

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **KOSELUGO^{MC}**

Capsules de sélumétinib

Capsules, sélumétinib (sous forme de sulfate de sélumétinib) à 10 mg et à 25 mg, voie orale

Antinéoplasique

Alexion Pharma GmbH
Giesshübelstrasse 30
CH-8045 Zürich, Switzerland

Date de l'autorisation initiale :
06 septembre 2023

Importé par
Alexion Pharma Canada Corp.
1004 Middlegate Road, Suite #5000, Mississauga, ON L4Y
1M4
<https://alexion.com/worldwide/canada>

Numéro de contrôle de la présentation : 278054

KOSELUGO^{MC} est une marque de commerce d'AstraZeneca AB. Utilisée avec permission.
© Alexion Pharma GmbH 2023

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	15
8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2 Aperçu.....	19
9.4 Interactions médicament-médicament	20
9.5 Interactions médicament-aliment.....	21
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
10.1 Mode d'action	21

10.2	Pharmacodynamie	22
10.3	Pharmacocinétique	22
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	25
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	25
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
14	ÉTUDES CLINIQUES	27
14.1	Études cliniques par indication	27
15	MICROBIOLOGIE	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KOSELUGO^{MC} (sélumétinib) est indiqué pour :

- le traitement des enfants âgés de 2 ans et plus atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1) présentant des neurofibromes plexiformes (NP) symptomatiques inopérables.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité ont été établies chez des enfants de 3 ans et plus atteints de NF1 ayant un NP inopérable, et les données à l'appui de cette utilisation sont présentées dans la présente monographie. Cette indication a été étendue aux enfants de 2 ans et plus, étant donné que l'on s'attend à ce que l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de KOSELUGO chez les patients de 2 ans et plus soient semblables à celles observées chez les patients de 3 ans et plus.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

KOSELUGO est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement par KOSELUGO doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de tumeurs associées à la neurofibromatose de type 1 (NF1).

Ne pas administrer aux patients qui sont incapables d'avaler une capsule entière.

Si des vomissements surviennent après l'administration de KOSELUGO, ne pas prendre de dose additionnelle, mais prendre la dose suivante au moment prévu.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de KOSELUGO est de 25 mg/m² de surface corporelle, prise par voie orale deux fois par jour (environ toutes les 12 heures).

La posologie est personnalisée en fonction de la surface corporelle (mg/m²) et arrondie au multiple de 5 mg ou de 10 mg le plus proche (jusqu'à une dose unique maximale de 50 mg). Les capsules KOSELUGO de différentes teneurs peuvent être combinées pour atteindre la dose souhaitée (voir le [Tableau 1](#)).

Tableau 1 – Posologie recommandée de KOSELUGO selon la surface corporelle

Surface corporelle ^a	Posologie recommandée	
	0,55 – 0,69 m ²	20 mg le matin
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 posologie recommandée pour les patients dont la surface corporelle est inférieure à 0,55 m² n'a pas été établie.

Le traitement par KOSELUGO doit se poursuivre tant qu'un bienfait clinique est observé, ou jusqu'à la progression du neurofibrome plexiforme (NP) ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Ajustements posologiques

Il peut être nécessaire d'interrompre l'administration de KOSELUGO, d'en réduire la dose ou de mettre fin au traitement de manière définitive pour des raisons d'innocuité ou de tolérabilité individuelle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les réductions recommandées de la dose sont présentées au [Tableau 2 – Réductions recommandées de la dose de KOSELUGO en cas d'effets indésirable](#).

Tableau 2 – Réductions recommandées de la dose de KOSELUGO en cas d'effets indésirables

Surface corporelle	Dose initiale de KOSELUGO (mg/dose)	Première réduction de la dose (mg/dose)		Deuxième réduction de la dose ^a (mg/dose)	
		Matin	Soir	Matin	Soir
0,55 – 0,69 m ²	20 le matin 10 le soir	10	10	10 mg une fois par jour	
0,70 – 0,89 m ²	20 deux fois par jour	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	25 deux fois par jour	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m ²	30 deux fois par jour	25	20	20	10

1,30 – 1,49 m ²	35 deux fois par jour	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m ²	40 deux fois par jour	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m ²	45 deux fois par jour	35	30	25	20
≥ 1,90 m ²	50 deux fois par jour	35	35	25	25

^a Arrêter définitivement l'administration de KOSELUGO chez les patients incapables de tolérer le médicament après deux réductions de la dose.

Tableau 3 – Modifications recommandées de la dose de KOSELUGO en cas d'effets indésirables

Grade des CTCAE ^a	Modification recommandée de la dose
Grade 1 ou 2 (tolérable)	Poursuivre le traitement et surveiller selon les indications cliniques.
Grade 2 (intolérable) ou Grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à ce que l'effet toxique soit de grade 0 ou 1 et réduire la dose d'un palier à la reprise du traitement (voir le Tableau 2 – Réductions recommandées de la dose de KOSELUGO en cas d'effets indésirable).
Grade 4	Interrompre le traitement jusqu'à ce que l'effet toxique soit de grade 0 ou 1 et réduire la dose d'un palier à la reprise du traitement (voir le Tableau 2 – Réductions recommandées de la dose de KOSELUGO en cas d'effets indésirable). Envisager l'arrêt du traitement.

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Conseil sur la modification de la dose en présence d'une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

En cas de réduction asymptomatique de la FEVG ≥ 10 % par rapport à la valeur initiale et à une valeur sous la limite inférieure de la normale (LIN) pour l'établissement, le traitement par KOSELUGO doit être interrompu jusqu'à la résolution. Une fois la situation résolue, réduire la dose de KOSELUGO d'un palier à la reprise du traitement (voir le [Tableau 2 – Réductions recommandées de la dose de KOSELUGO en cas d'effets indésirable](#)).

Chez les patients qui présentent une réduction symptomatique ou une réduction de grade 3 ou 4 de la FEVG, il faut mettre fin au traitement par KOSELUGO et diriger rapidement le patient vers un cardiologue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Conseils sur la modification de la dose en présence d'effets toxiques sur la rétine

Chez les patients qui reçoivent un diagnostic de décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien ou de rétinopathie séreuse centrale accompagnée d'une diminution de l'acuité visuelle, le traitement par KOSELUGO doit être interrompu jusqu'à la résolution; réduire la dose de KOSELUGO d'un palier à la reprise du traitement (voir le [Tableau 2 – Réductions recommandées de la dose de KOSELUGO en cas d'effets indésirable](#)). Chez les patients ayant reçu un diagnostic de décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien ou de rétinopathie séreuse centrale sans diminution de l'acuité visuelle, une évaluation ophtalmologique doit être effectuée toutes les 3 semaines jusqu'à la résolution. Chez les patients qui reçoivent un diagnostic d'occlusion de la veine rétinienne, le traitement par KOSELUGO doit être arrêté définitivement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Ajustements posologiques pour l'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2C19

L'administration d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ou du CYP2C19 en concomitance avec KOSELUGO n'est pas recommandée et l'on doit envisager d'autres agents. Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A4 ou du CYP2C19 doit être administré en concomitance, la réduction recommandée de la dose de KOSELUGO s'établit comme suit : si un patient prend 25 mg/m² deux fois par jour, réduire la dose à 20 mg/m² deux fois par jour. Si un patient prend 20 mg/m² deux fois par jour, réduire la dose à 15 mg/m² deux fois par jour (voir le [Tableau 1](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Tableau 1 – Posologie recommandée pour obtenir 20 mg/m² ou 15 mg/m² 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

Modifications de la dose pour des populations particulières de patients

Insuffisance rénale

D'après les études cliniques, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave, ou chez ceux présentant une néphropathie terminale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance hépatique

D'après les études cliniques, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée, la dose initiale doit être réduite à 20 mg/m² de surface corporelle, deux fois par jour (voir le [Tableau 1](#)). L'emploi de KOSELUGO n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Origine ethnique

Une augmentation de l'exposition générale a été observée chez des sujets asiatiques adultes, bien qu'il y ait un chevauchement considérable avec l'exposition chez les sujets occidentaux

après une correction pour prendre en compte le poids corporel. Aucun ajustement particulier de la dose initiale n'est recommandé pour les enfants et les adolescents asiatiques. Toutefois, l'état de ces patients devrait être suivi de près pour déceler tout effet indésirable possible (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

KOSELUGO doit être pris à jeun, sans autre aliment et sans autre boisson que de l'eau. Ne pas consommer d'aliments 2 heures avant et 1 heure après l'administration (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Avaler les capsules KOSELUGO entières avec de l'eau.
Il ne faut pas mâcher, dissoudre ou ouvrir les capsules.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de KOSELUGO, il ne doit la prendre que s'il reste plus de 6 heures avant l'heure de la dose suivante.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas de traitement particulier à opposer à une surdose. En cas de surdose, il faut prodiguer des soins de soutien au patient et assurer une surveillance adéquate au besoin. La dialyse est inefficace pour le traitement d'un surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule, sélumétinib (sous forme de sulfate de sélumétinib) à 10 mg	Hydroxyde d'ammonium à 28 %, cire de carnauba, carraghénane, hypromellose, oxyde de fer noir, chlorure de potassium, propylène glycol, eau purifiée, gomme laque, dioxyde de titane, succinate de polyéthylène glycol de vitamine E (succinate de D- α -tocophéryl polyéthylène glycol 1000)
Orale	Capsule, sélumétinib (sous forme de sulfate de sélumétinib) à 25 mg	Cire de carnauba et/ou amidon de maïs, carraghénane, indigotine (bleu FD&C n° 2), laque aluminique d'indigotine (bleu FD&C n° 2), oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, monooléate de glycéryle, hypromellose, chlorure de potassium, eau purifiée, dioxyde de titane, succinate de polyéthylène glycol de vitamine E (succinate de D- α -tocophéryl polyéthylène glycol 1000),

		gomme laque blanche.
--	--	----------------------

KOSELUGO est présenté en flacon de plastique HDPE (polyéthylène à haute densité) de 60 capsules muni d'un couvercle à l'épreuve des enfants et contenant un déshydratant au gel de silice.

