

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Koselugo 10 mg kõvakapslid
Koselugo 25 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Koselugo 10 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

Koselugo 25 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Koselugo 10 mg kõvakapslid

Valge kuni valkjas läbipaistmatu kõvakapsel suurusega 4 (ligikaudu 14 mm x 5 mm), millel on keskjoon ja musta tindiga märgistus „SEL 10“.

Koselugo 25 mg kõvakapslid

Sinine läbipaistmatu kõvakapsel suurusega 4 (ligikaudu 14 mm x 5 mm), millel on keskjoon ja musta tindiga märgistus „SEL 25“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Koselugo monoterapiana on näidustatud sümptomaatiliste mitte-opereeritavate pleksiformsete neurofibroomide raviks 1. tüüpi neurofibromatoosiga täiskasvanutel ning 3-aastastel ja vanematel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Koselugoga võib alustada ainult 1. tüüpi neurofibromatoosiga (NF1) seotud kasvajate diagnoosimises ja ravis kogenud arst.

Annustamine

Koselugo soovitatav annus on 25 mg/m² kehapindala kohta, manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas (ligikaudu iga 12 tunni tagant).

Annustamine täiskasvanutel ja lastel on individuaalne ja põhineb kehapindalal (mg/m²) ning ümardatakse lähima saavutatava 5 mg või 10 mg annuseni (kuni maksimaalse ühekordse annuseni, mis on 50 mg). Soovitud annuse saamiseks võib kombineerida Koselugo erineva tugevusega kapsleid (tabel 1).

Tabel 1. Soovitatav kapslite annus kehapindala järgi

Kehapindala ^a	Soovitatav annus
0,55...0,69 m ²	20 mg hommikul ja 10 mg õhtul
0,70...0,89 m ²	20 mg kaks korda ööpäevas
0,90...1,09 m ²	25 mg kaks korda ööpäevas
1,10...1,29 m ²	30 mg kaks korda ööpäevas
1,30...1,49 m ²	35 mg kaks korda ööpäevas
1,50...1,69 m ²	40 mg kaks korda ööpäevas
1,70...1,89 m ²	45 mg kaks korda ööpäevas
≥ 1,90 m ²	50 mg kaks korda ööpäevas

^a Patsientidele, kelle kehapindala on väiksem kui 0,55 m², ei ole soovitatavaid kapslite annuseid kindlaks määratud.

Ravi Koselugoga tuleb jätkata seni, kuni on täheldatav kliiniline kasu või kuni PN-i progresseerumiseni või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Vahele jäänud annus

Kui Koselugo annus jääb vahele, võib selle võtta ainult siis, kui järgmise ettenähtud annuseni on jäänud rohkem kui 6 tundi.

Oksendamine

Kui pärast Koselugo manustamist tekib oksendamine, ei tohi lisaannust võtta. Patsient peab järgmise annuse võtma ettenähtud ajal.

Annuse kohandamine

Selumetiniibiga ravides võib osutuda vajalikuks ravi katkestamine ja/või annuse vähendamine või ravi lõpetamine, mis otsustatakse individuaalse ohutuse ja talutavuse põhjal (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Soovitatavad annuse vähendamised on näidatud tabelis 2; vajalikuks võib osutuda ööpäevase annuse jagamine kaheks erineva tugevusega annuseks või ravimi manustamine üks kord ööpäevas.

Tabel 2. Soovitatav kapslite annuse vähendamine kõrvaltoimete korral

Kehapindala	Koselugo algannus ^a (mg kaks korda ööpäevas)	Esimene annuse vähendamine (mg annus)		Teine annuse vähendamine (mg annus) ^b	
		Hommikul	Õhtul	Hommikul	Õhtul
0,55...0,69 m ²	20 mg hommikul ja 10 mg õhtul	10	10	10 mg üks kord ööpäevas	
0,70...0,89 m ²	20	20	10	10	10
0,90...1,09 m ²	25	25	10	10	10
1,10...1,29 m ²	30	25	20	20	10
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 Tabelis 1 näidatud kehapindala järgi.

