

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Koselugo 10 mg cietās kapsulas

Koselugo 25 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Koselugo 10 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 10 mg selumetiniba (*selumetinibum*) (hidrogēnsulfāta formā).

Koselugo 25 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 25 mg selumetiniba (*selumetinibum*) (hidrogēnsulfāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Koselugo 10 mg cietās kapsulas

Balta līdz pelēkbalta, necaurspīdīga, 4. izmēra (aptuveni 14 mm x 5 mm liela) cietā kapsula ar centrālu joslu un melnas tintes apzīmējumu “SEL 10”.

Koselugo 25 mg cietās kapsulas

Zila, necaurspīdīga, 4. izmēra (aptuveni 14 mm x 5 mm liela) cietā kapsula ar centrālu joslu un melnas tintes apzīmējumu “SEL 25”.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Koselugo ir indicēts kā monoterapija simptomātisku neoperējamu pinumveida neurofibromu (*plexiform neurofibroma*, PN) ārstēšanai pediatriem pacientiem no 3 gadu vecuma ar 1. tipa neurofibromatozi (NF1).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Koselugo jāsāk ārstam, kuram ir pieredze ar NF1 saistītu audzēju diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Koselugo ieteicamā deva ir 25 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL), lietojot iekšķīgi divas reizes dienā (aptuveni ik pēc 12 stundām).

Deva tiek noteikta individuāli, ņemot vērā ĶVL (mg/m<sup>2</sup>), un noapaļota līdz tuvākajai sasniedzamajai 5 mg vai 10 mg devai (līdz maksimālajai reizes devai 50 mg). Lai iegūtu vēlamo devu, var kombinēt dažāda stipruma Koselugo kapsulas (1. tabula).

**1. tabula. Ieteicamā deva atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam**

<b>Ķermeņa virsmas laukums (KVL)<sup>a</sup></b>	<b>Ieteicamā deva</b>
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	20 mg no rīta un 10 mg vakarā
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20 mg divas reizes dienā
0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	25 mg divas reizes dienā
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	30 mg divas reizes dienā
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35 mg divas reizes dienā
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40 mg divas reizes dienā
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45 mg divas reizes dienā
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	50 mg divas reizes dienā

<sup>a</sup> Ieteicamā deva pacientiem, kuriem KVL ir mazāks par 0,55 m<sup>2</sup>, nav noteikta.

Ārstēšana ar Koselugo jāturpina, kamēr tiek novērots klīniskais ieguvums, līdz PN progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim. Informācija par pacientiem, kuri ir vecāki par 18 gadiem, ir ierobežota, tādēļ ārstēšana pacientam pieaugot jāturpina, ņemot vērā ieguvumus un riskus konkrētam pacientam ārsta skatījumā. Tomēr ārstēšanas uzsākšana ar Koselugo pieaugušiem pacientiem nav piemērota.

#### Izlaista deva

Ja Koselugo deva ir izlaista, tā jālieto tikai tad, ja līdz nākamās plānotās devas lietošanai ir atlikušas vairāk nekā 6 stundas.

#### Vemšana

Ja pēc Koselugo lietošanas rodas vemšana, papildu deva nav jālieto. Pacientam lietošana jāturpina ar nākamo plānoto devu.

#### Devas pielāgošana

Ņemot vērā individuālo drošumu un panesamību, var būt uz laiku jāpārtrauc selumetiniba lietošana un/vai jāsamazina tā deva vai arī pilnībā jāpārtrauc šo zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ieteikumi par devas samazināšanu ir sniegti 2. tabulā un saskaņā ar tiem dienas deva var būt jāsadala divās dažādu stiprumu lietošanas reizēs vai zāles jādod vienu reizi dienā.

**2. tabula. Ieteicamais devas samazinājums nevēlamo blakusparādību gadījumā**

<b>Ķermeņa virsmas laukums (KVL)</b>	<b>Koselugo sākumdeva<sup>a</sup> (mg divas reizes dienā)</b>	<b>Pirmais devas samazinājums (mg vienā devā)</b>		<b>Otrais devas samazinājums (mg vienā devā)<sup>b</sup></b>	
		<b>Rīts</b>	<b>Vakars</b>	<b>Rīts</b>	<b>Vakars</b>
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	20 mg no rīta un 10 mg vakarā	10	10	10 vienu reizi dienā	
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
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> Atbilstoši KVL, kā redzams 1. tabulā.

<sup>b</sup> Ja pēc divām devas samazināšanas reizēm pacientiem aizvien ir Koselugo nepanesība, šo zāļu lietošana jāpārtrauc pilnībā.

Norādījumi par devas pielāgošanu ar šīm zālēm saistīto nevēlamo blakusparādību novēršanai ir sniegti 3. tabulā.

### 3. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

CTCAE pakāpe*	Ieteicamā devas pielāgošana
<b>1. vai 2. pakāpe</b> (panesama reakcija – iespējams novērst ar atbalstošu aprūpi)	Turpināt terapiju un kontrolēt atbilstoši klīniskām indikācijām.
<b>2. pakāpe</b> (nepanesama reakcija – nav iespējams novērst ar atbalstošu aprūpi) vai <b>3. pakāpe</b>	Pārtraukt ārstēšanu, līdz toksicitāte atbilst 0. vai 1. pakāpei un, atsākot terapiju, samazināt par vienu devas līmeni (skatīt 2. tabulu).
<b>4. pakāpe</b>	Pārtraukt ārstēšanu, līdz toksicitāte atbilst 0. vai 1. pakāpei, atsākot terapiju, samazināt par vienu devas līmeni (skatīt 2. tabulu). Apsvērt pilnīgu lietošanas pārtraukšanu.

\* Nevēlamo blakusparādību vispārējie terminoloģijas kritēriji (CTCAE)

*Ieteicamā devas pielāgošana samazinātas kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) gadījumā*  
Ja tiek konstatēta asimptomātiska KKIF samazināšanās par  $\geq 10$  procentpunktiem salīdzinājumā ar terapijas sākumu un KKIF ir mazāka par iestādē pieņemtā normas diapazona zemāko līmeni (*lower level of normal; LLN*), selumetinība lietošana ir jāpārtrauc līdz šā traucējuma izzušanai. Kad traucējums izzudis, atsākot terapiju, selumetinība deva jāsamazina par vienu līmeni (skatīt 2. tabulu).

Pacientiem, kuriem rodas simptomātisks KKIF samazinājums vai arī 3. vai 4. pakāpei atbilstošs KKIF samazinājums, selumetinība lietošana pilnībā ir jāpārtrauc un pacients nekavējoties jānosūta pie kardiologa (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Ieteicamā devas pielāgošana, ja tiek konstatēta toksiska ietekme uz acīm*

Selumetinība lietošana līdz traucējuma izzušanai ir jāpārtrauc pacientiem, kuriem ir diagnosticēta tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās (*retinal pigment epithelial detachment; RPED*) vai centrāla seroza retinopātija (CSR) ar samazinātu redzes asumu; atsākot terapiju, selumetinība deva jāsamazina par vienu līmeni (skatīt 2. tabulu). Pacientiem, kuriem ir diagnosticēta RPED vai CSR bez redzes asuma samazināšanās, līdz traucējuma izzušanai ik pēc 3 nedēļām jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana. Pacientiem, kuriem ir diagnosticēta tīklenes vēnas oklūzija (*retinal vein occlusion; RVO*), ārstēšana ar selumetinību pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Devas pielāgošana, lietojot vienlaicīgi ar CYP3A4 vai CYP2C19 inhibitoriem*

Lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 vai CYP2C19 inhibitoriem nav ieteicama un jāapsver alternatīvu līdzekļu izmantošana. Ja vienlaicīgi jālieto spēcīgs vai vidēji spēcīgs CYP3A4 vai CYP2C19 inhibitors, Koselugo devu ieteicams samazināt šādi: ja pacients pašlaik lieto 25 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā, deva jāsamazina līdz 20 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā. Ja pacients pašlaik lieto 20 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā, deva jāsamazina līdz 15 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā (skatīt 4. tabulu un 4.5. apakšpunktu).

### 3. tabula. Ieteicamā deva, lai sasniegtu devas līmeni 20 mg/m<sup>2</sup> vai 15 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā

Ķermeņa virsmas laukums	20 mg/m <sup>2</sup> divas reizes dienā (mg devā)		15 mg/m <sup>2</sup> divas reizes dienā (mg devā)	
	Rīts	Vakars	Rīts	Vakars
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	10	10	10 mg vienu reizi dienā	
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20	10	10	10

### 3. tabula. Ieteicamā deva, lai sasniegtu devas līmeni 20 mg/m<sup>2</sup> vai 15 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā

Ķermeņa virsmas laukums	20 mg/m <sup>2</sup> divas reizes dienā (mg devā)		15 mg/m <sup>2</sup> divas reizes dienā (mg devā)	
	Rīts	Vakars	Rīts	Vakars
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

#### Īpašas pacientu grupas

##### Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu atradēm, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### Aknu darbības traucējumi

Ņemot vērā klīnisko pētījumu atrades, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem sākumdeva jāsamazina līdz 20 mg/m<sup>2</sup> ĶVL divas reizes dienā (skatīt 4. tabulu). Koselugo lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

##### Etniskā izcelsme

Pieaugušām aziātu izcelsmes pētāmām personām ir novērota pastiprināta sistēmiskā iedarbība, lai gan pēc korekcijas atbilstoši ķermeņa masai ir vērojama būtiska līdzība ar Rietumu izcelsmes personām. Pediatriem aziātu izcelsmes pacientiem specifiska sākumdevas pielāgošana netiek ieteikta, taču rūpīgi jākontrolē, vai šiem pacientiem nerodas nevēlamas blakusparādības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### Pediatrikā populācija

Koselugo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 3 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

##### Lietošanas veids

Koselugo ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tas jālieto tukšā dūšā, kad nekas nav ēsts vai dzerts, izņemot ūdeni 2 stundas pirms un 1 stundu pēc zāļu lietošanas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Kapsulas jānorij veselās, uzdzērot ūdeni. Kapsulas nedrīkst sakost, šķīdināt vai atvērt, jo tādējādi var tikt traucēta zāļu atbrīvošanās un ietekmēta selumetinība uzsūkšanās.

