



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-11246-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 18 de Diciembre de 2023

**Referencia:** 1-0047-2001-000228-23-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000228-23-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones ASTRAZENECA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 09/11/2023 11:02:28 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2021-19578622.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial KOSELUGO y nombre/s genérico/s SELUMETINIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A..

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION05.PDF / 0 - 05/12/2023 11:49:14, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION05.PDF / 0 - 09/11/2023 11:02:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 09/11/2023 11:02:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 09/11/2023 11:02:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION07.PDF / 0 - 09/11/2023 11:02:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION08.PDF / 0 - 09/11/2023 11:02:28 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma ASTRAZENECA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta

Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000228-23-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.12.18 17:51:35 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2023.12.18 17:51:37 -03:00

## RÓTULO

(ESTUCHE)

**Koselugo®**  
**Selumetinib 25 mg**  
**Cápsulas duras**

Vía oral

Contenido del envase: 60 cápsulas duras.

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

### COMPOSICIÓN:

**Koselugo®** Selumetinib 25 mg - Cada cápsula dura contiene 30,25 mg de sulfato de selumetinib. Contenido de la cápsula dura: polietilenglicol succinato con Vitamina E 119,75 mg.

La cubierta de cápsula dura está compuesta por carragininina 0,1256 mg, cloruro de potasio 0,2268 mg, colorante azul indigo carmín (CI 73015) 0,019 mg, óxido de hierro amarillo 0,019 mg, dióxido de titanio 1,14, dióxido de titanio 1,14 mg, hipromelosa 34,569 mg y agua purificada 1,9 mg. La cápsula está impresa con tinta negra compuesta por óxido de hierro rojo 0,0030 mg, óxido de hierro amarillo 0,0033 mg, colorante azul FDC N° 2 laca aluminica 0,0078 mg, cera de carnaúba 0,0021 mg, goma laca blanca 0,0126 mg, monooleato de glicerilo 0,003 mg, butano\* c.s. y alcohol deshidratado\* c.s.

\* son eliminados durante el proceso de impresión.

### INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO:

Ver prospecto adjunto.

**Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original. Proteger de la humedad. No retire el desecante.**

### MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Koselugo®** no contiene Lactosa.

**Koselugo®** no contiene Gluten.

Elaborado en: Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237, Estados Unidos.

Acondicionado en: AstraZeneca UK Ltd, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire East SK10 2NA, Reino Unido.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Sargento Mayor Cayetano Beliera N°3025, Pilar, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

**Koselugo® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.**



Lote N°  
Vencimiento:

SORANNA SANTIAGO Matias Horacio  
CUIL 20345159798



RODRIGUES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## RÓTULO

(ESTUCHE)

**Koselugo®**  
**Selumetinib 10 mg**  
**Cápsulas duras**

Vía oral

Contenido del envase: 60 cápsulas duras.

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

### COMPOSICIÓN:

**Koselugo®** Selumetinib 10 mg - Cada cápsula dura contiene 12,1 mg de sulfato de selumetinib. Contenido de la cápsula dura: polietilenglicol succinato con Vitamina E 107,90 mg.

La cubierta de cápsula dura está compuesta por carraginata 0,1261 mg, cloruro de potasio 0,2278 mg, dióxido de titanio 1,027 mg, hipromelosa 34,7186 mg y agua purificada 1,9 mg. La cápsula está impresa con tinta negra compuesta por goma laca 0,0483 mg, alcohol isopropílico\* c.s., óxido de hierro negro (E172) 0,0254 mg, alcohol N-butílico\* c.s., propilenglicol 0,0022 mg e hidróxido de amonio al 28% 0,011 mg.

\* son eliminados durante el proceso de impresión.

### INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO:

Ver prospecto adjunto.

**Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original. Proteger de la humedad. No retire el desecante.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Koselugo®** no contiene Lactosa.

**Koselugo®** no contiene Gluten.

Elaborado en: Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237, Estados Unidos.

Acondicionado en: AstraZeneca UK Ltd, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire East SK10 2NA, Reino Unido.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Sargento Mayor Cayetano Beliera N°3025, Pilar, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

**Koselugo® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.**

Lote N°  
Vencimiento:



SORANNA SANTIAGO Matias Horacio  
CUIL 20345159798



RODRIGUES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## RÓTULO

(Envase Primario)

**Koselugo®**  
**Selumetinib 25 mg**  
**Cápsulas duras**

Oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

**60 cápsulas**

**Dispensar en el envase original. No quitar el desecante. Proteger de la humedad**

Cada cápsula dura contiene 30,25 mg de sulfato de hidrogeno de selumetinib. Tragar **Koselugo®** entero con agua. No masticar, disolver o abrir la cápsula. Dosis recomendada: Ver Información de Prescripción. Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original.

**Elaborado en:** Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237, Estados Unidos

**Acondicionado en:** AstraZeneca UK Ltd, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, Reino Unido

Lote N°

Vencimiento:

AstraZeneca 



SORANNA SANTIAGO Matías Horacio  
CUIL 20345159798



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

Página 1 de 1

## RÓTULO

(Envase Primario)

**Koselugo®**  
**Selumetinib 10 mg**  
**Cápsulas duras**

Oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

**60 cápsulas**

**Dispensar en el envase original. No quitar el desecante. Proteger de la humedad**

Cada cápsula dura contiene 12,1 mg de sulfato de hidrogeno de selumetinib. Tragar **Koselugo®** entero con agua. No masticar, disolver o abrir la cápsula. Dosis recomendada: Ver Información de Prescripción. Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original.

**Elaborado en:** Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237, Estados Unidos

**Acondicionado en:** AstraZeneca UK Ltd, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, Reino Unido

Lote N°  
Vencimiento:

AstraZeneca 



SORANNA SANTIAGO Matías Horacio  
CUIL 20345159798



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

Página 1 de 1

Página 1 de 1

**PROSPECTO**  
**(Prospecto para prescribir)**

**Koselugo®**  
**Selumetinib 10 mg**  
**Selumetinib 25 mg**  
Cápsulas duras  
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

**COMPOSICIÓN:**

**Koselugo®** Selumetinib 10 mg - Cada cápsula dura contiene 12,1 mg de sulfato de selumetinib. Contenido de la cápsula dura: polietilenglicol succinato con Vitamina E 107,90 mg.

La cubierta de cápsula dura está compuesta por carraginata 0,1261 mg, cloruro de potasio 0,2278 mg, dióxido de titanio 1,027 mg, hipromelosa 34,7186 mg y agua purificada 1,9 mg. La cápsula está impresa con tinta negra compuesta por goma laca 0,0483 mg, alcohol isopropílico\* c.s., óxido de hierro negro (E172) 0,0254 mg, alcohol N-butílico\* c.s., propilenglicol 0,0022 mg e hidróxido de amonio al 28% 0,011 mg.

\* son eliminados durante el proceso de impresión.

**Koselugo®** Selumetinib 25 mg - Cada cápsula dura contiene 30,25 mg de sulfato de selumetinib. Contenido de la cápsula dura: polietilenglicol succinato con Vitamina E 119,75 mg.

La cubierta de cápsula dura está compuesta por carraginata 0,1256 mg, cloruro de potasio 0,2268 mg, colorante azul indigo carmín (CI 73015) 0,019 mg, óxido de hierro amarillo 0,019 mg, dióxido de titanio 1,14, dióxido de titanio 1,14 mg, hipromelosa 34,569 mg y agua purificada 1,9 mg. La cápsula está impresa con tinta negra compuesta por óxido de hierro rojo 0,0030 mg, óxido de hierro amarillo 0,0033 mg, colorante azul FDC N° 2 laca aluminica 0,0078 mg, cera de carnaúba 0,0021 mg, goma laca blanca 0,0126 mg, monooleato de glicerilo 0,003 mg, butano\* c.s. y alcohol deshidratado\* c.s.

\* son eliminados durante el proceso de impresión.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor selectivo de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK quinasa, MEK, MAP2K y MAPKK).

Código ATC: L01EE04

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

**Koselugo®** es un inhibidor de las quinasas. Está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) con neurofibromas plexiformes (NP) inoperables y sintomáticos.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

**Descripción**

Selumetinib es un inhibidor de las quinasas. La denominación química es hidrógeno sulfato de 5-[(4-bromo-2-clorofenil) amino]-4-fluoro-6[(2-hidroxietoxi) carbamoyl]-1-metil-1H-benzimidazol-3-io. La fórmula molecular de selumetinib sulfato es C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>BrClFN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S y su masa molecular relativa es de 555,76 g/mol.