^b Patsientidel, kes pärast kahte annuse vähendamist Koselugot ei talu, tuleb ravi lõpetada.

Annuse muutmised selle ravimiga seotud kõrvaltoimete vähendamiseks on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Soovitatav annuse muutmine kõrvaltoimete korral

Raskusaste CTCAE järgi*	Soovitatav annuse muutmine
1. või 2. aste (talutav – võimalik leevendada toetava raviga)	Jätkake ravi ja jälgige patsienti kliinilise näidustuse kohaselt
2. aste (talumatu – ei ole võimalik leevendada toetava raviga) või 3. aste	Katkestage ravi kuni toksilisuse vähenemiseni 0 või 1. astmeni ning ravi jätkamisel vähendage annust ühe astme võrra (vt tabel 2)
4. aste	Katkestage ravi kuni toksilisuse vähenemiseni 0 või 1. astmeni ning ravi jätkamisel vähendage annust ühe astme võrra (vt tabel 2). Kaaluge ravi lõpetamist.

* Kõrvaltoimete ühtsed terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)

Soovitud annuse muutmiseks vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (left ventricular ejection fraction, LVEF) vähenemise korral

LVEF-i asüptomaatilise vähenemise korral ≥ 10 protsendipunkti võrra algväärtusest ja alla raviasutuses kehtiva normaalväärtuse alampiiri tuleb ravi selumetiniibiga katkestada kuni kõrvaltoime möödumiseni. Kui kõrvaltoime on lahenenud, tuleb ravi jätkamisel selumetiniibi annust vähendada ühe astme võrra (vt tabel 2).

Patsientidel, kellel tekib sümptomaatiline LVEF-i vähenemine või 3. või 4. astme LVEF-i vähenemine, tuleb ravi selumetiniibiga lõpetada ja patsient kiiresti kardioloogi juurde suunata (vt lõik 4.4).

Soovitud annuse muutmiseks okulaarse toksilisuse korral

Patsientidel, kellel on diagnoositud võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või tsentraalne seroosne korioretinopaatia koos nägemisteravuse vähenemisega, tuleb ravi selumetiniibiga katkestada kuni kõrvaltoimete lahenumiseni; ravi jätkamisel vähendage selumetiniibi annust ühe astme võrra (vt tabel 2). Patsientidel, kellel on diagnoositud võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või tsentraalne seroosne korioretinopaatia ilma nägemisteravuse vähenemiseta, tuleb korrata silmade kontrolli kuni nähtude möödumiseni iga 3 nädala tagant. Patsientidel, kellel diagnoositakse võrkkestaveeni sulgus, tuleb ravi selumetiniibiga püsivalt lõpetada (vt lõik 4.4).

Annuse kohandamine CYP3A4 või CYP2C19 inhibiitoritega koosmanustamise korral

Samaaegne kasutamine CYP3A4 või CYP2C19 tugevate või mõõdukate inhibiitoritega ei ole soovitatav ja tuleb kaaluda teiste ravimite kasutamist. Kui CYP3A4 või CYP2C19 tugevat või mõõdukat inhibiitorit on vaja samal ajal manustada, on soovitatav vähendada Koselugo annust järgmiselt:

- kui patsient võtab praegu 25 mg/m² kaks korda ööpäevas, tuleb vähendada annuseni 20 mg/m² kaks korda ööpäevas;
- kui patsient võtab praegu 20 mg/m² kaks korda ööpäevas, tuleb vähendada annuseni 15 mg/m² kaks korda ööpäevas (vt tabel 4 ja lõik 4.5).

