

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Koselugo 10 mg kapsułki twarde  
Koselugo 25 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

### Koselugo 10 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg selumetynibu (w postaci wodorosiarczanu).

### Koselugo 25 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg selumetynibu (w postaci wodorosiarczanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda.

### Koselugo 10 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda barwy białej do białawej, nieprzezroczysta, w rozmiarze 4 (około 14 mm x 5 mm), która ma opaskę w części środkowej i jest oznaczona napisem „SEL 10” wydrukowanym czarnym tuszem.

### Koselugo 25 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda barwy niebieskiej, nieprzezroczysta, w rozmiarze 4 (około 14 mm x 5 mm), która ma opaskę w części środkowej i jest oznaczona napisem „SEL 25” wydrukowanym czarnym tuszem.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Koselugo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Koselugo powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z nowotworami związanymi z NF1.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Koselugo wynosi 25 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.), przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (co około 12 godzin).

Dawka jest ustalana indywidualnie na podstawie powierzchni ciała ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) i zaokrąglana do najbliższej dostępnej wartości dawki 5 mg lub 10 mg (do maksymalnej pojedynczej dawki 50 mg). Można łączyć kapsułki Koselugo o różnej mocy, aby osiągnąć pożądaną dawkę (Tabela 1).

**Tabela 1. Zalecana dawka na podstawie powierzchni ciała**

Powierzchnia ciała (pc.) <sup>a</sup>	Zalecana dawka
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	20 mg rano i 10 mg wieczorem
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20 mg dwa razy na dobę
0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	25 mg dwa razy na dobę
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	30 mg dwa razy na dobę
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35 mg dwa razy na dobę
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40 mg dwa razy na dobę
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45 mg dwa razy na dobę
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	50 mg dwa razy na dobę

<sup>a</sup> Nie ustalono zalecanych dawek dla pacjentów z powierzchnią ciała mniejszą niż 0,55 m<sup>2</sup>.

Leczenie produktem Koselugo należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu progresji PN lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 18 lat są ograniczone, dlatego kontynuacja leczenia do wieku dorosłego powinna opierać się na korzyściach i ryzyku dla indywidualnego pacjenta w ocenie lekarza. Jednak rozpoczynanie leczenia produktem Koselugo u osób dorosłych nie jest właściwe.

#### Pominięcie dawki

Jeśli dawka produktu Koselugo zostanie pominięta, należy ją przyjąć tylko wtedy, gdy do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało więcej niż 6 godzin.

#### Wymioty

Jeśli po podaniu produktu Koselugo wystąpią wymioty, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę.

#### Dostosowanie dawkowania

Czasowe wstrzymanie i (lub) zmniejszenie dawki lub trwałe zakończenie leczenia selumetynybem może być konieczne w zależności od bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u danego pacjenta (patrz punkty 4.4 i 4.8). Zalecane zmniejszenie dawki podano w Tabeli 2 i może ono wymagać podzielenia dawki dobowej na dwa podania o różnej mocy lub podania dawki raz na dobę.

**Tabela 2. Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku działań niepożądanych**

Powierzchnia ciała (pc.)	Początkowa dawka produktu Koselugo <sup>a</sup> (mg/dwa razy na dobę)	Pierwsze zmniejszenie dawki (mg/dawkę)		Drugie zmniejszenie dawki (mg/dawkę) <sup>b</sup>	
		Rano	Wieczorem	Rano	Wieczorem
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	20 mg rano i 10 mg wieczorem	10	10	10 raz na dobę	
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35	25	25	25	10

**Tabela 2. Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku działań niepożądanych**

Powierzchnia ciała (pc.)	Początkowa dawka produktu Kosalugo <sup>a</sup> (mg/dwa razy na dobę)	Pierwsze zmniejszenie dawki (mg/dawkę)		Drugie zmniejszenie dawki (mg/dawkę) <sup>b</sup>	
		Rano	Wieczorem	Rano	Wieczorem
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	50	35	35	25	25

<sup>a</sup> N podstawie powierzchni ciała, jak pokazano w Tabeli 1.

<sup>b</sup> Trwale zakończyć leczenie u pacjentów, którzy nie tolerują produktu Kosalugo po dwukrotnym zmniejszeniu dawki.

Tabela 3 przedstawia modyfikacje dawkowania w ramach postępowania z działaniami niepożądanymi związanymi z tym produktem leczniczym.

**Tabela 3. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych**

Stopień według CTCAE*	Zalecana modyfikacja dawki
<b>Stopień 1. lub 2.</b> (tolerowany – można kontrolować stosując leczenie wspomagające)	Kontynuować leczenie i monitorować według wskazań klinicznych
<b>Stopień 2.</b> (nietolerowany – nie można kontrolować stosując leczenie wspomagające) lub <b>stopień 3.</b>	Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia toksyczności do stopnia 0. lub 1., a wznowiając leczenie zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz Tabela 2)
<b>Stopień 4.</b>	Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia toksyczności do stopnia 0. lub 1., a wznowiając leczenie zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz Tabela 2). Rozważyć zakończenie leczenia.

\* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych)

*Porady dotyczące modyfikacji dawki w przypadku zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)*

W przypadku bezobjawowego zmniejszenia LVEF o  $\geq 10$  punktów procentowych względem wartości początkowej i poniżej dolnej granicy normy (DGN) stosowanej w danej instytucji, leczenie selumetynibem należy przerwać do ustąpienia objawów. Po ich ustąpieniu, wznowiając leczenie należy zmniejszyć dawkę selumetynibu o jeden poziom (patrz Tabela 2).

U pacjentów, u których wystąpi objawowe zmniejszenie LVEF lub zmniejszenie LVEF w stopniu 3. lub 4. należy zakończyć stosowanie selumetynibu oraz niezwłocznie skierować pacjenta na konsultację z kardiologiem (patrz punkt 4.4).

*Porady dotyczące modyfikacji dawki w przypadku toksycznego działania na narząd wzroku*

Leczenie selumetynibem należy przerwać u pacjentów z rozpoznaniem odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment, RPED) lub centralną surowiczą retinopatią (ang. central serous retinopathy, CSR) ze zmniejszoną ostrością widzenia do czasu ich ustąpienia; wznowiając leczenie należy zmniejszyć dawkę selumetynibu o jeden poziom (patrz Tabela 2). U pacjentów z rozpoznaniem RPED lub CSR bez zmniejszonej ostrości widzenia badanie okulistyczne należy przeprowadzać co 3 tygodnie do czasu ustąpienia tych zaburzeń. U pacjentów z

rozpoznaną niedrożnością naczyń żylnych siatkówki (ang. retinal vein occlusion, RVO) leczenie selumetynibem należy przerwać i nie wznawiać (patrz punkt 4.4).

*Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4 lub CYP2C19*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub CYP2C19 i należy rozważyć stosowanie alternatywnych leków. Jeśli silny lub umiarkowany inhibitor CYP3A4 lub CYP2C19 musi być podawany jednocześnie, zaleca się następujące zmniejszenie dawki produktu leczniczego Koselugo: jeśli pacjent obecnie przyjmuje dawkę 25 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę, zmniejszyć dawkę do 20 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę. Jeśli pacjent obecnie przyjmuje dawkę 20 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę, zmniejszyć dawkę do 15 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (patrz Tabela 4 i punkt 4.5).

**Tabela 3. Zalecana dawka w celu uzyskania dawki 20 mg/m<sup>2</sup> pc. lub 15 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę**

Powierzchnia ciała	20 mg/m <sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (mg/dawkę)		15 mg/m <sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (mg/dawkę)	
	Rano	Wieczorem	Rano	Wieczorem
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	10	10	10 mg raz na dobę	
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

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie badań klinicznych nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end stage renal disease, ESRD) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badań klinicznych nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkę początkową należy zmniejszyć u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby do 20 mg/m<sup>2</sup> pc., dwa razy na dobę (patrz Tabela 4). Produkt Koselugo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pochodzenie etniczne

Obserwowano zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową u dorosłych Azjatów, chociaż zachodzi wyraźne nakładanie się z danymi pochodzącymi od osób z krajów zachodnich po skorygowaniu o masę ciała. Nie zaleca się szczególnego dostosowania dawki początkowej u dzieci i młodzieży pochodzenia azjatyckiego, jednak pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Koselugo u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Koselugo jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt należy przyjmować na czczo bez pożywienia ani napojów innych niż woda na 2 godziny przed przyjęciem i 1 godzinę po przyjęciu dawki (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsulek nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ mogłoby to zaburzyć uwalnianie leku i wpłynąć na wchłanianie selumetynybu.

Produktu Koselugo nie należy podawać pacjentom, którzy nie są w stanie lub nie chcą połknąć kapsułki w całości. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić zdolność pacjentów do połknięcia kapsułki. Standardowe techniki połykania leków powinny umożliwić połknięcie kapsułki selumetynybu. Pacjentom, którzy mają trudności z połknięciem kapsułki, może być potrzebne skierowanie do odpowiedniego pracownika służby zdrowia, takiego jak logopeda, w celu określenia metod wspomagających techniki połykania u danego pacjenta.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)

Donoszono o przypadkach bezobjawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej u 22% dzieci i młodzieży w rejestracyjnym badaniu klinicznym. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia tych działań niepożądanych wyniosła 226 dni. Zgłoszono niewielką liczbę poważnych przypadków zmniejszenia LVEF związanego z selumetynybem u dzieci i młodzieży, które uczestniczyły w programie rozszerzonego dostępu do leku (patrz punkt 4.8).

Do badań nie włączono dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności lewej komory serca w wywiadzie lub z początkową wartością LVEF poniżej DGN obowiązującej w danej instytucji. LVEF należy oceniać w echokardiografii przed rozpoczęciem leczenia, w celu ustalenia wartości początkowych. Przed rozpoczęciem leczenia selumetynybem frakcja wyrzutowa u pacjentów powinna być wyższa niż DGN obowiązująca w danej instytucji.

Ocenę LVEF należy przeprowadzać w odstępach około 3-miesięcznych lub częściej według wskazań klinicznych w trakcie leczenia. Postępowanie w przypadku zmniejszenia LVEF może obejmować przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub trwałe zakończenie leczenia (patrz punkt 4.2).

#### Toksyczne działanie na narząd wzroku

Należy doradzić pacjentom, aby zgłaszali wszelkie nowe zaburzenia widzenia. Działania niepożądane polegające na niewyraźnym widzeniu były zgłaszane u dzieci i młodzieży otrzymujących selumetynyb. Obserwowano pojedyncze przypadki RPED, CSR i RVO u dorosłych pacjentów z licznymi rodzajami nowotworów, otrzymujących selumetynyb w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz u jednego dziecka z gwiaździakiem włosowatokomórkowym otrzymującego selumetynyb w monoterapii (patrz punkt 4.8).

Zgodnie z praktyką kliniczną zaleca się ocenę okulistyczną przed rozpoczęciem leczenia i za każdym razem, gdy pacjent zgłosi nowe zaburzenia widzenia. U pacjentów z rozpoznaniem RPED lub CSR bez zmniejszonej ostrości widzenia, badanie okulistyczne należy przeprowadzać co 3 tygodnie do czasu ustąpienia objawów. Jeśli rozpoznane zostanie RPED lub CSR, a ostrość widzenia jest zmieniona, terapię selumetynybem należy przerwać, a dawkę zmniejszyć, gdy terapia będzie wznawiana (patrz punkt 4.2). Jeżeli rozpoznane zostanie RVO, leczenie selumetynybem należy trwale zakończyć (patrz punkt 4.2).

#### Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby

Podczas leczenia selumety nibem mogą wystąpić odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby, takie jak zwiększenie aktywności AspAT i AlAT (patrz punkt 4.8). Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby należy monitorować przed włączeniem selumety nibu i przynajmniej raz na miesiąc w pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Postępowanie z odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby obejmuje przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i trwałe zakończenie leczenia (patrz Tabela 2 w punkcie 4.2).

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W rejestracyjnym badaniu klinicznym bardzo często zgłaszano występowanie wysypki skórnej (w tym wysypki grudkowo-plamistej i wysypki trądzikopodobnej), zanokcicy i zmian dotyczących włosów (patrz punkt 4.8). Wysypka krostkowa, zmiany koloru włosów i suchość skóry były obserwowane częściej u młodszych dzieci (w wieku 3-11 lat), a wysypka trądzikopodobna była obserwowana częściej u dzieci w wieku popokwitaniowym (12-16 lat).

#### Suplementacja witaminy E

Pacjentom należy doradzić, aby nie przyjmowali żadnych suplementów witaminy E. Kapsułki Koselugo 10 mg zawierają 32 mg witaminy E jako substancji pomocniczej, w postaci bursztynianu glikolu polietylenowego 1000 d-alfa-tokoferylu (TPGS). Kapsułki Koselugo 25 mg zawierają 36 mg witaminy E w postaci TPGS. Duże dawki witaminy E mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia u pacjentów jednocześnie przyjmujących przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (np. warfarynę lub kwas acetylosalicylowy). Ocenę krzepliwości, w tym międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy, należy przeprowadzać częściej, aby wykryć sytuacje, w których uzasadnione będzie dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych (patrz punkt 4.5).