Selumetinib sulfato es un polvo cristalino monomórfico blanco o amarillo que muestra una solubilidad dependiente del pH. Selumetinib sulfato es soluble libremente con un  $\text{pH} < 1,5$ , poco soluble en el intervalo de pH de 1,5 a 3 y levemente soluble con un  $\text{pH} > 3$ . Selumetinib sulfato tiene dos funciones ionizables con valores de  $\text{pKa}$  de 2,8 y 8,4.

#### **Mecanismo de acción**

Selumetinib es un inhibidor de las quinasas 1 y 2 de la proteína-quinasa activada por mitógenos (MEK1/2). Las proteínas MEK1/2 son reguladores ascendentes de la vía de las quinasas relacionadas con las señales extracelulares (ERK). Tanto MEK como ERK son componentes críticos de la vía RAF-MEK-ERK regulada por RAS, a la que a menudo diferentes tipos de cáncer inactivan.

En modelos de ratones modificados genéticamente de NF1 que generan neurofibromas que recuerdan al genotipo y al fenotipo de la NF1 humana, la administración oral de selumetinib inhibió la fosforilación de la ERK y redujo la cantidad, volumen y proliferación de neurofibromas.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

No se determinó por completo la relación exposición-respuesta ni el curso temporal de la respuesta farmacodinámica para la seguridad y eficacia de **Koselugo**<sup>®</sup>.

#### **Electrofisiología Cardíaca**

Con una dosis 1,5 veces la dosis máxima recomendada, **Koselugo**<sup>®</sup> no prolonga el intervalo QT/QTc en ningún grado clínicamente significativo.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

Con la posología recomendada de 25  $\text{mg}/\text{m}^2$  dos veces al día en pacientes pediátricos (2 a  $\leq 18$  años de edad), la concentración plasmática máxima ( $C_{\text{max}}$ ) promedio (el coeficiente de variación [CV%] luego de la primera dosis y en estado de equilibrio fue de 731 (62%)  $\text{ng}/\text{mL}$  y de 798 (52%)  $\text{ng}/\text{mL}$ , respectivamente). El área bajo la curva de la concentración plasmática del fármaco ( $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ ) luego de la primera dosis fue de 2009 (35%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$  y el  $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$  en estado de equilibrio fue de 1958 (41%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ . El  $\text{AUC}$  y la  $C_{\text{max}}$  de selumetinib aumentan de manera proporcional en un intervalo de dosis de 20  $\text{mg}/\text{m}^2$  a 30  $\text{mg}/\text{m}^2$  (0,8 a 1,2 veces la dosis recomendada). La acumulación fue de 1,1 veces luego de la administración de **Koselugo**<sup>®</sup> 25  $\text{mg}/\text{m}^2$  dos veces al día.

#### *Absorción*

La biodisponibilidad oral absoluta promedio de selumetinib fue del 62% en adultos sanos. La mediana del tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas ( $T_{\text{max}}$ ) en estado de equilibrio en pacientes pediátricos fue de 1 a 1,5 horas.

#### *Efecto de los Alimentos*

La  $C_{\text{max}}$  promedio y el  $\text{AUC}$  de selumetinib en adultos sanos que recibieron una dosis única de 75 mg (1,5 veces la posología máxima recomendada y aprobada, disminuyeron un 50% y 16%, respectivamente, luego de una comida hiperlipídica (1000 calorías, 50% de lípidos). El  $T_{\text{max}}$  se retrasó aproximadamente 1,5 horas luego de una comida hiperlipídica.

La  $C_{\text{max}}$  y el  $\text{AUC}$  de selumetinib en adultos sanos que recibieron una dosis única de 50 mg disminuyeron un 60% y 38%, respectivamente, luego de una comida hipolipídica (400 calorías, 25% de lípidos). El  $T_{\text{max}}$  se retrasó aproximadamente 0,9 horas luego de una comida hipolipídica.

#### *Distribución*

El volumen de distribución aparente promedio en estado de equilibrio ( $V_{ss}$ ) de selumetinib en el intervalo de dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> a 30 mg/m<sup>2</sup> (0,8 a 1,2 veces la posología recomendada) en pacientes pediátricos varió de 78 L a 171 L.

La unión a proteínas plasmáticas in vitro en seres humanos fue del 98,4%. Selumetinib se une a la albúmina sérica (96%) y a la  $\alpha$ -1 glucoproteína ácida (<35%).

#### *Eliminación*

En pacientes pediátricos, selumetinib tuvo una depuración oral aparente (CL/F) de 8,8 L/h y una semivida de eliminación promedio de aproximadamente 6,2 horas luego de una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>.

#### *Metabolismo*

Selumetinib se metaboliza principalmente a través del CYP3A4 y en menor grado a través del CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A5. Selumetinib también sufre glucuronización a través de la UGT1A1 y UGT1A3. Se calcula que el 56% de la depuración intrínseca de selumetinib observada podría atribuirse al metabolismo por CYP y alrededor del 29% a la glucuronización directa por las enzimas UGT in vitro. El metabolito activo, N-desmetil selumetinib, se genera a través del CYP2C19 y CYP1A2 con una contribución adicional del CYP2C9 y CYP2A6, y se metaboliza a través de las mismas vías que selumetinib.

N-desmetil selumetinib representa menos del 10% de los niveles de selumetinib en el plasma humano, pero es aproximadamente 3 a 5 veces más potente que el compuesto original y contribuye aproximadamente a un 21% al 35% de la actividad farmacológica total.

#### *Excreción*

Luego de una dosis oral única de selumetinib 75 mg radiomarcado (1,5 veces la dosis recomendada) en adultos sanos, el 59% de la dosis se recuperó en las heces (19% sin cambios) y el 33% en la orina (<1% como compuesto original).

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

#### **Posología Recomendada**

La posología recomendada de **Koselugo**<sup>®</sup> es de 25 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable.

**Koselugo**<sup>®</sup> debe tomarse lejos de las comidas. No consumir alimentos 2 horas antes de cada dosis o 1 hora después de cada dosis (ver Farmacología Clínica). En la Tabla 2 se muestra dosis recomendada de **Koselugo**<sup>®</sup> según el área de superficie corporal (ASC).

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**<sup>®</sup> 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 para identificar métodos adecuados que se pueden adaptar al paciente en particular.

**Tabla 1 Posología Recomendada Según el Área de Superficie Corporal**

Área de Superficie Corporal	Posología Recomendada
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	20 mg en la mañana y 10 mg en 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

\* No se determinó la posología recomendada en pacientes con un ASC menor de 0,55 m<sup>2</sup>.

Las cápsulas de **Koselugo**<sup>®</sup> deben tragarse enteras con agua. No masticar, disolver ni abrir las cápsulas.

No debe administrarse en pacientes que no puedan tragar las cápsulas enteras.

Si olvida una dosis de **Koselugo**<sup>®</sup>, no tomarla a menos que falten más de 6 horas para la próxima dosis programada.

Si ocurren vómitos luego de la administración de **Koselugo**<sup>®</sup>, no tomar otra dosis más sino continuar con la próxima dosis programada.

### Modificaciones Posológicas por Reacciones Adversas

En la Tabla 2 se presentan las reducciones recomendadas de la dosis por reacciones adversas.

**Tabla 2 Reducciones Recomendadas de la Dosis de Koselugo<sup>®</sup> por Reacciones Adversas**

Área de Superficie Corporal	Primera Reducción de la Dosis (mg/dosis)		Segunda Reducción de la Dosis* (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>	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	35	30	25	20
≥1,90 m <sup>2</sup>	35	35	25	25

\*Discontinuar **Koselugo**<sup>®</sup> de manera permanente en pacientes que no puedan tolerar **Koselugo**<sup>®</sup> después de dos reducciones de la dosis.

En la Tabla 3 se presentan las modificaciones posológicas por reacciones adversas.