Tabel 4. Soovitatavad kapslite annused, et saavutada annusetase 20 mg/m² või 15 mg/m² kaks korda ööpäevas

Kehapindala	20 mg/m ² kaks korda ööpäevas (mg annus)		15 mg/m ² kaks korda ööpäevas (mg annus)	
	Hommikul	Õhtul	Hommikul	Õhtul
0,55...0,69 m ²	10	10	10 mg üks kord ööpäevas	
0,70...0,89 m ²	20	10	10	10
0,90...1,09 m ²	20	20	20	10
1,10...1,29 m ²	25	25	25	10
1,30...1,49 m ²	30	25	25	20
1,50...1,69 m ²	35	30	25	25
1,70...1,89 m ²	35	35	30	25
≥ 1,90 m ²	40	40	30	30

Eirirühmad

Neerukahjustus

Kliiniliste uuringute põhjal ei soovitata kerge, mõõduka ega raske neerukahjustusega ega lõppjärgus neeruhaigusega patsientidel annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kliiniliste uuringute põhjal ei soovitata kerge maksakahjustusega patsientidel annust kohandada. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb algannust vähendada annuseni 20 mg/m² kehapindala kohta kaks korda ööpäevas (vt tabel 4). Koselugo kasutamine on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Etniline kuuluvus

Aasia päritolu täiskasvanud isikutel on täheldatud suuremat süsteemset ekspositsiooni, kuigi kehakaalu järgi kohandatuna on olemas märkimisväärne kattuvus lääne päritolu isikutel täheldatavaga. Spetsiifilisi algannuse kohandamise soovitusi Aasia päritolu patsientidele ei ole, kuid neid patsiente tuleb kõrvalnähtude suhtes hoolikalt jälgida (vt lõik 5.2).

Lapsed

Koselugo kapslite ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 3 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Koselugo ohutus ja efektiivsus üle 65-aastastel NF1-PN-iga täiskasvanutel ei ole tõestatud. Antud hetkel puuduvad andmed 65-aastaste ja vanemate NF1-PN-iga patsientide kohta.

Manustamisviis

Koselugo on suukaudseks manustamiseks. Seda võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Kapslid tuleb koos veega tervelt alla neelata. Kapsleid ei tohi närida, lahustada ega avada, sest see võib halvendada ravimi vabanemist ja mõjutada selumetiniibi imendumist.

Koselugot ei tohi manustada patsientidele, kes ei suuda või ei taha kapsleid tervelt alla neelata. Enne ravi alustamist tuleb hinnata patsiendi võimet kapslit alla neelata. Eeldatakse, et selumetiniibi kapslite allaneelamiseks piisab tavapärasest ravimi allaneelamise tehnikast. Patsientide jaoks, kellel on raskusi kapsli allaneelamisega, võib kaaluda suunamist sobiva spetsialisti, näiteks logopeedi juurde, kes aitab kindlaks teha sobiva, patsiendile vastavaks kohandatava meetodi. Koselugo on saadaval ka graanulitena. Patsientidele alates 1 aasta vanusest kuni 7 aasta vanuseni ja neelamisraskustega

vanematele patsientidele võib määrata Koselugo graanulite sobivad annused (vt Koselugo graanulite ravimi omaduste kokkuvõtet).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Raske maksakahjustus (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemine

Kliinilises uuringus SPRINT tekkis 26%-l lastest asümptomaatiline väljutusfraktsiooni vähenemine tekkeaja mediaaniga 232 päeva. LVEF-i vähenemisest on teatatud nii lastel kui ka täiskasvanud patsientidel. Laiendatud kättesaadavuse programmis osalenud lastel teatati väikesest arvust tõsistest selumetiniibiga seotud LVEF-i vähenemise juhtudest (vt lõik 4.8).

Patsiente, kellel on anamneesis vasaku vatsakese funktsioonihäire või kelle ravieelne LVEF on väiksem kui ravisutuses kehtiv normaalväärtuse alampiir, ei ole uuritud. Ravieelsete väärtuste määramiseks tuleb LVEF-i hinnata ehk kardioograafia abil enne ravi alustamist. Enne ravi alustamist selumetiniibiga peab patsiendi väljutusfraktsioon olema suurem kui ravisutuses kehtiv normaalväärtuse alampiir.

