▼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 5 mg granulat w kapsułce do otwierania
Koselugo 7,5 mg granulat w kapsułce do otwierania

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Koselugo 5 mg granulat w kapsułce do otwierania
Każda kapsułka zawiera 5 mg selumetynibu (w postaci wodorosiarczanu).

Koselugo 7,5 mg granulat w kapsułce do otwierania
Każda kapsułka zawiera 7,5 mg selumetynibu (w postaci wodorosiarczanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat w kapsułce do otwierania (granulat).

Koselugo 5 mg granulat w kapsułce do otwierania
Twarda kapsułka z hypromelozy w rozmiarze 0, z żółtym wieczkiem i białym korpusem. Na wieczku znajduje się nadruk „sel 5”, a na korpusie kapsułki – obraz kapsułki z sypką zawartością, wskazujący otwarcie kapsułki.

Koselugo 7,5 mg granulat w kapsułce do otwierania
Twarda kapsułka z hypromelozy w rozmiarze 0, z różowym wieczkiem i białym korpusem. Na wieczku znajduje się nadruk „sel 7.5”, a na korpusie kapsułki – obraz kapsułki z sypką zawartością, wskazujący otwarcie kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Koselugo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u pacjentów z neurofibromatozą typu 1 (NF1) w wieku od 1 roku do poniżej 7 lat oraz u pacjentów starszych z trudnościami w połykaniu.

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 w postaci granulatu odpowiada 25 mg/m^2 powierzchni ciała (pc.), przyjmowana dwa razy na dobę (co około 12 godzin).

Dawka u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest ustalana indywidualnie na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2) i zaokrąglana do najbliższej dostępnej wartości dawki 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg (do maksymalnej pojedynczej dawki 50 mg). Można łączyć granulat Koselugo o różnej mocy, aby osiągnąć pożądaną dawkę (tabela 1).

Tabela 1. Zalecana dawka produktu w postaci granulatu na podstawie powierzchni ciała

Powierzchnia ciała (pc.) [a]	Zalecana dawka
0,40 – 0,49 [b] m^2	10 mg dwa razy na dobę
0,50 – 0,59 m^2	12,5 mg dwa razy na dobę
0,60 – 0,69 m^2	15 mg dwa razy na dobę
0,70 – 0,89 [c] m^2	20 mg dwa razy na dobę
0,90 – 1,09 m^2	25 mg dwa razy na dobę
1,10 – 1,29 [d] m^2	30 mg dwa razy na dobę
1,30 – 1,49 m^2	35 mg dwa razy na dobę
1,50 – 1,69 m^2	40 mg dwa razy na dobę
1,70 – 1,89 m^2	45 mg dwa razy na dobę
≥ 1,90 m^2	50 mg dwa razy na dobę

[a] Nie ustalono zalecanych dawek granulatu dla pacjentów z powierzchnią ciała mniejszą niż 0,40 m^2.

[b] Można zastosować stopniowe zwiększanie dawki od dawki początkowej wynoszącej 10 mg do 12,5 mg dwa razy na dobę u pacjentów tolerujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę, z uwzględnieniem kwestii bezpieczeństwa.

[c] U pacjentów z powierzchnią ciała wynoszącą 0,70 m^2 i więcej zalecenia dotyczące dawkowania granulatu pokrywają się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania produktu w kapsułkach.

[d] Jeśli pacjent nie jest w stanie przejść na przyjmowanie kapsułek po osiągnięciu powierzchni ciała ≥ 1,29 m^2, może kontynuować stosowanie granulatu.

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.

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 selumetynibem może być konieczne w zależności od bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u danego pacjenta (patrz punkty 4.4 i 4.8). Zalecane zmniejszenie dawki granulatu podano w tabeli 2.

Tabela 2. Zalecane zmniejszenie dawki granulatu w przypadku działań niepożądanych

Powierzchnia ciała (pc.)	Dawka początkowa [a] (mg/dwa razy na dobę)	Pierwsze zmniejszenie dawki (mg/dawkę)		Drugie zmniejszenie dawki (mg/dawkę) [b]	
		Rano	Wieczorem	Rano	Wieczorem
0,40 – 0,49 m^2	10	7,5	7,5	5	5
0,50 – 0,59 m^2	12,5	10	10	7,5	7,5
0,60 – 0,69 m^2	15,0	12,5	12,5	10	10

Tabela 2. Zalecane zmniejszenie dawki granulatu w przypadku działań niepożądanych

Powierzchnia ciała (pc.)	Dawka początkowa [a] (mg/dwa razy na dobę)	Pierwsze zmniejszenie dawki (mg/dawkę)		Drugie zmniejszenie dawki (mg/dawkę) [b]	
		Rano	Wieczorem	Rano	Wieczorem
0,70 – 0,89 m^2	20	15	15	12,5	12,5
0,90 – 1,09 m^2	25	20	20	15	15
1,10 – 1,29 [c] m^2	30	22,5	22,5	15	15
1,30 – 1,49 m^2	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m^2	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m^2	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m^2	50	35	35	25	25

[a] Na podstawie powierzchni ciała, jak pokazano w tabeli 1.

[b] Trwale zakończyć stosowanie produktu Koselugo u pacjentów, którzy nie tolerują produktu Koselugo po dwukrotnym zmniejszeniu dawki.

[c] Jeśli pacjent nie jest w stanie przejść na przyjmowanie kapsułek po osiągnięciu powierzchni ciała ≥1,29 m^2, może kontynuować stosowanie granulatu.

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
Stopień 1. lub 2. (tolerowany – można kontrolować stosując leczenie wspomagające)	Kontynuować leczenie i monitorować według wskazań klinicznych.
Stopień 2. (nietolerowany – nie można kontrolować stosując leczenie wspomagające) lub **stopień 3.**	Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia toksyczności do stopnia 0. lub 1., a wznawiając leczenie zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz tabela 2).
Stopień 4.	Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia toksyczności do stopnia 0. lub 1., a wznawiając 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 ≥ 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, wznawiając 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 rozpoznanym 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; wznawiając leczenie należy zmniejszyć dawkę selumetynibu o jeden poziom (patrz tabela 2). U pacjentów z rozpoznanym 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 odpowiadającą 25 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę, zmniejszyć dawkę do 20 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę.
- jeśli pacjent obecnie przyjmuje dawkę odpowiadającą 20 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę, zmniejszyć dawkę do 15 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę (patrz tabela 4 i punkt 4.5).

Tabela 4. Zalecana dawka produktu w postaci granulatu w celu uzyskania dawki 20 mg/m^2 pc. lub 15 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę

Powierzchnia ciała	**20 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę (mg/dawkę)**		**15 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę (mg/dawkę)**	
	Rano	**Wieczorem**	**Rano**	**Wieczorem**
0,40 – 0,49 m^2	7,5	7,5	7,5	5
0,50 – 0,59 m^2	10	10	7,5	7,5
0,60 – 0,69 m^2	12,5	12,5	10	7,5
0,70 – 0,89 m^2	15	15	10	10
0,90 – 1,09 m^2	20	20	15	15
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

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^2 pc., dwa razy na dobę (patrz tabela 4). Produkt Koselugo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 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 pacjentów 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 produktu leczniczego Koselugo w postaci granulatu u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania
Produkt Koselugo granulat w kapsułce do otwierania jest przeznaczony do podawania doustnego.