**Tabla 3 Modificaciones Posológicas Recomendadas de Koselugo<sup>®</sup> por Reacciones Adversas**

Gravedad de la Reacción Adversa	Modificaciones Posológicas Recomendadas de <b>Koselugo</b> <sup>®</sup>
<b>Miocardopatía (ver Advertencias y Precauciones)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) del 10% o más desde el inicio y menor que el límite inferior de lo normal</li> </ul>	Interrumpir hasta la resolución. Reiniciar con una dosis reducida.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución sintomática de la FEVI</li> <li>Disminución de la FEVI de Grado 3 o 4</li> </ul>	Discontinuar de manera permanente.
<b>Toxicidad Ocular (ver Advertencias y Precauciones)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Desprendimiento del Epitelio Pigmentario de la Retina (DEPR)</li> </ul>	Interrumpir hasta la resolución. Reiniciar con una dosis reducida.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Oclusión Venosa Retiniana (OVR)</li> </ul>	Discontinuar de manera permanente.
<b>Toxicidad Gastrointestinal (ver Advertencias y Precauciones)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrea de Grado 3</li> </ul>	Interrumpir hasta que mejore a Grado 0 o 1. Reiniciar con la misma dosis. Discontinuar

	de manera permanente si no mejora dentro de los 3 días.
• Diarrea de Grado 4	Discontinuar de manera permanente.
• Colitis de Grado 3 o 4	Discontinuar de manera permanente.
<i>Toxicidad Cutánea (ver Advertencias y Precauciones)</i>	
• Grado 3 o 4	Interrumpir hasta la mejoría. Reiniciar con una dosis reducida.
<i>Aumento de la Creatina-Fosfoquinasa (CPK) (ver Advertencias y Precauciones)</i>	
• Aumento de la CPK de Grado 4	Interrumpir hasta que mejore a Grado 0 o 1. Reiniciar con una dosis reducida. Discontinuar de manera permanente si no mejora dentro de las 3 semanas.
• Cualquier aumento de la CPK y mialgia	
• Rabdomiólisis	Discontinuar de manera permanente.
<i>Otras Reacciones Adversas (ver Reacciones Adversas)</i>	
• Intolerables de Grado 2	Interrumpir <b>Koselugo</b> <sup>®</sup> hasta que mejore a Grado 0 o 1. Reiniciar con una dosis reducida.
• Grado 3	
• Grado 4	Interrumpir <b>Koselugo</b> <sup>®</sup> hasta que mejore a Grado 0 o 1. Reiniciar con una dosis reducida. Considerar la discontinuación.

\*Según los Criterios de Terminología Común para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer versión 4.03

### Modificaciones Posológicas por Insuficiencia Hepática

Reducir la posología recomendada de **Koselugo**<sup>®</sup> a 20 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dos veces al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). No se determinó la posología recomendada de **Koselugo**<sup>®</sup> para el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver Uso en Poblaciones Específicas).

**Tabla 4 Posología Recomendada de Koselugo<sup>®</sup> en la Insuficiencia Hepática Moderada**

Área de Superficie Corporal	Insuficiencia Hepática Moderada (Child-Pugh B) (mg/dosis)	
	Mañana	Noche
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	10	10
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20	10
0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	20	20
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	25	25
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	30	25
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	35	30
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	35	35
≥1,90 m <sup>2</sup>	40	40

### Modificaciones Posológicas por Interacciones Medicamentosas

#### Inhibidores Potentes o Moderados del CYP3A4 o Fluconazol

Evitar la administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 o fluconazol con **Koselugo**<sup>®</sup>. Si no puede evitarse la administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 o fluconazol, reducir la dosis de **Koselugo**<sup>®</sup> según lo recomendado en la Tabla 5. Luego de discontinuar el inhibidor potente o moderado del CYP3A4 o fluconazol durante 3 semividas de eliminación, reiniciar la dosis de **Koselugo**<sup>®</sup> que se tomaba antes de iniciar el inhibidor o fluconazol (ver Interacciones Medicamentosas).

**Tabla 5 Posología Recomendada de Koselugo<sup>®</sup> para la Administración Concomitante con Inhibidores Potentes o Moderados del CYP3A4 o Fluconazol**

Área de Superficie Corporal	Si la posología actual es de	Si la posología actual es de
-----------------------------	------------------------------	------------------------------

	25 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día, reducir a 20 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día		20 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día, reducir a 15 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día	
	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

### CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

#### *Miocardiopatía*

La miocardiopatía, que se define como la disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)  $\geq 10\%$  por debajo del valor inicial, ocurrió en el 23% de 74 pacientes pediátricos que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup> en el estudio SPRINT (ver Reacciones Adversas). El 4% de los pacientes tuvo una disminución de la FEVI por debajo del límite inferior de lo normal (LIN) institucional. En un paciente se produjo disminución de la FEVI de Grado 3, lo que ocasionó una reducción de la dosis. Todos los pacientes con disminución de la FEVI fueron asintomáticos y se identificaron durante ecocardiogramas de rutina. La disminución de la FEVI se resolvió en el 71% de estos pacientes.

Se produjo disfunción ventricular izquierda o disminución de la FEVI causantes de la discontinuación de manera permanente de **Koselugo**<sup>®</sup> en una población no aprobada de pacientes adultos con diversos tipos tumorales que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup>. En un programa de acceso expandido en una población pediátrica con NF1 se observó disminución de la FEVI causante de la discontinuación de manera permanente de **Koselugo**<sup>®</sup>.

No se determinó la seguridad de **Koselugo**<sup>®</sup> en pacientes con antecedentes de deterioro de la FEVI o con una fracción de eyección inicial por debajo del LIN institucional.

Evaluar la fracción de eyección por ecocardiografía antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y cada 6 meses a partir de entonces y según lo indicado desde el punto de vista médico. La dosis de **Koselugo**<sup>®</sup> deberá interrumpirse, reducirse o discontinuarse de manera permanente según la gravedad de la reacción adversa (ver Posología y Modo de Administración). En los pacientes que interrumpen **Koselugo**<sup>®</sup> por una disminución de la FEVI, realizar un ecocardiograma o una resonancia magnética (RM) cardíaca cada 3 a 6 meses. Una vez resuelta la disminución de la FEVI hasta un valor mayor o igual al LIN institucional, realizar un ecocardiograma o una RM cardíaca cada 2 a 3 meses o según lo indicado por el cardiólogo.

#### *Toxicidad Ocular*

En el 15% de 74 pacientes pediátricos que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup> en el estudio SPRINT se produjo visión borrosa, fotofobia, cataratas e hipertensión ocular. La visión borrosa ocasionó interrupciones de la dosis en el 2,7% de los pacientes. La toxicidad ocular se resolvió en el 82% de 11 pacientes.

En una población no aprobada de pacientes adultos con diversos tipos tumorales que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup> como agente único o combinado con otros antineoplásicos, hubo toxicidades oculares graves como oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEPR). En una población

pediátrica se produjo DEPR durante el tratamiento con **Koselugo**<sup>®</sup> como agente único, lo que ocasionó su discontinuación de manera permanente.

Realizar evaluaciones oftalmológicas integrales antes de iniciar **Koselugo**<sup>®</sup>, a intervalos regulares durante el tratamiento y en caso de nuevos o peores trastornos visuales. Discontinuar **Koselugo**<sup>®</sup> de manera permanente en los pacientes con OVR. Interrumpir **Koselugo**<sup>®</sup> de manera temporal en los pacientes con DEPR, realizar controles con estudios de tomografía de coherencia óptica cada 3 semanas hasta la resolución y reiniciar **Koselugo**<sup>®</sup> con una dosis reducida. En las demás toxicidades oculares, la dosis de **Koselugo**<sup>®</sup> deberá interrumpirse, reducirse o discontinuarse de manera permanente según la gravedad de la reacción adversa (ver Posología y Modo de Administración).

#### *Toxicidad Gastrointestinal*

Se produjo diarrea en el 77% de 74 pacientes pediátricos que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup> en el estudio SPRINT, incluidos casos de Grado 3 en el 15% de los pacientes. En el 1,4% de los pacientes se produjo diarrea causante de la discontinuación de manera permanente. En el 15% y 1,4% de los pacientes se produjo diarrea causante, respectivamente, de interrupción o reducción de la dosis. La mediana del tiempo hasta el primer inicio de la diarrea fue de 17 días y la mediana de la duración fue de 2 días.

En una población no aprobada de pacientes adultos con diversos tipos tumorales que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup> como agente único o combinado con otros antineoplásicos, hubo toxicidades gastrointestinales graves como perforación, colitis, íleo y obstrucción intestinal. Hubo casos de colitis en una población no aprobada de pacientes pediátricos con diversos tipos tumorales que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup> como agente único.