Ravi ajal tuleb LVEF-i hinnata ligikaudu 3-kuuliste intervallidega, kliinilise näidustuse korral sagedamini. LVEF-i vähenemise korral tuleb ravi katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Okulaarne toksilisus

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid igasuguste uute nägemishäirete tekkest. Selumetiniibi saavatel patsientidel on teatatud kõrvaltoimena hägusest nägemisest. Selumetiniibi monoteraapiana ja teiste vähivastaste ainete kombinatsioonis saanud mitut tüüpi tuumoritega täiskasvanud patsientidel ning ühel selumetiniibi monoteraapiat saanud pilotsütaarse astrotsütoomiga lapsel on täheldatud võrkkesta pigmentepiteeli irdumisi, tsentraalse seroosse korioretinopaatia ja võrkkestaveeni sulguse üksikjuhtusid (vt lõik 4.8).

Kliinilise tava kohaselt on soovitatav oftalmoloogiline läbivaatus teha enne ravi alustamist ja iga kord, kui patsient kaebab uusi nägemishäireid. Patsientidel, kellel diagnoositakse võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või tsentraalne seroosne korioretinopaatia ilma nägemisteravuse vähenemiseta, tuleb korrata silmade kontrolli kuni nähtude möödumiseni iga 3 nädala tagant. Kui diagnoositakse võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või tsentraalne seroosne korioretinopaatia koos nägemisteravuse halvenemisega, tuleb ravi selumetiniibiga katkestada ja ravi jätkamisel kasutada vähendatud annust (vt lõik 4.2). Kui diagnoositakse võrkkestaveeni sulgus, tuleb ravi selumetiniibiga püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Maksafunktsiooni laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Selumetiniibiga võivad tekkida maksafunktsiooni laboratoorsete näitajate kõrvalekalded, nimelt ASAT-i ja ALAT-i sisalduse suurenemine (vt lõik 4.8). Maksafunktsiooni laboratoorseid väärtusi tuleb kontrollida enne ravi alustamist selumetiniibiga ja esimese 6 ravikuu jooksul vähemalt kord kuus, seejärel olenevalt kliinilisest näidustusest. Maksafunktsiooni laboratoorsete näitajate kõrvalekallete ilmnemisel tuleb ravi katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt tabel 2, lõik 4.2).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Kesksetes kliinilistes uuringutes teatati väga sageli nahalööbest (sh makulopapuloosne lööve ja aknetaoline lööve), paronühhiast ja juuksemuutustest (vt lõik 4.8). Kliinilises uuringus SPRINT täheldati nooremaealistel lastel (vanuses 3...11 aastat) sagedamini nahakuivust, juuksevärvuse

muutusi, paronühhiat ja makulopapulooset löövet ning puberteedijärgses eas lastel (vanuses 12...16 aastat) aknetaolist löövet.

E-vitamiini sisaldavad toidulisandid

Patsientidele tuleb öelda, et nad ei võtaks E-vitamiini sisaldavaid toidulisandeid. Koselugo 10 mg kapslid sisaldavad abiainena 32 mg E-vitamiini, D- α -tokoferüülpoliüeteenglükool-1000-suktsinaati (TPGS). Koselugo 25 mg kapslid sisaldavad 36 mg E-vitamiini TPGS-ina. Suured E-vitamiini annused võivad suurendada verejooksu riski patsientidel, kes võtavad samal ajal antikoagulante või antiagregante (nt varfariini või atsetüülsalitsüülhapet). Et teha kindlaks, millal on vaja muuta antikoagulandi või antiagregandi annust, tuleb sagedamini kontrollida hüübimisnäitajaid, sealhulgas rahvusvahelist normitud suhet või protrombiini aega (vt lõik 4.5).