KOSELUGO à 10 mg en capsule dure

Capsule blanche à blanc cassé, opaque et dure de taille 4, munie d'une bande et portant l'inscription «SEL 10» à l'encre noire.

KOSELUGO à 25 mg en capsule dure

Capsule bleue, opaque et dure de taille 4, munie d'une bande et portant l'inscription «SEL 25» à l'encre noire.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Suppléments de vitamine E

Il faut recommander aux patients de ne prendre aucun supplément de vitamine E.

Les capsules KOSELUGO à 10 mg contiennent 32 mg de vitamine E dans l'excipient sous la forme de succinate de D- α -tocophéryl polyéthylène glycol 1000 (STPG). Les capsules KOSELUGO à 25 mg contiennent 36 mg de vitamine E sous la forme de STPG. Des doses élevées de vitamine E peuvent augmenter le risque d'hémorragie chez les patients qui prennent en concomitance des anticoagulants ou des antiplaquettaires (p. ex. warfarine ou acide acétylsalicylique). Des évaluations de l'effet anticoagulant, y compris le rapport international normalisé ou le temps de prothrombine, doivent être effectuées plus fréquemment pour déterminer si des ajustements posologiques de l'anticoagulant ou de l'antiplaquettaire sont indiqués (voir [Surveillance et examens de laboratoire, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Appareil cardiovasculaire

Cardiomyopathie

Une cardiomyopathie, définie par une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≥ 10 % par rapport à la valeur initiale, est survenue chez 23 % des 74 enfants atteints de NF1. Chez 4 % des patients, la FEVG est passée sous la limite inférieure de la normale (LIN) pour l'établissement. Une réduction de grade 3 de la FEVG est survenue chez un patient et a entraîné une réduction de la dose. La réduction de la FEVG était asymptomatique chez tous les patients et a été décelée lors d'une échocardiographie systématique. La médiane du temps écoulé avant la première apparition des manifestations indésirables dans le sous-groupe des cas de réduction de la fraction d'éjection était de 232,0 jours, la durée médiane étant de 75,0 jours. La réduction de la FEVG s'est résolue chez 71 % de ces patients.

Des cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche ou de réduction de la FEVG entraînant l'arrêt définitif du traitement par KOSELUGO se sont produits au sein d'une population d'adultes atteints de divers types de tumeurs pour qui KOSELUGO n'était pas indiqué, mais qui avaient reçu le médicament. Des cas de réduction de la FEVG entraînant l'arrêt définitif du traitement par KOSELUGO se sont produits dans une population d'enfants atteints de NF1 lors d'un programme d'accès étendu.

Les enfants qui avaient des antécédents d'insuffisance de la fonction ventriculaire gauche ou

une FEVG inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN) de l'établissement au départ n'ont pas été étudiés (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)). Avant de commencer le traitement, les patients doivent avoir une fraction d'éjection supérieure à la LIN de l'établissement.

Il faut évaluer la FEVG avant la mise en route du traitement afin d'établir les valeurs initiales, puis à intervalles d'environ 3 mois, ou plus fréquemment selon les indications cliniques. La réduction de la FEVG peut être prise en charge par l'interruption du traitement, la réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets de KOSELUGO sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés. KOSELUGO a peut-être une influence négligeable sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Des cas de fatigue, d'asthénie et de troubles de la vision ont été rapportés pendant le traitement par KOSELUGO, et les patients qui éprouvent ces symptômes devraient faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou lorsqu'ils utilisent des machines potentiellement dangereuses.

Appareil digestif

Une diarrhée s'est produite chez 77 % des 74 enfants qui recevaient KOSELUGO dans l'étude SPRINT, y compris des cas de grade 3 chez 15 % des patients. Une diarrhée entraînant l'arrêt définitif du traitement s'est produite chez 1,4 % des patients. Une diarrhée entraînant l'interruption de l'administration du médicament ou une réduction de la dose s'est produite chez 15 % et 1,4 % des patients, respectivement. La médiane du temps écoulé avant la première apparition de la diarrhée était de 17 jours, la durée médiane étant de 2 jours.

Des cas de colite ont été signalés dans une population d'enfants atteints de divers types de tumeurs pour qui KOSELUGO n'était pas indiqué, mais qui l'avaient reçu en monothérapie. En outre, dans une population d'adultes atteints de divers types de tumeurs pour qui KOSELUGO n'était pas indiqué, mais qui l'avaient reçu en monothérapie ou en association avec d'autres anticancéreux, des effets toxiques gastro-intestinaux graves, notamment des cas de perforation, de colite, d'iléus et d'occlusion intestinale, se sont produits.

Il faut aviser les patients d'entreprendre un traitement par un antidiarrhéique (p. ex. loperamide) immédiatement après le premier épisode de selles molles ou liquides et d'accroître leur consommation de liquides durant des épisodes de diarrhée. Il faut retarder ou cesser définitivement l'administration de KOSELUGO ou en diminuer la dose selon la gravité de l'effet indésirable (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Hausse de la créatine phosphokinase

Une hausse de la créatine phosphokinase (CPK) s'est produite chez 76 % des 74 enfants qui recevaient KOSELUGO lors de l'étude SPRINT, y compris des cas de grade 3 ou 4 chez 9 % des patients. La hausse de la CPK a entraîné une réduction de la dose chez 7 % des patients. Une hausse de la CPK accompagnée de myalgie s'est produite chez 8 % des patients, y compris chez un patient ayant arrêté définitivement son traitement par KOSELUGO en raison de la myalgie.

Des cas de rhabdomyolyse se sont produits dans une population d'adultes pour qui KOSELUGO n'était pas indiqué, mais qui avaient reçu le médicament en monothérapie.

Il faut retarder ou cesser définitivement l'administration de KOSELUGO ou en diminuer la dose selon la gravité de l'effet indésirable (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

- Fonction cardiaque : Évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par échocardiographie avant d'entreprendre le traitement, tous les 3 mois pendant la première année de traitement, puis tous les 6 mois par la suite, ainsi que selon les indications cliniques. Effectuer une échocardiographie ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque toutes les 3 à 6 semaines chez les patients qui interrompent le traitement par KOSELUGO en raison d'une réduction de la FEVG. Après résolution de la réduction de la FEVG à une valeur supérieure ou égale à la LIN pour l'établissement, effectuer une échocardiographie ou une IRM cardiaque tous les 2 à 3 mois ou conformément aux directives du cardiologue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Évaluation ophtalmologique : Réaliser des évaluations ophtalmologiques complètes avant d'entreprendre un traitement par KOSELUGO, à intervalles réguliers pendant le traitement et lors de tout changement de la vision, nouveau ou aggravé. Chez les patients qui présentent une occlusion de la veine rétinienne, arrêter définitivement le traitement par KOSELUGO. Interrompre l'administration de KOSELUGO chez les patients qui reçoivent un diagnostic de décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, surveiller leur état au moyen de tomographies par cohérence optique toutes les 3 semaines jusqu'à résolution, puis reprendre l'administration de KOSELUGO à une dose réduite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Évaluation de l'effet anticoagulant : Chez les patients qui prennent un antagoniste de la vitamine K, évaluer plus fréquemment l'effet anticoagulant, y compris le rapport international normalisé (RIN) ou le temps de prothrombine, et ajuster la dose de l'antagoniste de la vitamine K ou de l'antiplaquettaire, le cas échéant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Créatine phosphokinase (CPK) : Doser le taux sérique de la CPK avant d'entreprendre un traitement par KOSELUGO, périodiquement pendant le traitement, et selon les indications cliniques. En cas de hausse du taux de CPK, évaluer le patient pour déceler une rhabdomyolyse ou d'autres causes. Interrompre l'administration ou réduire la dose de KOSELUGO, ou arrêter définitivement le traitement en fonction de la gravité de l'effet indésirable (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Fonction visuelle

Trouble visuel

Il faut aviser les patients de signaler tout nouveau trouble visuel. Des cas de vision trouble, de photophobie, de cataractes et d'hypertension oculaire se sont produits chez 15 % des 74 enfants recevant KOSELUGO. La vision trouble a entraîné l'interruption de l'administration du médicament chez 2,7 % des patients. Des effets toxiques oculaires graves, y compris le décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, la rétinopathie séreuse centrale et l'occlusion de la veine rétinienne, ont été observés chez des adultes atteints de divers types de tumeurs pour qui KOSELUGO n'était pas indiqué, mais qui avaient reçu un traitement par KOSELUGO en monothérapie ou en association avec d'autres anticancéreux. Un cas de décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien est survenu dans la population d'enfants pendant le traitement

par KOSELUGO en monothérapie et a entraîné l'arrêt définitif du traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Une évaluation ophtalmologique est recommandée avant le début du traitement et en tout temps lorsque le patient signale un nouveau trouble visuel. Chez les patients ayant reçu un diagnostic de décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien ou de rétinopathie séreuse centrale sans diminution de l'acuité visuelle, une évaluation ophtalmologique doit être effectuée toutes les 3 semaines jusqu'à la résolution. Si un diagnostic de décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien ou de rétinopathie séreuse centrale est posé et que l'acuité visuelle est affectée, le traitement par KOSELUGO doit être interrompu et la dose, réduite à la reprise du traitement (voir le [Tableau 2 – Réductions recommandées de la dose de KOSELUGO en cas d'effets indésirable](#)). En cas de diagnostic d'occlusion de la veine rétinienne, le traitement par KOSELUGO doit être arrêté définitivement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de KOSELUGO sur la fertilité humaine.