Recomendarles a los pacientes iniciar un agente antidiarreico (por ej., loperamida) inmediatamente después del primer episodio de heces blandas e informes y aumentar la ingesta de líquidos durante los episodios de diarrea. La dosis de **Koselugo**<sup>®</sup> deberá interrumpirse, reducirse o discontinuarse de manera permanente según la gravedad de la reacción adversa (ver Posología y Modo de Administración).

#### *Toxicidad Cutánea*

Se produjeron erupciones en el 91% de 74 pacientes pediátricos que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup> en el estudio SPRINT. Las erupciones más frecuentes fueron: dermatitis acneiforme (54%), erupción maculopapular (39%) y eccema (28%). En el 8% de los pacientes se produjeron erupciones de Grado 3. Se produjeron erupciones causantes de interrupción de la dosis en el 11% de los pacientes y de reducción de la dosis en el 4% de los pacientes.

Hubo otras toxicidades cutáneas como el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, que ocurrió en una población no aprobada de pacientes adultos con diversos tipos tumorales que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup> como agente único o combinado con otros antineoplásicos.

Controlar la aparición de erupciones cutáneas graves. La dosis de **Koselugo**<sup>®</sup> deberá interrumpirse, reducirse o discontinuarse de manera permanente según la gravedad de la reacción adversa (ver Posología y Modo de Administración).

#### *Aumento de la Creatina-Fosfoquinasa (CPK)*

Se produjo aumento de la creatina-fosfoquinasa (CPK) en el 76% de 74 pacientes pediátricos que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup> en el estudio SPRINT, incluidos casos de Grado 3 o 4 en el 9% de los pacientes. El aumento de CPK resultó en una reducción de la dosis en el 7% de los pacientes. Hubo aumentos de la CPK en forma concomitante con mialgia en el 8% de los pacientes, incluido un paciente que discontinuó **Koselugo**<sup>®</sup> de manera permanente por la mialgia.

Hubo casos de rabdomiólisis en una población no aprobada de pacientes adultos que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup> como agente único.

Determinar la CPK sérica antes de iniciar **Koselugo**<sup>®</sup>, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado desde el punto de vista médico. Si ocurre un aumento de la CPK, evaluar en los pacientes la aparición de rabdomiólisis u otras causas. La dosis de **Koselugo**<sup>®</sup> deberá interrumpirse, reducirse o discontinuarse de manera permanente según la gravedad de la reacción adversa (ver Posología y Modo de Administración).

*Aumento de los Niveles de Vitamina E y del Riesgo de Sangrado*

Las cápsulas de **Koselugo**<sup>®</sup> contienen vitamina E (las cápsulas de 10 mg contienen 32 mg de vitamina E como excipiente de succinato de D-alfa-tocoferil-polietilenglicol 1000 (TPGS), mientras que las cápsulas de 25 mg de **Koselugo**<sup>®</sup> contienen 36 mg de vitamina E como TPGS). La vitamina E puede inhibir la agregación plaquetaria y antagonizar a los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. La ingesta diaria de vitamina E que supere los límites recomendados o seguros puede aumentar el riesgo de sangrado. No se recomiendan los suplementos de vitamina E si la ingesta diaria de vitamina E (incluida la cantidad de vitamina E contenida en **Koselugo**<sup>®</sup> y en los suplementos) supera los límites recomendados o seguros.

Puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K o agentes antiplaquetarios en forma concomitante con **Koselugo**<sup>®</sup>. Controlar la aparición de sangrados en estos pacientes. Aumentar los controles de la razón internacional normalizada (RIN), según corresponda, en los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K. Realizar evaluaciones de los anticoagulantes, incluidos RIN o tiempo de protrombina, con mayor frecuencia y ajustar la dosis de los antagonistas de la vitamina K o de los agentes antiplaquetarios según corresponda (ver Interacciones Medicamentosas).

*Toxicidad Embriofetal*

Según los hallazgos de los estudios en animales y su mecanismo de acción, **Koselugo**<sup>®</sup> puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la administración de selumetinib a ratones durante la organogénesis produjo disminución del peso fetal, defectos estructurales adversos y efectos sobre la supervivencia embriofetal con exposiciones aproximadas >5 veces la exposición en seres humanos con la dosis clínica de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **Koselugo**<sup>®</sup> y durante 1 semana después de la última dosis. Aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **Koselugo**<sup>®</sup> y durante 1 semana después de la última dosis (ver Uso en poblaciones específicas).

**Koselugo**<sup>®</sup> no contiene Lactosa.

**Koselugo**<sup>®</sup> no contiene Gluten.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

**Efecto de Otros Medicamentos sobre Koselugo**<sup>®</sup>

Inhibidores Potentes o Moderados del CYP3A4 o Fluconazol	
<i>Impacto Clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El uso concomitante de <b>Koselugo</b><sup>®</sup> con un inhibidor potente o moderado del CYP3A4 o fluconazol aumentó las concentraciones plasmáticas de selumetinib (véase <i>Farmacología Clínica</i>), lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.</li> </ul>
<i>Manejo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar la administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 o fluconazol con</li> </ul>

	<p><b>Koselugo®</b>. Si no puede evitarse la administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 o fluconazol, reducir la dosis de <b>Koselugo®</b> (véase <i>Posología y Modo de Administración</i>).</p>
Inductores Potentes o Moderados del CYP3A4	
<i>Impacto Clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El uso concomitante de <b>Koselugo®</b> con un inductor potente o moderado del CYP3A4 disminuyó las concentraciones plasmáticas de selumetinib (véase <i>Farmacología Clínica</i>), lo que puede reducir la eficacia de <b>Koselugo®</b>.</li> </ul>
<i>Manejo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A4 con <b>Koselugo®</b>.</li> </ul>
Vitamina E	
<i>Impacto Clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Koselugo®</b> contiene vitamina E y la ingesta diaria de vitamina E que supere los límites recomendados o seguros puede aumentar el riesgo de sangrado. Puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K o agentes antiplaquetarios en forma concomitante con <b>Koselugo®</b>.</li> </ul>
<i>Manejo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se recomiendan los suplementos de vitamina E si la ingesta diaria de vitamina E (incluida la cantidad de vitamina E contenida en <b>Koselugo®</b> y en los suplementos) supera los límites recomendados o seguros.</li> <li>Controlar la aparición de sangrados en los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K o un agente antiplaquetario en forma concomitante con <b>Koselugo®</b>. Aumentar los controles de la RIN, según corresponda, en los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K (véase <i>Advertencias y Precauciones</i>).</li> </ul>

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS:

### Embarazo

#### *Resumen de los Riesgos*

Según los hallazgos de los estudios en animales y su mecanismo de acción (ver Farmacología Clínica), **Koselugo®** puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. No se dispone de datos sobre el uso de **Koselugo®** en embarazadas como para evaluar el riesgo asociado al fármaco. En estudios de reproducción en animales, la administración de selumetinib a ratones durante la organogénesis produjo disminución del peso fetal, defectos estructurales adversos y efectos sobre la supervivencia embrifetal con exposiciones aproximadas >5 veces la exposición en seres humanos con la dosis clínica de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (ver Datos). Aconsejar a las embarazadas sobre los riesgos potenciales para el feto.

### Datos

#### *Datos en Animales*

En estudios de desarrollo embrifetal en ratones con dosis >2,5 mg/kg dos veces al día (~5 veces la exposición en seres humanos según el área bajo la curva [AUC] con la dosis clínica de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día), selumetinib produjo aumentos de las pérdidas posteriores al implante, disminución del peso fetal y de las crías y una mayor ocurrencia de ojos abiertos y paladar hendido, aunque no indujo toxicidad materna significativa.

La administración de selumetinib en ratonas preñadas desde el Día 6 de la gestación hasta el Día 20 de la lactancia produjo una disminución del peso corporal de las crías y menos crías cumplieron el criterio de constricción pupilar en el día 21 posparto. La incidencia de malformaciones (por ej., ojo(s) abierto(s) y paladar hendido de manera prematura) fue mayor incluso con la dosis mínima de 0,5 mg/kg dos veces al día (concentración máxima [C<sub>max</sub>] materna de ~0,6 veces la C<sub>max</sub> en seres humanos con la dosis clínica de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día).