Lämbumisrisk

Selumetiniib on müügil kapslitena, mis tuleb tervelt alla neelata. Mõnedel patsientidel, eelkõige alla 6 aasta vanustel lastel, võib arengulistel, anatoomilistel või psühholoogilistel põhjustel tekkida kapsliga seoses lämbumisrisk. Seetõttu ei tohi selumetiniibi kapsleid manustada patsientidele, kes ei suuda või ei taha kapsleid tervelt alla neelata (vt lõik 4.2). Koselugo on saadaval ka graanulitena. Patsientidele alates 1 aasta vanusest kuni 7 aasta vanuseni ja neelamisraskustega vanematele patsientidele võib määrata Koselugo graanulite sobivad annused (vt Koselugo graanulite ravimi omaduste kokkuvõttest).

Rasestumisvõimelised naised

Koselugot ei soovitata rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult tervetel täiskasvanutel (vanuses ≥ 18 aastat).

Toimeained, mis võivad suurendada selumetiniibi plasmakontsentratsiooni

Tervetel täiskasvanutel suurendas tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (200 mg itrakonasooli kaks korda ööpäevas 4 päeva jooksul) koosmanustamine selumetiniibi $C_{\max}$ -i 19% (90% CI: 4; 35) ja AUC-d 49% (90% CI: 40; 59).

Tervetel täiskasvanutel suurendas CYP2C19 tugeva ja CYP3A4 mõõduka inhibiitoriga (200 mg flukonasooli üks kord ööpäevas 4 päeva jooksul) koosmanustamine vastavalt selumetiniibi $C_{\max}$ -i 26% (90% CI: 10; 43) ja AUC-d 53% (90% CI: 44; 63).

Samaaegne erütromütsiini (mõõdukas CYP3A4 inhibiitor) või fluoksetiini (tugev CYP2C19/CYP2D6 inhibiitor) koosmanustamine eeldatavalt suurendab selumetiniibi AUC-d umbes 30...40% ja $C_{\max}$ -i umbes 20%.

Vältida tuleb koosmanustamist CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt klaritromütsiin, greibimahl, suukaudne ketokonasool) või CYP2C19 tugevate inhibiitoritega (nt tiklopidiin). Vältida tuleb koosmanustamist CYP3A4 mõõdukate inhibiitorite (nt erütromütsiin ja flukonasool) või CYP2C19 mõõdukate inhibiitoritega (nt omeprasool).

Kui koosmanustamine on vältimatult vajalik, tuleb patsienti kõrvalnähtude suhtes hoolikalt jälgida ja selumetiniibi annust vähendada (vt lõik 4.2 ja tabel 4).

Toimeained, mis võivad vähendada selumetiniibi plasmakontsentratsiooni

Tervetel täiskasvanutel vähendas CYP3A4 tugeva indutseerijaga (600 mg rifampitsiini ööpäevas 8 päeva jooksul) koosmanustamine selumetiniibi $C_{\max}$ -i 26% (90% CI: -17; -34) ja AUC-d 51% (90% CI: -47; -54) võrra.

Tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoiin, rifampitsiin, karbamasepiin, liht-naistepuna) või CYP3A4 mõõdukate indutseerijate kasutamist Koselugoga samal ajal tuleb vältida.

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib selumetiniib mõjutada

In vitro on selumetiniib OAT3 inhibiitor. Võimalikku kliiniliselt olulist toimet samal ajal manustatud OAT3 substraatide (nt metotreksaat ja furosemiid) farmakokineetikale ei saa välistada (vt lõik 5.2).

TPGS on *in vitro* P-gp inhibiitor ja ei saa välistada, et see võib põhjustada P-gp substraatidega (nt digoksiin või feksofenadiin) kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid.

Selumetiniibi mõju suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kontsentratsioonile ei ole hinnatud. Seetõttu tuleb hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutatavatele naistele soovitada täiendava barjäärimeetodi kasutamist (vt lõik 4.6).

Maohappe sisaldust vähendavate ainete toime selumetiniibile

Selumetiniibi kapslite lahustumine ei sõltu pH-st. Koselugot võib piiranguteta kasutada samal ajal mao pH-d modifitseerivate ainetega (s.t H₂-retseptori antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid), välja arvatud omeprasool, mis on CYP2C19 inhibiitor.