Koselugo nedrīkst dot pacientiem, kuri nespēj vai nevēlas norīt kapsulu veselu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānovērtē pacienta spēja norīt kapsulu. Paredzams, ka standarta zāļu norīšanas paņēmieni būs pietiekami, lai norītu selumetinība kapsulas. Pacientiem, kuriem ir grūtības norīt kapsulu, var apsvērt iespēju vērsties pie atbilstoša veselības aprūpes speciālista, piemēram, logopēda, lai noteiktu piemērotas metodes, kuras var pielāgot konkrētajam pacientam.

### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanās

Pivotālajā klīniskajā pētījumā 22% pediatriko pacientu ir ziņots par asimptomātisku izsviedes frakcijas samazināšanos. Laika mediāna līdz šo nevēlamo blakusparādību rašanās brīdim bija 226 dienas. Saņemts neliels skaits nopietnu ziņojumu par asimptomātisku KKIF samazināšanos saistībā ar selumetiniba lietošanu pediatrikiem pacientiem, kuri piedalījās paplašinātas piekļuves programmā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pediatrikie pacienti, kuriem anamnēzē ir kreisā kambara darbības traucējumi vai KKIF pirms terapijas ir zem iestādē pieņemtās LLN, nav pētīti. Lai noteiktu sākotnējo rādītāju, KKIF pirms ārstēšanas uzsākšanas jānovērtē ehokardiogrāfiski. Pirms selumetiniba lietošanas uzsākšanas pacientiem ir jābūt ar izsviedes frakciju virs iestādē pieņemtās LLN.

KKIF ārstēšanas laikā jāvērtē aptuveni ik pēc 3 mēnešiem vai biežāk, atbilstoši klīniskām indikācijām. KKIF samazināšanos iespējams novērst, uz laiku pārtraucot šo zāļu lietošanu, samazinot šo zāļu devu vai pilnībā pārtraucot šo zāļu lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### Toksiska ietekme uz acīm

Pacientiem jānorāda, ka ir jāziņo par visiem jauniem redzes traucējumiem. Pediatrikiem pacientiem, kuri saņem selumetinibu, ziņots par tādu nevēlamu blakusparādību kā neskaidra redze. Atsevišķi RPED, CSR un RVO gadījumi novēroti pieaugušiem pacientiem ar vairāku veidu audzējiem, kuri selumetinibu saņem monoterapijā un kombinācijā ar citiem pretvēža līdzekļiem, kā arī vienam pediatrikam pacientam ar pilocītisku astrocitomu, kurš saņēma selumetiniba monoterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Saskaņā ar klīnisko praksi ieteicama oftalmoloģiska izmeklēšana pirms ārstēšanas uzsākšanas un jebkurā brīdī, kad pacients ziņo par jauniem redzes traucējumiem. Pacientiem, kuriem ir diagnosticēta RPED vai CSR bez redzes asuma samazināšanās, līdz traucējuma izzušanai ik pēc 3 nedēļām jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana. Ja tiek diagnosticēta RPED vai CSR un ir izmainīts redzes asums, ārstēšana ar selumetinibu ir jāpārtrauc un jāatsāk ar samazinātu devu. Ja tiek diagnosticēta RVO, selumetiniba lietošana jāpārtrauc pilnībā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### Aknu laboratorisko rādītāju patoloģiskas novirzes

Lietojot selumetinibu, var rasties aknu laboratorisko rādītāju patoloģiskas novirzes, īpaši ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu laboratoriskie rādītāji jākontrolē pirms selumetiniba lietošanas uzsākšanas, vismaz vienu reizi mēnesī pirmajos 6 terapijas mēnešos un turpmāk atbilstoši klīniskām indikācijām. Aknu laboratorisko rādītāju novirzes jānovērs, samazinot zāļu devu vai arī uz laiku vai pilnībā pārtraucot zāļu lietošanu (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).

##### Ādas un zemādas audu bojājumi

Pivotālajā klīniskajā pētījumā ļoti bieži ir ziņots par ādas izsitumiem (tai skaitā makulopapuloziem izsitumiem un aknes veida izsitumiem), paronihiju un matu izmaiņām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jaunākiem bērniem (3-11 gadu vecumā) biežāk ir novēroti pustulozi izsitumi, matu krāsas izmaiņas un sausa āda, bet aknes veida izsitumi biežāk ir novēroti bērniem pēc pubertātes (12-16 gadu vecumā).

##### E vitamīna papildterapija

Pacientiem jāiesaka nelietot papildus E vitamīnu. Koselugo 10 mg kapsulas kā palīgvielu satur 32 mg E vitamīna, D-alfa-tokoferilpolietilēnglikola 1000 sukcināta (TPGS). Koselugo 25 mg kapsulas satur 36 mg E vitamīna TPGS formā. Lielas E vitamīna devas var paaugstināt asiņošanas risku pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto antikoagulantu vai antiagregantu (piemēram, varfarīnu vai acetilsalicilskābi). Antikoagulanta darbības rādītāji, tai skaitā starptautiskais standartizētais koeficients vai protrombīna laiks jānosaka biežāk, lai konstatētu, kad jāpielāgo antikoagulanta vai antiagreganta deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Aizrīšanās risks

Selumetinibs ir pieejams kā kapsula, kas jānorij vesela. Dažiem pacientiem, īpaši par 6 gadiem jaunākiem bērniem attīstības, anatomisku vai psiholoģisku iemeslu dēļ, lietojot kapsulu, var būt aizrīšanās risks. Tādēļ selumetinibu nedrīkst dot pacientiem, kuri nespēj vai nevēlas norīt kapsulu veselu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Koselugo nav ieteicams sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai veseliem pieaugušajiem ( $\geq 18$  gadu vecumā).

#### Aktīvās vielas, kas var paaugstināt selumetiniba koncentrāciju plazmā

Lietojojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (200 mg itrakonazola divas reizes dienā 4 dienas), veselām pieaugušām pētāmām personām selumetiniba  $C_{max}$  paaugstinājās par 19 % (90% TI 4, 35) un AUC palielinājās par 49% (90% TI 40, 59).

Lietojojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP2C19/ vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (200 mg flukonazola vienu reizi dienā 4 dienas), veselām pieaugušām pētāmām personām selumetiniba  $C_{max}$  paaugstinājās par 26% (90% TI 10, 43) un AUC palielinājās par 53% (90 % TI 44, 63).

Paredzams, ka, lietojot vienlaicīgi ar eritromicīnu (vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru) vai fluoksetīnu (spēcīgu CYP2C19/CYP2D6 inhibitoru), selumetiniba AUC palielināsies par 30-40% un  $C_{max}$  paaugstināsies par 20%.

Jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A4 (piemēram, klaritromicīns, greipfrūtu sula, iekšķīgi lietots ketokonazols) vai CYP2C19 inhibitori (piemēram, tiklopidīns). Jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar zālēm, kas ir vidēji spēcīgi CYP3A4 (piemēram, eritromicīns un flukonazols) un CYP2C19 inhibitori (piemēram, omeprazols). Ja no vienlaicīgas lietošanas izvairīties nav iespējams, rūpīgi jākontrolē, vai pacientiem nerodas nevēlamas blakusparādības, un jāsamazina selumetiniba deva (skatīt 4.2. apakšpunktu un 4. tabulu).

#### Aktīvās vielas, kas var pazemināt selumetiniba koncentrāciju plazmā

Lietojojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 induktoru (600 mg rifampicīna divas reizes dienā 8 dienas), selumetiniba  $C_{max}$  pazeminājās par -26% (90% TI -17, -34) un AUC samazinājās par -51% (90% TI -47, -54).

Jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 induktoru (piemēram, fenitoīna, rifampicīna, karbamazepīna, divšķautņu asinszāles) vai vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas vienlaicīgi ar Koselugo.

#### Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt selumetinibs

*In vitro* selumetinibs ir OAT3 inhibitors. Iespējamu klīniski nozīmīgu ietekmi uz vienlaicīgi lietoto OAT3 substrātu (piemēram, metotreksātu un furosemīdu) farmakokinētiku nevar izslēgt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

TPGS *in vitro* ir P-gp inhibitors un nevar izslēgt, ka tas var izraisīt klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību ar P-gp substrātiem (piemēram, digoksīnu vai feksofenadīnu).

Selumetiniba ietekme uz perorālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību nav novērtēta. Tādēļ sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jāiesaka papildus lietot kontracepcijas barjermetodi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### Kuņģa skābes sekrēciju mazinošo līdzekļu ietekme uz selumetinibu

Selumetiniba kapsulu šķīšana nav atkarīga no pH. Koselugo bez ierobežojumiem var lietot vienlaicīgi ar kuņģa pH ietekmējošiem līdzekļiem (t. i., H<sub>2</sub> receptoru antagonistiem un protonu sūkņa inhibitoriem), izņemot omeprazolu, kurš ir CYP2C19 inhibitors.

