésirables identifiés dans la population pédiatrique présentant une NF1 et ayant des NFP inopérables et dans la population adulte (voir la note en dessous du Tableau 5). La fréquence est déterminée d'après le pool pédiatrique (N = 74) ; incluant 50 patients de la Strate 1 de l'étude pivot de Phase II SPRINT et 24 patients de l'étude supportive de Phase I SPRINT). Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont classés par ordre décroissant de fréquence puis par ordre décroissant de gravité. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles), y compris les cas isolés.

Tableau 5. Effets indésirables rapportés dans le pool pédiatrique (Strate 1 de l'étude pivot de Phase II SPRINT [N = 50] et de l'étude supportive de Phase I SPRINT [N = 24]) et dans d'autres essais cliniques menés chez des patients adultes (N = 347) [††]

SOC MedDRA	**Terme MedDRA**	**Fréquence globale (tous grades CTCAE)** **Pool NF1 pédiatrique (N = 74)**[‡]	**Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus**[†] **Pool NF1 pédiatrique (N = 74)**[‡]
Affections oculaires	Vision trouble[^]	Très fréquent (15 %)	-
	Décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR)/rétinopathie séreuse centrale (RSC)* [††]	Peu fréquent (0,6 %)	-
	Occlusion veineuse rétinienne (OVR)* [††]	Peu fréquent (0,3 %)	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée*	Fréquent (8 %)	-
Affections gastro-intestinales	Vomissements[^]	Très fréquent (86 %)	Fréquent (9 %)
	Diarrhées[^]	Très fréquent (81 %)	Très fréquent (15 %)
	Nausées[^]	Très fréquent (77 %)	Fréquent (3 %)
	Stomatite[^]	Très fréquent (55 %)	Fréquent (1 %)
	Sécheresse buccale	Fréquent (5 %)	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Sécheresse cutanée	Très fréquent (65 %)	Fréquent (1 %)
	Dermatite acnéiforme[^] *	Très fréquent (61 %)	Fréquent (4 %)
	Périonyxis[^]	Très fréquent (57 %)	Très fréquent (14 %)
	Rash (non acnéiforme) [^] *	Très fréquent (53 %)	Fréquent (3 %)
	Troubles pileux[^] *	Très fréquent (39 %)	-
Troubles généraux	Fièvre	Très fréquent (61 %)	Fréquent (8 %)
	Événements asthéniques*	Très fréquent (59 %)	-
	Œdème périphérique*	Très fréquent (31 %)	-
	Œdème de la face*	Fréquent (8 %)	-
Investigations	CPK sanguine augmentée[^]	Très fréquent (77 %)	Fréquent (9 %)
	Hémoglobine diminuée*	Très fréquent (54 %)	Fréquent (3 %)

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE) Pool NF1 pédiatrique (N = 74)‡	Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus† Pool NF1 pédiatrique (N = 74)‡
	Hypoalbuminémie	Très fréquent (51 %)	-
	ASAT augmentée	Très fréquent (51 %)	Fréquent (1 %)
	ALAT augmentée	Très fréquent (39 %)	Fréquent (3 %)
	Créatinine sanguine augmentée	Très fréquent (32 %)	Fréquent (1 %)
	Fraction d'éjection diminuée^	Très fréquent (28 %)	Fréquent (1 %)
	Pression artérielle augmentée*	Très fréquent (18 %)	-