Produkt Koselugo w postaci granulatu musi być podany po uważnym otwarciu kapsułek i wysypaniu całej ich zawartości na małą ilość (około 1 do 3 łyżeczek do herbaty) miękkiego pokarmu (np. gładkiego jogurtu, sosu owocowego, musu owocowego lub dżemu owocowego). Granulatu nie wolno mieszać z wodą, mlekiem, puree z warzyw, grejpfrutem lub jakimkolwiek sokiem, musem lub dżemem owocowym zawierającym pomarańcze sewilskie (gorzkie pomarańcze).

Ten produkt leczniczy podany na pokarm lub zmieszany z pokarmem należy połknąć w ciągu 30 minut i nie wolno go przechowywać w celu późniejszego użycia.

Puste części kapsułki produktu Koselugo należy wyrzucić po użyciu. Nie należy ich połykać, żuć lub rozpuszczać.

Szczegółowa instrukcja obrazkowa pokazująca jak podawać granulat znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Produkt leczniczy Koselugo jest także dostępny w postaci kapsułek. Dzieciom w wieku od 3 lat, które są w stanie połknąć kapsułki, można przepisać odpowiednie dawki produktu leczniczego Koselugo w kapsułkach (patrz ChPL Koselugo kapsułki).

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)
W badaniu klinicznym SPRINT u 26% pacjentów z populacji dzieci i młodzieży wystąpiło bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej, a mediana czasu do wystąpienia maksymalnego nasilenia zdarzenia według CTCAE wyniosła 232 dni. Donoszono o zmniejszeniu LVEF zarówno u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, jak i u pacjentów dorosłych. Zgłoszono niewielką liczbę poważnych przypadków zmniejszenia LVEF związanego z selumetynibem u dzieci i młodzieży, które uczestniczyły w programie rozszerzonego dostępu do leku (patrz punkt 4.8).

Do badań nie włączono pacjentów 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 selumetynibem 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. U pacjentów otrzymujących selumetynib zgłaszano działania niepożądane w postaci niewyraźnego widzenia. W populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 stwierdzono przypadki bezobjawowego występowania płynu podsiatkówkowego, a także zgłoszono jeden przypadek retinopatii (patrz punkt 4.8).
W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki RPED/CSR (patrz punkt 4.8).

Obserwowano pojedyncze przypadki RPED, CSR i RVO u dorosłych pacjentów z licznymi rodzajami nowotworów, otrzymujących selumetynib w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz u jednego dziecka z gwiaździakiem włosowatokomórkowym otrzymującego selumetynib 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 rozpoznanym 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 selumetynibem należy przerwać, a dawkę zmniejszyć, gdy terapia będzie wznawiana (patrz punkt 4.2). Jeżeli rozpoznane zostanie RVO, leczenie selumetynibem należy trwale zakończyć (patrz punkt 4.2).

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby
Podczas leczenia selumetynibem 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 selumetynibu 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 rejestracyjnych badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano występowanie wysypki skórnej (w tym wysypki grudkowo-plamistej i wysypki trądzikopodobnej), zanokcicy i zmian dotyczących włosów (patrz punkt 4.8). Suchość skóry, zmiany koloru włosów, zanokcica i wysypka grudkowo-plamista 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) w badaniu klinicznym SPRINT.

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 ≥ 18 lat).

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie selumetynibu w osoczu
Jednoczesne stosowanie z silnym inhibitorem CYP3A4 (200 mg itrakonazolu dwa razy na dobę przez 4 dni) zwiększało C_{max} selumetynibu 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} selumetynibu 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 selumetynibu o ~30-40% i C_{max} o ~20%.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. klarytromycyna, sok z grejpfrutów, ketokonazol w postaci doustnej) i CYP2C19 (np. tyklopidyna). Należy unikać jednoczesnego stosowania z 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 selumetynibu należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2 i tabela 4).

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie selumetynibu w osoczu
Jednoczesne stosowanie z silnym induktorem CYP3A4 (600 mg ryfampicyny na dobę przez 8 dni) zmniejszało C_{max} selumetynibu 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 selumetynib
W warunkach *in vitro* selumetynib jest inhibitorem OAT3. Nie można wykluczyć potencjalnego, istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę jednocześnie podawanych substratów OAT3 (np. metotreksatu i furosemidu) (patrz punkt 5.2).

Nie oceniano wpływu selumetynibu 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 selumetynib
Selumetynib w postaci granulatu 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.

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 selumetynib 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 selumetynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym obumarcie 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 selumetynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Selumetynib 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. Selumetynib 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 obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania selumetynibu w monoterapii oceniano w połączonej populacji do oceny bezpieczeństwa, obejmującej 126 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (20-30 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę, kapsułki) uczestniczących w 4 badaniach klinicznych z NF1 i nieoperacyjnym PN [(połączona populacja dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1, obejmująca dane dotyczące bezpieczeństwa z I fazy badania SPRINT (N = 24), I podgrupy w II fazie badania SPRINT (N = 50), chińskiego badania I fazy; kohorty dzieci i młodzieży (N = 16), japońskiego badania I fazy (N = 12) oraz I fazy badania nad wpływem pokarmu (Badanie 15, N = 24)].

Ponadto, bezpieczeństwo stosowania selumetynibu w postaci granulatu oceniano u 36 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (dawka odpowiadająca 25 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę, granulat) z NF1 i bezobjawowym nieoperacyjnym PN, uczestniczących w badaniu fazy I/II SPRINKLE.

Bezpieczeństwo stosowania selumetynibu w monoterapii u dorosłych pacjentów oceniano u 137 dorosłych pacjentów z NF1 i nieoperacyjnym PN (25 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę, kapsułki) uczestniczących w III fazie badania klinicznego KOMET.

Mediana całkowitego czasu trwania leczenia selumetynibem w połączonej populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 wyniosła 27 miesięcy (zakres: < 1 – 97 miesięcy), u 57% pacjentów ekspozycja na leczenie selumetynibem trwała > 24 miesiące, a u 40% trwała ona > 36 miesięcy. Mediana całkowitego czasu trwania leczenia selumetynibem u dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 wyniosła około 12 miesięcy (zakres: < 1 – 32 miesięcy). U 50,4% z tych pacjentów ekspozycja na leczenie selumetynibem wyniosła < 12 miesięcy, a u pozostałych 49,6% pacjentów ekspozycja na leczenie selumetynibem wyniosła > 12 miesięcy.