KOSELUGO n'a pas eu d'effet sur la fertilité et la capacité d'accouplement chez les souris mâles (20 mg/kg deux fois par jour) et femelles (2,5 mg/kg deux fois par jour), à des expositions équivalant à jusqu'à 32 fois ou 5 fois, respectivement, l'exposition chez l'humain à la dose clinique de 25 mg/m² deux fois par jour (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Risque tératogène : Toxicité embryofœtale

Une réduction de la survie embryonnaire a été observée dans les études sur la reproduction animale lorsque le sélumétinib a été administré à des doses \geq 12,5 mg/kg deux fois par jour (environ 5 fois l'exposition chez l'humain selon l'ASC) à des souris gravides durant l'organogenèse. Le sélumétinib a également augmenté l'incidence de malformations chez les petits, même lors d'expositions sous-thérapeutiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Appareil cutané

Une éruption cutanée s'est produite chez 91 % des 74 enfants qui recevaient KOSELUGO lors de l'étude SPRINT. Les éruptions cutanées les plus fréquentes étaient la dermatite acnéiforme (54 %), l'éruption maculo-papuleuse (39 %) et l'eczéma (28 %). Des éruptions cutanées de grade 3 sont survenues chez 8 % des patients. L'éruption cutanée a entraîné l'interruption de l'administration du médicament chez 11 % des patients et la réduction de la dose chez 4 % des patients.

Un périonyxis a été signalé chez 45 % des patients; des cas de grade \geq 3 ont été signalés chez 9,5 % des patients. Le périonyxis a entraîné l'interruption de l'administration du médicament chez 11 (13,9 %) patients et une réduction de la dose chez 4 (5,4 %) patients; on a signalé l'arrêt définitif du traitement par KOSELUGO chez 1 (1,4 %) patient.

D'autres effets toxiques cutanés, y compris des cas graves de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied), se sont produits chez des adultes atteints de divers types de tumeurs pour qui KOSELUGO n'était pas indiqué, mais qui avaient reçu ce médicament en monothérapie ou en association avec d'autres anticancéreux.

Il faut surveiller les patients pour détecter l'apparition d'éruptions cutanées graves. Interrompre l'administration ou réduire la dose de KOSELUGO, ou arrêter définitivement le traitement en fonction de la gravité de l'effet indésirable (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On doit recommander aux femmes capables de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent un traitement par KOSELUGO. Il faut aviser les patients de sexe masculin et féminin (aptés à procréer) d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par KOSELUGO et pendant au moins 1 semaine après la fin de ce traitement.

L'utilisation de KOSELUGO n'est pas recommandée chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de contraceptif.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de KOSELUGO chez les femmes enceintes. Les études sur la reproduction des souris ont révélé que l'administration de KOSELUGO durant l'organogenèse à des expositions correspondant (selon l'ASC) à plus de 5 fois l'exposition chez l'humain à la dose clinique (25 mg/m² deux fois par jour) a causé une réduction du poids fœtal, des anomalies structurales et des effets sur la survie embryofœtale, en l'absence d'une toxicité maternelle apparente. L'administration de KOSELUGO à des souris gravides a accru l'incidence des malformations chez les petits, même à de faibles doses équivalant à environ 0,6 fois la C_{max} chez l'humain à la dose clinique de 25 mg/m² deux fois par jour (voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). L'utilisation de KOSELUGO n'est pas recommandée chez la femme enceinte.

Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse chez les femmes aptes à procréer avant de commencer le traitement.

On doit recommander aux femmes capables de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent un traitement par KOSELUGO. Si une patiente ou la partenaire d'un patient recevant KOSELUGO devient enceinte, elle doit être informée des risques possibles pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si KOSELUGO ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain, et on ne connaît pas leurs effets sur le nourrisson allaité ou sur la production du lait. KOSELUGO et son métabolite actif ont été détectés dans le lait maternel chez la souris (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement, Développement prénatal et postnatal](#)). En raison du potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson allaité, on doit conseiller aux femmes de ne pas allaiter durant le traitement par KOSELUGO et pendant 1 semaine après l'administration de la dernière dose.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de KOSELUGO n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Dans une étude menée sur la toxicologie générale chez les rats, certains animaux ont présenté une dysplasie des plaques de croissance à des expositions > 60 fois celles chez l'humain (selon l'ASC) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie générale](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada pour les patients âgés de 65 ans ou plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de KOSELUGO en monothérapie a été évaluée dans une population d'analyse de l'innocuité regroupant 74 enfants (20-30 mg/m² deux fois par jour) qui présentaient des NP inopérables qui causaient une morbidité importante et étaient liés à la NF1 et 347 patients adultes (75-100 mg/m² deux fois par jour) atteints de divers types de tumeurs.

La durée médiane du traitement par KOSELUGO chez les enfants présentant des NP liés à la NF1 a été de 28 mois (plage : < 1 à 71 mois), et 23 % des patients ont été exposés au traitement par KOSELUGO pendant > 48 mois. La base de données sur l'innocuité est alimentée par des rapports de manifestations indésirables graves provenant d'études commanditées à l'externe regroupant 291 enfants traités pour différentes indications.

Dans l'étude déterminante de phase II SPRINT (strate 1), 50 enfants présentant des NP liés à la NF1 ont été traités par KOSELUGO à raison de 25 mg/m² deux fois par jour (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)). Les effets indésirables de quelque grade que ce soit les plus fréquents (fréquence de ≥ 20 %) ont été les suivants : vomissements, éruptions cutanées, hausse de la créatine phosphokinase sanguine, diarrhée, nausées, sécheresse cutanée, asthénie, pyrexie, éruption acnéiforme, hypoalbuminémie, stomatite, hausse de l'aspartate aminotransférase, périonyxis, baisse de l'hémoglobine, hausse de l'ALAT, altération des cheveux, hausse de la créatininémie et diminution de la fraction d'éjection.

Selon les données regroupées de 74 enfants, les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés par terme privilégié (TP) étaient l'anémie, la hausse de la créatine phosphokinase sanguine, la diarrhée, l'hypoxie et la pyrexie (2 patients [2,7 %] dans chaque cas); tous les autres effets indésirables graves ont été rapportés chez 1 patient (1,4 %).

Les effets indésirables mentionnés chez les patients adultes atteints de divers types de tumeurs (N = 347) comprenaient les suivants : décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien/rétinopathie séreuse centrale (2 [0,6 %]; décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien maculaire, chorioretinopathie) et occlusion de la veine rétinienne (1 [0,3 %]; occlusion de la veine rétinienne, thrombose de la veine rétinienne, trouble vasculaire rétinien).

En outre, un seul cas de décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien a été rapporté chez un enfant recevant KOSELUGO en monothérapie (25 mg/m² deux fois par jour) pour un astrocytome pilocyttaire touchant la voie optique dans une étude réalisée chez les enfants et commanditée à l'externe.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'innocuité de KOSELUGO a été évaluée dans le cadre de l'étude de phase II SPRINT (strate 1) (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)). Les patients admissibles étaient âgés de 2 à 18 ans, étaient atteints de NF1 et présentaient un NP inopérable entraînant une importante morbidité. Étaient exclus les patients présentant une FEVG anormale, une hypertension non maîtrisée (tension artérielle \geq 95^e percentile selon l'âge, la taille et le sexe), toute occurrence actuelle ou antérieure d'occlusion de la veine rétinienne ou de décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, une pression intraoculaire $>$ 21 mm Hg (ou plus élevée que la limite supérieure de la normale ajustée selon l'âge), un glaucome non maîtrisé ou une incapacité à avaler une capsule entière. Tous les patients (N = 50) ont reçu KOSELUGO à raison de 25 mg/m² par voie orale deux fois par jour. Parmi ces patients, 88 % ont été exposés pendant 12 mois ou plus et 66 %, pendant plus de 2 ans.

Des interruptions de l'administration du médicament et des réductions de la dose en raison de manifestations indésirables (MI) ont été rapportées par 80 % et 24 % des patients, respectivement. Les manifestations indésirables (MI) entraînant une modification de la dose de KOSELUGO rapportées chez \geq 5 % des patients ont été les vomissements (12 [24,0 %]), le périonyxis (7 [14,0 %]), la diarrhée (6 [12,0 %]), les nausées (5 [10,0 %]), la douleur abdominale (4 [8,0 %]), l'infection cutanée (4 [8,0 %]), le syndrome pseudo-grippal (7 [14,0 %]), la pyrexie (4 [8,0 %]) et la prise de poids (3 [6,0 %]).

L'arrêt définitif du traitement en raison d'une MI a été rapporté chez 12 % des patients; ces MI comprenaient des cas de hausse du taux de créatinine, de prise de poids, de diarrhée, de périonyxis, de tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques, de lésion rénale aiguë et d'ulcère cutané. Les effets indésirables graves survenus chez 2 patients ou plus étaient l'anémie, l'hypoxie et la diarrhée.

Le [tableau 6](#) présente les effets indésirables observés dans le cadre de l'étude de phase II SPRINT (strate 1).

Tableau 6 – Effets indésirables rapportés chez les patients traités par KOSELUGO dans l'étude SPRINT (phase II; strate 1)

Classe de systèmes ou d'appareils du MedDRA Terme du MedDRA	Tous grades des CTCAE N = 50 n (%)	Grade \geq 3 selon l'échelle des CTCAE ^a N = 50 n (%)
Troubles cardiaques		
Réduction de la fraction d'éjection	11 (22,0 %)	0 (0 %)
Tachycardie sinusale	10 (20,0 %)	0 (0 %)

Classe de systèmes ou d'appareils du MedDRA Terme du MedDRA	Tous grades des CTCAE N = 50 n (%)	Grade ≥ 3 selon l'échelle des CTCAE^a N = 50 n (%)
Troubles oculaires		
Vision trouble	4 (8,0 %)	0 (0 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Vomissements	41 (82,0 %)	3 (6,0 %)
Douleur abdominale	38 (76,0 %)	0 (0 %)
Diarrhée	35 (70,0 %)	8 (16,0 %)
Nausées	33 (66,0 %)	1 (2,0 %)
Stomatite	25 (50,0 %)	0 (0 %)
Sécheresse buccale	2 (4,0 %)	0 (0 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée (toutes) ^b	39 (78,0 %)	3 (6,0 %)
Sécheresse de la peau	30 (60,0 %)	0 (0 %)
Éruption acnéiforme ^b	25 (50,0 %)	2 (4,0 %)
Périonyxis	23 (46,0 %)	3 (6,0 %)
Prurit	23 (46,0 %)	0 (0 %)
Dermatite	18 (36 %)	2 (4,0 %)
Altération des cheveux	16 (32,0 %)	0 (0 %)
Troubles généraux		
Asthénie ^b	28 (56,0 %)	0 (0 %)
Pyrexie	28 (56,0 %)	4 (8,0 %)
Œdème périphérique ^b	6 (12,0 %)	0 (0 %)
Œdème facial ^b	2 (4,0 %)	0 (0 %)
Infections		
Infection cutanée	10 (20,0 %)	1 (2,0 %)
Examens		
Hausse de la CPK sanguine	38 (76,0 %)	3 (6,0 %)
Hypoalbuminémie	25 (50,0 %)	0 (0 %)
Hausse du taux d'ASAT	23 (46,0 %)	1 (2,0 %)
Baisse du taux d'hémoglobine ^b	21 (42,0 %)	2 (4,0 %)