D'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
CPK = créatine phosphokinase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; ALAT = alanine aminotransférase.
^ Voir « Description d'effets indésirables particuliers »
† Tous les effets indésirables étaient de grade CTCAE 3, sauf un événement de grade CTCAE 4 à type de CPK sanguine augmentée et un événement de grade CTCAE 4 à type de créatinine sanguine augmentée. Il n'y a eu aucun décès.
†† Effets indésirables identifiés dans d'autres essais cliniques conduits chez des patients adultes (N = 347), présentant différents types de tumeurs et recevant un traitement par sélumétinib (75 mg deux fois par jour). Ces effets indésirables n'ont pas été rapportés dans la population pédiatrique atteinte d'une NF1 avec des NP inopérables.
‡ Les pourcentages du pool pédiatrique (N = 74) sont arrondis à la décimale la plus proche.
*Effets indésirables basés sur des groupements de termes préférentiels (*preferred terms*, PT) individuels :
Événements asthéniques : asthénie, fatigue
RSC / DEPR : décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien maculaire, choriorétinopathie
Dyspnée : dyspnée d'effort, dyspnée, dyspnée de repos
Œdème de la face : œdème de la face, œdème périorbitaire
Hémoglobine diminuée : anémie, hémoglobine diminuée
Troubles pileux : alopécie, modification de la couleur des cheveux ou des poils
Pression artérielle augmentée : pression artérielle augmentée, hypertension
Œdème périphérique : œdème périphérique, œdème, œdème localisé, gonflement périphérique
Rash (non acnéiformes) : rash prurigineux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash, rash érythémateux, rash maculeux
OVR : trouble vasculaire rétinien, occlusion veineuse rétinienne, thrombose veineuse rétinienne

Description d'effets indésirables particuliers

Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)
Dans la Strate 1 de l'étude de Phase II SPRINT, une réduction de la FEVG (PT : fraction d'éjection diminuée) a été rapportée chez 13 (26 %) patients ; tous les cas étaient de grade 2, asymptomatiques et n'ont entraîné aucune interruption du traitement. Un cas (2 %) a conduit à une interruption puis à une réduction de la dose. Sur ces 13 patients, 11 patients se sont rétablis et l'issue n'a pas été rapportée pour les 2 autres patients. Le délai médian de première survenue de la réduction de la FEVG était de 232 jours (durée médiane : 252 jours). La majorité des effets indésirables à type de réduction de la FEVG ont été rapportés comme des réductions par rapport à la valeur initiale (réduction ≥ 10 %) mais la valeur était considérée comme étant toujours comprise dans l'intervalle normal. Les patients présentant initialement une FEVG en dessous de la LIN de l'établissement n'ont pas été inclus dans l'étude pivot. En outre, un faible nombre de cas graves de réduction de la FEVG associés au sélumétinib ont été rapportés chez des patients pédiatriques ayant participé à un programme d'accès précoce. Pour la prise en charge clinique d'une diminution de la FEVG (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Toxicité oculaire

Dans la Strate 1 de l'étude de Phase II SPRINT, des effets indésirables de grades 1 et 2 à type de vision trouble ont été rapportés chez 7 (14 %) patients. Deux patients ont nécessité une interruption de traitement. Tous les effets indésirables ont été pris en charge sans réduction de dose. Pour la prise en charge de nouveaux troubles visuels (voir rubriques 4.2 et 4.4).

En outre, un événement à type de DEPR a été rapporté chez un patient pédiatrique recevant le sélumétinib en monothérapie (25 mg/m^2 deux fois par jour) pour un astrocytome pilocytique affectant les voies optiques dans une étude pédiatrique à promotion externe (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Périonyxis
Dans la Strate 1 de l'étude de Phase II SPRINT, un périonyxis a été rapporté chez 28 (56 %) patients, le délai médian de première survenue du périonyxis de grade maximum était de 423 jours et la durée médiane des effets indésirables était de 51 jours. La majorité de ces effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 et ont été pris en charge avec un traitement spécifique ou symptomatique et/ou une modification posologique. Des événements de grade ≥ 3 sont survenus chez 4 (8 %) patients. Dix patients (3 avec un effet indésirable de grade maximum 3, et 7 avec un effet indésirable de grade maximum 2) ont interrompu leur traitement par sélumétinib en raison d'effets indésirables de type périonyxis, cette interruption du traitement ayant pour 5 d'entre eux été suivie d'une réduction de dose (2 patients ont nécessité une seconde réduction de dose). Chez un patient (2 %), l'événement a conduit à l'arrêt du traitement.

Augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine
Des effets indésirables à type d'élévation de la CPK sanguine sont survenus chez 39 % (78 %) des patients dans la Strate 1 de l'étude de Phase II SPRINT. Le délai médian de première survenue de l'augmentation de la CPK de grade maximum était de 112 jours et la durée médiane des effets indésirables était de 153 jours. La majorité de ces effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 et se sont résolus sans modification de la dose de sélumétinib. Des effets indésirables de grade ≥ 3 sont survenus chez 3 (6 %) patients. Un effet indésirable de grade 4 a conduit à l'interruption du traitement puis à une réduction de la dose.