## Lactancia

### *Resumen de los Riesgos*

No existen datos sobre la presencia de selumetinib o de su metabolito activo en la leche materna o sobre sus efectos en el lactante o en la producción de leche. Selumetinib y su metabolito activo estuvieron presentes en la leche de ratonas durante la lactancia (ver Datos). Debido a la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, recomendarles a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con **Koselugo**<sup>®</sup> y durante 1 semana después de la última dosis.

## Datos

### *Datos en Animales*

Selumetinib y su metabolito activo estuvieron presentes en la leche de ratonas que recibieron selumetinib durante toda la gestación y lactancia, con un cociente plasma/leche promedio de 1,5 en las hembras que amamantaban y recibieron 5 mg/kg dos veces al día. La administración de selumetinib a hembras durante la gestación y lactancia temprana se asoció a eventos adversos en las crías, como disminución de la velocidad de crecimiento y ocurrencia de malformaciones (ver Uso en Poblaciones Específicas).

## Mujeres y Hombres con Capacidad Reproductiva

**Koselugo**<sup>®</sup> puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas (ver Uso en Poblaciones Específicas).

### *Pruebas de Embarazo*

Verificar la presencia de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar **Koselugo**<sup>®</sup> (ver Uso en Poblaciones Específicas).

### *Anticonceptivos*

#### Mujeres

Recomendarles a las mujeres con capacidad reproductiva usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 1 semana después de la última dosis.

#### Hombres

Recomendarles a los hombres con parejas con capacidad reproductiva usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con **Koselugo**<sup>®</sup> y durante 1 semana después de la última dosis.

## Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia se determinó en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad con NF1 y NP inoperable y la información sobre dicho uso se discute en toda la ficha técnica. La seguridad y eficacia de **Koselugo**<sup>®</sup> no se determinó en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad.

### *Datos de Toxicidad en Animales*

En estudios de toxicología general de 3 meses, las ratas macho que recibieron selumetinib en dosis diarias  $\geq 10$  mg/kg (~60 veces la exposición en seres humanos según el AUC con la dosis clínica de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día) mostraron displasia del cartílago de crecimiento.

## Uso Geriátrico

Los estudios clínicos no incluyeron pacientes de 65 años de edad o más.

## Insuficiencia Renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o con Enfermedad Renal Terminal (ver Farmacología Clínica).

### **Insuficiencia Hepática**

Las exposiciones a selumetinib aumentaron en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver Farmacología Clínica). Reducir la dosis de **Koselugo**<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). No se determinó la posología recomendada de **Koselugo**<sup>®</sup> para el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver Posología y Modo de Administración).

### **Incompatibilities:**

No presenta.

### **REACCIONES ADVERSAS:**

En otras secciones del prospecto se describen las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas:

- Miocardiopatía (ver Advertencias y Precauciones)
- Toxicidad ocular (ver Advertencias y Precauciones)
- Toxicidad gastrointestinal (ver Advertencias y Precauciones)
- Toxicidad cutánea (ver Advertencias y Precauciones)
- Aumento de la creatina-fosfoquinasa (ver Advertencias y Precauciones)

### **Experiencia en Estudios Clínicos**

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse de manera directa con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos incluidos en *Advertencias y Precauciones* reflejan la exposición a **Koselugo**<sup>®</sup> en 74 pacientes pediátricos que recibieron dosis variables de 20 mg/m<sup>2</sup> a 30 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dos veces al día en el estudio SPRINT. Entre esos pacientes, la duración de la exposición a **Koselugo**<sup>®</sup>, incluidas las interrupciones de las dosis, fue de 12 meses o más (91%), mayor de 2 años (74%) o mayor de 4 años (23%). Las *Advertencias y Precauciones* también incluyen otros datos de pacientes adultos y pediátricos que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup> administrado en diferentes dosis por diversos tumores en otros estudios clínicos.

### **Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) con Neurofibromas Plexiformes (NP) Inoperables**

La seguridad de **Koselugo**<sup>®</sup> se evaluó en el Estrato 1 del estudio de Fase II SPRINT (ver Estudios Clínicos). Los pacientes elegibles tenían de 2-18 años de edad y NF1 con NP inoperables que ocasionaran morbilidades significativas. Se excluyeron los pacientes con FEVI anormal, hipertensión no controlada (presión arterial  $\geq$  al percentil 95° para edad, estatura y sexo), cualquier antecedente actual o previo de OVR o DEPR, presión intraocular  $>21$  mmHg (o límite superior de lo normal ajustado por edad), glaucoma no controlado e incapacidad de tragar cápsulas enteras. Los pacientes recibieron **Koselugo**<sup>®</sup> 25 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dos veces al día (n=50). Entre esos pacientes, el 88% tuvo exposiciones durante 12 meses o más y el 66% tuvo exposiciones durante más de 2 años.

Hubo reacciones adversas serias en el 24% de los pacientes que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup>. Las reacciones adversas serias que ocurrieron en 2 o más pacientes fueron: anemia, hipoxia y diarrea.

Hubo discontinuación permanente causada por reacciones adversas en el 12% de los pacientes que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup>. Las reacciones adversas causantes de la discontinuación permanente de **Koselugo**<sup>®</sup> fueron: aumento de la creatinina, aumento del peso, diarrea, paroniquia, tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos, daño renal agudo y úlcera cutánea.

Hubo interrupciones y reducciones de la dosis por reacciones adversas en el 80% y 24% de los pacientes que recibieron **Koselugo**<sup>®</sup>, respectivamente. Las reacciones

adversas que requirieron interrupciones o reducciones de la dosis en  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron: vómitos, paroniquia, diarrea, náuseas, dolor abdominal, erupciones, infección cutánea, enfermedad seudogripal, pirexia y aumento de peso.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 40\%$ ) fueron: vómitos, erupciones (todas), dolor abdominal, diarrea, náuseas, piel seca, fatiga, dolor osteomuscular, pirexia, erupción acneiforme, estomatitis, cefalea, paroniquia y prurito.

La Tabla 6 presenta las reacciones adversas en el Estrato 1 del estudio SPRINT de Fase II.

**Tabla 6 Reacciones Adversas ( $\geq 20\%$ ) en Pacientes que Recibieron Koselugo® en el Estrato 1 del Estudio SPRINT de Fase II**

Reacción Adversa	Koselugo® N=50	
	Todos los Grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)
<b>Gastrointestinal</b>		
Vómitos	82	6
Dolor abdominal <sup>1</sup>	76	0
Diarrea	70	16
Náuseas	66	2
Estomatitis <sup>2</sup>	50	0
Constipación	34	0
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>		
Erupciones (todas) <sup>3</sup>	80	6
Piel seca	60	0
Erupción acneiforme <sup>4</sup>	50	4
Paroniquia <sup>5</sup>	48	6
Prurito	46	0
Dermatitis <sup>6</sup>	36	4
Cambios en el cabello <sup>7</sup>	32	0
<b>Osteomuscular y Tejido Conectivo</b>		
Dolor osteomuscular <sup>8</sup>	58	0
<b>General</b>		
Fatiga <sup>9</sup>	56	0
Pirexia	56	8
Edema <sup>10</sup>	20	0
<b>Sistema nervioso</b>		
Cefalea	48	2
<b>Respiratoria, Torácica y Mediastínica</b>		
Epistaxis	28	0
<b>Sistema Renal y Urinario</b>		
Hematuria	22	2
Proteinuria	22	0
<b>Metabolismo y Nutrición</b>		
Disminución del apetito	22	0
<b>Sistema Cardíaco</b>		
Disminución de la fracción de eyección	22	0
Taquicardia sinusal	20	0
<b>Infecciones</b>		
Infección cutánea <sup>11</sup>	20	2

\*Todos los eventos fueron de Grado 3.