W połączonej populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (częstość występowania ≥ 40%) były wymioty (62%), wysypki trądzikopodobne (60%), biegunka (56%), zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi (54%), nudności (52%), zanokcica (50%) oraz suchość skóry i gorączka (po 44%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania podawania lub zmniejszenia dawki zgłoszono odpowiednio u

61,9% i 27,8% pacjentów. Łącznie u 47,6% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania selumetynibu (czasowe wstrzymanie podawania lub zmniejszenie dawki). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmiany dawkowania (częstość występowania ≥ 5%) selumetynibu były wymioty (19,8%), zanokcica (15,9%), nudności (11,1%), biegunka (8,7%), gorączka (6,3%) i wysypki (trądzikopodobne i inne niż trądzikopodobne; po 5,6% każde). Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia zgłoszono u 4,8% pacjentów.

W badaniu SPRINKLE, w chwili pierwszego zamknięcia bazy danych (DCO1), mediana całkowitego czasu trwania leczenia selumetynibem wyniosła 11 miesięcy (zakres: < 3 – < 26 miesięcy). Trzydziestu sześciu pacjentów z populacji dzieci i młodzieży było leczonych selumetynibem w postaci granulatu w dawce odpowiadającej 25 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (częstość występowania ≥ 40%) były: gorączka i suchość skóry (po 47% każde) oraz zanokcica (44%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania podawania zgłoszono u 30,6% pacjentów, natomiast u żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki. Łącznie u 22,2% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania (czasowe wstrzymanie podawania lub zmniejszenie dawki). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmiany dawkowania (częstość występowania ≥ 5%) były wymioty i gorączka (po 11,1% pacjentów dla każdego z tych działań) oraz biegunka (5,6%). U żadnego pacjenta nie wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia.

Profil bezpieczeństwa stosowania selumetynibu w postaci granulatu obserwowany w badaniu SPRINKLE był porównywalny z połączonymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży leczonych selumetynibem w postaci kapsułek (połączona populacja dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1).

W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (częstość występowania ≥ 20%) były wysypki trądzikopodobne (55%), zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi (37%), biegunka (30%), wysypki inne niż trądzikopodobne (27%) i wymioty (20%). Łącznie u 25,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania selumetynibu (czasowe wstrzymanie podawania lub zmniejszenie dawki). Działaniem niepożądanym prowadzącym do zmiany dawkowania (częstość występowania ≥ 5%) selumetynibu była zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi (5,8%). Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia zgłoszono u 1,5% pacjentów.

Profil bezpieczeństwa jest również poparty połączonymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania, pochodzącymi z 7 badań z udziałem dorosłych pacjentów z wieloma typami guzów (N = 347), którzy otrzymywali selumetynib w dawce od 75 do 100 mg dwa razy na dobę.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 5 przedstawiono działania niepożądane stwierdzane w populacji dzieci i młodzieży oraz u dorosłych z NF1 i nieoperacyjnym PN, jak również u dorosłych pacjentów z wieloma typami guzów (patrz przypis do tabeli 5). Częstość jest określana na podstawie grupy dzieci i młodzieży (N = 126) oraz dorosłych pacjentów (N = 137) przedstawionych wyżej. Działania niepożądane leku 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 (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); 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 badaniach klinicznych selumetynibu w leczeniu PN w przebiegu NF1 oraz w innych zidentyfikowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z wieloma typami guzów

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA	**Połączona populacja dzieci i młodzieży [a] (N = 126)**		**Badanie KOMET [b] (N = 137)**	
	Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) [c]	**Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE [d]**	**Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) [c]**	**Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE [e]**
Zaburzenia oka				
Niewyraźne widzenie ^	Często (9%)	-	Często (4%)	-
Płyn podsiatkówkowy^	Często (6%)	-	-	-
Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED)/ Centralna surowicza retinopatia (CSR)^ *	Niezbyt często (0,8%)	-	Niezbyt często (0,6%)††	-
Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) * ††	-	-	Niezbyt często (0,3%)	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Duszność *	Często (6%)	-	Często (3%)	Często (1%)
Zaburzenia żołądka i jelit				
Wymioty ^	Bardzo często (62%)	Często (7%)	Bardzo często (20%)	-
Biegunka ^	Bardzo często (56%)	Bardzo często (10%)	Bardzo często (30%)	-
Nudności ^	Bardzo często (52%)	Często (2%)	Bardzo często (17%)	-
Zapalenie jamy ustnej ^*	Bardzo często (40%)	Często (1%)	Bardzo często (14%)	Często (1%)
Zaparcie	-	-	Bardzo często (10%)	-
Suchość w jamie ustnej	Często (4%)	-	Często (6%)	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Wysypki (trądzikopodobne) ^*	Bardzo często (60%)	Często (2%)	Bardzo często (55%)	Często (2%)
Zanokcica^	Bardzo często (50%)	Bardzo często (10%)	Bardzo często (17%)	Często (3%)
Suchość skóry	Bardzo często (44%)	Często (1%)	Bardzo często (13%)	-
Wysypki (inne niż trądzikopodobne) ^*	Bardzo często (39%)	Często (2%)	Bardzo często (27%)	Często (1%)
Zmiany dotyczące włosów ^*	Bardzo często (29%)	-	Bardzo często (18%)	-
Zaburzenia ogólne				

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA	Połączona populacja dzieci i młodzieży [a] (N = 126)		Badanie KOMET [b] (N = 137)	
	Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) [c]	Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE [d]	Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) [c]	Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE [e]
Gorączka	Bardzo często (44%)	Często (5%)	Często (5%)	Często (1%)
Zdarzenia astenii *	Bardzo często (37%)	-	Bardzo często (15%)	-
Obrzęk obwodowy *	Bardzo często (18%)	-	Bardzo często (16%)	-
Obrzęk twarzy *	Często (8%)	-	Często (4%)	-
Badania diagnostyczne [f]				
Zwiększenie aktywności CPK we krwi ^	Bardzo często (54%)	Często (6%)	Bardzo często (37%)	Często (7%)
Zwiększenie aktywności AspAT	Bardzo często (37%)	Często (2%)	Bardzo często (12%)	Często (1%)
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny *	Bardzo często (35%)	Często (2%)	Bardzo często (11%)	Często (2%)
Zmniejszenie stężenia albumin we krwi *	Bardzo często (35%)	-	Często (2%)	-
Zwiększenie aktywności AlAT	Bardzo często (29%)	Często (2%)	Bardzo często (11%)	Często (1%)
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej ^	Bardzo często (21%)	Często (1%)	Często (7%)	Często (1%)
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Bardzo często (19%)	Często (1%)	Często (2%)	-
Wzrost ciśnienia krwi *	Bardzo często (11%)	-	Często (4%)	Często (2%)

[a] Dane z połączonej populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) pochodzą z I fazy badania SPRINT (N = 24), podgrupy I w II fazie badania SPRINT (N = 50), chińskiego badania I fazy; kohorta dzieci i młodzieży (N = 16), japońskiego badania I fazy (N = 12) oraz I fazy badań nad wpływem pokarmu (N = 24). Odsetki częstości zostały zaokrąglone do najbliższej liczby całkowitej.