#### Ryzyko zadławienia

Selumety nib jest dostępny w postaci kapsułek, które należy połykać w całości. U niektórych pacjentów, zwłaszcza dzieci w wieku < 6 lat, istnieje ryzyko zadławienia się kapsułką z przyczyn rozwojowych, anatomicznych lub psychologicznych. Dlatego selumety nibu nie należy podawać pacjentom, którzy nie są w stanie lub nie chcą połknąć kapsułek w całości (patrz punkt 4.2).

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt Koselugo nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u zdrowych dorosłych (w wieku  $\geq 18$  lat).

#### Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie selumety nibu w osoczu

Jednoczesne stosowanie z silnym inhibitorem CYP3A4 (200 mg itrakonazolu dwa razy na dobę przez 4 dni) zwiększało  $C_{max}$  selumety nibu o 19% (90% CI 4, 35), a AUC o 49% (90% CI 40, 59) u zdrowych dorosłych.

Jednoczesne stosowanie z silnym inhibitorem CYP2C19/umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (200 mg flukonazolu raz na dobę przez 4 dni) zwiększało odpowiednio  $C_{max}$  selumety nibu o 26% (90% CI 10, 43), a AUC o 53% (90% CI 44, 63) u zdrowych dorosłych.

Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie erytromycyny (umiarkowany inhibitor CYP3A4) lub fluoksetyny (silny inhibitor CYP2C19/CYP2D6) zwiększy AUC selumety nibu o ~30-40% i  $C_{max}$  o ~20%.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. klarytromycyna, sok z grejpfrutów, ketokonazol w postaci doustnej) i CYP2C19 (np. tyklopidyna). Należy unikać jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi, które są

umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyna i flukonazol) oraz CYP2C19 (np. omeprazol).

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, należy uważnie monitorować stan pacjentów pod kątem działań niepożądanych, a dawkę selumetynybu należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2 i Tabela 4).

#### Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie selumetynybu w osoczu

Jednoczesne stosowanie z silnym induktorem CYP3A4 (600 mg ryfampicyny na dobę przez 8 dni) zmniejszało  $C_{max}$  selumetynybu o -26% (90% CI -17, -34), a AUC o -51% (90% CI -47, -54).

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np. fenytoiny, ryfampicyny, karbamazepiny, ziela dziurawca zwyczajnego) lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 i produktu Koselugo.

#### Substancje czynne, których stężenie w osoczu może zostać zmienione przez selumetynyb

W warunkach *in vitro* selumetynyb jest inhibitorem OAT3. Nie można wykluczyć potencjalnego, istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę jednocześnie podawanych substratów OAT3 (np. metotreksatu i furosemidu) (patrz punkt 5.2).

TPGS jest inhibitorem P-gp w warunkach *in vitro* i nie można wykluczyć, że może on powodować klinicznie istotne interakcje lekowe z substratami P-gp (np. digoksyną lub feksofenadyną).

Nie oceniano wpływu selumetynybu na ekspozycję na doustne środki antykoncepcyjne. Dlatego kobietom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić stosowanie dodatkowej metody mechanicznej (patrz punkt 4.6).

#### Wpływ leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego na selumetynyb

Selumetynyb w postaci kapsułek nie wykazuje rozpuszczania zależnego od odczynu pH. Produkt Koselugo może być bez ograniczeń stosowany jednocześnie z lekami modyfikującymi pH żołądka (tj. antagonistami receptora H2 i inhibitorami pompy protonowej), z wyjątkiem omeprazolu, który jest inhibitorem CYP2C19.

#### Witamina E

Kapsułki Koselugo zawierają witaminę E jako substancję pomocniczą TPGS. W związku z tym pacjenci powinni unikać suplementacji witaminy E, a ocenę parametrów krzepliwości należy przeprowadzać częściej u pacjentów przyjmujących jednocześnie przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (patrz punkt 4.4).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy poradzić, aby unikały zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania produktu Koselugo. Zaleca się wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia.

Zarówno mężczyznom, jak i kobietom (w wieku rozrodczym) należy doradzić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w trakcie oraz przynajmniej przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia produktem Koselugo. Nie można wykluczyć, że selumetynyb może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, dlatego kobietom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić dodanie metody mechanicznej (patrz punkt 4.5).

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania selumetynybu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym obumarciu zarodka i płodu, wady budowy i zmniejszoną masę ciała płodów (patrz punkt 5.3). Produkt Koselugo nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Jeżeli pacjentka lub partnerka pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Koselugo zajdzie w ciążę, należy ją poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy selumety nib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Selumety nib i jego aktywny metabolit przenikają do mleka myszy w trakcie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią i w związku z tym podczas leczenia produktem Koselugo należy przerwać karmienie piersią.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Koselugo na płodność u ludzi. Selumety nib nie wpływał na płodność i zdolność kojarzenia się samców i samic myszy, chociaż u samic myszy obserwowano zmniejszenie przeżywalności zarodków (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Koselugo może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano uczucie zmęczenia, astenię i zaburzenia widzenia w trakcie leczenia selumety nibem, a pacjenci, u których wystąpią takie objawy, powinni zachować ostrożność prowadząc pojazdy i obsługując maszyny.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa selumety nibu w monoterapii u dzieci i młodzieży z NF1 i nieoperacyjnym PN został określony po dokonaniu oceny połączonej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania, złożonej z 74 dzieci i nastolatków (20-30 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę). Ta grupa dzieci i młodzieży obejmowała 50 pacjentów z I podgrupy badania II fazy SPRINT, leczonych selumety nibem w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (zbiór danych w badaniu rejestracyjnym) i 24 pacjentów z I fazy badania SPRINT leczonych selumety nibem w dawce 20 do 30 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (badanie w celu ustalenia dawki). Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy I fazą badania SPRINT a I podgrupą w II fazie badania SPRINT. Ten profil bezpieczeństwa został także potwierdzony w zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z 7 badań sponsorowanych przez firmę AstraZeneca z udziałem dorosłych pacjentów z licznymi rodzajami guzów (N = 347), którzy otrzymywali dawkę 75 do 100 mg dwa razy na dobę.

W grupie dzieci i młodzieży mediana całkowitego czasu trwania leczenia selumety nibem u dzieci i młodzieży z NF1, u których występują PN wyniosła 28 miesięcy (zakres: < 1 do 71 miesięcy), u 23% pacjentów ekspozycja na leczenie selumety nibem wyniosła > 48 miesięcy. U pacjentów w wieku od ≥ 2 do 11 lat (N = 45) następujące działania niepożądane występowały częściej w porównaniu z pacjentami w wieku od 12 do 18 lat (N = 29): hipalbuminemia, suchość skóry, gorączka, zmiany koloru włosów.