#### E vitamīns

Koselugo kapsulas satur E vitamīnu palīgvielas TPGS formā. Tādēļ pacientiem jāizvairās no E vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošanas un pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto antikoagulantu vai antiagregantu, biežāk jānovērtē antikoagulanta iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās Koselugo lietošanas laikā. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams veikt grūtniecības testu.

Gan vīriešu dzimuma pacientiem, gan pacientēm (ar reproduktīvo potenciālu) jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju ārstēšanas ar Koselugo laikā un vismaz 1 nedēļu pēc tās noslēguma.

Nevar izslēgt, ka selumetinibs var samazināt perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tāpēc sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jāiesaka papildus lietot kontracepcijas barjermetodi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Grūtniecība

Datu par selumetiniba lietošanu grūtniecēm nav. Ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos ir konstatēta toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju, tai skaitā embrija vai augļa bojāeja, strukturāli defekti un samazināta augļa masa (skatīt 5.3. apakšpunktu). Koselugo nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pacientei vai Koselugo lietojoša pacienta partnerei iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par iespējamo risku auglim.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai selumetinibs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Selumetinibs un tā aktīvais metabolīts izdalās laktējošu peļu pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam, tādēļ Koselugo lietošanas laikā krūts barošana ir jāpārtrauc.

#### Fertilitāte

Datu par Koselugo ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Selumetinibs neietekmēja peļu tēviņu un mātīšu fertilitāti un pārošanās spēju, lai gan peļu mātītēm tika novērota embriju izdzīvošanas samazināšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Koselugo var nenozīmīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanas laikā ar selumetinibu ir ziņots par nogurumu, astēniju un redzes traucējumiem, un pacientiem, kam rodas šie simptomi, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Selumetiniba monoterapijas drošuma profils pediatriem pacientiem ar NF1, kuriem ir neoperējama PN, ir noteikts pēc 74 pediatriku pacientu kombinētas drošuma populācijas (20–30 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā) novērtēšanas. Šī pacientu pediatrikā kopa ietvēra 50 pacientus no pētījuma SPRINT 2. fāzes 1. posma, kurus ārstēja ar selumetinibu pa 25 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā (pivotalā datu kopa), un 24 pacientus no pētījuma SPRINT 1. fāzes, kurus ārstēja ar selumetinibu pa 20–30 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā (devas noteikšanas pētījums). Klīniski nozīmīgu drošuma profila atšķirību starp pētījuma SPRINT 1. fāzi un pētījuma SPRINT 2. fāzes 1. posmu nebija. Šo drošuma profilu apliecināja arī



drošuma dati, kas apkopoti no 7 AstraZeneca sponsorētiem pētījumiem pieaugušiem pacientiem ar dažāda veida audzējiem (N = 347), kuri saņēma 75–100 mg divas reizes dienā.

Pediatriiskajā kopā selumetiniba terapijas kopējā ilguma mediāna pediatriiskiem pacientiem ar NF1 un PN bija 28 mēneši (diapazons no < 1 līdz 71 mēnesim), 23% pacientu bija pakļauti selumetiniba terapijai > 48 mēnešus. Pacienti vecumā no ≥ 2 līdz 11 gadiem (N = 45) turpmāk minēto zāļu nevēlamo blakusparādību (NBP) sastopamība bija lielāka nekā 12–18 gadus veciem pacientiem (N = 29): hipoalbuminēmija, sausa āda, paaugstināta ķermeņa temperatūra, matu krāsas izmaiņas.

Pediatriiskajā kopā (N=74; salīdzinot 50 pacientus no pivotālās datu kopas SPRINT 2. fāzes 1. posma un 24 pacientus no atbalstošās SPRINT 1. fāzes datu kopas), biežākās jebkuras pakāpes nevēlamās blakusparādības (sastopamība ≥ 45%) bija vemšana (82%), izsitumi (80%), paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs (76%), caureja (77%), slikta dūša (73%), astēniski traucējumi (59%), sausa āda (58%), paaugstināta ķermeņa temperatūra (57%), aknes veida izsitumi (54%), hipoalbuminēmija (50%), paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis (50%) un paronīhija (45%). Par zāļu lietošanas pārtraukšanu un devas samazināšanu nevēlamo blakusparādību dēļ ziņots attiecīgi 78% un 32% pacientu. Biežāk ziņotās selumetiniba NBP, kuru dēļ pielāgota deva (uz laiku pārtraukta zāļu lietošana vai samazināta to deva), bija vemšana (26%), paronīhija (16%), caureja (15%) un slikta dūša (11%). Par pilnīgu zāļu lietošanas pārtraukšanu nevēlamo blakusparādību dēļ ziņots 12% pacientu. Ziņots par šādām nopietnām nevēlamām blakusparādībām: caureja (3%), anēmija (3%), paaugstināta ķermeņa temperatūra (3%), paaugstināts KFK līmenis asinīs (3%), paaugstināts kreatīnīna līmenis asinīs (1%).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

5. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, kas identificētas pediatriiskā populācijā ar NF1 un neoperējamu PN un pieaugušiem pacientiem (skatīt 5. tabulas kājenē). Biežums ir noteikts, pamatojoties uz pediatriisko datu kopu (N=74); salīdzinot 50 pacientus no pivotālās datu kopas SPRINT 2. fāzes 1. posmā un 24 pacientus no atbalstošās SPRINT 1. fāzes datu kopas. Zāļu nevēlamās blakusparādības (NBP) ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasēm (OSK). Katrā OSK ieteicamie termini ir sakārtoti biežuma samazināšanās secībā un pēc tam nopietnības samazināšanās secībā. Nevēlamo blakusparādību rašanās biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem), ieskaitot atsevišķus ziņojumus.

**5. tabula. Nevēlamās blakusparādības ziņotas pediatriiskajā datu kopā (pivotālajā SPRINT 2. fāzes 1. posmā [N=50] un atbalstošajā SPRINT 1. fāzē [N=24] un citos identificētos klīniskajos pētījumos (N=347))<sup>††</sup>**

MedDRA OSK	MedDRA termins	Kopējais biežums (visas CTCAE pakāpes)  NF1 pediatriiskajā datu kopā <sup>‡</sup> (n=74)	3. pakāpei pēc CTCAE klasifikācijas atbilstošu un smagāku nevēlamo blakusparādību biežums <sup>†</sup>  NF1 pediatriiskajā datu kopā <sup>‡</sup> (n=74)
Acu bojājumi	Neskaidra redze <sup>^</sup>	Bieži (9%)	-
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Aizdusa*	Bieži (5%)	-
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vemšana <sup>^</sup>	Ļoti bieži (82%)	Bieži (8%)
	Caureja <sup>^</sup>	Ļoti bieži (77%)	Ļoti bieži (15%)
	Slikta dūša <sup>^</sup>	Ļoti bieži (73%)	Bieži (1%)

**5. tabula. Nevēlamās blakusparādības ziņotas pediatriiskajā datu kopā (pivotālajā SPRINT 2. fāzes 1. posmā [N=50] un atbalstošajā SPRINT 1. fāzē [N=24] un citos identificētos klīniskajos pētījumos (N=347)<sup>††</sup>**

MedDRA OSK	MedDRA termins	Kopējais biežums (visas CTCAE pakāpes)	3. pakāpei pēc CTCAE klasifikācijas atbilstošu un smagāku nevēlamo blakusparādību biežums <sup>†</sup>
		<b>NF1 pediatriiskajā datu kopā<sup>‡</sup> (n=74)</b>	<b>NF1 pediatriiskajā datu kopā<sup>‡</sup> (n=74)</b>
	Stomatīts <sup>^</sup>	Ļoti bieži (38%)	Bieži (1%)
	Sausa mute	Bieži (5%)	-
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi <sup>^*</sup>	Ļoti bieži (80%)	Bieži (5%)
	Sausa āda	Ļoti bieži (58%)	-
	Aknes veida izsitumi <sup>^*</sup>	Ļoti bieži (54%)	Bieži (3%)
	Paronihija <sup>^</sup>	Ļoti bieži (45%)	Bieži (9%)
	Matu izmaiņas <sup>^*</sup>	Ļoti bieži (39%)	-
Vispārēji traucējumi	Astēniski traucējumi <sup>*</sup>	Ļoti bieži (59%)	-
	Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Ļoti bieži (57%)	Bieži (8%)
	Perifēra tūska <sup>*</sup>	Ļoti bieži (12%)	-
	Sejas tūska <sup>*</sup>	Bieži (7%)	-
Izmeklējumi	Paaugstināts KFK līmenis asinīs <sup>^</sup>	Ļoti bieži (76%)	Bieži (9%)
	Hipoalbuminēmija	Ļoti bieži (50%)	-
	Paaugstināts ASAT līmenis	Ļoti bieži (50%)	Bieži (1%)
	Pazemināts hemoglobīna līmenis <sup>*</sup>	Ļoti bieži (45%)	Bieži (3%)
	Paaugstināts ALAT līmenis	Ļoti bieži (36%)	Bieži (3%)
	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Ļoti bieži (28%)	
	Samazināta izsviedes frakcija <sup>^</sup>	Ļoti bieži (23%)	Bieži (1%)
	Paaugstināts asinsspiediens <sup>*</sup>	Ļoti bieži (16%)	-
Acu bojājumi	Tiklens pigmentepitēlija atslāņošanās (RPED)/Centrāla seroza retinopātija (CSR) <sup>* ††</sup>	Retāk (0,6%)	
	Tiklens vēnas oklūzija (TVO) <sup>* ††</sup>	Retāk (0,3%)	

Saskaņā ar Nacionālā vēža institūta CTCAE versiju 4.03.