[b] Dane dotyczące dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 pochodzą z badania KOMET (N = 137). Odsetki częstości zostały zaokrąglone do najbliższej liczby całkowitej.

[c] Zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologii dla zdarzeń niepożądanych, opracowanymi przez National Cancer Institute (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), we wszystkich badaniach stosowano CTCAE w wersji 5.0, z wyjątkiem badania SPRINT prowadzonego w populacji dzieci i młodzieży, w którym stosowano CTCAE w wersji 4.03.

[d] Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 3. według CTCAE, z wyjątkiem dwóch zdarzeń zwiększonej aktywności CPK we krwi stopnia 4. według CTCAE i jednego zdarzenia zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi stopnia 4. według CTCAE. Nie stwierdzono zgonów.

[e] Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 3. według CTCAE, z wyjątkiem jednego zdarzenia gorączki stopnia 4. według CTCAE i czterech zdarzeń zwiększonej aktywności CPK we krwi stopnia 4. według CTCAE. Nie stwierdzono zgonów.

[f] W badaniu SPRINT wszystkie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych zgłaszano jako zdarzenia niepożądane (ang. adverse event, AE). W innych badaniach w populacji dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych były zgłaszane jako AE tylko, jeśli spełniały kryteria ciężkiego zdarzenia niepożądanego (ang. serious adverse event, SAE), powodowały zakończenie leczenia lub miały znaczenie kliniczne w ocenie badacza.

CPK = kinaza kreatynowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; AlAT = aminotransferaza alaninowa
^ Patrz Opis wybranych działań niepożądanych
†† Zidentyfikowane działania niepożądane leku w innych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów (N = 347), z wieloma typami guzów, otrzymujących leczenie selumetynibem (75 mg dwa razy na dobę). Tych działań niepożądanych nie zgłaszano u dzieci i młodzieży ani dorosłych z NF1 z nieoperacyjnym PN.
* Działania niepożądane są opisane z użyciem terminów zbiorczych obejmujących poszczególne preferowane terminy (PT):

Zdarzenia astenii: zmęczenie, astenia
Zmniejszenie stężenia albumin we krwi: hipoalbuminemia, zmniejszenie stężenia albumin we krwi
CSR/RPED: odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w plamce, chorioretinopatia i retinopatia
Duszność: duszność wysiłkowa, duszność, duszność spoczynkowa
Obrzęk twarzy: obrzęk okołooczodołowy, obrzęk twarzy, opuchlizna warg, obrzęk powiek, opuchlizna twarzy
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny
Zmiany dotyczące włosów: łysienie, zmiana koloru włosów
Wzrost ciśnienia tętniczego krwi: wzrost ciśnienia tętniczego krwi, nadciśnienie tętnicze
Obrzęk obwodowy: obrzęk obwodowy, obrzęk, obrzęk miejscowy, opuchlizna obwodowa
Wysypki (trądzikopodobne): trądzikopodobne zapalenie skóry, trądzik, zapalenie mieszków włosowych
Wysypki (inne niż trądzikopodobne): wysypka ze świądem, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamkowa
RVO: zaburzenia naczyniowe siatkówki, niedrożność naczyń żylnych siatkówki, zakrzep naczyń żylnych siatkówki
Zapalenie jamy ustnej: zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, aftowe owrzodzenia, opuchlizna dziąseł

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)
W połączonych danych pochodzących z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) zmniejszenie LVEF (preferowany termin: zmniejszona frakcja wyrzutowa) zgłoszono u 26 (21%) pacjentów; wśród nich u 25 (19,8%) pacjentów zgłoszone ADR miały nasilenie stopnia 2. według CTCAE, a u 1 (0,8%) pacjenta zgłoszone ADR miało nasilenie stopnia 3. według CTCAE. U 4 (3,2%) pacjentów zmniejszenie LVEF doprowadziło do zmniejszenia dawki, a u 2 (1,6%) pacjentów zmniejszenie LVEF spowodowało przerwanie podawania leku. W chwili przeprowadzania analizy u 20 z 26 pacjentów działanie to ustąpiło. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zmniejszenia LVEF o maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE wyniosła 283 dni (mediana czasu trwania 110,5 dnia).

W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137), zmniejszenie LVEF (preferowany termin: zmniejszona frakcja wyrzutowa) zgłoszono u 10 (7%) pacjentów; wśród nich u 1 (0,7%) pacjenta zgłoszone działanie niepożądane miało nasilenie stopnia 3. według CTCAE. U 2 (1,5%) pacjentów zmniejszenie LVEF spowodowało przerwanie podawania leku. W chwili przeprowadzania analizy u 7 z 10 pacjentów działanie to ustąpiło. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zmniejszenia LVEF o maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE wyniosła 169 dni (około 6 miesięcy) [mediana czasu trwania 112,5 dnia (około 4 miesięcy)].

Pacjenci z wartością początkową LVEF poniżej DGN stosowanej w danej instytucji nie zostali włączeni do badań rejestracyjnych. Ponadto zgłoszono małą liczbę ciężkich przypadków zmniejszenia LVEF, które związane było z przyjmowaniem selumetynibu 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 połączonych danych pochodzących z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) przypadki niewyraźnego widzenia stopnia 1. i 2. według CTCAE zgłoszono u 11 (9%) pacjentów. U dwóch pacjentów (1,6%) konieczne było wstrzymanie podawania leku. W chwili przeprowadzania analizy u 10 z 11 pacjentów zdarzenie to ustąpiło. U 8 (6,3%) pacjentów zaobserwowano bezobjawowe, przejściowe występowanie płynu podsiatkówkowego (stopnia 1. według CTCAE);

u żadnego z pacjentów nie wystąpiła retinopatia lub inne działania niepożądane dotyczące narządu wzroku. U żadnego pacjenta nie była konieczna modyfikacja dawki, a wszystkie zdarzenia, z wyjątkiem jednego, ustąpiły. U innego pacjenta z populacji dzieci i młodzieży (0,8%) wystąpiła retinopatia stopnia 1. według CTCAE, która ustąpiła bez konieczności modyfikowania dawki.

W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) zdarzenie niepożądane polegające na niewyraźnym widzeniu stopnia 1. według CTCAE zgłoszono u 5 (4%) pacjentów. Jeden pacjent (0,7%) wymagał przerwania podawania leku. Postępowanie we wszystkich tych zdarzeniach nie obejmowało zmniejszenia dawki, a w chwili przeprowadzania analizy u wszystkich 5 pacjentów zdarzenie to ustąpiło.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki RPED/CSR, w tym odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, centralną surowiczą chorioretinopatię, surowicze odwarstwienie siatkówki, retinopatię surowiczą i odwarstwienie siatkówki. Ponieważ działania te były zgłaszane dobrowolnie w populacji o nieokreślonej liczebności, nie zawsze możliwe jest wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania lub ustalenie związku przyczynowego z ekspozycją na lek.