<sup>1</sup> Dolor abdominal incluye: dolor abdominal; dolor abdominal superior

<sup>2</sup> Estomatitis incluye: estomatitis; ulceración bucal

<sup>3</sup> Erupciones (todas) incluye: dermatitis acneiforme; erupción maculopapular; eritema; erupción pustulosa; erupción; urticaria; erupción exfoliativa; erupción pruriginosa; erupción eritematosa

<sup>4</sup> Erupción (acneiforme) incluye: dermatitis acneiforme

<sup>5</sup> Paroniquia incluye: paroniquia; infección ungueal

<sup>6</sup> Dermatitis incluye: dermatitis; dermatitis atópica; dermatitis del pañal; eccema; dermatitis seborreica; irritación cutánea

<sup>7</sup> Cambios en el cabello incluye: alopecia; cambios en el color del cabello

<sup>8</sup> Dolor osteomuscular incluye: dolor en las extremidades; dolor de espalda; dolor cervical; dolor osteomuscular

<sup>9</sup> Fatiga incluye: fatiga; malestar

<sup>10</sup> Edema incluye: tumefacción periférica; edema; edema localizado

<sup>11</sup> Infección cutánea incluye: infección cutánea; absceso; celulitis; impétigo; infección cutánea estafilocócica

Las reacciones adversas clínicamente significativas que ocurrieron en <20% de los pacientes son:

- Ocular: deterioro visual
- Trastornos Gastrointestinales: boca seca
- Trastornos Generales: edema facial, incluidos edema periorbitario y edema facial
- Metabolismo y Nutrición: aumento de peso
- Sistema Renal y Urinario: lesión renal aguda
- Respiratoria, Torácica y Mediastínica: disnea, incluidas disnea de esfuerzo y disnea de reposo
- Vascular: hipertensión

La Tabla 7 presenta las alteraciones de laboratorio en el Estrato 1 del estudio SPRINT de Fase II.

**Tabla 7 Alteraciones de Laboratorio Seleccionadas ( $\geq 15\%$ ) que Empeoraron desde el Inicio en Pacientes que Recibieron Koselugo<sup>®</sup> en el Estrato 1 del Estudio SPRINT de Fase II.**

Alteración de Laboratorio	Koselugo <sup>®</sup>	
	Todos los Grados (%) <sup>*</sup>	Grado $\geq 3$ (%)
<b>Bioquímica</b>		
Aumento de la creatina-fosfoquinasa (CPK)	79	7 <sup>§</sup>
Disminución de la albúmina	51	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST)	41	2
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)	35	4
Aumento de la lipasa	32	5
Aumento del potasio	27	4
Disminución del potasio	18	2 <sup>§</sup>
Aumento de la fosfatasa alcalina	18	0
Aumento de la amilasa	18	0
Aumento del sodio	18	0
Disminución del sodio	16	0
<b>Hematología</b>		
Disminución de la hemoglobina	41	4
Disminución de los neutrófilos	33	4
Disminución de los linfocitos	20	2

<sup>\*</sup>El denominador que se usó para calcular la tasa varió de 39 a 49 según la cantidad de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

<sup>§</sup>Incluye

<sup>§</sup>Incluye un aumento de la CPK de Grado 4 y un aumento del potasio de Grado 4.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### *Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) con Neurofibromas Plexiformes (NP) Inoperables*

La eficacia de **Koselugo**<sup>®</sup> se evaluó en el Estrato 1 del estudio SPRINT de Fase II, un estudio abierto, multicéntrico y con una única rama (NCT01362803). Los pacientes elegibles debían tener NF1 con NP inoperable, definida como una NP que no pudiera extirparse por completo sin riesgo de morbilidad sustancial por atrapamiento o proximidad estrecha con estructuras vitales, capacidad de invasión o gran vascularización de los NP. Los pacientes también debían tener una morbilidad significativa relacionada con los NP objetivo. Las morbilidades que se presentaron en  $\geq 20\%$  de los pacientes fueron: desfiguración, disfunción motriz, dolor, disfunción de las vías respiratorias, deterioro visual y disfunción vesical/intestinal. Los pacientes recibieron **Koselugo**<sup>®</sup> 25 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La medida del desenlace principal de eficacia fue la tasa de respuesta global (ORR), definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa (definida como la desaparición del NP objetivo) o como la respuesta parcial confirmada (definida como la reducción  $\geq 20\%$  del volumen del NP confirmado en una evaluación tumoral posterior dentro de los 3-6 meses). La tasa de respuesta del NP objetivo, definido como el NP que produjo síntomas o complicaciones clínicamente significativas (morbilidades relacionadas con el NP), se evaluó a través del análisis volumétrico por resonancia magnética (RM) de lectura central según los criterios de Evaluación de la Respuesta en Neurofibromatosis y Schwannomatosis (REiNS). La respuesta tumoral se evaluó en la visita inicial y durante el tratamiento cada 4 ciclos durante 2 años, y luego cada 6 meses. Otra medida del desenlace de eficacia fue la duración de la respuesta (DoR).

En total, 50 pacientes pediátricos recibieron **Koselugo**<sup>®</sup>. La mediana de la edad fue de 10,2 años (intervalo de 3,5 a 17,4 años); el 60% eran hombres, con un 84% de raza blanca, 8% de raza negra y 2% de raza asiática.

En la Tabla 8 se presentan los resultados de eficacia. La mediana del tiempo hasta el inicio de la respuesta fue de 7,2 meses (intervalo: 3,3 meses a 1,6 años).

**Tabla 8 Resultados de Eficacia del Estrato 1 del Estudio SPRINT de Fase II<sup>§</sup>**

Parámetro de Eficacia	SPRINT N=50
<b>Tasa de Respuesta Global*</b>	
Tasa de Respuesta Global, n (%)	33 (66%)
IC 95%	(51; 79)
Respuesta Completa <sup>†</sup>	0
Respuesta Parcial Confirmada, n (%) <sup>†</sup>	33 (66%)
<b>Duración de la Respuesta</b>	
DoR $\geq 12$ meses, n (%)	27 (82%)

IC – intervalo de confianza; DoR – duración de la respuesta.

<sup>§</sup>La evaluación de la ORR la realizó un único revisor del Instituto Nacional del Cáncer que era investigador del estudio SPRINT, quien evaluó todas las imágenes de las NP de los pacientes enrolados en todos los centros del estudio.

\*Las respuestas requerían confirmación al menos 3 meses después de cumplirse los criterios de la primera respuesta.

<sup>†</sup>Respuesta completa: desaparición de la lesión objetivo; Respuesta parcial: disminución  $\geq 20\%$  del volumen del NP objetivo en comparación con el volumen inicial.

Una revisión independiente centralizada de la respuesta tumoral según los criterios REiNS produjo una ORR del 44% (IC 95%: 30; 59).

### **Poblaciones Específicas**

Grupos Raciales o Étnicos

No se observaron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de selumetinib o de N-desmetil selumetinib con respecto a la raza (blanca, asiática, negra).

#### *Pacientes con Insuficiencia Renal*

Luego de la administración de una dosis única de 50 mg, las exposiciones de selumetinib en los pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 mL/min) y requerimiento de diálisis fueron similares a las de los pacientes con función renal normal (CLcr >90 mL/min).

#### *Pacientes con Insuficiencia Hepática*

Luego de la administración de una dosis única de selumetinib, el AUC<sub>0-INF</sub> total normalizada por la dosis disminuyó un 14% en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y aumentó un 59% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y un 57% en los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase Child-Pugh C) en comparación con los pacientes con función hepática normal. El AUC<sub>0-INF</sub> de selumetinib libre disminuyó un 31% en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y aumentó un 41% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y 3,2 veces en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) en comparación con los pacientes con función hepática normal.

#### Estudios de Interacción Medicamentosa

##### *Estudios Clínicos y Estrategias Informadas por el Modelo*

Efecto de los Inhibidores Potentes o Moderados del CYP3A4: el uso concomitante de itraconazol (inhibidor potente del CYP3A4) aumentó el AUC de selumetinib un 49% y la C<sub>max</sub> un 19%. Se prevé que el uso concomitante de eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A4) aumente el AUC de selumetinib un 41% y la C<sub>max</sub> un 23%.

Efecto de Fluconazol: el uso concomitante de fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19 e inhibidor moderado del CYP3A4) aumentó el AUC de selumetinib un 53% y la C<sub>max</sub> un 26%.

Efecto de los Inductores Potentes o Moderados del CYP3A4: el uso concomitante de rifampicina (inductor potente del CYP3A4) disminuyó el AUC de selumetinib un 51% y la C<sub>max</sub> un 26%. Se prevé que el uso concomitante de efavirenz (inductor moderado del CYP3A4) disminuya el AUC de selumetinib un 38% y la C<sub>max</sub> un 22%.