KFK = kreatīnfosfokināze; ASAT = aspartāta aminotransferāze; ALAT = alanīna aminotransferāze.

<sup>^</sup> Skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu.

<sup>†</sup> Visas reakcijas atbilda 3. pakāpei pēc CTCAE klasifikācijas, izņemot vienu 4. pakāpei pēc CTCAE klasifikācijas atbilstošu KFK līmeņa asinīs paaugstināšanās gadījumu un vienu 4. pakāpei pēc CTCAE klasifikācijas atbilstošu kreatinīna līmeņa asinīs paaugstināšanās gadījumu. Nāves gadījumu nebija.

<sup>††</sup> Identificētas blakusparādības no citas klīniskās izpētes pieredzes pieaugušiem pacientiem (N = 347) ar vairākiem audzēju tipiem, kuri saņēmuši ārstēšanu ar selumetinību (75 mg divas reizes dienā). Par šīm blakusparādībām nav ziņots pediatriiskajiem pacientiem ar NF1, kuriem nav operējams PN.

<sup>‡</sup> Pediatriiskās datu kopas (N = 74) procentuālā daļa noapaļota līdz tuvākajai zīmei aiz komata.

<sup>\*</sup>NBP atbilstoši atsevišķo ieteicamo terminu (IT) grupām:

Astēniski traucējumi: astēnija, nogurums  
CSR/*RPED*: makulas tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās, horioretinopātija  
Aizdusa: aizdusa pie slodzes, aizdusa, aizdusa miera stāvoklī  
Sejas tūska: sejas tūska, periorbitāla tūska  
Pazemināts hemoglobīna līmenis: anēmija, pazemināts hemoglobīna līmenis  
Matu izmaiņas: alopēcija, matu krāsas izmaiņas  
Paaugstināts asinsspiediens: paaugstināts asinsspiediens, hipertensija  
Perifēra tūska: perifēra tūska, tūska  
Izsitumi (aknes veida): aknes veida dermatīts  
Izsitumi: aknes veida dermatīts, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi, izsitumi, eritematozi izsitumi, makulozi izsitumi

*RVO*: tīklenes vēnas oklūzija, tīklenes vēnas tromboze, tīklenes asinsvadu bojājumi

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanās*

Pētījumā SPRINT 2. fāzē 1. posmā par KKIF samazināšanos (ieteicamais termins: samazināta izsviedes frakcija) tika ziņots 11 pacientiem (22 %); visos gadījumos samazināšanās atbilda 2. pakāpei, bija asimptomātiska un tās dēļ nebija jāsamazina zāļu deva un nebija uz laiku vai pilnībā jāpārtrauc zāļu lietošana. No 11 pacientiem 6 pacienti atveseļojās un 5 pacientiem netika ziņots par iznākumu. Laika mediāna līdz pirmajam KKIF samazinājumam bija 226 dienas (ilguma mediāna 78 dienas). Vairumā gadījumu par nevēlamu KKIF samazināšanos tika ziņots kā par samazināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (samazinājums par  $\geq 10\%$ ), taču uzskatīja, ka tā aizvien atbilst normas diapazonam. Pacientus, kuriem KKIF pētījuma sākumā bija mazāka par iestādē pieņemto *LLN*, neiekļāva pivotālajā pētījumā. Turklāt par pediatrikiem pacientiem, kuri piedalījās paplašinātas piekļuves programmā, saņemts neliels skaits nopietnu ziņojumu par asimptomātisku KKIF samazināšanos saistībā ar selumetiniba lietošanu. Par KKIF klīnisko menedžmentu skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktus.

#### *Okulārā toksicitāte*

Pētījumā SPRINT 2. fāzē 1. posmā par 1. un 2. pakāpei atbilstošu redzes miglošanos tika ziņots 4 pacientiem (8 %). Diviem pacientiem bija jāpārtrauc zāļu lietošana. Visas nevēlamās blakusparādības tika novērstas, nesamazinot devu. Par jaunu redzes traucējumu klīnisko menedžmentu skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktus.

Turklāt par vienu *RPED* gadījumu ārēji sponsorētā pediatrikā pētījumā tika ziņots pediatrikam pacientam, kurš saņēma selumetiniba monoterapiju ( $25 \text{ mg/m}^2$  divas reizes dienā) redzes ceļu skarošas pilocītiskas astrocitomas ārstēšanai (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Paronīhija*

Pētījumā SPRINT 2. fāzē 1. posmā par paronīhiju ziņots 23 pacientiem (46 %), laika mediāna līdz maksimālās pakāpes paronīhijas rašanās brīdim bija 306 dienas, un nevēlamo blakusparādību ilguma mediāna bija 96 dienas. Lielākā daļa šo nevēlamo blakusparādību bija 1. vai 2. pakāpes, un tās tika ārstētas ar atbalstošu vai simptomātisku terapiju un/vai pielāgojot devu. Traucējumi, kas atbilst  $\geq 3$ . pakāpei, radās trim pacientiem (6 %). Septiņiem pacientiem (3 pacientiem ar maksimāli 3. pakāpei atbilstošu nevēlamu blakusparādību un 4 pacientiem ar maksimāli 2. pakāpei atbilstošu nevēlamu blakusparādību) selumetiniba lietošana tika pārtraukta paronīhijas dēļ, 3 no šiem pacientiem vispirms tika pārtraukta zāļu lietošana un pēc tam samazināta zāļu deva (2 pacientiem deva bija jāsamazina arī otru reizi). Vienam pacientam (2 %) traucējuma dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta pilnībā.

#### *Paaugstināts kreatīnfosfokināzes (KFK) līmenis asinīs*

Pētījumā SPRINT 2. fāzē 1. posmā KFK līmenis asinīs paaugstinājās 76 % pacientu. Laika mediāna līdz maksimālās pakāpes KFK līmeņa paaugstinājumam pirmo reizi bija 106 dienas, un nevēlamo blakusparādību ilguma mediāna bija 126 dienas. Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību atbilda 1. vai 2. pakāpei un izzuda, nemainot selumetiniba devu. Nevēlamās blakusparādības, kas atbilst  $\geq 3$ . pakāpei, radās trim pacientiem (6 %). 4. pakāpei atbilstošas nevēlamās blakusparādības dēļ tika uz laiku pārtraukta ārstēšana un pēc tam samazināta deva.

### Toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu

Pētījumā SPRINT 2. fāzē 1. posmā visbiežāk ziņotās gastrointestinālās (GI) reakcijas bija vemšana (41 pacientam, 82%, ilguma mediāna 3 dienas), caureja (35 pacientiem, 70%, ilguma mediāna 5 dienas), slikta dūša (33 pacientiem, 66%, ilguma mediāna 16 dienas) un stomatīts (25 pacientiem, 50%, ilguma mediāna 12 dienas). Lielākā daļa šo gadījumu atbilda 1. vai 2. pakāpei un to dēļ nebija jāpārtrauc zāļu lietošana vai jāsamazina zāļu deva.

Tika ziņots par 3. pakāpes caureju (8 pacientiem, 16%), sliktu dūšu (1 pacientam, 2%) un vemšanu (3 pacientiem, 6%). Vienam pacientam caurejas dēļ bija jāsamazina zāļu deva un pēc tam pilnībā jāpārtrauc zāļu lietošana. Slikta dūša, vemšanas vai stomatīta dēļ nebija jāsamazina zāļu deva vai jāpārtrauc zāļu lietošana.

### Toksiska ietekme uz ādu

Pētījumā SPRINT 2. fāzē 1. posmā aknes veida izsitumi tika novēroti 25 (50%) pacientiem (laika mediāna līdz sākumam 13 dienas); maksimālai CTCAE pakāpei atbilstoša traucējuma ilguma mediāna 60 dienas). Lielākā daļa šo gadījumu atbilda 1. vai 2. pakāpei, tika novērota pacientiem pēc pubertātes (> 12 gadu vecumā) un to dēļ nebija jāpārtrauc zāļu lietošana vai jāsamazina zāļu deva. Par 3. pakāpes nevēlamām blakusparādībām tika ziņots 4 % pacientu.

Citi (ne aknes veida) izsitumi pivotālajā pētījumā tika novēroti 35 pacientiem (70%) un tie atbilda galvenokārt 1. vai 2. pakāpei.

### Matu izmaiņas

Pētījumā SPRINT 2. fāzē 1. posmā 32% pacientu tika konstatētas matu izmaiņas (ziņots kā par gaišākas krāsas matiem [ieteicamais termins: matu krāsas izmaiņas] 11 pacientiem (22%) un matu biezuma samazināšanos [ieteicamais termins: alopēcija] 12 pacientiem (24%)); 7 pacientiem (14 %) ārstēšanas laikā tika ziņots gan par alopēciju, gan par matu krāsas izmaiņām. Visi gadījumi atbilda 1. pakāpei un to dēļ nebija uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana vai jāsamazina deva.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Specifiskas terapijas pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā stingri jākontrolē, vai pacientiem nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi un nepieciešamības gadījumā jāveic atbalstoša ārstēšana ar piemērotu kontroli. Ārstējot pārdozēšanu, dialīze nav efektīva.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATK kods: L01EE04

#### Darbības mehānisms

Selumetinibs ir mitogēna aktivizētu proteīnkināžu 1 un 2 (MEK 1/2) selektīvs inhibitors. Selumetinibs bloķē MEK aktivitāti un RAF-MEK-ERK ceļu. Līdz ar to MEK inhibīcija var bloķēt tādu audzēja šūnu proliferāciju un dzīvotspēju, kurās ir aktivizēts RAF-MEK-ERK ceļš.