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^2 pc.dwa razy na dobę) z powodu gwiaździaka pilocytarnego z zajęciem drogi nerwu wzrokowego w sponsorowanym zewnętrznie badaniu pediatrycznym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zanokcica
W połączonych danych pochodzących z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) zanokcicę zgłoszono u 63 (50%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zanokcicy o maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE wyniosła 375 dni (około 12 miesięcy), a mediana czasu trwania zdarzeń w maksymalnym stopniu nasilenia wyniosła 55 dni (około 2 miesięcy). U większości (51 pacjentów, 40,5% pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1) zdarzenie wystąpiło maksymalnie w 1. lub 2. stopniu nasilenia według CTCAE. Zdarzenia w ≥ 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 12 (10%) pacjentów. Osiemnastu (14,3%) pacjentów wymagało wstrzymania podawania dawki z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących zanokcicy, a u 9 pacjentów (7,1%) zdarzenie niepożądane w postaci zanokcicy spowodowało zmniejszenie dawki. U jednego pacjenta (0,8%) to zdarzenie doprowadziło do zakończenia leczenia.

W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) zanokcicę zgłoszono u 23 (17%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zanokcicy o maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE wyniosła 206 dni (około 7 miesięcy), a mediana czasu trwania zdarzenia w maksymalnym stopniu nasilenia wyniosła 63 dni (około 2 miesięcy). U 19 (13,9%) pacjentów zdarzenie miało maksymalnie nasilenie 1. lub 2. stopnia według CTCAE. Zdarzenia o nasileniu 3. stopnia wystąpiły u 4 (3%) pacjentów. Jeden pacjent (0,7%) wymagał wstrzymania podawania dawki z powodu zanokcicy jako zdarzenia niepożądanego, a u 3 pacjentów (2,2%) zanokcica doprowadziła do zmniejszenia dawki. Zanokcica nie doprowadziła do zakończenia leczenia u żadnego pacjenta. W chwili przeprowadzania analizy zdarzenie to ustąpiło u 11 z 23 pacjentów.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK) we krwi
W połączonych danych pochodzących z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) działania niepożądane dotyczące zwiększenia aktywności CPK we krwi wystąpiły u 68 (54%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności CPK we krwi w maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE wyniosła 112 dni (około 4 miesięcy), a mediana czasu trwania zdarzenia w maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE wyniosła 126 dni (około 4 miesięcy). U większości (61 przypadków, 48,4% populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1) zdarzenie wystąpiło maksymalnie w 1. lub 2. stopniu nasilenia według CTCAE. Zdarzenia w maksymalnie 3. stopniu nasilenia według CTCAE wystąpiły u 5 (4%) pacjentów, a zdarzenie w 4. stopniu nasilenia według CTCAE wystąpiło u 2 (1,6%) pacjentów. U 5 pacjentów zdarzenie

zwiększenia aktywności CPK we krwi spowodowało wstrzymanie podawania leku i wymagało zmniejszenia dawki.

W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) działania niepożądane dotyczące zwiększenia aktywności CPK we krwi zgłoszono u 51 (37%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności CPK we krwi w maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE wyniosła 103 dni (około 3 miesięcy), a mediana czasu trwania zdarzenia w maksymalnym stopniu nasilenia wyniosła 122 dni (około 4 miesięcy). U 42 pacjentów (30,7%) zdarzenie miało maksymalnie nasilenie 1. lub 2. stopnia według CTCAE. Zdarzenia o maksymalnym nasileniu 3. stopnia według CTCAE wystąpiły u 5 (3,6%) pacjentów, a zdarzenia o nasileniu 4. stopnia według CTCAE wystąpiły u 4 (2,9%) pacjentów. U 6 pacjentów zdarzenie zwiększenia aktywności CPK we krwi spowodowało wstrzymanie podawania leku, a zmniejszenie dawki było konieczne u 3 pacjentów. W chwili przeprowadzania analizy zdarzenie to ustąpiło u 21 z 51 pacjentów.

Toksyczne działanie na żołądek i jelita
W połączonych danych pochodzących z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) wymioty (78 pacjentów, 62%), biegunka (71 pacjentów, 56%), nudności (66 pacjentów, 52%) i zapalenie jamy ustnej (50 pacjentów, 40%) były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami dotyczącymi żołądka i jelit. Większość z tych przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. według CTCAE. Zdarzenia w ≥ 3. stopniu nasilenia według CTCAE zgłaszano w odniesieniu do biegunki (10%), wymiotów (7%), nudności (2%) i zapalenia jamy ustnej (1%). Modyfikacje dawkowania były konieczne u 25 (19,8%) pacjentów z wymiotami, u 14 (11,1%) pacjentów z nudnościami, u 11 (8,7%) pacjentów z biegunką i u 6 (4,8%) pacjentów z zapaleniem jamy ustnej. Po jednym pacjencie zgłosiło biegunkę, nudności i zapalenie jamy ustnej, które były przyczyną zakończenia leczenia. Zmniejszenie dawki wystąpiło u jednego pacjenta z biegunką będącą zdarzeniem niepożądanym oraz u 2 pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym polegającym na zapaleniu jamy ustnej. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń w ≥ 4. stopniu nasilenia według CTCAE.

W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami dotyczącymi żołądka i jelit były: biegunka (41 pacjentów, 30%), wymioty (27 pacjentów, 20%), nudności (23 pacjentów, 17%), zapalenie jamy ustnej (19 pacjentów, 14%) i zaparcie (13 pacjentów, 10%). Większość z tych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. lub 2. według CTCAE. U 1 pacjenta (0,7%) zgłoszonym zdarzeniem o nasileniu 3. stopnia według CTCAE było zapalenie jamy ustnej. Przerwanie podawania leku było konieczne u 2 pacjentów (1,5%) z nudnościami i wymiotami występującymi u każdego z nich oraz u 1 pacjenta (0,7%) z biegunką i zapaleniem jamy ustnej. U 1 pacjenta (0,7%) z działaniami niepożądanymi w postaci nudności i zapalenia jamy ustnej zmniejszono dawkę. Jeden pacjent zgłosił nudności, które były przyczyną zakończenia leczenia.

Toksyczne działania na skórę
W połączonych danych pochodzących z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) wysypki trądzikopodobne obserwowano u 76 (60%) pacjentów [mediana czasu do wystąpienia wyniosła 29 dni; mediana czasu trwania wyniosła 176 dni (około 6 miesięcy) w odniesieniu do zdarzenia w maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE]. Większość (73 pacjentów, 58% z połączonej populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1) zgłosiło działania niepożądane w maksymalnie 1. lub 2. stopniu nasilenia według CTCAE. U 4 pacjentów (3,2%) wysypki trądzikopodobne były przyczyną przerwania podawania leku, a u 3 pacjentów (2,4%) wysypki trądzikopodobne spowodowały zmniejszenie dawki. Zdarzenia w 3. stopniu nasilenia według CTCAE zgłoszono u 3 (2,4%) pacjentów. Wysypki (inne niż trądzikopodobne) obserwowano u 49 (39%) pacjentów z połączonej populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 i miały one w większości (46 pacjentów, 36,5% połączonej populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1) nasilenie stopnia 1. lub 2. według CTCAE.