Toxicités gastro-intestinales
Dans la Strate 1 de l'étude de Phase II SPRINT, les vomissements (43 patients, 86 %, durée médiane 3 jours), les diarrhées (37 patients, 74 %, durée médiane 6 jours), les nausées (36 patients, 72 %, durée médiane 15 jours) et les stomatites (26 patients, 52 %, durée médiane 27 jours) étaient les effets gastro-intestinaux (GI) les plus fréquemment rapportés. La majorité de ces cas étaient de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité d'interruption de traitement ni de réduction de dose.

Des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés pour les diarrhées (8 patients, 16 %), les nausées (2 patients, 4 %) et les vomissements (4 patients, 8 %). Chez un patient, les diarrhées ont conduit à une réduction de dose puis à l'arrêt du traitement. Aucune réduction de dose ni aucun arrêt de traitement n'a été nécessaire pour les effets indésirables à type de nausées, vomissements ou stomatite.

Toxicités cutanées
Dans la Strate 1 de l'étude de Phase II SPRINT, une dermatite acnéiforme a été observé chez 28 (56 %) patients (délai médian de survenue : 43 jours ; durée médiane de 202 jours pour l'événement de grade CTCAE maximum). La majorité de ces cas étaient de grade 1 ou 2, ont été observés chez des patients pubères (> 12 ans) et n'ont pas nécessité d'interruption de traitement ni de réduction de dose. Des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez 3 (6 %) des patients.

D'autres cas de rash (non acnéiformes) ont été observés chez 27 (54 %) patients dans l'étude pivot et étaient principalement de grade 1 ou 2.

Troubles pileux
Dans la Strate 1 de l'étude de Phase II SPRINT, 16 (32 %) des patients ont présenté des troubles pileux, rapportés comme un éclaircissement des cheveux ou des poils (PT : modification de la couleur des cheveux ou des poils) chez 12 patients (24 %) et comme une chute des cheveux ou de poils (PT : alopécie) chez 12 patients (24 %) ; chez 8 patients (16 %), à la fois une alopécie et une modification de

la couleur des cheveux ont été rapportées pendant le traitement. Tous les cas étaient de grade 1 et n'ont pas nécessité d'interruption de traitement ni de réduction de dose.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, il faut être attentif à l'apparition d'éventuels signes et symptômes d'effets indésirables, et les patients doivent bénéficier d'une prise en charge et d'une surveillance appropriée si nécessaire. La dialyse est inefficace en cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases, Code ATC : L01EE04

Mécanisme d'action
Le sélumétinib est un inhibiteur sélectif des protéines kinases MEK (*mitogen activated protein kinase kinase*) 1 et 2. Le sélumétinib bloque l'activité des protéines MEK et la voie RAF-MEK-ERK. L'inhibition des protéines MEK peut donc bloquer la prolifération et la survie des cellules tumorales dans lesquelles la voie RAF-MEK-ERK est activée.

Efficacité clinique
L'efficacité de Koselugo a été évaluée dans la Strate 1 de la Phase II d'une étude en ouvert, multicentrique et monobras (SPRINT) chez 50 patients pédiatriques présentant des NFP inopérables liés à la NF1 et à l'origine d'une morbidité significative. Pour être qualifié d'inopérable, le NFP devait ne pas pouvoir être complètement réséqué chirurgicalement sans risque de morbidité substantielle du fait d'un englobement de structures vitales ou de leur proximité, de son caractère invasif ou d'une vascularisation importante du NFP. Les patients ont été exclus en raison des toxicités oculaires suivantes : toute RSC présente ou passée, toute OVR présente ou passée, pression intraoculaire > 21 mmHg (ou limite supérieure à la normale ajustée en fonction de l'âge) connue ou glaucome non contrôlé. Les patients ont reçu du sélumétinib à raison de 25 mg/m^2 (SC) deux fois par jour pendant 28 jours (1 cycle de traitement), selon un schéma d'administration continu. Le traitement était arrêté si le patient ne tirait plus de bénéfice clinique, présentait une toxicité inacceptable ou une progression du NFP, ou à la discrétion de l'investigateur.