#### Klīniskā efektivitāte

Koselugo efektivitāte tika vērtēta atklāta, daudzcentru, vienas grupas pētījuma (SPRINT) 2. fāzes 1. posmā 50 pediatriem pacientiem ar NF1 un neoperējamu PN, kas izraisīja nozīmīgus

traucējumus. Neoperējama PN bija definēta kā PN, ko nav iespējams ķirurģiski pilnībā izoperēt, neradot būtisku traucējumu risku, jo tā skar dzīvībai svarīgas struktūras vai atrodas to tiešā tuvumā, ir invazīva vai bagāta ar asinsvadiem. Pacienti tika izslēgti šādas okulāras toksicitātes dēļ: jebkura CSR pašreiz vai anamnēzē, RVO pašreiz vai anamnēzē, zināms intraokulārais spiediens > 21 mmHg (vai normas augšējo robežu, kas pielāgota pēc vecuma) vai nekontrolēta glaukoma. Pacienti 28 dienas (1 ārstēšanas ciklu) nepārtrauktas shēmas veidā saņēma 25 mg/m<sup>2</sup> (KVL) divas reizes dienā. Ārstēšanu pārtrauca, ja pacientam vairs nebija klīniska ieguvuma, radās nepieņemama toksicitāte vai tika konstatēta PN progresēšana, vai arī pēc pētnieka ieskatiem.

Izmantojot centralizēti vērtētu volumetrisku magnētiskās rezonanses (MR) attēlu analīzi, atbilstoši Neurofibromatozes un Švannomatozes atbildes reakcijas vērtēšanas (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*, REiNS) kritērijiem tika vērtēts mērķa PN - PN, kas izraisīja nozīmīgus klīniskos simptomus vai komplikācijas (ar PN saistītus traucējumus), atbildes reakcijas rādītājs. Audzēja atbildes reakciju vērtēja pētījuma sākumā un ārstēšanas laikā ik pēc 4 cikliem 2 gadus, un turpmāk ik pēc 6 cikliem.

Pacientiem tika veikti mērķa PN MR attēlu volumetriski novērtējumi un klīniskā iznākuma novērtējumi, kas ietvēra funkcionālus izmeklējumus un pacienta ziņotos iznākus.

Pacientu vecuma mediāna bija 10,2 gadi (diapazons no 3,5 līdz 17,4 gadiem), 60 % bija vīriešu dzimuma, un 84 % bija baltās rases pārstāvji.

Mērķa PN tilpuma mediāna pētījuma sākumā bija 487,5 ml (diapazons no 5,6 līdz 3820 ml). Ar PN saistītie traucējumi, kas tika konstatēti  $\geq 20\%$  pacientu, bija kroplība, motoriska disfunkcija, sāpes, elpceļu disfunkcija, redzes traucējumi un urīnpūšļa/zarnu disfunkcija.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate; ORR*), kas definēts kā tādu pacientu procentuālais daudzums, kam saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta (NCI) centralizēto izvērtējumu ir pilnīga atbildes reakcija (kas definēta kā mērķa PN izzušana) vai apstiprināta daļēja atbildes reakcija (kas definēta kā PN tilpuma samazināšanās par  $\geq 20\%$ , ko apstiprina turpmākie audzēja novērtējumi 3-6 mēnešu laikā). Tika vērtēts arī atbildes reakcijas ilgums (*duration of response; DoR*).

Efektivitātes rezultāti ir norādīti 6. tabulā.

**6. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījuma SPRINT 2. fāzes 1. posmā**

Efektivitātes parametrs	SPRINT (N = 50)
<b>Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs<sup>a, b</sup></b>	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs, % (95 % TI)	33 (66 %) (51,2 - 78,8)
Pilnīga atbildes reakcija	0
Apstiprināta daļēja atbildes reakcija, n (%) <sup>b</sup>	33 (66 %)
<b>Atbildes reakcijas ilgums</b>	
<i>DoR</i> $\geq 12$ mēneši, n (%)	27 (82 %)

TI - ticamības intervāls, *DoR* – atbildes reakcijas ilgums.

<sup>a</sup> Atbildes reakcijas bija jāapstiprina vismaz 3 mēnešus pēc tam, kad bija izpildīti pirmās daļējās atbildes reakcijas kritēriji.

<sup>b</sup> Pilnīga atbildes reakcija: mērķa bojājuma izzušana; daļēja atbildes reakcija: mērķa PN tilpuma samazināšanās par  $\geq 20\%$ , salīdzinot ar pētījuma sākumu.

Saskaņā ar neatkarīgas centralizētas audzēja atbildes reakcijas izvērtēšanas pēc REiNS kritērijiem rezultātu *ORR* bija 44 % (95 % TI: 30,0, 58,7).

Laika mediāna līdz atbildes reakcijas sākšanās brīdim bija 7,2 mēneši (diapazonā no 3,3 mēnešiem līdz 1,6 gadiem). Laika mediāna (min.-maks.) līdz maksimālajam PN samazinājumam no pētījuma sākuma bija 14,6 mēneši (no 3,3 mēnešiem līdz 2,7 gadiem). *DoR* mediāna no atbildes reakcijas

sākuma netika sasniegta; datu apkopošanas noslēguma brīdī novērošanas ilguma mediāna bija 22,1 mēneši. Laika mediāna no ārstēšanas uzsākšanas līdz slimības progresēšanai terapijas laikā netika sasniegta.

Datu apkopošanas noslēguma brīdī 28 pacientiem (56 %) aizvien bija apstiprināta daļēja atbildes reakcija, 2 (4 %) bija neapstiprināta daļēja atbildes reakcija, 15 (30 %) bija stabila slimība un 3 (6 %) bija progresējoša slimība.

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Koselugo vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās NF1 PN gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Lietojot pediātriskiem pacientiem (vecumā no 3 līdz  $\leq 18$  gadiem) ieteicamo devu pa  $25 \text{ mg/m}^2$  divas reizes dienā, ģeometriski vidējā (variāciju koeficients [CV%]) maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{\text{max}}$ ) bija 731 (62%) ng/ml, un ģeometriski vidējais laukums zem zāļu koncentrācijas plazmā līknes ( $\text{AUC}_{0-12}$ ) pēc pirmās devas lietošanas bija 2009 (35%) ng·h/ml. Līdzsvara koncentrācijā, lietojot zāles divas reizes dienā, tika novērota minimāla uzkrāšanās  $\sim 1,1$  reizi.

Pediātriskiem pacientiem devas līmenī  $25 \text{ mg/m}^2$  selumetiniba šķietamais perorālais klīrenss bija 8,8 l/h, vidējais šķietamais izkļiedes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 78 l, un vidējais eliminācijas pusperiods bija  $\sim 6,2$  stundas.

### Uzsūkšanās

Veselām pieaugušām pētāmām personām selumetiniba vidējā absolūtā perorālā bio pieejamība bija 62 %.

Pēc iekšķīgas lietošanas selumetinibs uzsūcas strauji, maksimālo līdzsvara koncentrāciju plazmā sasniedzot 1-1,5 stundas pēc zāļu lietošanas ( $T_{\text{max}}$ ).

### Uztura ietekme

Atsevišķos klīniskos pētījumos veselām pieaugušām pētāmām personām un pieaugušiem pacientiem ar progresējošiem norobežotiem ļaundabīgiem audzējiem, lietojot 75 mg selumetiniba vienlaicīgi ar treknu maltīti,  $C_{\text{max}}$  pazeminājās vidēji par attiecīgi 50% un 62%, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Selumetiniba vidējais AUC bija mazāks par attiecīgi 16% un 19%, un laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai ( $T_{\text{max}}$ ) bija par aptuveni 1,5 līdz 3 stundām ilgāks (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veselām pieaugušām pētāmām personām, lietojot selumetinību 50 mg devā vienlaicīgi ar liesu maltīti,  $C_{\text{max}}$  bija par 60% zemāka nekā pēc lietošanas tukšā dūšā. Selumetiniba AUC bija par 38% mazāks, un laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai ( $T_{\text{max}}$ ) bija par aptuveni 0,9 stundām ilgāks (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Izkļiede

Vidējais šķietamais izkļiedes tilpums līdzsvara koncentrācijā, lietojot selumetinību pa  $20\text{--}30 \text{ mg/m}^2$  pediātriskiem pacientiem bija diapazonā no 78 līdz 171 l, kas liecina par mērenu izkļiedi audos.

*In vitro* ar cilvēka plazmas proteīniem saistās 98,4% zāļu. Selumetinibs ar seruma albumīnu (96,1%) saistās vairāk nekā ar  $\alpha$ -1 skābo glikoproteīnu ( $< 35\%$ ).