W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) wysypki trądzikopodobne zaobserwowano u 75 (55%) pacjentów [mediana czasu do wystąpienia wyniosła 12 dni; mediana czasu trwania wyniosła 124 dni (około 4 miesięcy) w odniesieniu do zdarzenia w maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE)]. Siedemdziesięciu dwóch (53%) pacjentów zgłosiło działania

niepożądane o maksymalnym nasileniu 1. lub 2. stopnia według CTCAE. Zdarzenia o nasileniu 3. stopnia według CTCAE zgłoszono u 3 (2,2%) pacjentów. U 3 pacjentów (2,2%) wysypki trądzikopodobne były przyczyną przerwania podawania leku, a u 2 pacjentów (1,5%) doprowadziły do zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia. Wysypki (inne niż trądzikopodobne) zaobserwowano u 37 (27%) pacjentów i miały one w większości (36 pacjentów, 26,3%) nasilenie stopnia 1. lub 2. według CTCAE.

Zmiany dotyczące włosów
W połączonych danych pochodzących z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) u 37 (29%) pacjentów wystąpiły zmiany dotyczące włosów (zgłaszane jako [preferowany termin: zmiana koloru włosów] u 21 (16,7%) pacjentów i przerzedzenie włosów [preferowany termin: łysienie] u 30 pacjentów (23,8%)). Wszystkie przypadki miały nasilenie stopnia 1. (33 pacjentów, 26,2%) lub 2. (4 pacjentów, 3,2%) według CTCAE, a wstrzymanie podawania leku zgłoszono u 1 (0,8%) pacjenta.

W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) u 24 (18%) pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane polegające na zmianach dotyczących włosów [zgłaszane jako (preferowany termin: zmiana koloru włosów) u 6 (4,4%) pacjentów i przerzedzenie włosów (preferowany termin: łysienie) u 20 (14,6%) pacjentów]. Wszystkie przypadki miały nasilenie stopnia 1. lub 2. według CTCAE. Wstrzymanie podawania leku zgłoszono u 1 (0,7%) pacjenta, a zmniejszenie dawki u 2 (1,5%) pacjentów.

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:
Polska
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

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
Selumetynib jest selektywnym inhibitorem kinaz kinazy białkowej aktywowanej mitogenami 1 i 2 (ang. mitogen activated protein kinase kinases 1 and 2, MEK 1/2). Selumetynib 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 selumetynibu u dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 oceniano w opisanych niżej badaniach.

Badanie SPRINT
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: jakiejkolwiek 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 selumetynib w postaci kapsułek w dawce 25 mg/m^2 (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 nerwiakowłókniakowatości i schwannomatozie (ang. Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis, REiNS). Odpowiedź ze strony guza oceniano w badaniu początkowym i w trakcie leczenia po każdych 4 cyklach przez 2 lata, a następnie po 6 cyklach.

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

W chwili włączenia do badania 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.

Pierwszorzędowym 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).

Przedstawione wyniki dotyczące skuteczności obejmują okres do dnia zamknięcia bazy danych w marcu 2021 r., chyba, że zaznaczono inaczej.

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

Parametr skuteczności	**SPRINT (N = 50)**
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie [a, b]	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi, n (%) (95% CI)	34 (68%) (53,3 – 80,5)

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

Parametr skuteczności	**SPRINT (N = 50)**
Odpowiedź całkowita	0
Potwierdzona odpowiedź częściowa, n (%)[b]	34 (68%)
Czas trwania odpowiedzi	
DoR ≥ 12 miesięcy, n (%)	31 (91,2%)
DoR ≥ 24 miesięcy, n (%)	26 (76,5%)
DoR ≥ 36 miesięcy, n (%)	21 (61,8%)

CI – przedział ufności, DoR – czas trwania odpowiedzi.
[a] Odpowiedzi wymagały potwierdzenia przynajmniej 3 miesiące po spełnieniu kryteriów pierwszej odpowiedzi częściowej.
[b] Odpowiedź całkowita: zanik zmiany docelowej; odpowiedź częściowa: zmniejszenie objętości docelowego PN o ≥ 20% w porównaniu z pomiarem początkowym.

Według niezależnej oceny odpowiedzi ze strony guza przeprowadzonej centralnie w oparciu o kryteria REiNS (data zamknięcia bazy danych czerwiec 2018 r.), ORR wyniósł 44% (95% CI: 30,0; 58,7).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 7,2 miesiąca (zakres: 3,3 miesiąca do 3,2 roku). Mediana (min-maks) czasu od wystąpienia maksymalnego zmniejszenia PN względem wartości wyjściowej wyniosła 15,1 miesiąca (zakres: 3,3 miesiąca do 5,2 roku). Mediana DoR od wystąpienia odpowiedzi nie została osiągnięta; w chwili zakończenia zbierania danych mediana obserwacji wyniosła 41,3 miesiąca. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby w trakcie leczenia nie została osiągnięta.

W chwili zakończenia zbierania danych lub w chwili wykonania ostatniego badania obrazowego w przypadku pacjentów, którzy wcześniej zakończyli leczenie, u 25 (50%) pacjentów utrzymywała się potwierdzona odpowiedź częściowa, u 1 (2%) niepotwierdzona odpowiedź częściowa, u 12 (24%) choroba była stabilna, a u 10 (20%) wystąpiła progresja choroby.

Badanie KOMET
Skuteczność produktu leczniczego Koselugo u dorosłych pacjentów oceniano w wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniu III fazy, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, z 2 grupami terapeutycznymi i randomizacją w stosunku 1:1 oraz grupą kontrolną otrzymującą placebo. Łącznie 145 dorosłych pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej selumetynib w dawce 25 mg/m^2 (pc.) lub placebo dwa razy na dobę przez 12 cykli (cykle 28-dniowe). Po zakończeniu cyklu 12. pacjenci otrzymujący placebo zmienili leczenie na otwarte leczenie selumetynibem lub zmiana ta następowała wcześniej, jeśli doszło do progresji choroby potwierdzonej w niezależnej ocenie centralnej (ang. independent central review, ICR). Leczenie kończono, jeśli pacjent nie odnosił już korzyści klinicznych, wystąpiły u niego niemożliwe do zaakceptowania działania toksyczne, pacjent podjął decyzję o zakończeniu leczenia, jeśli doszło do progresji PN lub jeśli decyzja o zakończeniu leczenia została podjęta przez badacza.

Do badania KOMET włączono dorosłych pacjentów płci męskiej i żeńskiej (w wieku ≥ 18 lat w chwili włączenia) z rozpoznaniem NF1 i objawowym, nieoperacyjnym PN; z co najmniej jednym docelowym PN mierzalnym w badaniu wolumetrycznym MRI; wynikiem dotyczącym przewlekłego bólu w docelowym PN udokumentowanym w minimalnym okresie (przez co najmniej 4 z 7 dni przez co najmniej 2 tygodnie w okresie badań przesiewowych); stosowaniem leków w stałych dawkach z powodu przewlekłego bólu w chwili włączenia do badania.