Classe de systèmes ou d'appareils du MedDRA Terme du MedDRA	Tous grades des CTCAE N = 50 n (%)	Grade ≥ 3 selon l'échelle des CTCAE^a N = 50 n (%)
Hausse du taux d'ALAT	17 (34,0 %)	2 (4,0 %)
Hausse de la créatininémie	14 (28,0 %)	1 (2,0 %)
Diminution de la fraction d'éjection	11 (22,0 %)	0 (0 %)
Hausse de la tension artérielle ^b	9 (18,0 %)	0 (0 %)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	24 (48,0 %)	1 (2,0 %)
Troubles rénaux et du système urinaire		
Hématurie	11 (22 %)	1 (2,0 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épistaxis	14 (28 %)	0 (0 %)
Dyspnée ^b	2 (4,0 %)	0 (0 %)

^aSelon la version 4.03 des CTCAE du National Cancer Institute; toutes les manifestations étaient de grade 3 des CTCAE, à l'exception d'une hausse de la CPK sanguine de grade 4 des CTCAE et d'une hausse de la créatininémie de grade 4 des CTCAE. Aucun décès n'a été signalé.

^b EI basés sur le regroupement des termes privilégiés :

Éruption cutanée (toutes) : dermatite acnéiforme, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculaire

Éruption acnéiforme : dermatite acnéiforme

Altération des cheveux : alopecie, modification de la couleur des cheveux

Asthénie : fatigue, asthénie

Œdème périphérique : œdème périphérique, œdème

Œdème facial : œdème périorbitaire, œdème facial

Baisse du taux d'hémoglobine : anémie, baisse du taux d'hémoglobine

Dyspnée : dyspnée d'effort, dyspnée, dyspnée au repos

Hausse de la tension artérielle : hypertension, tension artérielle accrue

ALAT = alanine aminotransférase; ASAT = aspartate aminotransférase; CPK = créatine phosphokinase; EI = effets indésirables

Altération des cheveux

Dans l'étude SPRINT, 16 (32 %) patients ont présenté une altération des cheveux (rapportée comme un éclaircissement des cheveux [TP : changement de couleur des cheveux] ou un amincissement des cheveux [TP : alopecie]). Dans le groupe des enfants, 13 patients sur 74 (18 %) ont subi ces deux effets pendant le traitement; une alopecie a été rapportée au moins une fois chez 22 patients (30 %) et un changement de la couleur des cheveux a été rapporté au moins une fois chez 20 patients (27 %). Tous les cas étaient de grade 1 et n'ont pas nécessité d'interruption ou de réduction de la dose.

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Le [tableau 7](#) présente les résultats anormaux des analyses de laboratoire observés dans le cadre de l'étude de phase II SPRINT (strate 1).

Tableau 7 – Résultats anormaux aux analyses de laboratoire ($\geq 15\%$) s'aggravant par rapport au départ chez les patients ayant reçu KOSELUGO dans l'étude de phase II SPRINT (strate 1)

Résultats anormaux aux analyses de laboratoire	KOSELUGO	
	Tous grades (%) ^a	Grade ≥ 3 (%)
Chimie		
Hausse du taux de créatinine phosphokinase (CPK)	79	7 ^b
Baisse du taux d'albumine	51	0
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)	41	2
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	35	4
Hausse du taux de lipase	32	5
Hausse du taux de potassium	27	4
Baisse du taux de potassium	18	2 ^b
Hausse du taux de phosphatase alcaline	18	0
Hausse du taux d'amylase	18	0
Hausse du taux de sodium	18	0
Baisse du taux de sodium	16	0
Hématologie		
Baisse du taux d'hémoglobine	41	4
Baisse du nombre de neutrophiles	33	4
Baisse du nombre de lymphocytes	20	2

^a Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 39 à 49 selon le nombre de patients pour lesquels il y avait une valeur au départ et au moins une autre valeur après le début du traitement.

^b Comprend un cas de hausse de la CPK de grade 4 et un cas de hausse du potassium de grade 4.

ALAT = alanine aminotransférase; ASAT = aspartate aminotransférase; CPK = créatinine phosphokinase

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu

Les études sur les interactions n'ont été réalisées que chez des adultes sains (âgés de ≥ 18 ans). L'exposition à KOSELUGO augmente avec l'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 ou du CYP2C19 et diminue avec l'administration concomitante d'inducteurs puissants et modérés du CYP3A4.

Substances actives susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques du sélumétinib

L'administration concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 (200 mg d'itraconazole deux fois par jour pendant 4 jours) a entraîné une augmentation de la C_{max} du sélumétinib de 19 % (IC à 90 % : 4; 35) et une augmentation de l'ASC de 49 % (IC à 90 % : 40; 59) chez des volontaires adultes sains.

L'administration concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP2C19 et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 (200 mg de fluconazole une fois par jour pendant 4 jours) a entraîné une augmentation de la C_{max} du sélumétinib de 26 % (IC à 90 % : 10; 43) et une augmentation de l'ASC de 53 % (IC à 90 % : 44; 63) chez des volontaires adultes sains.

On s'attend à ce que l'administration concomitante d'érythromycine (inhibiteur modéré du CYP3A4) ou de fluoxétine (inhibiteur puissant du CYP2C19/CYP2D6) augmente l'ASC du sélumétinib d'environ 30 à 40 % et la C_{max} du sélumétinib d'environ 20 %.

L'administration concomitante de KOSELUGO avec des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. clarithromycine, pamplemousse et produits à base de pamplemousse, kétoconazole par voie orale) ou du CYP2C19 (p. ex. ticlopidine) doit être évitée. L'administration concomitante de KOSELUGO avec des médicaments qui sont des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. érythromycine et fluconazole) ou du CYP2C19 (p. ex. oméprazole) doit être évitée. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller étroitement les patients pour détecter les manifestations indésirables et réduire la posologie de sélumétinib (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et le [Tableau 1](#)).

Substances actives susceptibles de réduire les concentrations plasmatiques du sélumétinib

L'administration concomitante d'un puissant inducteur du CYP3A4 (600 mg de rifampicine par jour pendant 8 jours) a entraîné une diminution de la C_{max} du sélumétinib de -26 % (IC à 90 % : -17; -34) et une diminution de l'ASC de -51 % (IC à 90 % : -47; -54) chez des volontaires adultes sains.

Il faut éviter d'administrer KOSELUGO en concomitance avec des médicaments ou des produits qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4 (p. ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, millepertuis) ou des inducteurs modérés du CYP3A4.

Substances actives dont la concentration plasmatique peut être modifiée par KOSELUGO

In vitro, le sélumétinib peut être un inhibiteur de l'OAT3 et la possibilité d'un effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique des substrats de l'OAT3 (p. ex. méthotrexate et furosémide) administrés en concomitance ne peut être exclue (voir [10.3 Pharmacocinétique – études *in vitro*](#)).

Effet des réducteurs de l'acide gastrique sur KOSELUGO

Les capsules KOSELUGO ne dépendent pas du pH pour leur dissolution. KOSELUGO peut être utilisé en concomitance avec des agents modificateurs du pH gastrique (c.-à-d. antagonistes des récepteurs H₂ et inhibiteurs de la pompe à protons) sans aucune restriction, à l'exception de l'oméprazole, un inhibiteur du CYP2C19.

Vitamine E

L'excipient des capsules KOSELUGO contient de la vitamine E sous la forme de STPG. Par conséquent, les patients doivent éviter de prendre des suppléments de vitamine E, et l'effet des anticoagulants doit être évalué plus fréquemment chez les patients prenant des anticoagulants ou des antiplaquettaires en concomitance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments de ce tableau se base soit sur des rapports ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).

Tableau 8 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament/Classe de médicaments	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ou du CYP2C19	EC/T	Augmentation de la concentration plasmatique du sélumétinib pouvant augmenter le risque d'effets indésirables.	Éviter l'administration d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ou du CYP2C19 en concomitance avec KOSELUGO. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ou du CYP2C19 ne peut être évitée, réduire la posologie de KOSELUGO.
Inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4	EC/T	Diminution de la concentration plasmatique du sélumétinib pouvant réduire l'efficacité de KOSELUGO.	Éviter l'administration d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 en concomitance avec KOSELUGO.

Vitamine E	T	KOSELUGO contient de la vitamine E. Or, un apport quotidien en vitamine E qui dépasse les limites recommandées ou sécuritaires peut augmenter le risque d'hémorragie. Le risque d'hémorragie peut augmenter chez les patients prenant un antagoniste de la vitamine K ou un antiplaquettaire en concomitance avec KOSELUGO.	Les suppléments de vitamine E ne sont pas recommandés si l'apport quotidien en vitamine E (y compris la vitamine E contenue dans KOSELUGO et le supplément) dépasse les limites recommandées ou sécuritaires. Il faut surveiller les hémorragies chez les patients qui reçoivent en concomitance un antagoniste de la vitamine K ou un antiplaquettaire avec KOSELUGO. Augmenter la surveillance du rapport international normalisé (RIN), au besoin, chez les patients prenant un antagoniste de la vitamine K.
------------	---	---	---

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = données théoriques

9.5 Interactions médicament-aliment

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique de 75 mg (3 capsules de 25 mg) de KOSELUGO et d'un repas à haute teneur en matières grasses a entraîné une diminution moyenne de 50 % de la C_{max} , comparativement à l'administration de la dose à jeun. L'ASC moyenne du sélumétinib a aussi été réduite de 16 % lorsque l'administration a été accompagnée d'un repas à haute teneur en matières grasses, et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) a été allongé d'environ 1,5 heure. Des résultats similaires ont été obtenus lors d'une étude sur les effets de la nourriture chez des adultes atteints de tumeurs solides au stade avancé (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Chez les sujets adultes sains, l'administration concomitante d'une dose de 50 mg de KOSELUGO et d'un repas à faible teneur en matières grasses a entraîné une diminution de 60 % de la C_{max} par rapport à l'administration 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le sélumétinib est un inhibiteur par voie orale, puissant et sélectif des protéines kinases 1 et 2 des kinases activées par des mitogènes (MEK1/2). Les protéines MEK1/2 sont des composants cruciaux de la voie RAF-MEK-ERK régulée par RAS, qui est souvent activée dans le cas d'un syndrome neurofibromatose de type 1 et de différents types de cancers. Le sélumétinib bloque l'activité des MEK et inhibe la croissance activée par la voie RAF-MEK-ERK des lignées cellulaires.