### Biotransformācija

*In vitro* selumetinibs tiek pakļauts 1. fāzes metaboliskajām reakcijām, tai skaitā sānu ķēdes oksidācijai, N-demetilācijai un sānu ķēdes zudumam, veidojot amīdu un skābes metabolītus. CYP3A4 ir

dominējošā izoforma, kas nodrošina selumetiniba oksidatīvo metabolismu ar CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 un mazākā mērā ar CYP3A5 starpniecību. *In vitro* pētījumi liecina, ka selutinis tiek pakļauts arī tiešām 2. fāzes metabolisma reakcijām, veidojot glikuronīda konjugātus un iesaistot galvenokārt UGT1A1 un UGT1A3 enzīmus. Glikuronidācija ir nozīmīgs selumetiniba 1. fāzes metabolītu eliminācijas ceļš, ietverot vairākas UGT izoformas.

Pēc <sup>14</sup>C-selumetiniba iekšķīgas lietošanas veselām vīriešu dzimuma pētāmām personām nemainīts selumetinibs (~40% radioaktivitātes) kopā ar citiem metabolītiem, tai skaitā imidazolindozila metabolīta glikuronīdu (M2; 22%), selumetiniba glikuronīdu (M4; 7%), N-dezmetilselumetinību (M8; 3%) un N-dezmetilkarboksilskābi (M11; 4%) veidoja lielāko daļu cilvēka plazmā cirkulējošās radioaktivitātes. N-dezmetilselumetinibs veido mazāk nekā 10% no selumetiniba līmeņa cilvēka plazmā, bet ir aptuveni 3-5 reizes spēcīgāks par pamatsavienojumu, veidojot aptuveni 21-35% no kopējās farmakoloģiskās aktivitātes.

#### Mijiedarbība

*In vitro* selumetinibs nav CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 un CYP2E1 inhibitors. *In vitro* selumetinibs nav CYP3A4, CYP1A2 un CYP2B6 induktors. Selumetinibs ir CYP3A4 induktors *in vitro*, tomēr nav sagaidāms, ka tam būs klīniska nozīme.

*In vitro* selumetinibs inhibē UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 un UGT1A9, taču nav sagaidāms, ka šī ietekme būs klīniski nozīmīga.

#### Mijiedarbība ar transportproteīniem

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, selumetinibs ir BCRP un P-gp transportvielu substrāts, taču tam nav raksturīga klīniski nozīmīga mijiedarbība ar zālēm. *In vitro* pētījumi liecina, ka, lietojot ieteiktajā pediatrikajā devā, selumetinibs neinhībē krūts vēža rezistences proteīnu (*breast cancer resistance protein*; BCRP), P-glikoproteīnu (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 un MATE2K. Klīniski nozīmīgu ietekmi uz vienlaicīgi lietotu OAT3 substrātu farmakokinētiku nevar izslēgt.

#### Eliminācija

Veselām pieaugušām pētāmām personām pēc vienas radioloģiski iezīmēta selumetiniba 75 mg devas iekšķīgas lietošanas 59% devas tika konstatēti izkārnījumos (19% nemainītā veidā), bet 33% lietotās devas (< 1% pamatsavienojuma veidā) tika konstatēti urīnā 9 dienas pēc parauga paņemšanas.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Nieru darbības traucējumi

Iekšķīgi lietotas selumetiniba 50 mg devas iedarbība tika pētīta pieaugušām pētāmām personām ar normālu nieru darbību (n = 11) un pētāmām personām ar NSTS (n = 12). NSTS grupā tika konstatēta attiecīgi par 16% un 28% zemāka C<sub>max</sub> un mazāks AUC, nesaistītā selumetiniba frakcija pētāmām personām ar NSTS bija par 35% lielāka. Līdz ar to nesaistītās vielas C<sub>max</sub> un AUC attiecība NSTS grupā bija 0,97 un 1,13, salīdzinot ar grupu, kurā iekļautas pētāmās personas ar normālu nieru darbību. Grupā, kurā bija iekļautas pētāmās personas ar NSTS, salīdzinot ar grupu, kurā bija iekļautas pētāmās personas ar normālu nieru darbību, tika konstatēta nedaudz palielināta N-dezmetilmetabolīta un pamatsavienojuma attiecība - par aptuveni 20% lielāks AUC. Tā kā iedarbība pētāmām personām ar NSTS bija līdzīga kā pētāmām personām ar normālu nieru darbību, pētījumi pētāmām personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem netika veikti. Paredzams, ka nieru darbības traucējumi neradīs nozīmīgu ietekmi uz selumetiniba iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### Aknu darbības traucējumi

Pieaugušām pētāmām personām ar normālu aknu darbību (n = 8) un ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, n = 8) deva bija 50 mg selumetiniba, pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, n = 8) deva bija 50 mg vai 25 mg un pētāmām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, n = 8) deva bija 20 mg. Salīdzinot ar AUC vērtībām pētāmām personām ar normālu aknu darbību, selumetiniba kopējās devas normalizētais AUC un nesaistītās frakcijas AUC pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi 86% un 69%.

Pacientiem ar vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem selumetiniba iedarbība (AUC) bija lielāka; salīdzinot ar atbilstošām vērtībām pētāmām personām ar normālu aknu darbību, kopējā AUC un nesaistītās frakcijas AUC vērtības bija attiecīgi 159 % un 141 % (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un 157 % un 317 % (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pētāmām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem tika konstatēta arī nosliece uz mazāku proteīnu saistīšanas spēju, lai gan ar proteīniem aizvien saistījās > 99 % zāļu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Etniskā izcelsme

Pēc vienas devas lietošanas selumetiniba iedarbība japāņu, aziātu (ne japāņu) un indiešu izcelsmes veselām pieaugušām pētāmām personām salīdzinājumā ar rietumu izcelsmes pieaugušām pētāmām personām bija lielāka, taču, koriģējot rezultātu atbilstoši ķermeņa masai vai  $\text{K}_{\text{VL}}$ , ir konstatējama būtiska līdzība ar rietumu izcelsmes pētāmām personām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Pieauguši pacienti (> 18 gadus veci)

FK rādītāji pieaugušām veselām pētāmām personām un pieaugušiem pacientiem ar progresējošiem norobežotiem ļaundabīgiem audzējiem ir līdzīgi kā pediatriem pacientiem (vecumā no 3 līdz ≤ 18 gadiem) ar NF1.

Lietojot 25–100 mg devu, pieaugušiem pacientiem  $C_{\text{max}}$  un AUC palielinājās proporcionāli devai.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Genotoksicitāte

Pateicoties aneigēniskam darbības veidam selumetinibs deva pozitīvu rezultātu peļu kodoliņu pētījumā. Brīvā vidējā iedarbība ( $C_{\text{max}}$ ) koncentrācijā bez novērotas ietekmes (*no observed effect level*; NOEL) bija aptuveni 27 reizes lielāka nekā klīniski brīvā iedarbība, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (*maximum recommended human dose*; MRHD) 25 mg/m<sup>2</sup>.

#### Kancerogenitāte

Selumetinibs nebija kancerogēns žurkām un transgēniskām pelēm.

#### Atkārtotu devu toksicitāte

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām un pērtiķiem galvenā ietekme pēc selumetiniba iedarbības skāra ādu, kuņģa-zarnu traktu un kaulus. Pie brīvās iedarbības līmeņa, kas līdzīgs klīniskajai iedarbībai (brīvajam AUC) pēc MRHD lietošanas, žurkām tika konstatētas kreveles, kas saistītas ar mikroskopiskām erozijām un čūlām. Pelēm pie brīvās iedarbības, kas aptuveni 28 reizes pārsniedz klīnisko brīvo iedarbību, lietojot MRHD, novēroja iekaisīgas un čūlainas izmaiņas kuņģa-zarnu traktā, kas saistītas ar sekundārām izmaiņām aknās un limforetikulārajā sistēmā. Žurku tēviņiem, kuriem līdz 3 mēnešiem ilgi deva selumetinību brīvās iedarbības līmenī, kas 11 reizes pārsniedz klīnisku brīvo iedarbību, kāda tiek panākta, lietojot MRHD, tika konstatēta augšanas plātnītes (fizeāla) displāzija. Kuņģa-zarnu traktā konstatētās izmaiņas pēc atlabšanas perioda bija atgriezeniskas. Peļu tēviņiem 26 nedēļas ilgā pētījumā ar devu 40 mg/kg/dienā (28 reizes lielāka par cilvēka brīvo AUC, lietojot MRHD) tika novērota asinsvadu paplašināšanās briedumķermenī (*corpus cavernosum*), ko apņēma starpenes muskulis *m. bulbocavernosus*, kā rezultātā tika novērota ievērojama urīnceļu obstrukcija, urīnizvadkanāla iekaisuma un asiņošanas, kas peļu tēviņiem izraisīja agrīnu nāvi.