Le NFP cible, à savoir le NFP à l'origine des complications ou symptômes cliniques pertinents (morbidités liées au NFP), a été évalué en termes de taux de réponse à l'aide d'une analyse centralisée d'IRM (imagerie par résonance magnétique) volumétrique d'après les critères REiNS (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*). La réponse tumorale a été évaluée à l'inclusion et pendant le traitement tous les 4 cycles pendant 2 ans, puis tous les 6 cycles.

Les patients ont fait l'objet d'analyses d'IRM volumétriques du NFP cible ainsi que d'évaluations des résultats cliniques, qui comprenaient des évaluations fonctionnelles et des résultats rapportés par le patient.

A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 10,2 ans (min-max : 3,5 – 17,4 ans), 60 % étaient des hommes et 84 % étaient caucasiens.

Le volume médian du NFP cible à l'inclusion était de 487,5 mL (min-max : 5,6 – 3 820 mL). Les morbidités liées aux NFP présentes chez ≥ 20 % des patients étaient les suivantes : défiguration, atteintes motrices, douleur, trouble des voies aériennes, trouble visuel et atteintes vésicale/intestinale.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO), défini par le pourcentage de patients présentant une réponse complète (disparition du NFP cible) ou une réponse partielle confirmée (réduction ≥ 20 % du volume du NFP, confirmée lors d'une évaluation tumorale ultérieure réalisée dans les 3 à 6 mois), d'après une analyse centralisée au *National Cancer Institute* (NCI). La durée de la réponse (DR) a également été évaluée.

Les résultats d'efficacité fournies sont basées sur les données à la date limite de recueil de Mars 2021, sauf indication contraire.

Tableau 6. Résultats d'efficacité de la Strate 1 de la Phase II de l'étude SPRINT

Paramètre d'efficacité	**SPRINT (N = 50)**
Taux de réponse objective [a, b]	
Taux de réponse objective, % (IC 95 %)	34 (68 %) (53,3 – 80,58)
Réponse complète	0
Réponse partielle confirmée, n (%)[b]	34 (68 %)
Durée de la réponse	
DR ≥ 12 mois, n (%)	31 (91,2 %)
DR ≥ 24 mois, n (%)	26 (76,5 %)
DR ≥ 36 mois, n (%)	21 (61,8 %)

IC – intervalle de confiance, DR – durée de la réponse.
[a] Les réponses nécessitaient une confirmation au moins 3 mois après la satisfaction des critères de la première réponse partielle.
[b] Réponse complète : disparition de la lésion cible ; réponse partielle : diminution du volume du NFP cible ≥ 20 % par rapport à l'inclusion.

Une analyse indépendante centralisée de la réponse tumorale d'après les critères REiNS (à la date limite de recueil des données de Juin 2018) a montré un TRO de 44 % (IC 95 % : 30,0 – 58,7).

Le délai médian de survenue de la réponse était de 7,2 mois (min-max : 3.3 mois – 3,2 an). Le délai médian (min-max) de survenue de la réduction maximale de la taille du NFP par rapport à l'inclusion était de 15,1 mois (min-max : 3,3 mois - 5,2 ans). La médiane de la DR à compter de la survenue de la réponse n'a pas été atteinte ; à la date limite de recueil des données, la durée de suivi médiane était de 41,3 mois. La médiane du délai écoulé entre le début du traitement et la progression de la maladie sous traitement n'a pas été atteinte.
À la date limite de recueil des données ou à la dernière analyse sous traitement des patients ayant interrompu le traitement, 25 (50 %) patients demeuraient en réponse partielle confirmée, 1 (2 %) présentaient une réponse partielle non confirmée, 12 (24 %) présentaient une maladie stable et 10 (20 %) présentaient une progression de la maladie.

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Koselugo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans les NFP liés à la NF1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

À la dose recommandée de 25 mg/m^2 deux fois par jour chez les patients pédiatriques (âgés de 3 à ≤ 18 ans), la moyenne géométrique (coefficient de variation [%CV]) de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était de 731 (62 %) ng/mL et celle de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du médicament (ASC_{0-12}) après la première dose était de 2 009 (35 %) ng·h/mL. Une accumulation minime d'un facteur d'environ 1,1 a été observée à l'état d'équilibre lors d'une administration deux fois par jour.