W grupie dzieci i młodzieży (N = 74; obejmuje 50 pacjentów z podgrupy I głównego badania rejestracyjnego SPRINT II fazy i 24 pacjentów ze wspomagającego badania SPRINT I fazy), najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (częstość ≥ 45%) były wymioty (82%), wysypka (80%), zwiększona aktywność kinazy kreatynowej (76%), biegunka (77%), nudności (73%), zdarzenia astenii (59%), suchość skóry (58%), gorączka (57%), wysypka trądzikopodobna (54%), hipalbuminemia (50%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (50%) i zanokcica (45%). Czasowe wstrzymanie podawania produktu i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono odpowiednio u 78% i 32% pacjentów. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania (czasowe wstrzymanie podawania lub zmniejszenie dawki) selumety nibu to wymioty (26%), zanokcica (16%), biegunka (15%) i nudności (11%). Trwałe zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zgłoszono u 12% pacjentów. Zgłaszano następujące ciężkie działania niepożądane: biegunkę (3%), niedokrwistość (3%), gorączkę (3%), zwiększenie aktywności CPK we krwi (3%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (1%).



### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 5 przedstawiono działania niepożądane stwierdzone w populacji dzieci i młodzieży z NF1 i nieoperacyjnym PN oraz u dorosłych pacjentów (patrz przypis do Tabeli 5). Częstość jest określana na podstawie grupy dzieci i młodzieży (N = 74); obejmuje 50 pacjentów z kluczowego badania SPRINT fazy II podgrupa I i 24 pacjentów ze wspomagającego zbioru danych badania SPRINT fazy I.

Działania niepożądane leku (ang. adverse drug reactions, ADR) uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (SOC). W każdej klasie układów i narządów preferowane terminy przedstawiono według zmniejszającej się częstości, a następnie według malejącego stopnia ciężkości. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych), w tym pojedyncze zgłoszenia.

**Tabela 5. Działania niepożądane zgłaszane w populacji dzieci i młodzieży (podgrupa I badania rejestracyjnego II fazy SPRINT [N = 50] i wspomagające dane z badania I fazy SPRINT [N = 24]) oraz w innych zidentyfikowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów (N = 347) <sup>††</sup>**

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA	Określenie słownikowe według MedDRA	Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) Grupa dzieci i młodzieży NF1 ‡ (N = 74)	Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE <sup>†</sup> Grupa dzieci i młodzieży NF1 ‡ (N = 74)
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie <sup>^</sup>	Często (9%)	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*	Często (5%)	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty <sup>^</sup>	Bardzo często (82%)	Często (8%)
	Biegunka <sup>^</sup>	Bardzo często (77%)	Bardzo często (15%)
	Nudności <sup>^</sup>	Bardzo często (73%)	Często (1%)
	Zapalenie jamy ustnej <sup>^</sup>	Bardzo często (38%)	Często (1%)
	Suchość w jamie ustnej	Często (5%)	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>^</sup> *	Bardzo często (80%)	Często (5%)
	Suchość skóry	Bardzo często (58%)	-
	Wysypka trądzikopodobna <sup>^</sup> *	Bardzo często (54%)	Często (3%)
	Zanokcica <sup>^</sup>	Bardzo często (45%)	Często (9%)
	Zmiany dotyczące włosów <sup>^</sup> *	Bardzo często (39%)	-
Zaburzenia ogólne	Zdarzenia astenii*	Bardzo często (59%)	-
	Gorączka	Bardzo często (57%)	Często (8%)
	Obrzęk obwodowy*	Bardzo często (12%)	-

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA	Określenie słownikowe według MedDRA	Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) Grupa dzieci i młodzieży NF1 ‡ (N = 74)	Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE† Grupa dzieci i młodzieży NF1 ‡ (N = 74)
	Obrzęk twarzy*	Często (7%)	-
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności CPK we krwi <sup>^</sup>	Bardzo często (76%)	Często (9%)
	Hipoalbuminemia	Bardzo często (50%)	-
	Zwiększenie aktywności AspAT	Bardzo często (50%)	Często (1%)
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny*	Bardzo często (45%)	Często (3%)
	Zwiększenie aktywności AlAT	Bardzo często (36%)	Często (3%)
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Bardzo często (28%)	Często (1%)
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej <sup>^</sup>	Bardzo często (23%)	Często (1%)
	Wzrost ciśnienia tętniczego krwi*	Bardzo często (16%)	-
Zaburzenia oka	Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED)/Centralna surowicza retinopatia (CSR)* ††	Niezbyt często (0,6%)	-
	Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO)* ††	Niezbyt często (0,3%)	-

Według CTCAE opracowanych przez National Cancer Institute, wersja 4.03

CPK = kinaza kreatynowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; AlAT = aminotransferaza alaninowa.

<sup>^</sup> Patrz Opis wybranych działań niepożądanych

† Wszystkie reakcje były nasilone w stopniu 3. według CTCAE, poza jednym zdarzeniem w stopniu 4. według CTCAE zwiększenie aktywności CPK we krwi i jednym zdarzeniem w stopniu 4. według CTCAE zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi. Nie odnotowano zgonów.

†† Zidentyfikowane działania niepożądane na podstawie innych danych z badań klinicznych u dorosłych pacjentów (N = 347), z wieloma typami guzów, otrzymujących leczenie selumety nibem (75 mg dwa razy na dobę). Tych działań niepożądanych nie zgłaszano u dzieci i młodzieży z NF1 z nieoperacyjnym PN.

‡ Grupa dzieci i młodzieży (N = 74) procent w zaokrągleniu do najbliższego miejsca po przecinku.

\*ADR dotyczą terminów zbiorczych obejmujących poszczególne preferowane terminy (PT):

Zdarzenia astenii: uczucie zmęczenia, astenia

CSR/RPED: odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w plamce, chorioretinopatia

Duszność: duszność wysiłkowa, duszność, duszność spoczynkowa

Obrzęk twarzy: obrzęk twarzy, obrzęk okołoooczodołowy

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Zmiany dotyczące włosów: łysienie, zmiana koloru włosów

Wzrost ciśnienia tętniczego krwi: nadciśnienie tętnicze, wzrost ciśnienia tętniczego krwi

Obrzęk obwodowy: obrzęk obwodowy, obrzęk

Wysypka (trądzikopodobna): zapalenie skóry trądzikopodobne

Wysypka: zapalenie skóry trądzikopodobne, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamkowa

RVO: zaburzenia naczyniowe siatkówki, niedrożność naczyń żylnych siatkówki, zakrzep naczyń żylnych siatkówki

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)