#### Reproduktīvā toksikoloģija

Attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumi tika veikti pelēm. Lietojot līdz 40 mg/kg dienā (kas atbilst 22 reizes lielākam brīvajam AUC nekā cilvēkiem pēc MRHD lietošanas), ietekme uz peļu tēviņu fertilitāti netika konstatēta. Lietojot līdz 75 mg/kg dienā, mātītēm pārošanās spēja un fertilitāte netika ietekmēta, taču šajā devas līmenī tika novērota atgriezeniska dzīvo augļu skaita samazināšanās; NOEL ietekmei uz reproduktīvām funkcijām bija 5 mg/kg dienā (aptuveni 3,5 reizes augstāks līmenis nekā brīvais AUC cilvēkiem, lietojot MRHD). Embriofetālās attīstības pētījumos, lietojot > 5 mg/kg dienā, un pre- un postnatālās attīstības pētījumā, lietojot ≥ 1 mg/kg dienā (atbilst 0,4 reizes augstākai



$C_{\max}$  nekā brīvā  $C_{\max}$  cilvēkiem, lietojot *MRHD*), tika ziņots par ārstēšanas izraisītu ārēju anomāliju (atvērtas acs, aukslēju šķeltnes) sastopamības palielināšanos bez toksiskas ietekmes uz māti. Cita ar zāļu lietošanu saistītā ietekme, kas šajos pētījumos novērota, lietojot māti netoksisku devu, ietvēra embrija bojāeju un samazinātu augļa svaru, lietojot  $\geq 25$  mg/kg dienā (atbilst 22 reizes lielākam AUC nekā brīvais AUC cilvēkiem, lietojot *MRHD*), un sliktāku mazuļu augšanu pēc piedzimšanas un mazāk tādu mazuļu, kas atšķiršanas brīdī no mātes atbilst zīlītes sašaurināšanās kritērijam, lietojot 15 mg/kg dienā (atbilst 3,6 reizes augstākai  $C_{\max}$  nekā brīvā  $C_{\max}$  cilvēkiem, lietojot *MRHD*). Selumetinibs un tā aktīvais metabolīts izdalījās laktējošu peļu pienā koncentrācijā, kas aptuveni atbilst plazmā konstatētajai koncentrācijai.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Kapsulas saturs

E vitamīna polietilēnglikola sukcināts (D  $\alpha$ -tokoferila polietilēnglikola sukcināts).

#### Kapsulas apvalks

##### *Koselugo 10 mg cietās kapsulas*

Hipromeloze (E464)

Karagināns (E407)

Kālija hlorīds (E508)

Titāna dioksīds (E171)

Karnauba vasks (E903)

##### *Koselugo 25 mg cietās kapsulas*

Hipromeloze (E464)

Karagināns (E407)

Kālija hlorīds (E508)

Titāna dioksīds (E171)

Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Karnauba vasks (E903)

Kukurūzas ciete

#### Apdrukas tinte

##### *Koselugo 10 mg cietās kapsulas*

Šellakas glazūra, standarta (E904)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Propilēnglikols (E1520)

Amonija hidroksīds (E527)

##### *Koselugo 25 mg cietās kapsulas*

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

Karnauba vasks (E903)

Standarta šellaka (E904)

Glicerilmonooleāts

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

##### Koselugo 10 mg cietās kapsulas

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) plastmasas pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari.

##### Koselugo 25 mg cietās kapsulas

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) plastmasas pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari.

Katrā pudelē ir 60 cietās kapsulas un silikagela desikants. Katrs kartona iepakojums satur 1 pudeli.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Pacientus jāinstruē neizņemt desikantu no pudeles.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1552/001 10 mg cietās kapsulas

EU/1/21/1552/002 25 mg cietās kapsulas

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2021. gada 17. jūnijs

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SASITĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

## A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB  
Global External Sourcing (GES)  
Astraallén  
Gärtunaporten (B674:5)  
151 85, Södertälje  
Zviedrija

## B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

### • Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

### • Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

## E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14.a pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu selumetiniba efektivitāti un drošumu simptomātisku, neoperējamu pinumveida neurofibromu (PN) ārstēšanā bērniem ar 1. tipa neurofibromatozi (NF1) no 3 gadu vecuma, pieteikuma iesniedzējs iesniegs	10/05/2022

Apraksts	Izpildes termiņš
<p>ilgākas novērošanas rezultātus pacientiem no pētījuma SPRINT 2. fāzes 1. posma ar datu ierobežojumu līdz 2021. gada 31. martam.            Klīnisko pētījumu ziņojumu iesniegs:</p>	
<p>Lai apstiprinātu selumetinība efektivitāti un drošumu simptomātisku, neoperējamu pinumveida neurofibromu (PN) ārstēšanā bērniem ar 1. tipa neurofibromatozi (NF1) no 3 gadu vecuma, pieteikuma iesniedzējs iesniegs ilgākas novērošanas rezultātus pacientiem no pētījuma SPRINT I fāzes ar datu ierobežojumu līdz 2021. gada 27. februārim.            Klīnisko pētījumu ziņojumu iesniegs:</p>	10/05/2022
<p>Neiejaukšanās pēcreģistrācijas drošumas pētījums (PASS): lai apstiprinātu selumetinība ilgtermiņa drošumu simptomātiskas, neoperējamās PN ārstēšanā bērniem ar NF1 no 3 gadu vecuma, pieteikuma iesniedzējs veiks un iesniegs rezultātus pacientiem ar NF1, kuriem ir nozīmēta vismaz viena selumetinība deva un kuri ārstēšanas sākumā ar selumetinību ir vecumā no 3 līdz <math>\leq 18</math> gadiem. Sašaurinātās kohortas pacientiem, kuru vecums ir <math>\geq 8</math> gadi, (un pirms Tanner V stadijas [dzimumgatavības vērtējums] sasniegšanas) sekos perspektīvi.            Klīnisko pētījumu ziņojumu iesniegs:</p>	31/03/2028

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Koselugo 10 mg cietās kapsulas  
*selumetinibum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 10 mg selumetiniba (hidrogēnsulfāta formā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

60 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Neizņemiet desikantu.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no mitruma un gaismas.



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1552/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

koselugo 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Koselugo 10 mg cietās kapsulas  
*selumetinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 10 mg selumetiniba (hidrogēnsulfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

60 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Neizņemiet desikantu.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1552/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Koselugo 25 mg cietās kapsulas  
*selumetinibum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 25 mg selumetiniba (hidrogēnsulfāta formā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

60 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Neizņemiet desikantu.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1552/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

koselugo 25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Koselugo 25 mg cietās kapsulas  
*selumetinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 25 mg selumetiniba (hidrogēnsulfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

60 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Neizņemiet desikantu.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1552/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**Koselugo 10 mg cietās kapsulas**

**Koselugo 25 mg cietās kapsulas**

*selumetinibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Koselugo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Koselugo lietošanas
3. Kā lietot Koselugo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Koselugo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Koselugo un kādam nolūkam to lieto**

**Kas ir Koselugo un kā šīs zāles darbojas**

Koselugo satur aktīvo vielu selumetinibu.

Selumetinibs ir zāles, ko sauc par MEK inhibitoru. Tas darbojas, bloķējot noteiktas olbaltumvielas, kas ir iesaistītas audzēja šūnu augšanā.

Paredzams, ka Koselugo samazinās gar nerviem augošo, par pinumveida neurofibromām saukto audzēju izmēru.

Šos audzējus izraisa ģenētiska slimība, ko sauc par 1. tipa neurofibromatozi (NF1).

**Kādam nolūkam Koselugo lieto**

Koselugo lieto, lai bērniem no 3 gadu vecuma ārstētu pinumveida neurofibromas, kuras nav iespējams pilnībā izoperēt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Koselugo darbojas vai kādēļ šīs zāles ir Jums parakstītas, vaicājiet ārstam.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Koselugo lietošanas**

**Nelietojiet Koselugo šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret selumetinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms Koselugo lietošanas.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Koselugo lietošanas un tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir acu slimības;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs lietojat E vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus;
- ja Jūs nevarat norīt kapsulu veselu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms šo zāļu lietošanas.

### **Acu bojājumi**

Koselugo var izraisīt acu slimības (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). **Nekavējoties informējiet ārstu**, ja Jums ārstēšanas laikā ir neskaidra redze vai kādas citas redzes izmaiņas. Ja Jums šo zāļu lietošanas laikā rodas kādi jauni vai pastiprinās esošie redzes traucējumi, ārstam jāizmeklē Jūsu acis.

### **Sirdsdarbības traucējumi**

Koselugo var samazināt sirds pārsūknēto asiņu daudzumu (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Jūsu ārsts pārbaudīs, kā strādā Jūsu sirds pirms ārstēšanas ar Koselugo un tās laikā.

### **Aknu darbības traucējumi**

Koselugo var palielināt dažu aknu enzīmu daudzumu Jūsu asinīs (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Jūsu ārsts pirms ārstēšanas un tās laikā veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi darbojas Jūsu aknas.

### **E vitamīnu saturoši uztura bagātinātāji**

Koselugo kapsulas satur E vitamīnu, kas Jums var paaugstināt asiņošanas risku. Tas nozīmē, ka Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs lietojat citas zāles, kas Jums paaugstina asiņošanas risku, piemēram,

- acetilsalicilskābi (zināmu kā aspirīnu) sāpju un iekaisuma ārstēšanai;
- asinis šķidrinošus līdzekļus, piemēram, varfarīnu vai citas zāles trombu novēršanai;
- uztura bagātinātājus, kas Jums var paaugstināt asiņošanas risku, piemēram, E vitamīnu.

### **Apgrūtināta kapsulu norīšana**

Konsultējieties ar ārstu, ja domājat, ka Jums varētu būt grūti norīt kapsulas veselas (skatīt 3. punktu "Kā lietot Koselugo").

### **Adas, nagu un matu bojājumi**

Koselugo var izraisīt izsitumu veidošanos uz ādas, nagu infekciju, matu biezuma samazināšanos vai arī matu krāsas izmaiņas (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ja kāds no šiem simptomiem ārstēšanas laikā Jums sagādā raizes, informējiet ārstu.

### **Bērni līdz 3 gadu vecumam**

Nedodiet Koselugo bērniem līdz 3 gadu vecumam, jo šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

### **Citas zāles un Koselugo**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz augu izcelsmes zālēm, uztura bagātinātājiem un citām bezrecepšu zālēm.