##### *Estudios In Vitro*

Enzimas CYP: selumetinib no inhibe al CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 o CYP2E1. Selumetinib no induce al CYP3A4, CYP1A2 o CYP2B6.

Sistemas de Transportadores: selumetinib no inhibe a los transportadores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), de la glucoproteína P (P-gp) ni de OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K.

Selumetinib es un sustrato de los transportadores de la BCRP y de la P-gp.

## **TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

### Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

#### *Carcinogenicidad*

Selumetinib no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 con exposiciones 24 veces (machos) y 36 veces (hembras) y en un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas con exposiciones 20 veces (machos) y 15 veces (hembras) la exposición en seres humanos (AUC) con la dosis clínica de 25 mg/m<sup>2</sup>.

#### *Mutagenicidad*

Selumetinib no fue mutagénico ni clastogénico in vitro. En los estudios de micronúcleos en ratones, selumetinib produjo un aumento de los eritrocitos

micronucleados inmaduros (aberraciones cromosómicas), sobre todo a través de un modo de acción aneugénico, pero con dosis >160 mg/kg (~38 veces la C<sub>max</sub> en los seres humanos con la dosis clínica de 25 mg/m<sup>2</sup>).

#### Alteración de la Fertilidad

En un estudio de 6 meses en ratones, selumetinib no afectó el desempeño del apareamiento de los machos con cualquier dosis hasta los 20 mg/kg dos veces al día (aproximadamente 33 veces la exposición en seres humanos según el AUC con la dosis clínica de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día). En ratonas expuestas a selumetinib 12,5 mg/kg dos veces al día, no se afectó el desempeño del apareamiento ni la fertilidad. El NOAEL tanto para la toxicidad materna como para los efectos sobre el desempeño reproductivo fue de 2,5 mg/kg dos veces al día (aproximadamente 5 veces la exposición en seres humanos según el AUC con la dosis clínica de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día).

#### Toxicología y/o Farmacología en Animales

En un estudio de toxicología con dosis repetidas de 26 semanas, selumetinib en dosis de 20 mg/kg (aproximadamente 33 veces la exposición en seres humanos según el AUC con la dosis clínica de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día) ocasionó obstrucción significativa de las vías urinarias, así como inflamación y hemorragia luminal de la uretra, causantes de muerte temprana en ratones macho.

#### **SOBREDOSIS:**

La diálisis no es útil porque **Koselugo**<sup>®</sup> tiene una elevada unión a las proteínas y es rápidamente metabolizado.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247*

*Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.*

#### **INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE**

Recomendarle al paciente leer el prospecto de información para pacientes aprobada por ANMAT.

#### *Miocardopatía*

Informarles a los pacientes y a sus cuidadores que **Koselugo**<sup>®</sup> puede causar una disminución de la FEVI y que deben informar de inmediato cualquier signo o síntoma de miocardopatía a sus médicos (ver Advertencias y Precauciones).

#### *Toxicidad Ocular*

Informarles a los pacientes y a sus cuidadores que **Koselugo**<sup>®</sup> puede causar toxicidad ocular que puede producir ceguera y que deben consultar a sus médicos si presentan cualquier cambio en la visión (ver Advertencias y Precauciones).

#### *Toxicidad Gastrointestinal*

Informarles a los pacientes y a sus cuidadores que **Koselugo**<sup>®</sup> puede causar diarrea y que deben consultar a sus médicos al momento de comenzar con diarrea (ver Advertencias y Precauciones).

#### *Toxicidad Cutánea*

Informarles a los pacientes y a sus cuidadores que **Koselugo**<sup>®</sup> puede causar toxicidades cutáneas graves y que deben consultar a sus médicos si presentan trastornos cutáneos graves (ver Advertencias y Precauciones).

#### *Aumento de la Creatina-Fosfoquinasa*

Informarles a los pacientes y a sus cuidadores que **Koselugo**<sup>®</sup> puede causar aumentos de la CPK y que deben informar cualquier signo o síntoma de dolor o debilidad muscular a sus médicos (ver Advertencias y Precauciones).

#### *Aumento de los Niveles de Vitamina E y del Riesgo de Sangrado*

Aconsejarles a los pacientes y a sus cuidadores informar a sus médicos si están recibiendo suplementos que contengan vitamina E, antagonistas de la vitamina K o agentes antiplaquetarios (ver Advertencias y Precauciones).

#### *Toxicidad Embriofetal*

- Informarles a las embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva sobre los riesgos potenciales para el feto. Recomendarles a las mujeres con capacidad reproductiva y a sus cuidadores informar los embarazos confirmados o sospechados a sus médicos (ver Advertencias y Precauciones, Uso en Poblaciones Específicas).
- Recomendarles a las mujeres con capacidad reproductiva usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con **Koselugo**<sup>®</sup> y durante 1 semana después de la última dosis (ver Uso en Poblaciones Específicas).
- Recomendarles a los hombres con parejas con capacidad reproductiva usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con **Koselugo**<sup>®</sup> y durante al menos 1 semana después de la última dosis (ver Uso en Poblaciones Específicas, Toxicología Preclínica).

#### *Lactancia*

Recomendarles a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con **Koselugo**<sup>®</sup> y durante 1 semana después de la última dosis (ver Uso en Poblaciones Específicas).

#### **Interacciones Medicamentosas**

Recomendarles a los pacientes y a sus cuidadores informar a sus médicos todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos recetados, los fármacos de venta libre, vitamina y productos herbales. Informarles a los pacientes que deben evitar la hierba de San Juan, el pomelo y el jugo de pomelo mientras tomen **Koselugo**<sup>®</sup> (ver Interacciones Medicamentosas).

#### **Posología y Administración**

Informarles a los pacientes y a sus cuidadores cómo tomar **Koselugo**<sup>®</sup> con los alimentos y qué hacer si olvidan o vomitan una dosis (ver Posología y Modo de Administración)

#### **CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C - 30°C, en su envase original. Dispensar en su envase original. Mantenga el frasco bien cerrado. No retire el desecante. Proteger de la humedad.

#### **PRESENTACION:**

Envase conteniendo 60 cápsulas duras.

**Koselugo**<sup>®</sup> 10 mg: Cápsulas duras de color blanco a blanquecino, opaca selladas con una banda transparente y marcadas con "SEL 10" en tinta negra. Por 60 cápsulas.

**Koselugo**<sup>®</sup> 25 mg: Cápsulas duras azul, opaca, sellada con una banda transparente y marcadas con "SEL 25" en tinta negra.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**



Elaborado en: Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237, Estados Unidos.

Acondicionado en: AstraZeneca UK Ltd, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, Reino Unido.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Sargento Mayor Cayetano Beliera N° 3025, Pilar, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Juan Martín SaunÉ – Farmacéutico.

**Koselugo®** es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:  
Disposición ANMAT N°

(Información para el paciente)

**Koselugo®**  
**Selumetinib 10 mg**  
**Selumetinib 25 mg**  
Cápsulas duras  
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos no mencionados en este prospecto, informe a su médico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es **Koselugo®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Koselugo®**
3. Cómo tomar **Koselugo®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Koselugo®**
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es Koselugo® y para qué se utiliza**

**Koselugo®** es un medicamento de venta bajo receta que se usa para tratar niños a partir de los 2 años de edad con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) que tienen neurofibromas plexiformes que no pueden extirparse por completo mediante cirugía. Se desconoce si **Koselugo®** es seguro y eficaz en niños menores de 2 años de edad.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Koselugo®**

Antes de tomar **Koselugo®**, infórmele a su médico todas sus afecciones médicas, incluso si:

- tiene problemas cardíacos.
- tiene problemas oculares.
- está embarazada o planea embarazarse. **Koselugo®** puede dañar al feto.

Su médico deberá determinar si está embarazada antes de comenzar el tratamiento con **Koselugo®**.

Las mujeres con capacidad reproductiva deben usar métodos para el control de la natalidad (anticonceptivos) eficaces durante el tratamiento con **Koselugo®** y durante 1 semana después de la última dosis.

Los hombres con parejas con capacidad reproductiva usar métodos para el control de la natalidad (anticonceptivos) eficaces durante el tratamiento con **Koselugo®** y durante 1 semana después de la última dosis.

Infórmele de inmediato a su médico si se embaraza o cree estar embarazada durante el tratamiento con **Koselugo®**,

- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si **Koselugo®** pasa a la leche materna.