Chez les patients pédiatriques, à une dose de 25 mg/m^2 administrée par voie orale, le sélumétinib a une clairance apparente de 8,8 L/h, un volume apparent moyen de distribution à l'état d'équilibre de 78 L et une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 6,2 heures.

Absorption
Chez les sujets sains adultes, la biodisponibilité orale absolue moyenne du sélumétinib était de 62 %.
Après administration par voie orale, le sélumétinib est absorbé rapidement, avec un pic de concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre (T_{max}) atteint entre 1 et 1,5 heure après la dose.

Effet de la nourriture
Dans des études cliniques séparées conduites chez des sujets sains adultes et des patients adultes atteints de tumeurs solides avancées, une dose de 75 mg de sélumétinib administrée avec un repas à forte teneur en lipides a produit une diminution moyenne de la C_{max} respectivement de 50 % et 62 % par rapport à une administration à jeun. L'ASC moyenne du sélumétinib a été réduite respectivement de 16 % et 19 %, et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) a été allongé d'environ 1,5 à 3 heures (voir rubrique 4.2).

Chez les sujets sains adultes, une dose de 50 mg de sélumétinib administrée avec un repas à faible teneur en lipides a produit une C_{max} 60 % plus basse que celle obtenue à jeun. L'ASC du sélumétinib a été réduite de 38 % et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) a été allongé d'environ 0,9 heure (voir rubrique 4.2).

Distribution
Le volume apparent moyen de distribution à l'état d'équilibre du sélumétinib, aux doses allant de 20 à 30 mg/m^2, allait de 78 à 171 L chez les patients pédiatriques, ce qui indique une distribution modérée dans les tissus.

In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques est de 98,4 % chez l'être humain. Le sélumétinib se lie principalement à la sérum-albumine (96,1 %), davantage qu'à l'α 1-glycoprotéine acide (< 35 %).

Biotransformation
In vitro, le sélumétinib subit des réactions métaboliques de phase 1, notamment une oxydation de la chaîne latérale, une N-déméthylation et une perte de la chaîne latérale pour former des métabolites amide et acide. Le CYP3A4 est la principale isoforme responsable du métabolisme oxydatif du sélumétinib, les CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 et CYP3A5 étant impliqués dans une moindre mesure. Les études *in vitro* indiquent que le sélumétinib subit également des réactions métaboliques de phase 2 directes pour former des glucuronoconjugués, impliquant principalement les enzymes UGT1A1 et UGT1A3. La glucuronoconjugaison est une voie d'élimination importante pour les métabolites de phase 1 du sélumétinib, impliquant plusieurs isoformes UGT.

Après administration par voie orale de ^{14}C-sélumétinib à des sujets sains de sexe masculin, le sélumétinib sous forme inchangée (~40 % de la radioactivité) et d'autres métabolites comme le glucuronide du métabolite imidazoindazole (M2 ; 22 %), le sélumétinib-glucuronide (M4 ; 7 %), le N-desméthyl-sélumétinib (M8 ; 3 %), et l'acide N-desméthyl carboxylique (M11 ; 4 %) représentaient la majorité de la radioactivité circulante dans le plasma humain. Le N-desméthyl-sélumétinib représente moins de 10 % des taux de sélumétinib dans le plasma humain mais il est environ 3 à 5 fois plus puissant que la molécule mère, contribuant pour environ 21 % à 35 % de l'activité pharmacologique globale.

Interactions

In vitro, le sélumétinib n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 et CYP2E1. *In vitro*, le sélumétinib n'est pas un inducteur des CYP1A2 et CYP2B6. Le sélumétinib est un inducteur du CYP3A4 *in vitro*, il n'est toutefois pas attendu que cela soit cliniquement significatif.

In vitro, le sélumétinib inhibe les UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 et UGT1A9 mais ces effets ne devraient pas être cliniquement pertinents.