10.2 Pharmacodynamie

Chez des souris génétiquement modifiées constituant des modèles animaux du neurofibrome de type 1 qui reproduisent le génotype et le phénotype de la NF1 humaine, l'administration de sélumétinib par voie orale inhibe la phosphorylation de ERK et réduit le nombre, le volume et la prolifération des neurofibromes.

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude contrôlée par placebo et par un agent actif (moxifloxacine) réalisée auprès de 48 adultes sains, une dose orale unique de 75 mg de sélumétinib n'a eu aucun effet d'importance clinique sur l'intervalle QTc (variation < 10 ms). Une analyse pharmacocinétique-pharmacodynamique a prédit une variation de < 10 ms à une dose de 150 mg (3 fois plus élevée que la dose maximale recommandée de 50 mg chez les enfants atteints de NF1).

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 2 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du sélumétinib dans la population des enfants

Dose (mg/m ²)	N ^{bre}	C _{max} (ng/mL) (CVG, %) ^a	t _{max} (h) (plage) ^b	ASC (ng*h/mL) (CVG, %) ^a	CL/F (L/h) (ÉT) ^c	Vz/F (L) (ÉT) ^c	t _{1/2} (h) (ÉT) ^c
Dose unique							
20	9	755 (48)	1 (0,98 – 3,0)	2231 (18)	11,5 (5,1)	146 (62,4)	9,4 (4,6)
25	4	928 (18)	1 (1 – 2)	2550 (14)	8,8 (2,5)	78 (20,6)	6,2 (0,9)
30	5	963 (51)	1 (1 – 2)	3055 (39)	15,0 (7,5)	171 (121,0)	7,3 (6,9)
25, phase II	50	731 (62)	1,5 (0,5 – 6)	2009 (35) ^d	NC	NC	NC
Doses multiples							
25, phase II	45	798 (52)	1,5 (0,2 – 3,2)	1958 (41) ^e	NC	NC	NC

a. Moyenne géométrique, CVG, % : coefficient de variation géométrique

b. Médiane (plage)

c. Moyenne arithmétique (écart-type)

d. ASC₀₋₁₂

e. ASC₀₋₆

ASC : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps; C_{max} : concentration plasmatique maximale; CL/F : clairance apparente; N^{bre} : nombre de sujets inscrits à l'étude; NC : non calculé; t_{1/2} : demi-vie; t_{max} : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale; Vz/F : volume apparent de distribution.

L'ASC et la C_{max} du sélumétinib ont augmenté de façon proportionnelle à des doses allant de 20 mg/m² à 30 mg/m² (de 0,8 à 1,2 fois la dose recommandée). Une accumulation minimale (rapport d'accumulation d'environ 1,1) a été observée à l'état d'équilibre après l'administration deux fois par jour.

Absorption

Chez les adultes sains, la biodisponibilité orale absolue moyenne du sélumétinib était de 62 %.

Après l'administration orale, le sélumétinib est rapidement absorbé et atteint sa concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre (T_{max}) entre 1 heure et 1,5 heure après l'administration.

Distribution

Chez les enfants, le volume de distribution apparent moyen à l'équilibre du sélumétinib administré à raison de 20 à 30 mg/m² variait de 78 à 171 L, ce qui indique une distribution tissulaire modérée.

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

Métabolisme

In vitro, le sélumétinib est soumis aux réactions métaboliques de phase 1, entre autres l'oxydation de la chaîne latérale, la N-déméthylation et la perte de la chaîne latérale, pour former des métabolites amidés et acides. La principale isoforme responsable du métabolisme oxydatif du sélumétinib est le CYP3A4, tandis que les CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 et CYP3A5 jouent un rôle moins important. Les études *in vitro* indiquent que le sélumétinib est également soumis à des réactions métaboliques de phase 2 directes entraînant la formation de glucuroconjugués, principalement par les enzymes UGT1A1 et UGT1A3. On estime qu'*in vitro*, 56 % de la clairance intrinsèque du sélumétinib observée pourrait être attribuée au métabolisme dépendant des CYP et qu'environ 29 %, à la glucuronidation directe par les enzymes UGT.

Après l'administration orale d'une dose unique de sélumétinib marqué au ¹⁴C chez des sujets sains de sexe masculin, la majeure partie de la radioactivité plasmatique était constituée de sélumétinib sous forme inchangée (~40 % de la radioactivité). Les principaux métabolites circulants détectés dans le plasma humain étaient le glucuroconjugué d'imidazo-indazole (M2; 22 %), le glucuroconjugué de sélumétinib (M4; 7 %), le N-desméthylsélumétinib (M8; 3 %) et l'acide N-desméthylcarboxylique (M11; 4 %). Le N-desméthylsélumétinib représente moins de 10 % de la concentration de sélumétinib dans le plasma humain, mais il est environ 3 à 5 fois plus puissant que la molécule mère et contribue de 21 % à 35 % de l'activité pharmacologique totale.

Études *in vitro*

Le sélumétinib n'a pas d'effet inhibiteur d'importance clinique sur CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 et CYP2E1. À la dose recommandée, le sélumétinib n'est pas un inducteur des CYP3A4, CYP1A2 et CYP2B6.

Selon les études *in vitro*, le sélumétinib est un substrat pour les transporteurs BCRP (protéine de résistance du cancer du sein) et P-gp (glycoprotéine P), mais il est peu probable qu'il soit associé à des interactions médicamenteuses d'importance clinique à la dose recommandée chez l'enfant. Les études *in vitro* semblent indiquer que le sélumétinib n'inhibe pas la protéine BCRP, la P-gp, l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OCT2, l'OAT1, MATE1 ou MATE2K à la dose recommandée chez l'enfant. Un effet d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques des substrats de l'OAT3 administrés en concomitance ne peut être exclu.

Élimination

Chez les volontaires adultes sains, après une dose orale unique de 75 mg de sélumétinib radiomarqué, 59 % de la dose a été retrouvée dans les fèces (19 % sous forme inchangée) tandis que 33 % de la dose administrée (< 1 % sous forme de molécule mère) a été retrouvée dans les urines après 9 jours de prélèvement.

Populations particulières et états pathologiques

Patients adultes (> 18 ans)

Chez les sujets adultes, les paramètres pharmacocinétiques sont semblables à ceux observés chez les enfants (âgés de 3 à ≤ 18 ans) atteints de NF1.

Origine ethnique

L'exposition au sélumétinib semble être plus élevée chez les adultes volontaires sains japonais, asiatiques non japonais et indiens que chez les adultes volontaires occidentaux. Toutefois, il y a un chevauchement considérable des deux populations après la prise en compte du poids corporel ou de la surface corporelle (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Insuffisance hépatique

Le sélumétinib a été administré à la dose de 50 mg chez des sujets adultes ayant une fonction hépatique normale (n = 8) et des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh, n = 8), à la dose de 50 mg ou de 25 mg chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh, n = 8) et à la dose de 20 mg chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh, n = 8). Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, l'ASC normalisée en fonction de la dose totale et l'ASC du sélumétinib non lié représentaient respectivement 86 % et 69 % des valeurs correspondantes observées chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. L'exposition au sélumétinib (ASC) était plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et grave (classe C de Child-Pugh); l'ASC totale et l'ASC du sélumétinib non lié représentaient respectivement 159 % et 141 % (classe B de Child-Pugh) et 157 % et 317 % (classe C de Child-Pugh) des valeurs correspondantes observées chez les sujets ayant une fonction hépatique normale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Insuffisance rénale

L'exposition à 50 mg de sélumétinib administré par voie orale a été étudiée chez des sujets adultes ayant une fonction rénale normale (n = 11) et chez des sujets atteints de néphropathie terminale (n = 12). Dans le groupe atteint de néphropathie terminale, la C_{max} et l'ASC étaient inférieures de 16 % et de 28 %, respectivement, et la fraction de sélumétinib non lié était de 35 % plus élevée. En conséquence, les rapports des C_{max} et des ASC du sélumétinib non lié étaient de 0,97 et de 1,13 dans le groupe atteint de néphropathie terminale comparativement au groupe dont la fonction rénale était normale. Une légère augmentation, d'environ 20 %, du rapport entre l'ASC du métabolite N-desméthyle et celle de la molécule mère a également été observée dans le groupe atteint de néphropathie terminale comparativement au groupe ayant une fonction rénale normale. Étant donné que l'exposition des sujets atteints de néphropathie terminale était semblable à celle des sujets ayant une fonction rénale normale, aucune étude n'a été réalisée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. L'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'influence significative sur l'exposition au sélumétinib (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à température ambiante entre 15 et 30 °C.

Conserver dans le flacon d'origine pour protéger le médicament de l'humidité et de la lumière.
Ne pas enlever le dessiccatif.

Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Pas d'exigences particulières.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

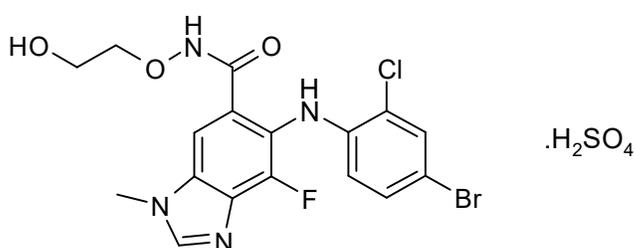
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Sulfate de sélumétinib

Nom chimique : Sulfate d'hydrogène de 5-[(4-bromo-2-chlorophényl)amino]-4-fluoro-6-[(2-hydroxyéthoxy)carbamoyl]-1-méthyl-1*H*-benzimidazole-3-ium

Formule développée :



Formule moléculaire : Sulfate de sélumétinib : $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrClFN}_4\text{O}_7\text{S}$

Sélumétinib sous forme de base libre : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClFN}_4\text{O}_3$

Masse moléculaire : Sulfate de sélumétinib : 555,76

Sélumétinib sous forme de base libre : 457,68

Propriétés physicochimiques :

Le sulfate d'hydrogène de sélumétinib est une poudre cristalline monomorphe. La forme choisie est non solvatée et non hygroscopique. La substance médicamenteuse a deux constantes de dissociation, un pK_{a1} de 2,8 et un pK_{a2} de 8,4.

Solubilité :	Média	Solubilité ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Température
	Eau	2,4	37 °C
	Tampon aqueux à environ pH de 1,2	146,3	37 °C
	Tampon aqueux à environ pH de 6,5	2,0	37 °C

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Neurofibromatose de type 1 avec neurofibromes plexiformes inopérables

Tableau 10 – Résumé des données démographiques des études cliniques sur les NP liés à la NF1

Nom de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
SPRINT (phase II, strate 1)	Étude multicentrique de phase II en mode ouvert à un seul groupe	25 mg/m ² (surface corporelle) deux fois par jour par voie orale pendant 28 jours (1 cycle de traitement), selon un schéma posologique continu.	50	10,3 ans (3,5 – 17,4)	60 % : Hommes 40 % : Femmes

L'efficacité de KOSELUGO a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique en mode ouvert à un seul groupe (étude de phase II SPRINT [strate 1]) menée auprès de 50 enfants atteints de NP inopérables liés à la NF1 et entraînant une importante morbidité. Un NP inopérable était défini comme un NP qui ne pouvait pas être complètement enlevé par voie chirurgicale sans risque de morbidité importante en raison de l'enclassement ou de la proximité immédiate de structures vitales, du caractère invasif du NP ou de sa vascularisation importante. Les patients ont reçu KOSELUGO à 25 mg/m² (surface corporelle) deux fois par jour pendant 28 jours (1 cycle de traitement), selon un schéma posologique continu. Le traitement était interrompu en cas de disparition de l'effet bénéfique clinique pour le patient, en présence d'effets toxiques inacceptables ou de la progression du NP, ou encore à la discrétion du chercheur.

Le taux de réponse a été établi par mesure centralisée du NP cible, soit celui qui provoquait des complications ou des symptômes cliniques pertinents (morbidités liées au NP), en imagerie par résonance magnétique (IRM) volumétrique selon les critères d'évaluation de la réponse de la neurofibromatose et de la schwannomatose (REiNS). La taille de la tumeur a été évaluée au départ et pendant le traitement tous les 4 cycles pendant 2 ans et tous les 6 cycles par la suite.

Les patients ont été soumis à des évaluations du NP cible par IRM volumétrique et à des évaluations des résultats cliniques, qui comprenaient des évaluations fonctionnelles et des résultats rapportés par le patient.

Tableau 11 – Résumé des caractéristiques de la maladie au départ dans l'étude de phase II SPRINT (strate 1)

Caractéristiques de la maladie	SPRINT (N = 50)
Volume du NP cible (mL) :	
Médiane (plage)	487,5 (5,6 - 3820)
Nombre de morbidités liées aux NP :	
Médiane (plage)	3 (1 - 4)
Morbidités liées au NP cible (%) :	
Défigurement	88 %
Trouble moteur	66 %
Douleur	52 %
Dysfonctionnement des voies aériennes	32 %
Trouble visuel	20 %
Dysfonctionnement intestinal/vésical	20 %

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO), défini comme le pourcentage de patients présentant une réponse complète (elle-même définie comme la disparition du NP cible) ou une réponse partielle confirmée (définie comme une réduction de ≥ 20 % du volume du NP, confirmée lors d'une évaluation de la tumeur dans les 3 à 6 mois subséquents), établi par l'examen centralisé du NCI. La durée de la réponse (DDR) a également été évaluée.

Le critère d'évaluation principal, le TRO, était de 66 % (IC à 95 % : 51,2 à 78,8). L'intervalle médian avant l'apparition de la réponse était de 7,2 mois (plage de 3,3 mois à 1,6 année). Le délai médian (min.-max.) entre le début du traitement et la diminution maximale du NP était de 14,6 mois (de 3,3 mois à 2,7 années).

La probabilité que la réponse se maintienne après 12 et 16 cycles, estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier, était de 100 % (IC à 95 % non estimé) et de 96,2 % (IC à 95 % : 75,7 à 99,4), respectivement.

Tableau 3 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans le traitement des NP liés à la NF1 dans l'étude SPRINT (phase II; strate 1)

Paramètre d'efficacité	SPRINT (N = 50)
Taux de réponse objective^a	
Taux de réponse objective, % (IC à 95 %)	66,0 (51,2 – 78,8)
Meilleure réponse objective, n (%)^{b,c}	
Réponse complète	0

Réponse partielle confirmée	33 (66 %)
Réponse partielle non confirmée	4 (8 %)
Maladie stable	11 (22 %)
Maladie progressive	0
Durée de la réponse	
DDR ≥ 12 mois, n (%)	27 (82 %)

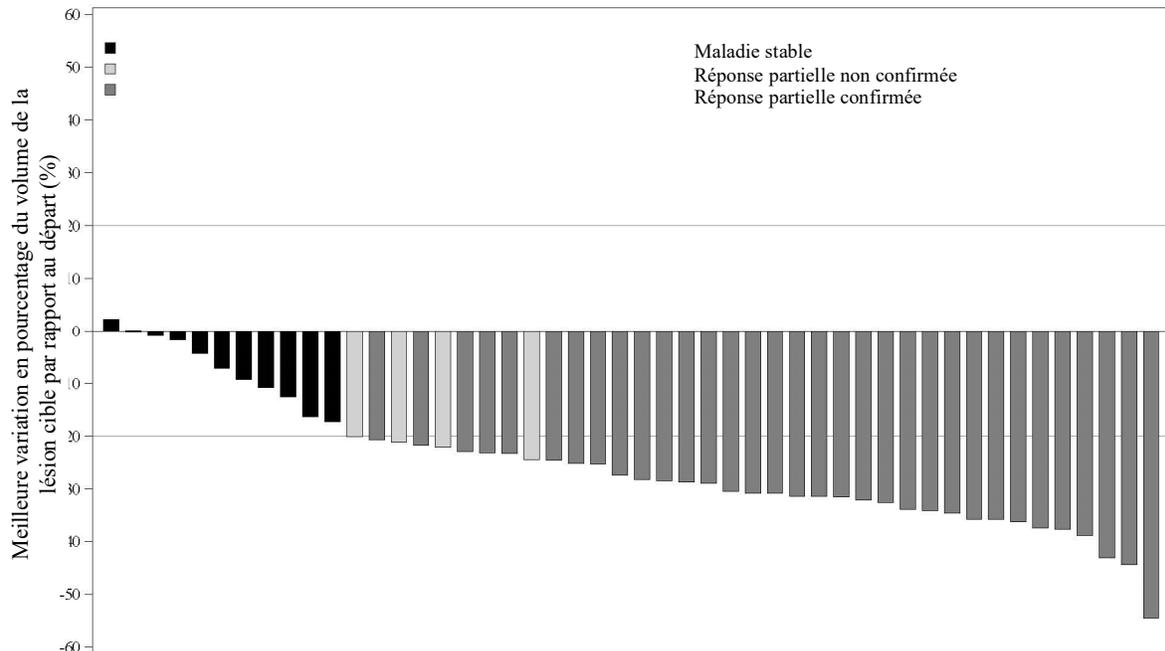
IC = intervalle de confiance; NE = non estimé, NA = non atteint

- ^a Les réponses devaient être confirmées au moins 3 mois après la satisfaction des critères pour la première réponse partielle.
- ^b Réponse complète : disparition de la lésion cible; Réponse partielle : diminution du volume du NP cible de ≥ 20 % par rapport au départ; Maladie stable : variation de volume insuffisante par rapport au départ pour se qualifier comme une réponse partielle ou comme une maladie progressive; Maladie progressive : augmentation du volume du NP cible de ≥ 20 % par rapport au départ ou à la meilleure réponse (diminution maximale du NP) après une réponse partielle documentée.
- ^c Deux patients n'étaient pas évaluable.

La DDR médiane depuis le début de la réponse n'a pas été atteinte; au moment de la fin de la collecte des données, la durée médiane de suivi était de 22,1 mois. La médiane du temps écoulé entre le début du traitement et la progression de la maladie pendant le traitement n'a pas été atteinte. À la fin de la collecte des données, 28 patients (56 %) avaient une réponse partielle confirmée, 2 patients (4 %), une réponse partielle non confirmée, 15 patients (30 %), une maladie stable et 3 patients (6 %), une maladie progressive.

La meilleure variation médiane en pourcentage du volume du NP par rapport au départ était de -27,85 % (plage : 2,2 % à -54,5 %). La **Figure 1** présente la meilleure variation en pourcentage du volume du NP cible pour chaque patient.

Figure 1 – Diagramme en cascade de la meilleure variation en pourcentage du volume du NP cible^a par rapport au départ pour les patients de l'étude de phase II SPRINT (strate 1)



^a La meilleure variation en pourcentage du volume de la lésion cible correspond à la réduction maximale du volume de la lésion par rapport au départ ou, en l'absence d'une réduction, à l'augmentation minimale du volume de la lésion par rapport au départ. Deux patients n'étaient pas évaluable.