- No amamantar durante el tratamiento con **Koselugo**<sup>®</sup> y durante 1 semana después de la última dosis.
- Consulte con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su hijo durante esta época.

Infórmele a su médico todos los medicamentos que toma, tanto medicamentos recetados como los de venta libre, vitaminas o suplementos herbales. En especial, infórmele a su médico si está tomando aspirina, anticoagulantes u otros medicamentos para tratar los coágulos sanguíneos. **Koselugo**<sup>®</sup> contiene vitamina E, la cual puede aumentar el riesgo de sangrado.

**Koselugo**<sup>®</sup> no contiene Lactosa.

**Koselugo**<sup>®</sup> no contiene Gluten.

### 3. Cómo tomar **Koselugo**<sup>®</sup>

Tome **Koselugo**<sup>®</sup> exactamente como se lo indique su médico.

No modifique su dosis ni deje de tomar **Koselugo**<sup>®</sup> a menos que se lo indique su médico. Si tiene efectos secundarios, es posible que su médico modifique su dosis o interrumpa de manera temporal o permanente el tratamiento con **Koselugo**<sup>®</sup>.

Su médico decidirá cuál es la dosis correcta de **Koselugo**<sup>®</sup> según su peso o tamaño (área de superficie corporal) y cuántas cápsulas de **Koselugo**<sup>®</sup> debe tomar.

**Koselugo**<sup>®</sup> debe tomarse cada día aproximadamente cada 12 horas y alrededor de la misma hora.

Tome **Koselugo**<sup>®</sup> lejos de las comidas. No ingiera alimentos durante 2 horas antes o 1 hora después de su dosis.

Trague las cápsulas de **Koselugo**<sup>®</sup> enteras y con agua. Las cápsulas no deben masticarse, disolverse ni abrirse.

Si olvida una dosis de **Koselugo**<sup>®</sup>, tómela apenas lo recuerde. Si faltan menos de 6 horas para su próxima dosis programada, tome la próxima dosis en el horario habitual. No tome otra dosis para compensar la que olvidó.

Si vomita en algún momento después de tomar **Koselugo**<sup>®</sup>, no tome otra dosis. Tome su próxima dosis en el horario habitual.

#### ¿Qué debo evitar mientras tomo **Koselugo**<sup>®</sup>?

Durante el tratamiento con **Koselugo**<sup>®</sup>, no beba jugo de pomelo ni coma pomelo y no tome suplementos que contengan pomelo o hierba de San Juan.

#### Si toma más **Koselugo**<sup>®</sup> del que debe

Si toma más capsulas de **Koselugo**<sup>®</sup> de los que debe, consulte inmediatamente a un médico o acuda al hospital. Lleve el envase del medicamento consigo.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247*

*Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.*

#### Si interrumpe el tratamiento con **Koselugo**<sup>®</sup>

No interrumpa el tratamiento con **Koselugo**<sup>®</sup> sin antes consultar a su médico.

Si tiene alguna otra pregunta relacionada con el uso de este medicamento, consulte con su médico.

### 4. Posibles efectos adversos

**Koselugo**<sup>®</sup> puede causar efectos secundarios graves como:

- Problemas Cardíacos. **Koselugo**<sup>®</sup> puede disminuir la cantidad de sangre que bombea el corazón, lo cual es frecuente y también puede ser grave. Su médico le

Buenos Aires, 19 DE DICIEMBRE DE 2023.-

**DISPOSICIÓN N° 11246**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 60036**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: ASTRAZENECA SA

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6534

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: KOSELUGO

Nombre Genérico (IFA/s): SELUMETINIB

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
----------------------------------------------------------

SELMETINIB 10 mg
------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

HIPROMELOSA 34,7186 mg CUBIERTA CAPSULA DURA
CLORURO DE POTASIO 0,2278 mg CUBIERTA CAPSULA DURA
DIOXIDO DE TITANIO 1,027 mg CUBIERTA CAPSULA DURA
AGUA PURIFICADA 1,9 mg CUBIERTA CAPSULA DURA
CARRAGENINA 0,1261 mg CUBIERTA CAPSULA DURA
ALCOHOL N BUTILICO CSP TINTA DE IMPRESION
ALCOHOL ISOPROPILICO CSP TINTA DE IMPRESION
POLIETILENGLICOL SUCCINATO con VITAMINA E 107,9 mg CAPSULA DURA
GOMA LACA 0,0483 mg TINTA DE IMPRESION
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E172) 0,0254 mg TINTA DE IMPRESION
PROPILENGLICOL 0,0022 mg TINTA DE IMPRESION
HIDROXIDO DE AMONIO AL 28% (E527) 0,011 mg TINTA DE IMPRESION

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: ENVASE CONTENIENDO 60 CAPSULAS DURAS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 60 CÁPSULAS DURAS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C - 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL. DISPENSAR EN SU ENVASE ORIGINAL. MANTENGA EL FRASCO BIEN CERRADO. NO RETIRE EL DESECANTE. PROTEGER DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EE04

Acción terapéutica: Inhibidor selectivo de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK quinasa, MEK, MAP2K y MAPKK)

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Koselugo® es un inhibidor de las quinasas. Está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) con neurofibromas plexiformes (NP) inoperables y sintomáticos.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON PHARMACEUTICALS INC	2110 EAST GALBRAITH ROAD	CINCINNATI, OH 45237, OHIO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA UK LTD	SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE EAST SK10 2NA		GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

##### c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

ASTRAZENECA UK LTD	SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE EAST SK10 2NA		GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)
--------------------	---------------------------------------------------------------------	--	----------------------------------------------------------------------

**d)Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA S.A.	9407/15	SARGENTO MAYOR CAYETANO BELIERA N°3025	PILAR - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

País de procedencia del producto: REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

Nombre comercial: KOSELUGO

Nombre Genérico (IFA/s): SELUMETINIB

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

SELUMETINIB 25 mg

**Excipiente (s)**

COLORURO DE POTASIO 0,2268 mg CUBIERTA CAPSULA DURA  
DIOXIDO DE TITANIO 1,14 mg CUBIERTA CAPSULA DURA  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,019 mg CUBIERTA CAPSULA DURA  
CARRAGENINA 0,1256 mg CUBIERTA CAPSULA DURA  
COLORANTE AZUL INDIGO CARMIN (CI 73015) 0,019 mg CUBIERTA CAPSULA DURA  
AGUA PURIFICADA 1,9 mg CUBIERTA CAPSULA DURA  
HIPROMELOSA 34,569 mg CUBIERTA CAPSULA DURA  
OXIDO DE HIERRO ROJO 0,003 mg TINTA DE IMPRESION  
CERA CARNAUBA 0,0021 mg TINTA DE IMPRESION  
COLORANTE AZUL FDC NRO 2 LACA ALUMINICA 0,078 mg TINTA DE IMPRESION  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,0033 mg TINTA DE IMPRESION  
GOMA LACA BLANCA 0,0126 mg TINTA DE IMPRESION  
BUTANOL CSP TINTA DE IMPRESION  
ALCOHOL DESHIDRATADO CSP TINTA DE IMPRESION  
MONOOLEATO DE GLICERILLO 0,003 mg TINTA DE IMPRESION  
POLIETILENGLICOL SUCCINATO con VITAMINA E 119,75 mg CAPSULA DURA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: ENVASE CONTENIENDO 60 CAPSULAS DURAS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 60 CÁPSULAS DURAS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C - 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL. DISPENSAR EN SU ENVASE ORIGINAL. MANTENGA EL FRASCO BIEN CERRADO. NO RETIRE EL DESECANTE. PROTEGER DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA



Código ATC: L01EE04

Acción terapéutica: Inhibidor selectivo de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK quinasa, MEK, MAP2K y MAPKK)

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Koselugo® es un inhibidor de las quinasas. Está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) con neurofibromas plexiformes (NP) inoperables y sintomáticos.

**3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S****Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:****a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON PHARMACEUTICALS INC	2110 EAST GALBRAITH ROAD	CINCINNATI, OH 45237, OHIO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA UK LTD	SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE EAST SK10 2NA		GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA UK LTD	SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE EAST SK10 2NA		GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

**d)Control de calidad:**Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina
**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA S.A.	9407/15	SARGENTO MAYOR CAYETANO BELIERA N°3025	PILAR - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

País de procedencia del producto: REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000228-23-8



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932