Interactions avec les protéines de transport
D'après les études *in vitro,* le sélumétinib est un substrat des transporteurs BCRP et P-gp mais il est peu susceptible de faire l'objet d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes. Les études *in vitro* suggèrent que le sélumétinib n'inhibe pas la protéine de résistance du cancer du sein (*breast cancer resistance protein,* BCRP), la P-glycoprotéine (P-gp), l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OCT2, l'OAT1, la MATE1 et la MATE2K à la dose pédiatrique recommandée. Un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des substrats de l'OAT3 co-administrés ne peut être exclu.

Élimination
Chez les sujets sains adultes, après une dose orale unique de 75 mg de sélumétinib radiomarqué, 59 % de la dose a été retrouvée dans les selles (19 % sous forme inchangée) et 33 % de la dose administrée a été retrouvée dans les urines (< 1 % sous forme inchangée) au bout de 9 jours de recueil d'échantillons.

Populations particulières
Insuffisance rénale
L'exposition à une dose de 50 mg de sélumétinib administrée par voie orale a été évaluée chez des sujets adultes présentant une fonction rénale normale (n = 11) et des sujets atteints d'IRT (n = 12). Le groupe IRT a présenté une C_{max} et une ASC respectivement 16 % et 28 % plus faibles, la fraction libre de sélumétinib étant 35 % plus élevée chez les sujets atteints d'IRT. Par conséquent, les ratios pour la C_{max} et l'ASC de la fraction libre étaient de 0,97 et 1,13 dans le groupe IRT par rapport au groupe présentant une fonction rénale normale. Une légère augmentation, d'environ 20 %, du ratio métabolite N-desméthyl/molécule mère pour l'ASC a été détectée dans le groupe IRT par rapport au groupe présentant une fonction rénale normale. Étant donné que l'exposition chez les sujets atteints d'IRT était similaire à celle des sujets présentant une fonction rénale normale, aucune évaluation n'a été réalisée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'influence significative sur l'exposition au sélumétinib (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
Des sujets adultes présentant une fonction hépatique normale (n = 8) et atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, n = 8) ont reçu 50 mg de sélumétinib, des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B, n = 8) ont reçu une dose de 50 ou 25 mg, et des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C, n = 8) ont reçu une dose de 20 mg. Les ASC normalisées en fonction de la dose du sélumétinib total et de la fraction libre correspondaient chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à respectivement 86 % et 69 % des valeurs d'ASC chez les sujets présentant une fonction hépatique normale. L'exposition (ASC) au sélumétinib était plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C) ; les valeurs d'ASC du sélumétinib total et de la fraction libre correspondaient respectivement à 159 % et 141 % (Child-Pugh B) et à 157 % et 317 % (Child-Pugh C) de celles des sujets présentant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2). La liaison aux protéines a eu tendance à être plus faible chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère, même si elle est restée > 99 % (voir rubrique 4.3).

Origine ethnique
Après une dose unique, l'exposition au sélumétinib semble être plus importante chez les sujets sains adultes japonais, asiatiques non japonais et indiens que chez les sujets adultes occidentaux, mais il existe une très grande similitude avec les sujets occidentaux après correction en fonction du poids ou de la SC (voir rubrique 4.2).

Patients adultes (> 18 ans)

Les paramètres PK chez les sujets sains adultes et les patients adultes atteints de tumeurs solides avancées sont similaires à ceux des patients pédiatriques (âgés de 3 à ≤ 18 ans) atteints de NF1.

Chez les patients adultes la C_{max} et l'ASC ont augmenté de manière proportionnelle à la dose sur un intervalle de doses allant de 25 mg à 100 mg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Génotoxicité
Le sélumétinib s'est révélé positif dans l'étude du micronoyau chez la souris via un mode d'action aneugène. L'exposition moyenne à la fraction libre (C_{max}) à la dose sans effet observable (*no observed effect level*, NOEL) était environ 27 fois supérieure à l'exposition clinique à la fraction libre à la dose maximale recommandée chez l'homme (*maximum recommended human dose*, MRHD) de 25 mg/m^2.

Cancérogénicité
Le sélumétinib ne s'est pas révélé cancérogène chez le rat ou la souris transgénique.