W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I zmniejszenie LVEF (preferowany termin: zmniejszona frakcja wyrzutowa) zgłoszono u 11 (22%) pacjentów; wszystkie przypadki miały nasilenie stopnia 2., przebiegały bezobjawowo i nie prowadziły do wstrzymania podawania leku, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia. Spośród 11 pacjentów, u 6 działanie to ustąpiło, a u 5 pacjentów nie zgłoszono wyników leczenia. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zmniejszenia LVEF wyniosła 226 dni (mediana czasu trwania 78 dni). Większość działań niepożądanych polegających na zmniejszeniu LVEF zgłaszano jako zmniejszenie LVEF względem wartości początkowej (zmniejszenie o  $\geq 10\%$ ), ale uznano, że mieszczą się one w zakresie normy. Pacjenci z wartością początkową LVEF mniejszą niż DGN przyjęta w danej instytucji nie zostali włączeni do badania rejestracyjnego. Ponadto zgłoszono 2 ciężkie przypadki zmniejszenia LVEF związane z selumetynibem u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, którzy uczestniczyli w programie rozszerzonego dostępu do leku. Postępowanie kliniczne w przypadku zmniejszenia LVEF, patrz punkty 4.2 i 4.4.

### Toksyczne działanie na narząd wzroku

W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I działania niepożądane polegające na niewyraźnym widzeniu stopnia 1. i 2. zgłoszono u 4 (8%) pacjentów. U dwóch pacjentów konieczne było wstrzymanie podawania leku. Postępowanie we wszystkich tych działaniach niepożądanych nie obejmowało zmniejszenia dawki. Postępowanie kliniczne w przypadku nowych zaburzeń widzenia, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Ponadto, pojedyncze zdarzenie RPED zgłoszono u pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego selumetynib w monoterapii (25 mg /m<sup>2</sup> pc.dwa razy na dobę) z powodu gwiazdkiak pilocytarnego z zajęciem drogi nerwu wzrokowego w sponsorowanym zewnątrznie badaniu pediatrycznym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Zanokcica

W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I zanokcicę zgłoszono u 23 (46%) pacjentów, mediana czasu do pierwszego wystąpienia działania niepożądanego zanokcica w najwyższym stopniu nasilenia wyniosła 306 dni, a mediana czasu trwania działań niepożądanych wyniosła 96 dni. Większość tych działań niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia; zastosowano leczenie wspomagające lub objawowe i (lub) modyfikację dawki. Działania niepożądane stopnia  $\geq 3$ . wystąpiły u trzech (6%) pacjentów. U siedmiu pacjentów (3 pacjentów z działaniem niepożądanym o maksymalnym nasileniu stopnia 3. i 4 pacjentów z działaniem niepożądanym o maksymalnym nasileniu stopnia 2.) doszło do czasowego wstrzymania podawania selumetynibu z powodu działania niepożądanego zanokcica, spośród których u 3 wstrzymano podawanie leku, a następnie zmniejszono dawkę (u 2 pacjentów konieczne było drugie zmniejszenie dawki). U jednego pacjenta (2%) działanie niepożądane doprowadziło do zakończenia leczenia.

### Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej(CPK) we krwi

Działania niepożądane polegające na zwiększeniu aktywności CPK we krwi wystąpiły u 76% pacjentów w badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności CPK w maksymalnym stopniu nasilenia wyniosła 106 dni, a mediana czasu trwania działań niepożądanych wyniosła 126 dni. Większość działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. oraz ustąpiła bez zmiany dawki selumetynibu. Działania niepożądane w stopniu  $\geq 3$ . wystąpiły u trzech (6%) pacjentów. Działanie niepożądane w stopniu 4. doprowadziło do wstrzymania leczenia, a następnie zmniejszenia dawki.

### Toksyczne działanie na żołądek i jelita

W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I wymioty (41 pacjentów, 82%, mediana czasu trwania 3 dni), biegunka (35 pacjentów, 70%, mediana czasu trwania 5 dni), nudności (33 pacjentów, 66%,

mediana czasu trwania 16 dni) i zapalenie jamy ustnej (25 pacjentów, 50%, mediana czasu trwania 12 dni) były najczęściej zgłaszanymi działaniami dotyczącymi żołądka i jelit. Większość tych przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i nie wymagała wstrzymania podawania leku lub zmniejszenia dawki.

Działania niepożądane stopnia 3. zgłaszano w przypadku biegunki (8 pacjentów, 16%), nudności (1 pacjent, 2%) i wymiotów (3 pacjentów, 6%). U jednego pacjenta biegunka doprowadziła do zmniejszenia dawki, a następnie do zakończenia leczenia. Zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia nie były konieczne w przypadku takich działań niepożądanych, jak nudności, wymioty i zapalenie jamy ustnej.

#### Toksyczne działania na skórę

W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I wysypkę trądzikopodobną zaobserwowano u 25 (50%) pacjentów (mediana czasu do wystąpienia działania wyniosła 13 dni; mediana czasu trwania wyniosła 60 dni dla zdarzenia o maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE). Większość tych przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2., obserwowano je u pacjentów w wieku po pokwitaniu (> 12 lat) i nie wymagały one wstrzymania podawania leku ani zmniejszenia dawki. Działania niepożądane stopnia 3. zgłoszono u 4% pacjentów.

Inne (nietrądzikopodobne) wysypki obserwowano u 35 (70%) pacjentów w badaniu rejestracyjnym i miały one nasilenie głównie stopnia 1. i 2.

#### Zmiany dotyczące włosów

W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I u 32% pacjentów wystąpiły zmiany dotyczące włosów (zgłaszane jako rozjaśnienie włosów [preferowany termin: zmiana koloru włosów] u 11 pacjentów (22%) i przerzedzenie włosów [preferowany termin: łysienie] u 12 pacjentów (24%); u 7 pacjentów (14%) zgłoszono zarówno łysienie, jak i zmianę koloru włosów w trakcie leczenia. Wszystkie przypadki miały nasilenie 1. stopnia i nie wymagały wstrzymania podawania leku lub zmniejszenia dawki.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania** wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znane swoiste leczenie przedawkowania. Jeśli dojdzie do przedawkowania, należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz w razie potrzeby stosować leczenie wspomagające z odpowiednim monitorowaniem. Dializa jest nieskuteczna w leczeniu przedawkowania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01EE04

#### Mechanizm działania

Selumetynyb jest selektywnym inhibitorem kinaz kinazy białkowej aktywowanej mitogenami 1 i 2 (ang. mitogen activated protein kinase kinases 1 and 2, MEK 1/2). Selumetynyb blokuje działanie MEK i hamuje wzrost linii komórkowych z aktywacją szlaku RAF-MEK-ERK. W związku z tym

zahamowanie MEK może zablokować proliferację i przeżycie komórek nowotworowych z aktywacją szlaku RAF-MEK-ERK.