Koselugo var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbības veidu. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Koselugo iedarbības veidu. Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- klaritromicīnu vai eritromicīnu (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- karbamazepīnu vai fenitoīnu (lieto krampju un epilepsijas ārstēšanai);
- digoksīnu (lieto sirds mazspējas ārstēšanai);
- feksofenadīnu (lieto alerģijas simptomu ārstēšanai);
- flukonazolu vai itrakonazolu (lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai);

- ketokonazolu (lieto Kušinga sindroma ārstēšanai);
- furosemīdu (lieto šķidrumsa aiztures ārstēšanai, palielinot izdalītā urīna daudzumu);
- metotreksātu (lieto dažu vēža veidu, psoriāzes vai reimatoīdā artrīta ārstēšanai);
- omeprazolu (lieto skābes atviļņa vai kuņģa čūlas ārstēšanai);
- rifampicīnu (lieto lai ārstētu tuberkulozi (TB) un dažas citas bakteriālas infekcijas);
- divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), augu izcelsmes zāles (lieto vieglas depresijas un citu traucējumu ārstēšanai);
- tiklopidīnu (lieto, lai novērstu asins recekļu veidošanos).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis kādas no iepriekš minētajām vai kādas citas zāles, arī bezrecepšu zāles.

### **Koselugo kopā ar uzturu un dzērienu**

Nedzeriet greipfrūtu sulu Koselugo lietošanas laikā, jo tā var ietekmēt zāļu iedarbību.

### **Grūtniecība – informācija sievietēm**

Koselugo nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Tas var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts Jums var lūgt veikt grūtniecības testu pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Jums nedrīkst iestāties grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā. Ja esat seksuāli aktīva un Jums var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcija. Skatīt turpmāk "Informācija par kontracepciju - sievietēm un vīriešiem".

Ja Jums ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet ārstu.

### **Grūtniecība – informācija vīriešiem**

Ja Jūsu partneri iestājas grūtniecība, kamēr Jūs lietojat šīs zāles, nekavējoties informējiet ārstu.

### **Kontracepcija – informācija sievietēm un vīriešiem**

Ja esat seksuāli aktīvs, Jums šo zāļu lietošanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcija.

Nav zināms, vai Koselugo var traucēt hormonālo kontracepcijas līdzekļu darbību. Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja lietojat hormonālo kontracepcijas līdzekli, jo ārsts var ieteikt lietot papildus nehormonālu kontracepcijas metodi.

### **Barošana ar krūti**

Nebarojiet bērnu ar krūti, ja Jūs lietojat Koselugo. Nav zināms, vai Koselugo izdalās mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Koselugo var izraisīt blakusparādības, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja jūtaties noguris vai ja Jums ir redzes traucējumi (piemēram, neskaidra redze).

## **3. Kā lietot Koselugo**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Cik daudz jālieto**

Ārsts noteiks jums pareizo devu, ņemot vērā jūsu augumu un svaru. Ārsts jums pateiks, cik daudz Koselugo kapsulu jālieto.

Ārsts var izrakstīt mazāku devu, ja Jums ir aknu darbības traucējumi (aknu darbības traucējumi).

Ārsts var samazināt devu, ja Koselugo lietošanas laikā Jums ir noteiktas blakusparādības (skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”) vai ārsts var pārtraukt ārstēšanu vai pārtraukt to neatgriezeniski.

#### **Kā lietot**

- Lietojiet Koselugo divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu starplaiku.
- Lietojiet kapsulas tukšā dūšā Tas nozīmē, ka:
  - pēc ēšanas Jums jānogaida vismaz 2 stundas, un tad Jūs drīkstat lietot Koselugo vai
  - pēc Koselugo lietošanas Jums jānogaida vismaz 1 stunda un tad Jūs drīkstat ēst
- Norijiet kapsulas nesasmalcinātā veidā, uzdzerot ūdeni.
- Nesakošļājiet, nešķīdiniet un neatveriet kapsulas.
- Ja Jums ir grūti norīt kapsulas veselas vai Jūs uzskatāt, ka tā varētu problēma, pirms ārstēšanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu.

#### **Ja Jums ir vemšana**

Ja Jums kādā brīdī pēc Koselugo lietošanas ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.

#### **Ja esat lietojis Koselugo vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis vairāk Koselugo, nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Koselugo**

Jūsu rīcība gadījumā, ja esat aizmirsis lietot Koselugo devu, ir atkarīga no tā, pēc cik ilga laika Jums ir jālieto nākamā deva.

- Ja nākamā deva jālieto pēc vairāk nekā 6 stundām, lietojiet izlaisto devu. Pēc tam lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Ja nākamā deva jālieto pēc mazāk nekā 6 stundām, nelietojiet izlaisto devu. Pēc tam lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā laikā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja pārtraucat lietot Koselugo**

Nepārtrauciet Koselugo lietošanu, izņemot gadījumus, kad tā lietošanu pārtraukt ir ieteicis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Iespējamās nopietnās blakusparādības**

##### Acu slimības (redzes traucējumi)

Koselugo var izraisīt acu bojājumus. Ja Jums ārstēšanas laikā kļūst neskaidra redze (bieža blakusparādība, kas var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) vai rodas kādas citas redzes izmaiņas, nekavējoties informējiet ārstu. Ārsts Jums var lūgt pārtraukt šo zāļu lietošanu vai arī nosūtīt Jūs pie speciālista, ja Jums rodas tādi simptomi kā:

- neskaidra redze;
- redzes zudums;
- tumši plankumi redzes laukā;
- citas redzes izmaiņas (piemēram, redzes pasliktināšanās).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām.

#### **Citas blakusparādības**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām.

### **Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)**

- vemšana, slikta dūša;
- caureja;
- mutes dobuma iekaisums (stomatīts);
- ādas un nagu bojājumi - pazīmes var būt sausa āda, izsitumi, apsārtums ap roku pirkstu nagiem;
- matu izkrišana (alopēcija), matu krāsas izmaiņas;
- noguruma sajūta, vājums vai enerģijas trūkums;
- drudzis (pireksija);
- plauktu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- nedaudz samazināts sirds izsūkņēto asiņu daudzums (samazināta sirds izsviedes frakcija) pazīmes var būt elpas trūkums vai kāju, potīšu vai pēdu pietūkums;
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- pazemināts nozīmīgs aknu olbaltumvielas albumīna līmenis (konstatējams asins analīzēs);
- pazemināts eritrocītos esošās olbaltumvielas hemoglobīna līmenis (konstatējams asins analīzēs);
- paaugstināts enzīmu līmenis (konstatējams asins analīzēs) liecina par aknu noslodzi, nieru bojājumu vai muskuļu sabrukumu

### **Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)**

- sausa mute;
- sejas pietūkums (sejas tūska);
- elpas trūkums (aizdusa).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Koselugo**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc "EXP" vai "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Koselugo satur**

Aktīvā viela ir selumetinibs. Katra Koselugo 10 mg cietā kapsula satur 10 mg selumetiniba (hidrogēnsulfāta formā). Katra Koselugo 25 mg cietā kapsula satur 25 mg selumetiniba (hidrogēnsulfāta formā).

Citas Koselugo 10 mg cieto kapsulu sastāvdaļas ir:

- kapsulas pildījumā: E vitamīna polietilēnglikola sukcināts (D  $\alpha$ -tokoferīla polietilēnglikola sukcināts);

- kapsulas apvalkā: hipromeloze (E464), karagināns (E407), kālija hlorīds (E508), titāna dioksīds (E171), karnauba vasks (E903);
- apdrukas tintē: standarta šellaka (E904), melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520), amonija hidroksīds (E527).

Citas Koselugo 25 mg cieto kapsulu sastāvdaļas ir:

- kapsulas pildījumā: E vitamīna polietilēnglikola sukcināts (D  $\alpha$ -tokoferila polietilēnglikola sukcināts);
- kapsulas apvalkā: hipromeloze (E464), karagināns (E407), kālija hlorīds (E508), titāna dioksīds (E171), indigokarmīna alumīnija laka (E132), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), karnauba vasks (E903), kukurūzas ciete;
- apdrukas tintē: sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), indigokarmīna alumīnija laka (E132), karnauba vasks (E903), standarta šellaka (E904), glicerilmonooleāts.

### **Koselugo ārējais izskats un iepakojums**

Koselugo 10 mg cietā kapsula ir balta līdz pelēkbalta, necaurspīdīga, cietā kapsula ar centrālu joslu un melnas tintes apzīmējumu "SEL 10".

Koselugo 25 mg cietā kapsula ir zila, necaurspīdīga, cietā kapsula ar centrālu joslu un melnas tintes apzīmējumu "SEL 25".

Koselugo tiek piegādāts baltās plastmasas pudelēs ar baltu (10 mg) vai zilu (25 mg) bērniem neatveramu aizdari. Vienā pudelē ir 60 cietās kapsulas un silikagela desikants. Neizņemiet desikantu no pudeles un nenorijiet to.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

### **Ražotājs**

AstraZeneca AB  
Global External Sourcing (GES)  
Astraallén  
Gärtunaporten  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

#### **Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

Alexion Pharma Spain, S.L.  
Tel: +34 93 272 30 05

**France**

Alexion Pharma France SAS  
Tél: +33 1 47 32 36 21

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)  
DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Alexion Pharma Italy srl  
Tel: +39 02 7767 9211

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em  
Portugal  
Tel: +34 93 272 30 05

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>