Toxicité à doses répétées
Dans les études de toxicité à doses répétées chez des souris, des rats et des singes, les principaux effets observés après exposition au sélumétinib étaient cutanés, au niveau du tractus gastro-intestinal (GI) et osseux. Des croûtes associées à des érosions microscopiques et à des ulcérations ont été observées chez le rat à une exposition à la fraction libre similaire à l'exposition clinique (ASC de la fraction libre) à la MRHD. Des inflammations et ulcérations au niveau du tractus GI associées à des anomalies secondaires au niveau du foie et du système lymphoréticulaire ont été observées chez la souris à des expositions à la fraction libre correspondant à environ 28 fois l'exposition clinique à la fraction libre à la MRHD.
Une dysplasie de la plaque de croissance (physaire) a été observée chez le rat mâle ayant reçu du sélumétinib pendant une durée allant jusqu'à 3 mois, à une exposition à la fraction libre correspondant à 11 fois l'exposition clinique à la fraction libre à la MRHD. Les anomalies GI ont montré des signes de réversibilité après une période de récupération. La réversibilité n'a pas été évaluée pour les toxicités cutanées et la dysplasie physaire. Un engorgement vasculaire des corps caverneux du muscle bulbocaverneux a été observé chez les souris mâles dans une étude de 26 semaines à la dose de 40 mg/kg/jour (28 fois l'exposition clinique à la fraction libre à la MRHD) ayant conduit à une obstruction significative de l'appareil urinaire ainsi qu'à une inflammation et une hémorragie luminale de l'urètre ayant conduit au décès prématuré de souris mâles.

Toxicité sur la reproduction
Des études de toxicité sur le développement et la reproduction ont été menées chez la souris. La fertilité n'a pas été affectée chez les mâles jusqu'à 40 mg/kg/jour (correspondant à 22 fois l'ASC de la fraction libre chez l'homme à la MRHD). Chez les femelles, les performances d'accouplement et la fertilité n'ont pas été affectées jusqu'à 75 mg/kg/jour mais une diminution réversible du nombre de fœtus vivants a été observée à ce niveau de dose ; la dose sans effet toxique observable ((*no observed adverse effect level*, NOAEL) en termes d'effets sur les performances de la reproduction était de 5 mg/kg/jour (environ 3,5 fois l'ASC de la fraction libre chez l'homme à la MRHD). Une augmentation, liée au traitement, de l'incidence des malformations externes (ouverture des yeux, fente palatine) a été rapportée en l'absence de toxicité maternelle dans les études sur le développement embryo-fœtal à des doses > 5 mg/kg/jour, ainsi que dans l'étude sur le développement pré et postnatal à des doses ≥ 1 mg/kg/jour (correspondant à 0,4 fois la C_{max} de la fraction libre chez l'homme à la MRHD). Les autres effets liés au traitement observés à des niveaux de dose non maternotoxiques dans ces études consistaient en une embryo-létalité et une diminution du poids fœtal à des doses ≥ 25 mg/kg/jour (correspondant à 22 fois l'ASC de la fraction libre chez l'homme à la MRHD), des réductions de la croissance postnatale des petits et, lors du sevrage, un nombre plus faible de petits répondant au critère de contraction pupillaire à la dose de 15 mg/kg/jour (correspondant à 3,6 fois la C_{max} de la fraction libre chez l'homme à la MRHD). Le sélumétinib et son métabolite actif ont été excrétés dans le lait des souris allaitantes à des concentrations à peu près équivalentes à celles retrouvées dans le plasma.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule
Tocofersolan (Vitamine E sous forme de succinate de polyéthylène glycol (succinate de D α-tocophéryl polyéthylène glycol).

Enveloppe de la gélule
Koselugo 10 mg, gélules
Hypromellose (E464)
Carraghénane (E407)
Chlorure de potassium (E508)
Dioxyde de titane (E171)
Cire de carnauba (E903)

Koselugo 25 mg, gélules
Hypromellose (E464)
Carraghénane (E407)
Chlorure de potassium (E508)
Dioxyde de titane (E171)
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)
Oxyde de fer jaune (E172)
Cire de carnauba (E903)
Amidon de maïs

Encre d'impression
Koselugo 10 mg, gélules
Gomme-laque standard (E904)
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol (E1520)
Hydroxyde d'ammonium (E527)

Koselugo 25 mg, gélules
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)
Cire de carnauba (E903)
Gomme-laque standard (E904)
Mono-oléate de glycéryle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.
Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Koselugo 10 mg, gélules
Flacon en plastique polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture blanche de sécurité enfant en polypropylène.