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu Koselugo oceniano w 1 podgrupie otwartego, wieloośrodkowego badania II fazy z jedną grupą terapeutyczną (SPRINT), w którym uczestniczyło 50 dzieci i młodzieży z NF1 i nieoperacyjnym PN, powodującym znaczne powikłania. Nieoperacyjny PN zdefiniowano jako PN, którego nie można całkowicie usunąć operacyjnie bez istotnego ryzyka powikłań z powodu objęcia lub bliskiej odległości do najważniejszych narządów, inwazyjności lub silnego unaczynienia PN. Pacjentów wykluczono z powodu następujących toksyczności ocznych: jakiegokolwiek obecnej lub przeszłej CSR, obecnego lub przebytego RVO, znanego ciśnienia wewnątrzgałkowego > 21 mmHg (lub górnej granicy normy skorygowanej o wiek) lub niekontrolowanej jaskry. Pacjenci otrzymywali dawkę 25 mg/m<sup>2</sup> (pc.) dwa razy na dobę przez 28 dni (1 cykl leczenia) w schemacie podawania ciągłego. Leczenie kończono, jeśli pacjent nie odnosił już żadnych korzyści klinicznych, doświadczył niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych, progresji PN lub jeśli taka była decyzja badacza.

Odsetek odpowiedzi ze strony docelowego PN, czyli PN dającego istotne objawy kliniczne lub powikłania (powikłania związane z PN), oceniano na podstawie analizy centralnego odczytu wyników wolumetrycznego badania rezonansu magnetycznego (MRI) według kryteriów oceny odpowiedzi w nerwiakowłókniałości i schwannomatozie (ang. Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis, REiNS). Odpowiedź ze strony guza oceniano w badaniu początkowym i w trakcie leczenia po każdym 4 cyklach przez 2 lata, a następnie po 6 cyklach.

U pacjentów przeprowadzono badanie wolumetryczne MRI docelowego PN i ocenę klinicznych wyników leczenia, która obejmowała ocenę funkcjonalną i wyniki zgłaszane przez pacjenta.

Mediana wieku pacjentów wyniosła 10,2 roku (zakres: 3,5 do 17,4 roku), 60% pacjentów stanowili mężczyźni, a 84% pacjentów było rasy białej.

Mediana objętości docelowego PN w punkcie wyjściowym wyniosła 487,5 ml (zakres: 5,6 – 3820 ml). Choroby związane z PN, które były obecne u ≥20% pacjentów obejmowały zniekształcenie, zaburzenia motoryczne, ból, zaburzenia dróg oddechowych, zaburzenia widzenia oraz zaburzenia pęcherza/jelit.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (zdefiniowaną jako zanik docelowego PN) lub potwierdzoną odpowiedzią częściową (zdefiniowaną jako zmniejszenie objętości PN o ≥ 20%, potwierdzone w kolejnej ocenie nowotworu w ciągu 3-6 miesięcy), na podstawie scentralizowanego schematu National Cancer Institute (NCI). Oceniano także czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DoR).

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 6.

**Tabela 6. Wyniki skuteczności w 1 podgrupie badania II fazy SPRINT**

<b>Parametr skuteczności</b>	<b>SPRINT (N = 50)</b>
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie</b> <sup>a, b</sup>	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi, % (95% CI)	33 (66%) (51,2 – 78,8)
Odpowiedź całkowita	0
Potwierdzona odpowiedź częściowa, n (%) <sup>b</sup>	33 (66%)
<b>Czas trwania odpowiedzi</b>	
DoR ≥ 12 miesięcy, n (%)	27 (82%)

CI – przedział ufności, DoR – czas trwania odpowiedzi.

<sup>a</sup> Odpowiedzi wymagały potwierdzenia przynajmniej 3 miesiące po spełnieniu kryteriów pierwszej odpowiedzi częściowej.

- <sup>b</sup> Odpowiedź całkowita: zanik zmiany docelowej; odpowiedź częściowa: zmniejszenie objętości docelowego PN o  $\geq 20\%$  w porównaniu z pomiarem początkowym.

Według niezależnej oceny odpowiedzi ze strony guza przeprowadzonej centralnie w oparciu o kryteria REiNS, ORR wyniósł 44% (95% CI: 30,0; 58,7).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 7,2 miesiąca (zakres 3,3 miesiąca do 1,6 roku). Mediana (min-maks) czasu od wystąpienia maksymalnego zmniejszenia PN względem wartości wyjściowej wyniosła 14,6 miesiąca (3,3 miesiąca do 2,7 roku). Mediana DoR od wystąpienia odpowiedzi nie została osiągnięta; w chwili zakończenia zbierania danych mediana obserwacji wyniosła 22,1 miesiąca. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby w trakcie leczenia nie została osiągnięta.

W chwili zakończenia zbierania danych u 28 (56%) pacjentów utrzymywała się potwierdzona odpowiedź częściowa, u 2 (4%) - niepotwierdzona odpowiedź częściowa, u 15 (30%) choroba była stabilna, a u 3 (6%) wystąpiła progresja choroby.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Koselugo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Przy zalecanej dawce wynoszącej 25 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę podawanej dzieciom i młodzieży (w wieku 3 do  $\leq 18$  lat) średnia geometryczna (współczynnik zmienności [CV%]) maksymalnego stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ) wyniosła 731 (62%) ng/ml, a pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu ( $AUC_{0-12}$ ) po podaniu pierwszej dawki wyniosło 2009 (35%) ng·h/ml. Minimalną kumulację wynoszącą około 1,1-krotność zaobserwowano w stanie stacjonarnym przy podawaniu leku z częstotnością dwa razy na dobę.

U dzieci i młodzieży po podaniu dawki wynoszącej 25 mg/m<sup>2</sup> pc. pozorny klirens selumetynybu po podaniu doustnym wyniósł 8,8 l/h, średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniosła 78 l, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł około 6,2 godziny.

### Wchłanianie

U zdrowych dorosłych średnia bezwzględna biodostępność selumetynybu po podaniu doustnym wyniosła 62%.

Po podaniu doustnym selumetynyb jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym ( $T_{max}$ ) wyniosło pomiędzy 1 a 1,5 godziny po podaniu leku.

### Wpływ pokarmu

W osobnych badaniach klinicznych z udziałem zdrowych dorosłych i dorosłych pacjentów z zaawansowanymi litymi nowotworami złośliwymi, którym podawano dawkę 75 mg, jednoczesne podanie selumetynybu z wysokotłuszczowym posiłkiem prowadziło do średniego zmniejszenia się  $C_{max}$  odpowiednio o 50% i 62% w porównaniu z podaniem na czczo. Średnie AUC selumetynybu zmniejszyły się odpowiednio o 16% i 19%, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia ( $T_{max}$ ) był opóźniony o około 1,5 do 3 godzin (patrz punkt 4.2).