L'intensité de la douleur causée par le NP cible a été évaluée par les patients âgés de ≥ 8 ans à l'aide d'une échelle numérique à 11 points (EN-11). Au total, 24 patients ont rempli l'EN-11 au début du traitement et avant le cycle 13. Avant le cycle 13, la variation moyenne du score de l'intensité de la douleur, par rapport à la valeur initiale, était de -2,07 (IC à 95 % : -2,84 à -1,31). Une réduction cliniquement significative de la douleur (définie comme une diminution de ≥ 2 points par rapport au départ) a été rapportée par 50 % des patients ($n = 12$) avant le cycle 13; 12 patients (50 %) n'ont signalé aucun changement (10 de ces patients avaient un score ≤ 1 au départ) et aucun patient n'a rapporté d'aggravation.

La qualité de vie (QdV) liée à la santé rapportée par les parents (ensemble des patients) et rapportée par les patients de ≥ 8 ans a été évaluée à l'aide du questionnaire Peds-QL. Selon une analyse d'un modèle mixte à mesures répétées, une amélioration cliniquement significative de la QdV liée à la santé des enfants (seuil cliniquement significatif de 11,9) a été signalée par les parents avant le cycle 13; la variation moyenne du score total des enfants au Peds-QL par rapport au départ était de 12,7 (IC à 95 % : 8,91 à 16,55). Une amélioration de la QdV liée à la santé a également été rapportée par les patients; la variation moyenne par rapport au départ était de 6,68 (IC à 95 % : 1,34 à 12,02).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Dans une étude de la toxicité de doses répétées d'une durée de 26 semaines menée chez des souris et des singes, les réactions indésirables les plus fréquentes ont été des perturbations gastro-intestinales. Chez la souris, le sélumétinib à 2 mg/kg/jour (correspondant à environ 2 fois l'exposition chez l'humain, selon l'ASC à la dose clinique chez l'humain) a produit une inflammation minime du côlon. À une dose plus élevée (correspondant à plus de 35 fois l'exposition chez l'humain), les signes d'inflammation du tractus gastro-intestinal étaient associés à des altérations secondaires du foie et du système lymphoréticulaire chez les deux sexes. En outre, certaines souris mâles présentaient des signes d'obstruction importante des voies urinaires.

L'administration de sélumétinib à des singes a entraîné la production de selles molles, même à une faible dose (1,5 mg/kg deux fois par jour) correspondant à environ 1,3 fois l'exposition chez l'humain (ASC) à la dose clinique de 25 mg/m² deux fois par jour.

Les principaux signes cliniques observés après l'administration de sélumétinib chez des rats à des doses correspondant à plus de 5 fois l'exposition chez l'humain (à la dose maximale recommandée chez l'humain) étaient les lésions cutanées ou les croûtes associées à des érosions microscopiques et à l'ulcération. Les lésions gastro-intestinales présentaient des signes de réversibilité après une période de rétablissement. La réversibilité des lésions cutanées n'a pas été évaluée. Les rats mâles recevant le sélumétinib à des doses ≥ 10 mg/kg par jour (équivalent à plus de 60 fois l'exposition chez l'humain à la dose clinique selon l'ASC) ont présenté une dysplasie des plaques de croissance.

Cancérogénicité

Le sélumétinib ne s'est pas révélé cancérogène dans une étude de 6 mois réalisée chez des souris transgéniques rasH2 à des expositions 23 fois (mâles) et 35 fois (femelles) supérieures à l'exposition chez l'humain (ASC) à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 25 mg/m², ni dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat à des expositions 20 fois (mâles) et 15 fois (femelles) supérieures à l'exposition chez l'humain (ASC) à la DMRH de 25 mg/m².

Génotoxicité

In vitro, le sélumétinib ne présente aucun pouvoir mutagène ou clastogène, mais produit une hausse du nombre d'érythrocytes immatures micronucléés (aberration chromosomique) dans les tests du micronoyau chez la souris, principalement par un mécanisme aneugène. Les signes aneugènes ont été observés à des doses produisant une exposition (C_{max}) correspondant à 10 fois l'exposition obtenue avec la DMRH, soit 25 mg/m².

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Fertilité

Dans une étude de 6 mois chez la souris, le sélumétinib n'a pas eu d'effets sur la capacité d'accouplement des mâles à une dose allant jusqu'à 20 mg/kg deux fois par jour, ce qui correspond à environ 32 fois l'exposition clinique selon l'ASC de la molécule libre à la DMRH. Un traitement répété par sélumétinib administré pendant 26 semaines à des souris mâles à des doses allant jusqu'à 5 mg/kg deux fois par jour (environ 11 fois l'exposition clinique à 25 mg/m² deux fois par jour) n'a produit aucun effet indésirable sur la mobilité progressive ou le nombre des spermatozoïdes. Chez les souris femelles exposées au sélumétinib à la dose de 12,5 mg/kg deux fois par jour, la capacité d'accouplement et la fertilité n'ont pas été touchées, mais le nombre de fœtus vivants a été légèrement réduit. Après une période sans médicament de trois semaines, aucun effet n'était apparent sur quelque paramètre que ce soit. La dose sans effet nocif observé (DSENO) sur la mère et sur la fertilité était de 2,5 mg/kg deux fois par jour (environ 5 fois l'exposition à la molécule libre à la DMRH, soit 25 mg/m² deux fois par jour).

Toxicité embryofœtale

Dans les études sur le développement embryofœtal chez la souris menées avec des doses > 2,5 mg/kg deux fois par jour (environ 5 fois l'exposition chez l'humain à la dose clinique de 25 mg/m² deux fois par jour selon l'ASC), le sélumétinib a provoqué des augmentations de la perte post-implantation, une réduction du poids moyen des fœtus et de la portée, ainsi qu'une augmentation des cas d'ouverture prématurée de l'œil et de fente palatine, mais n'a pas causé de toxicité maternelle importante.

Ces résultats indiquent que le sélumétinib peut causer des anomalies embryofœtales.

Développement prénatal et postnatal

L'administration de sélumétinib à des souris gravides à partir du jour 6 de la gestation jusqu'au jour 20 de la lactation a entraîné une réduction du poids des petits, et moins de petits répondaient au critère de constriction de la pupille le jour 21 après la mise bas. La fréquence des malformations (p. ex. ouverture prématurée de l'œil et fente palatine) était accrue, même à la dose la plus faible de 0,5 mg/kg deux fois par jour (concentration maternelle maximale [C_{max}] correspondant à environ 0,6 fois la C_{max} chez l'humain à la dose clinique de 25 mg/m² deux fois par jour).

Le sélumétinib et son métabolite actif étaient présents dans le lait des souris ayant reçu du sélumétinib tout au long de la gestation et de la lactation; le rapport plasma/lait moyen était de 1,5 chez les mères en lactation recevant 5 mg/kg deux fois par jour (> 4,5 fois l'exposition chez l'humain selon la C_{max} à la dose clinique de 25 mg/m² deux fois par jour).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

 **KOSELUGO^{MC}**

capsules de sélumétinib

Lisez attentivement ce qui suit avant que vous/votre enfant commenciez à prendre ou recevoir **KOSELUGO** et chaque fois que l'ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant de cette maladie et du traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **KOSELUGO** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on KOSELUGO?

KOSELUGO est utilisé pour traiter les **enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans** qui présentent :

- une maladie génétique appelée neurofibromatose de type 1 (NF1) et ont des tumeurs appelées neurofibromes plexiformes (NP) qui se développent le long des nerfs. KOSELUGO est utilisé lorsque les NP ne peuvent pas être enlevés par chirurgie.

Comment KOSELUGO agit-il?

Le sélumétinib est un type de médicament appelé «inhibiteur de MEK». Il agit en inhibant certaines protéines qui sont connues pour intervenir dans la croissance des cellules tumorales. KOSELUGO peut réduire la taille des NP causés par la NF1.

Quels sont les ingrédients de KOSELUGO?

Ingrédient médicinal : sélumétinib (sous forme de sulfate de sélumétinib)

Ingrédients non médicinaux :

Capsules de 10 mg : Hydroxyde d'ammonium à 28 %, cire de carnauba, carraghénane, hypromellose, oxyde de fer noir, chlorure de potassium, propylène glycol, eau purifiée, gomme laque, dioxyde de titane et succinate de polyéthylène glycol de vitamine E (succinate de D- α -tocophéryl polyéthylène glycol 1000).

Capsules de 25 mg : Cire de carnauba et/ou amidon de maïs, carraghénane, indigotine (bleu FD&C n° 2), laque aluminique d'indigotine (bleu FD&C n° 2), oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, monooléate de glycéryle, hypromellose, chlorure de potassium, eau purifiée, dioxyde de titane, succinate de polyéthylène glycol de vitamine E (succinate de D- α -tocophéryl polyéthylène glycol 1000) et gomme laque blanche.

KOSELUGO se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules : sélumétinib (sous forme de sulfate de sélumétinib) à 10 mg et à 25 mg.

N'utilisez pas KOSELUGO dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au sélumétinib ou à l'un des autres ingrédients contenus dans KOSELUGO ou l'emballage.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser KOSELUGO, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous avez des problèmes aux yeux.
- Si vous avez des problèmes cardiaques.
- Si vous prenez des suppléments de vitamine E. KOSELUGO contient de la vitamine E, ce qui peut vous faire saigner plus facilement. Il faut avertir votre professionnel de la santé si vous prenez d'autres médicaments qui augmentent votre risque de saignement, tels que :
 - l'acide acétylsalicylique («aspirine»);
 - les anticoagulants tels que la warfarine ou d'autres médicaments pour prévenir les caillots sanguins;
 - les suppléments qui peuvent augmenter votre risque de saignement, tels que la vitamine E.

Autres mises en garde

KOSELUGO peut causer les effets secondaires suivants, notamment :

Problèmes aux yeux

KOSELUGO peut causer des **problèmes aux yeux** tels qu'un décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (DEPR), une rétinopathie séreuse centrale (RSC) et une occlusion de la veine rétinienne (OVR). Informez votre médecin dès que possible si vous présentez une vision trouble, de la douleur ou de la pression aux yeux, des points noirs dans votre vision, une forte sensibilité à la lumière ou tout autre changement dans votre vision. Votre professionnel de la santé doit vérifier vos yeux à l'apparition ou l'aggravation de problèmes durant le traitement. Il doit aussi vérifier vos yeux avant le début du traitement par KOSELUGO.