Koselugo 25 mg, gélules
Flacon en plastique polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture bleue de sécurité enfant en polypropylène.

Chaque flacon contient 60 gélules et un absorbeur d'humidité à base de gel de silice. Chaque étui contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les patients doivent être informés de ne pas retirer l'absorbeur d'humidité du flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

EXPLOITANT
Alexion Pharma France SAS
103-105 rue Anatole France
92 300 Levallois-Perret
Tel : 01 47 32 36 21
Fax : 01 47 10 24 46

reclamations.pharmacovigilance@astrazeneca.com
Medinfo.EMEA@alexion.com
Quality.France@alexion.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KOSELUGO 10 mg, gélule		
Numéro d'AMM	**Code CIP**	**Présentation**
EU/1/21/1552/001	34009 302 301 7 6	10 mg gélules - Flacon (PEHD) – Boîte de 60 gélules
EU/1/21/1552/002	34009 302 301 8 3	25 mg gélules - Flacon (PEHD) – Boîte de 60 gélules

9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie, en dermatologie, en neurologie, en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Dans le traitement en monothérapie des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les enfants âgés de 3 ans et plus : non agréé aux

collectivités et non remboursable dans le cadre du régime de droit commun d'autorisation et de remboursement des produits de santé.

Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU accordée du 14/12/2020 au 30/06/2021 dans l'indication : « traitement des patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus, présentant une neurofibromatose de type 1 (NF1) et ayant des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables ». Disponible dans le cadre d'un accès précoce post-AMM (ex post ATU).

N° CIP	**N° UCD**	**Présentation**	**Tarif de responsabilité HT par UCD**	**Commercialisation**
34009 302 301 7 6	9001418	10 mg gélules - Flacon (PEHD) – Boîte de 60 gélules	90,000 €	Oui
34009 302 301 8 3	9001419	25 mg gélules - Flacon (PEHD) – Boîte de 60 gélules	225,000 €	Oui

10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 juin 2021
Date du dernier renouvellement : 25 avril 2022

11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

31 mai 2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

« Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Alexion Pharma France ayant pour finalité (a) la gestion des relations et échanges avec vous en fonction de vos centres d'intérêts (y compris un profilage), les opérations de communication (par email, courrier, fax, SMS ou téléphone) de nature promotionnelle, médicale ou scientifique ou pour vous convier à des manifestations, la gestion de vos remarques ou observations relatives à la qualité de l'information délivrée par Alexion Pharma France, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché ; (b) l'activité de prospection et d'information promotionnelle conformément à la Charte et au Référentiel de certification de la Haute Autorité de Santé.
Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation du traitement et à la portabilité de vos données, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès.
Vous pouvez à tout moment retirer votre consentement au traitement de vos données, lorsque ce traitement était basé sur votre consentement (communications par email, SMS, fax).
Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et demander à ne pas faire l'objet d'un profilage ou à être retiré de notre base « prospects » sans avoir à vous justifier.
Lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part d'Alexion Pharma France, les traitements qui relèvent d'une obligation légale d'Alexion Pharma France (par exemple la planification et la traçabilité des interactions entre Alexion Pharma France et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Vous pouvez exercer vos droits auprès du Délégué à la protection des données : Privacy@alexion.com ou 103-105 Rue Anatole France 92300 Levallois-Perret. Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : https://alexion.com/documents/gdpr/france_french. »

« Tous les collaborateurs Alexion Pharma France exerçant une activité d'information promotionnelle sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie formalisées par Alexion Pharma France et répondre à vos questions. Les règles de déontologie d'Alexion Pharma France sont disponibles à l'adresse suivante : http://alexionpharma.fr. Alexion Pharma France s'engage à respecter la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments ainsi que son référentiel. »

« Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable d'Alexion Pharma France à l'adresse suivante : pr.alexionfrance@alexion.com »