U zdrowych dorosłych po podaniu dawki 50 mg jednoczesne podanie selumetynybu z niskotłuszczowym posiłkiem powodowało zmniejszenie  $C_{max}$  o 60% w porównaniu z podaniem na czczo. AUC selumetynybu zmniejszyło się o 38%, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia ( $T_{max}$ ) był opóźniony o około 0,9 godziny (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym selumetynybu w zakresie od 20 do 30 mg/m<sup>2</sup> pc. wynosiła od 78 do 171 l u dzieci i młodzieży, wskazując na umiarkowaną dystrybucję w tkankach.

Wiązanie z białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosi 98,4% u ludzi. Selumetynyb wiąże się głównie z albuminami w surowicy (96,1%), a w mniejszym stopniu z  $\alpha$ -1 kwasną glikoproteiną (< 35%).

### Metabolizm

W warunkach *in vitro* selumetynyb podlega reakcjom metabolicznym 1 fazy, m.in. utlenianiu łańcucha bocznego, N-demetylacji i utracie łańcucha bocznego, tworząc amidy i metabolity kwasów. CYP3A4 jest dominującą izoformą odpowiedzialną za metabolizm oksydacyjny selumetynybu, a CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 i CYP3A5 są zaangażowane w mniejszym stopniu. Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że selumetynyb podlega także bezpośrednim reakcjom metabolicznym 2 fazy, tworząc koniugaty glukuronidu, głównie z udziałem enzymów UGT1A1 i UGT1A3. Glukuronidacja stanowi istotną drogę eliminacji metabolitów selumetynybu w fazie 1, z udziałem kilku izoform UGT.

Po podaniu doustnym selumetynybu znakowanego izotopem <sup>14</sup>C zdrowym mężczyznom selumetynyb w postaci niezmienionej (~40% radioaktywności) z innymi metabolitami, m.in. glukuronidem imidazoindazolu (M2; 22%), glukuronidem selumetynybu (M4; 7%), N-demetylo-selumetynybem (M8; 3%) i N-demetylo metabolitem kwasu karboksylowego (M11; 4%) odpowiadały za większość radioaktywności w ludzkim osoczu. N-demetylo-selumetynyb odpowiada za mniej niż 10% stężenia selumetynybu w osoczu u ludzi, ale ma około 3 do 5 razy silniejsze działanie niż związek macierzysty, odpowiadając za około 21% do 35% całkowitego działania farmakologicznego.

### Interakcje

W warunkach *in vitro* selumetynyb nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 i CYP2E1. W warunkach *in vitro* selumetynyb nie jest induktorem CYP1A2 i CYP2B6. Selumetynyb jest induktorem CYP3A4 w warunkach *in vitro*, nie oczekuje się jednak, aby miało to znaczenie kliniczne.

W warunkach *in vitro* selumetynyb hamuje działanie UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 i UGT1A9 nie oczekuje się jednak, aby miało to znaczenie kliniczne.

### Interakcje z białkami transportowymi

Na podstawie badań w warunkach *in vitro* stwierdzono, że selumetynyb jest substratem dla transporterów BCRP i P-gp, ale jest mało prawdopodobne, by podlegał klinicznie istotnym interakcjom z lekami. Badania w warunkach *in vitro* sugerują, że selumetynyb nie hamuje czynności białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP), glikoproteiny P (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 i MATE2K, jeśli podaje się go w dawkach zalecanych u dzieci i młodzieży. Nie można wykluczyć istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę podawanych jednocześnie substratów OAT3.

### Eliminacja

U zdrowych dorosłych po doustnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg selumetynybu znakowanego izotopem, 59% dawki wykrywano w kale (19% w postaci niezmienionej), natomiast 33% podanej dawki leku (< 1% w postaci związku macierzystego) wykrywano w moczu w próbkach pobieranych przez 9 dni.

### Specjalne populacje pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycję na selumetynyb w dawce 50 mg podanej doustnie zbadano u zdrowych dorosłych z prawidłową czynnością nerek (n = 11) i u osób z ESRD (n = 12). W grupie pacjentów z ESRD wykazano C<sub>max</sub> mniejsze o 16% i AUC mniejsze o 28%, przy czym frakcja niezwiązanego selumetynybu była o 35% większa u osób z ESRD. W rezultacie wartości stosunku C<sub>max</sub> i AUC dla

niezwiązanego leku wyniosły 0,97 i 1,13 w grupie ESRD w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością nerek. Wykryto niewielkie zwiększenie, około 20% AUC, stosunku N-demetylowego metabolitu do związku macierzystego w grupie pacjentów z ESRD w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ ekspozycja w grupie pacjentów z ESRD była podobna do ekspozycji w grupie osób z prawidłową czynnością nerek, nie przeprowadzono badań z udziałem osób z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek. Można oczekiwać, że zaburzenia czynności nerek nie będą miały znaczącego wpływu na ekspozycję na selumetynib (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Dorosłym osobom z prawidłową czynnością wątroby (n = 8) i łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh A, n = 8) podano 50 mg selumetynibu, osobom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B, n = 8) podano dawkę 50 lub 25 mg, a osobom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C, n = 8) podano dawkę 20 mg. AUC znormalizowane dla całkowitej dawki selumetynibu oraz AUC niezwiązanego leku wyniosły odpowiednio 86% i 69%, w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z wartościami AUC u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Ekspozycja na selumetynib (AUC) była większa u pacjentów z umiarkowanymi (Child-Pugh B) i ciężkimi (Child-Pugh C) zaburzeniami czynności wątroby; wartości AUC dla dawki całkowitej i AUC niezwiązanego leku wyniosły odpowiednio 159% i 141% (Child-Pugh B) oraz 157% i 317% (Child-Pugh C) wartości odnotowanych u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2). Obserwowano tendencję do mniejszego wiązania z białkami u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chociaż wiązanie z białkami pozostawało na poziomie > 99% (patrz punkt 4.3).

#### Pochodzenie etniczne

Po podaniu pojedynczej dawki ekspozycja na selumetynib wydaje się być większa u zdrowych, dorosłych Japończyków, Azjatów pochodzenia innego niż japońskie i Hindusów w porównaniu ze zdrowymi dorosłymi pochodzącymi z krajów zachodnich, jednak wyniki nakładają się znacząco z wynikami osób pochodzących z krajów zachodnich po skorygowaniu ich o masę lub powierzchnię ciała (patrz punkt 4.2).