Odsetek odpowiedzi ze strony docelowego PN, czyli klinicznie najbardziej istotnego PN, mierzalnego w badaniu wolumetrycznym MRI oraz w stosownych przypadkach, ze strony jednego dodatkowego PN niebędącego docelowym PN, oceniano na podstawie analizy centralnego odczytu wyników wolumetrycznego badania MRI według kryteriów REiNS. Odpowiedź ze strony guza oceniano w badaniu początkowym i w trakcie leczenia po każdych 4 cyklach przez 2 lata, a następnie co 6 cykli. U pacjentów przeprowadzano badania wolumetryczne MRI docelowych PN i PN innych niż docelowe oraz oceny wyników klinicznych.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były na ogół dobrze wyważone pomiędzy grupą terapeutyczną przyjmującą selumetynib a grupą otrzymującą placebo. Dane demograficzne na początku badania w grupach otrzymujących selumetynib i placebo były następujące: mediana wieku w chwili włączenia do badania wynosiła 29 lat (zakres: 18 do 60 lat), mężczyźni (51,7%), rasa biała (55,9%) i Azjaci (31%). Mediana objętości docelowego PN wynosiła 110,18 ml w grupie selumetynibu oraz 221,85 ml w grupie placebo. Najczęstsze choroby związane z PN obejmowały ból, zaburzenia motoryczne i zniekształcenie, i występowały one u 23% lub większej liczby pacjentów w obu grupach. Zaburzenia dróg oddechowych, zaburzenia widzenia oraz jelit/pęcherza moczowego obserwowano rzadziej – występowały one u 4,2% lub mniejszej liczby pacjentów zarówno w grupie selumetynibu, jak i placebo.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR dla selumetynibu do ukończenia cyklu 16. ORR definiowano jako odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (zanik docelowego PN potwierdzony w kolejnej ocenie nowotworu w ciągu 3-6 miesięcy od pierwszej odpowiedzi na leczenie) lub potwierdzoną odpowiedzią częściową (zmniejszenie objętości docelowego PN o ≥ 20% względem wartości początkowej, potwierdzone w kolejnej ocenie nowotworu w ciągu 3-6 miesięcy od pierwszej odpowiedzi na leczenie) do ukończenia cyklu 16., określane przez ICR według kryteriów REiNS.

Podczas planowej analizy pierwotnej badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy wykazując statystycznie istotny ORR względem placebo. W momencie ostatecznej daty odcięcia danych mediana całkowitego czasu trwania ekspozycji wyniosła 749 dni (około 25 miesięcy) u pacjentów losowo przydzielonych do grupy leczonej selumetynibem; mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie od jej wystąpienia nie została osiągnięta. Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli 7 poniżej.

Tabela 7 Wyniki skuteczności w badaniu KOMET

Parametry skuteczności	**Selumetynib (N = 71)**	**Placebo (N = 74)**
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie do ukończenia cyklu 16. (ORR) [a, b, c]		
ORR % (95% CI)	19,7 (11,2; 30,9)	5,4 (1,5; 13,3)
Wartość p [d]	0,0112	
Najlepsza obiektywna odpowiedź (BOR) do ukończenia cyklu 16., n (%) [a, b, c, e]		
Potwierdzona odpowiedź całkowita	0	0
Potwierdzona odpowiedź częściowa	14 (19,7%)	4 (5,4%)
Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) [a]		
Mediana (95% CI) miesiące	3,7 (3,61; 11,07)	ND
Czas trwania odpowiedzi (DOR) [f, g, h]		
Mediana (95% CI) miesiące	NR (11,5, NE)	ND
Liczba i odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią		
≥ 6 miesięcy, n (%)	14 (100%)	ND
≥ 12 miesięcy, n (%)	9 (64,3%)	ND

CI – przedział ufności, NE – nie oszacowano, NR – nie osiągnięto, ND – nie określono dla grupy otrzymującej placebo.

[a] Wyniki na podstawie planowanej analizy pierwotnej (data odcięcia danych: 05 sierpnia 2024), która nastąpiła, gdy wszyscy pacjenci mieli możliwość ukończenia cyklu 16.

[b] Każdy cykl leczenia w badaniu trwa 28 dni kalendarzowych (cykl 16. odpowiada w przybliżeniu 15 miesiącom).

[c] Pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą lub odpowiedzią częściową w niezależnej ocenie centralnej (ICR) według kryteriów REiNS. Odpowiedź potwierdzano w kolejnym badaniu obrazowym

wykonanym w ciągu 3 do 6 miesięcy od wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie, na podstawie ICR według kryteriów REiNS.

[d] Wartość p w teście dwustronnym obliczano przy użyciu testu dokładnego Fishera (alfa = 0,047) przez porównanie selumetynibu z placebo.

[e] Odpowiedź całkowita: zanik zmiany docelowej; odpowiedź częściowa: zmniejszenie objętości docelowego PN o ≥ 20% w porównaniu z wartością początkową; stabilizacja choroby: niewystarczająca zmiana objętości względem wartości początkowej, aby zakwalifikować tę zmianę jako odpowiedź częściową lub progresję choroby; progresja choroby: zwiększenie objętości docelowego PN o ≥ 20% w porównaniu z wartością początkową lub udokumentowanym czasem najlepszej odpowiedzi.

[f] Czas trwania odpowiedzi od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (następnie potwierdzonej) do daty udokumentowanej progresji na podstawie ICR według kryteriów REiNS.

[g] Obliczane metodą Kaplana-Meiera.

[h] Obliczane dla pacjentów losowo przydzielonych do grupy leczonej selumetynibem, którzy uzyskali potwierdzoną odpowiedź częściową (cPR) do ukończenia cyklu 16. i uwzględniając dane do ostatecznej daty odcięcia danych (17 marca 2025, co nastąpiło, gdy wszyscy pacjenci mieli możliwość ukończenia cyklu 24.).

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

Parametry farmakokinetyczne (PK) u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do ≤ 18 lat) z PN w przebiegu NF1 oraz u dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) z PN w przebiegu NF1 są porównywalne.

Po podaniu selumetynibu w kapsułkach, przy zalecanej dawce wynoszącej 25 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę podawanej dzieciom i młodzieży (w wieku 3 do ≤ 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 częstością dwa razy na dobę.

W badaniu KOMET, przy zalecanej dawce wynoszącej 25 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę podawanej pacjentom dorosłym (w wieku ≥ 18 lat) średnia geometryczna (geometryczny współczynnik zmienności [gCV%]) maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) wyniosła 789 (47%) ng/ml, a pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (AUC_{0-12}) wyniosło 2986 (43%) ng·h/ml w stanie stacjonarnym.

We wszystkich grupach wiekowych zakres minimalnej kumulacji wyniósł od 1,2 do 1,5 po podaniu selumetynibu.