Problèmes cardiaques

KOSELUGO peut réduire la quantité de sang que pompe le cœur (cardiomyopathie).

Problèmes gastro-intestinaux : KOSELUGO peut causer de la diarrhée. Votre médecin pourrait vous dire de prendre des médicaments pour traiter la diarrhée et de boire plus de liquides. KOSELUGO peut également causer des douleurs à l'estomac, des nausées et des vomissements.

Problèmes de peau : KOSELUGO peut causer des **problèmes de peau** tels que des éruptions cutanées et de l'eczéma (bosses semblables à l'acné, plaques de peau rouges plates ou en relief, ou peau qui démange ou se desquame, ou qui est sèche ou rugueuse). KOSELUGO peut également causer des infections de la peau autour des ongles des doigts ou des orteils (**périonyxis**) et un grave problème de peau appelé **érythrodysesthésie palmo-plantaire**.

Problèmes musculaires : KOSELUGO peut causer des courbatures et des douleurs musculaires ou une grave dégradation des muscles (**rhabdomyolyse**). Cela peut être provoqué par un taux élevé d'une enzyme appelée créatine phosphokinase.

Voir le tableau «Effets secondaires graves et mesures à prendre» ci-après pour obtenir plus d'information sur les effets secondaires susmentionnés et d'autres effets secondaires graves.

Grossesse, contraception et allaitement – Information destinée aux femmes et aux hommes

Grossesse et allaitement

- Vous ne devez pas devenir enceinte ou être enceinte lorsque vous prenez KOSELUGO. KOSELUGO pourrait être nocif pour le bébé à naître.
- Avertissez votre professionnel de la santé immédiatement si vous devenez enceinte ou pensez que vous pourriez être enceinte durant votre traitement par KOSELUGO.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de passer un test de grossesse avant de commencer le traitement par KOSELUGO.
- Avant de commencer à prendre KOSELUGO, avisez votre professionnel de la santé si vous allaitez. On ignore si KOSELUGO passe dans le lait maternel. Pour la sécurité de votre bébé, vous ne devez pas allaiter durant le traitement par KOSELUGO et pendant 1 semaine après la dernière dose.

Contraceptifs

- Patientes :
 - Utilisez une méthode de contraception efficace durant le traitement par KOSELUGO et pendant 1 semaine après la dernière dose.
 - Consultez votre professionnel de la santé au sujet des méthodes de contraception à votre disposition.
- Patients :
 - Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par KOSELUGO et pendant 1 semaine après la dernière dose.
 - Si votre partenaire sexuelle devient enceinte ou pense qu'elle est enceinte au cours du traitement par KOSELUGO, avisez votre médecin immédiatement.

Enfants de moins de 2 ans

KOSELUGO ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans.

Examens et tests : Vous aurez des visites régulières avec votre professionnel de la santé, avant, durant et à la fin de votre traitement. Il effectuera les tests suivants :

- Examens pour vérifier vos yeux en cas d'apparition ou d'aggravation des problèmes aux yeux.
- Examens pour vérifier si votre cœur fonctionne correctement.
- Examens pour détecter la présence de caillots sanguins (anticoagulant).
- Analyses pour vérifier votre sang et pour aider à diagnostiquer une atteinte au foie ou une lésion aux muscles, ou d'autres problèmes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

KOSELUGO peut provoquer des effets secondaires susceptibles d'affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Évitez de conduire ou d'utiliser des machines potentiellement dangereuses si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des problèmes de vision (comme une vision trouble).

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec KOSELUGO :

- Acide acétylsalicylique (« aspirine »), un médicament utilisé pour soulager la douleur ou pour éclaircir le sang/comme antiplaquettaire.
- Suppléments qui peuvent augmenter votre risque de saignement, tels que la vitamine E.
- Rifampicine – un médicament utilisé pour traiter la tuberculose.
- Millepertuis, un produit à base de plantes médicinales utilisé pour traiter la dépression et d'autres maladies.
- Fluoxétine, un médicament antidépresseur pour traiter la dépression et d'autres troubles mentaux.
- Produits contenant du pamplemousse. Ne mangez pas de pamplemousse, ne buvez pas de jus de pamplemousse ou ne consommez pas de produits à base de pamplemousse pendant le traitement par KOSELUGO.
- Oméprazole, un médicament utilisé pour traiter les problèmes d'estomac et d'œsophage.
- Médicaments utilisés pour éclaircir le sang ou pour traiter les caillots sanguins comme la warfarine ou la ticlopidine.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes comme la clarithromycine et l'érythromycine.
- Médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives et l'épilepsie comme la carbamazépine ou la phénytoïne.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques comme la fluconazole, l'itraconazole ou le kétoconazole.
- Médicaments utilisés pour traiter l'arthrite rhumatoïde comme le méthotrexate.
- Médicaments utilisés pour traiter un œdème (enflure) comme le furosémide.

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même s'ils n'ont pas été prescrits.

Comment utiliser KOSELUGO?

- Prenez toujours KOSELUGO exactement comme l'a prescrit votre professionnel de la santé. Consultez votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr de savoir comment prendre KOSELUGO.
- Prenez KOSELUGO deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.
- Avalez les capsules KOSELUGO entières avec de l'eau. Il ne faut pas mâcher, dissoudre ou ouvrir les capsules.
 - Ne prenez pas KOSELUGO si vous êtes incapable d'avaler une capsule entière.
- Prenez KOSELUGO à jeun (au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas).
- Prenez KOSELUGO aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.

Dose habituelle

- Le professionnel de la santé vous dira quelles capsules et combien de capsules KOSELUGO prendre et quand. Il calculera votre dose en fonction de votre taille et de votre poids.

Votre médecin pourrait réduire votre dose, arrêter votre traitement pour une période de temps ou recommander de cesser entièrement votre traitement. Cette situation pourrait survenir :

- si vous avez des effets secondaires graves, ou
- si votre maladie s'aggrave.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de KOSELUGO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose de KOSELUGO et :

- s'il reste plus de 6 heures avant votre dose suivante : Prenez la dose oubliée dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle;
- s'il reste moins de 6 heures avant votre dose suivante : Sautez la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Ne prenez pas une double dose (deux doses en même temps) pour compenser une dose oubliée.

Si vous vomissez après avoir pris KOSELUGO, ne prenez pas une autre dose. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KOSELUGO?

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant KOSELUGO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Vomissements, nausées
- Diarrhée
- Ulcères dans la bouche, rougeur ou enflure à l'intérieur de la bouche (stomatite)
- Troubles de la peau et des ongles : peau sèche, éruption cutanée, rougeur autour des ongles des doigts, démangeaisons, infection cutanée
- Cheveux clairsemés, changement de la couleur des cheveux
- Maux de tête
- Saignement de nez
- Sensation de fatigue, faiblesse ou manque d'énergie
- Fièvre
- Enflure des mains ou des pieds
- Vision trouble
- Bouche sèche
- Enflure du visage
- Essoufflement
- Douleur à l'estomac
- Gain de poids

KOSELUGO peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé effectuera des tests sanguins durant votre traitement. Cela permettra au professionnel de la santé de connaître les effets de KOSELUGO sur votre sang et votre foie.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : Fatigue, perte d'énergie, battements cardiaques irréguliers, pâleur de la peau, essoufflement, faiblesse.		✓	
Symptômes semblables à ceux de la grippe : Fièvre, nausées, fatigue, asthénie (faiblesse), mal de tête.	✓		
Problèmes gastro-intestinaux : Douleur à l'estomac, diarrhée grave, nausées, vomissements.		✓	
Problèmes cardiaques : Légère diminution de la capacité du cœur à pomper le sang, toux ou respiration sifflante persistante, essoufflement, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, lassitude, nausées, fatigue et faiblesse, tachycardie sinusale (battements cardiaques anormalement rapides), étourdissements, évanouissement, douleur à la poitrine.		✓	
Hématurie (présence de sang dans les urines) : Urine de couleur rose, rouge ou rouille.		✓	
Hypertension (haute pression artérielle) : Apparition ou aggravation d'une haute pression artérielle, maux de tête graves, sensation de tête		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
légère, étourdissements.			
Périonyxis (infection des ongles des doigts) : Ampoules rouges, chaudes, douloureuses et remplies de pus autour de l'ongle, avec enflure, ongles des doigts détachés, de couleur ou de forme anormales.		✓	
Problèmes de peau, y compris une érythrodysesthésie palmo-plantaire : Éruption cutanée, peau sèche, acné, démangeaisons, dermatite, infection de la peau, rougeur, enflure et formation d'ampoules touchant la paume des mains et la plante des pieds.		✓	
FRÉQUENT			
Lésion rénale aiguë (graves problèmes de rein) : Confusion; démangeaisons ou éruptions cutanées, enflure du visage et des mains, enflure des pieds ou des chevilles, uriner moins qu'à l'habitude ou pas du tout, gain de poids.		✓	
Problèmes aux yeux (vision) : Vision trouble, perte de vision, points noirs (corps flottants), autres altérations de la vision.		✓	
Hypoxie (faible taux d'oxygène dans le sang): Mal de tête, essoufflement, battements cardiaques rapides, toux, respiration sifflante, confusion, peau, ongles et lèvres bleuâtres.		✓	
Courbatures et douleurs musculaires, y compris la rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) : Spasmes musculaires,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
faiblesse, urine rouge à brune (couleur du thé).			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez à température ambiante entre 15 et 30 °C dans le flacon d'origine pour protéger le médicament de l'humidité et de la lumière. N'enlevez pas le dessiccant.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre professionnel de la santé comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur KOSELUGO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://alexion.com/worldwide/canada>) ou encore en composant le 1-833-569-2435.

- Ces Renseignements destinés aux patients présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au <https://alexion.com/worldwide/canada>

Cette notice a été préparée par Alexion Pharma GmbH 2023.

KOSELUGO^{MC} est une marque de commerce d'AstraZeneca AB. Utilisée avec permission.
© Alexion Pharma GmbH 2023

Dernière révision : 06 septembre 2023