#### Dorośli pacjenci (> 18 lat)

Parametry PK u zdrowych dorosłych i dorosłych pacjentów z zaawansowanymi litymi nowotworami złośliwymi są podobne do parametrów PK obserwowanych u dzieci i młodzieży (w wieku 3 do ≤18 lat) z NF1.

U dorosłych pacjentów wartości  $C_{max}$  i AUC zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 25 mg do 100 mg.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Genotoksyczność

Selumetynib miał działanie genotoksyczne w teście mikrojądrowym u myszy w mechanizmie działania aneugenicznego. Średnia ekspozycja na lek w postaci niezwiązanej ( $C_{max}$ ) po podaniu dawki niepowodującej objawów działań niepożądanych (ang. no observed effect level, NOEL) była około 27-krotnie większa niż ekspozycja kliniczna na lek w postaci niezwiązanej po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. maximum recommended human dose, MRHD) wynoszącej 25 mg/m<sup>2</sup> pc.

#### Działanie rakotwórcze

Selumetynib nie miał działania rakotwórczego u szczurów i transgenicznych myszy.

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym prowadzonym na myszach, szczurach i małpach, główne działania obserwowane po ekspozycji na selumetynib dotyczyły skóry, przewodu pokarmowego i kości. U szczurów po ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej podobnej do ekspozycji klinicznej (AUC leku w postaci niezwiązanej) po podaniu MRHD obserwowano powstawanie strupów w przebiegu mikroskopijnych nadzerek i owrzodzenia. U myszy obserwowano



zmiany zapalne i owrzodzenia w przewodzie pokarmowym związane z występowaniem wtórnych zmian w wątrobie i układzie chłonnym po ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej stanowiącej około 28-krotność ekspozycji klinicznej na lek w postaci niezwiązanej po podaniu MRHD. Obserwowano dysplazję płytki wzrostowej (nasadową) u samców szczurów, którym podawano selumetynib przez maksymalnie 3 miesiące, przy ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej stanowiącej 11-krotność ekspozycji klinicznej na lek w postaci niezwiązanej (60-krotność całkowitej ekspozycji klinicznej) po podaniu MRHD. Odkrycia dotyczące przewodu pokarmowego wykazywały dowody na odwracalność po okresie rekonwalescencji. Nie oceniano odwracalności toksyczności skórnej i dysplazji płytki wzrostowej. Obrzęk naczyniowy ciał jamistych mięśnia opuszkowo-jamistego obserwowano u samców myszy w 26 tygodniowym badaniu po zastosowaniu dawki 40 mg/kg mc./dobę (28-krotności wartości AUC leku w postaci niezwiązanej u ludzi przy MRHD) prowadzącej do znacznej niedrożności dróg moczowych, a także zapalenia i krwotoku ze światła cewki moczowej prowadzącego do przedwczesnego zgonu samców myszy.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania toksycznego wpływu na rozwój i reprodukcję przeprowadzono u myszy. Nie obserwowano wpływu na płodność u samców myszy po podaniu dawek do 40 mg/kg mc./dobę (co odpowiada około 22-krotności ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC leku w postaci niezwiązanej po podaniu MRHD). U samic myszy po ekspozycji na selumetynib w dawce 75 mg/kg mc./dobę nie obserwowano wpływu na sprawność parzenia się i płodność, ale przy tym poziomie dawki liczba żywych płodów była zmniejszona i działanie to było odwracalne; dawkę, po podaniu której nie obserwowano działań niepożądanych (ang. no observed adverse effect level, NOAEL) pod względem wpływu na reprodukcję ustalono na 5 mg/kg mc./dobę (około 3,5-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi po podaniu MRHD). W badaniach nad rozwojem zarodków i płodów z zastosowaniem dawek > 5 mg/kg mc./dobę oraz w badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego po podaniu dawek  $\geq 1$  mg/kg mc./dobę (odpowiadających 0,4-krotności  $C_{max}$  leku w postaci niezwiązanej u ludzi po podaniu MRHD) zgłaszano związane z leczeniem zwiększenie częstości występowania zewnętrznych wad wrodzonych (otwartych oczu, rozszczepu podniebienia) przy braku toksycznych działań na samicę. Inne działania związane z leczeniem obserwowane po podaniu dawek niewywołujących działań toksycznych u samicy w tych badaniach obejmowały śmiertelność zarodków i zmniejszoną masę ciała płodów po podaniu dawek  $\geq 25$  mg/kg mc./dobę (odpowiadających 22-krotności AUC leku w postaci niezwiązanej u ludzi po podaniu MHRD), zmniejszenie pourodzeniowego wzrostu młodych oraz mniejszej liczby młodych spełniających kryterium zwięzania żrenicy w chwili zakończenia karmienia piersią po podaniu dawek 15 mg/kg mc./dobę (odpowiadających 3,6-krotności  $C_{max}$  leku w postaci niezwiązanej u ludzi po podaniu MRHD). Selumetynib i jego aktywny metabolit przenikały do mleka karmiących myszy przy stężeniach w przybliżeniu takich samych, jak w osoczu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Bursztynian glikolu polietylenowego witaminy E (bursztynian glikolu polietylenowego d-alfa-tokoferylu).

#### Otoczka kapsułki

##### Koselugo 10 mg kapsułki twarde

Hypromeloza (E464)

Karagen (E407)

Potasu chlorek (E508)

Tytanu dwutlenek (E171)

Wosk carnauba (E903)

##### Koselugo 25 mg kapsułki twarde

Hypromeloza (E464)  
Karagen (E407)  
Potasu chlorek (E508)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Indygotyny lak glinowy (E132)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Wosk carnauba (E903)  
Skrobia kukurydziana

#### Tusz drukarski

##### Koselugo 10 mg kapsułki twarde

Szelak substancja glazurująca, standardowy (E904)  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Glikol propylenowy (E1520)  
Amonu wodorotlenek (E527)

##### Koselugo 25 mg kapsułki twarde

Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Indygotyny lak glinowy (E132)  
Wosk carnauba (E903)  
Szelak, standardowy (E904)  
Glicerolu monooleinian

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią i światłem.  
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### Koselugo 10 mg kapsułki twarde

Plastikowa butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z białym zamknięciem polipropylenowym z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.

### Koselugo 25 mg kapsułki twarde

Plastikowa butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z niebieskim zamknięciem polipropylenowym z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.

Każda butelka zawiera 60 kapsułek twardych oraz krzemionkowy żel osuszający. W każdym tekturowym pudełku znajduje się jedna butelka.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Należy pouczyć pacjentów, by nie usuwali środka osuszającego z butelki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1552/001 10 mg kapsułki twarde  
EU/1/21/1552/002 25 mg kapsułki twarde

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.