U dzieci i młodzieży (w wieku 3 do ≤ 18 lat) po podaniu dawki wynoszącej 25 mg/m^2 pc. pozorny klirens selumetynibu 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.

U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) po podaniu dawki wynoszącej 25 mg/m^2 pc. pozorny klirens selumetynibu po podaniu doustnym wyniósł 14,1 l/h, średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniosła 126,1 l, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł około 9,0 godzin.

Po podaniu selumetynibu w postaci granulatu, przy zalecanej dawce wynoszącej 25 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę podawanej dzieciom (w wieku 1 do ≤ 7 lat) średnie geometryczne (gCV%) C_{max} po podaniu pierwszej dawki i w stanie stacjonarnym wyniosły odpowiednio 503 (49%) ng/ml i 657 (58%) ng/ml. Średnie geometryczne (gCV%) AUC_{0-12} po podaniu pierwszej dawki i w stanie

stacjonarnym wyniosły odpowiednio 1790 (28%) ng·h/ml i 2575 (52%) ng·h/ml. Kumulacja wyniosła 1,3-krotność i 1,46-krotność odpowiednio C_{max} i AUC_{0-12h} w stanie stacjonarnym przy podawaniu leku z częstością dwa razy na dobę. Ogółem, granulat osiągał porównywalne wartości AUC, przy C_{max} mniejszym o około 30% w porównaniu z postacią kapsułek.

Wchłanianie
U zdrowych dorosłych średnia bezwzględna biodostępność selumetynibu po podaniu doustnym wyniosła 62%.
Po podaniu doustnym selumetynib jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym (t_{max}) wystąpiło 2 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 selumetynibu w kapsułkach z wysokotłuszczowym posiłkiem prowadziło do średniego zmniejszenia się C_{max} odpowiednio o 50% i 62% w porównaniu z podaniem na czczo. Średnie AUC selumetynibu zmniejszyło 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 selumetynibu w kapsułkach z niskotłuszczowym posiłkiem powodowało zmniejszenie C_{max} o 60% w porównaniu z podaniem na czczo. AUC selumetynibu zmniejszyło się o 38%, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia (t_{max}) był opóźniony o około 0,9 godziny (patrz punkt 4.2). Podobnie, u zdrowych mężczyzn po podaniu niskotłuszczowego posiłku (400 do 500 kalorii, 25% tłuszczu), C_{max} i AUC selumetynibu w postaci granulatu zmniejszyły się odpowiednio o 39% i 4%, a t_{max} był wydłużony o około 1,3 godziny.

U młodzieży z NF1 i nieoperacyjnymi PN, leczonej wielokrotnymi dawkami 25 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę, jednoczesne podawanie selumetynibu w kapsułkach z posiłkiem o niskiej zawartości tłuszczów spowodowało zmniejszenie C_{max} o 24% w porównaniu z podaniem na czczo. AUC selumetynibu zmniejszyło się o 8%, a t_{max} był opóźniony o około 0,57 godziny (patrz punkt 4.2).

Analiza farmakokinetyki populacyjnej także wykazała, że jednoczesne podanie posiłku o niskiej lub wysokiej zawartości tłuszczów spowodowało średnie zmniejszenie ekspozycji (AUC) na selumetynib w porównaniu ze stanem na czczo, co nie zostało uznane za istotne klinicznie.

Powyższe wyniki wskazują, że nie należy spodziewać się, by wpływ pokarmu (wysokotłuszczowego, niskotłuszczowego oraz bez uwzględniania pokarmu) na obie postacie (kapsułki i granulat) był klinicznie znaczący dla AUC selumetynibu, skoro siła działania na biodostępność po podaniu doustnym (F1) wyniosła mniej niż 30%.

Dystrybucja
Średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym selumetynibu w zakresie od 20 do 30 mg/m^2 pc. wynosiła od 78 do 171 l u dzieci i młodzieży, wskazując na umiarkowaną dystrybucję do tkanek. Porównywalne wartości obserwowano u dorosłych pacjentów po podaniu dawki 25 mg/m^2 pc. i wynosiły one od 40 do 3710 l. Te wartości wskazują na umiarkowaną dystrybucję w tkankach.

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

Metabolizm
W warunkach *in vitro* selumetynib 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 selumetynibu, a CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 i CYP3A5 są zaangażowane w mniejszym stopniu. Badania w warunkach i*n vitro* wskazują, że selumetynib podlega także bezpośrednim reakcjom metabolicznym 2 fazy, tworząc

koniugaty glukuronidu, głównie z udziałem enzymów UGT1A1 i UGT1A3. Glukuronidacja stanowi istotną drogę eliminacji metabolitów selumetynibu w fazie 1, z udziałem kilku izoform UGT.

Po podaniu doustnym selumetynibu znakowanego izotopem ^{14}C zdrowym mężczyznom selumetynib w postaci niezmienionej (~40% radioaktywności) z innymi metabolitami, m.in. glukuronidem imidazoindazolu (M2; 22%), glukuronidem selumetynibu (M4; 7%), N-demetylo-selumetynibem (M8; 3%) i N-demetylo metabolitem kwasu karboksylowego (M11; 4%) odpowiadały za większość radioaktywności w ludzkim osoczu. N-demetylo-selumetynib odpowiada za mniej niż 10% stężenia selumetynibu 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* selumetynib nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 i CYP2E1. W warunkach *in vitro* selumetynib nie jest induktorem CYP1A2 i CYP2B6. Selumetynib jest induktorem CYP3A4 w warunkach *in vitro*, nie oczekuje się jednak, aby miało to znaczenie kliniczne.

W warunkach *in vitro* selumetynib 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 selumetynib 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 selumetynib 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 selumetynibu 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 selumetynib 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_{max} mniejsze o 16% i AUC mniejsze o 28%, przy czym frakcja niezwiązanego selumetynibu była o 35% większa u osób z ESRD. W rezultacie wartości stosunku C_{max} 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).

Inne grupy dorosłych pacjentów (> 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 1 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^2 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 nadżerek 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 ≥ 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 ≥ 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 zwężania źrenicy 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

Koselugo 5 mg granulat w kapsułce do otwierania

Zawartość granulatu
Glicerolu dibehenian
Makrogologlicerydów stearyniany
Hypromelozy octanobursztynian
Kwas stearynowy

Otoczka kapsułki
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz drukarski
Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Amonowy wodorotlenek, stężony (E527)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek (E525)

Koselugo 7,5 mg granulat w kapsułce do otwierania

Zawartość granulatu
Glicerolu dibehenian
Makrogologlicerydów stearyniany
Hypromelozy octanobursztynian
Kwas stearynowy

Otoczka kapsułki
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz drukarski
Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Amonowy wodorotlenek, stężony (E527)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek (E525)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią i światłem.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Każda butelka zawiera 60 kapsułek 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 i nie połykali go.

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/1/21/1552/003, 5 mg granulat w kapsułce do otwierania
EU/1/21/1552/004, 7,5 mg granulat w kapsułce do otwierania

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 czerwca 2021
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2026

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

3 września 2026

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