E-vitamiin

Koselugo kapslid sisaldavad E-vitamiini abiaine TPGS-ina. Seepärast tuleb patsientidel vältida E-vitamiini sisaldavate toidulisandite võtmist ja patsientidel, kes võtavad samal ajal antikoagulante või antiagregante, tuleb sagedamini kontrollida hüübimist (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb teavitada, et ravi ajal Koselugoga tuleb rasestumist vältida.

Rasestumisvõimelistele naistele on enne ravi alustamist soovitatav teha rasedustest.

Nii fertiilses eas meestele kui ka naistele tuleb öelda, et nad kasutaksid ravi ajal Koselugoga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast ravi lõppu tõhusat rasestumisvastast meetodit. Ei saa välistada, et selumetiniib võib vähendada suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust ja seetõttu tuleb hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutatavatele naistele soovitada lisaks barjäärimeetodit (vt lõik 4.5).

Rasedus

Selumetiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas embrüofetaalsed surmad, vääraarendid ja loodete kehamassi vähenemine (vt lõik 5.3). Koselugot ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Kui Koselugot saav naispatsient või Koselugot saava meespatsiendi naispartner rasestub, tuleb hinnata võimalikku riski naise lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas selumetiniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Selumetiniib ja selle aktiivne metaboliit erituvad lakteerivate hiirte piima (vt lõik 5.3). Riski rinnapiimatoidul lapsele ei ole võimalik välistada, seepärast tuleb imetamine ravi ajal Koselugoga lõpetada.

Fertiilsus

Koselugo toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Selumetiniib ei mõjutanud isas- ja emashiirte viljakust ega paaritumist, kuid emashiirtel täheldati loodete elulemuse vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Koselugo võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravi ajal selumetiniibiga on teatatud väsimusest, asteniast ja nägemishäiretest, ning nende sümptomitega patsiendid peavad autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel olema ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Selumetiniibi monoterapia ohutust on hinnatud kombineeritud ohutuspopulatsioonis, mis hõlmab 126 last (20...30 mg/m² kaks korda ööpäevas, kapslid), kes osalesid 1 tüüpi neurofibromatoosi (NF1) ja mitteopereeritava pleksiformse neurofibromatoosiga (PN) patsientidel läbi viidud 4 uuringus [NF1-PN-iga laste koondrühm, mis hõlmab ohutusandmeid uuringu SPRINT I faasist (N = 24), uuringu SPRINT II faasi 1. kihist (N = 50), Hiina I faasi uuringust; laste kohort (N = 16), Jaapani I faasi uuringust (N = 12) ning I faasi toidu mõju uuringust (uuring 15, N = 24)].

Lisaks hinnati I/II faasi uuringus SPRINKLE selumetiniibi graanulite ohutust 36 lapsel (annusega 25 mg/m² kaks korda ööpäevas samaväärne annus, graanulid), kellel oli NF1 ja sümptomaatiline mitteopereeritav PN.

Selumetiniibi monoterapia ohutust täiskasvanutel on hinnatud III faasi uuringu KOMET põhjal, kus osales 137 NF1 ja mitteopereeritava PN-iga täiskasvanud patsienti (25 mg/m² kaks korda ööpäevas, kapslid).

Selumetiniibiga ravi kogukestuse mediaan NF1-PN-iga laste koondrühmas oli ligikaudu 27 kuud (vahemik: < 1...97 kuud), 57% patsientidest said ravi selumetiniibiga > 24 kuud ja 40% > 36 kuud. Selumetiniibiga ravi kogukestuse mediaan NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel oli ligikaudu 12 kuud (vahemik: < 1...32 kuud). Nendest patsientidest 50,4% said ravi selumetiniibiga < 12 kuud ja ülejäänud 49,6% > 12 kuud.

NF1-PN-iga laste koondrühmas olid kõige sagedamad mis tahes raskusastme kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq$ 40%) oksendamine (62%), aknetaolised lööbed (60%), kõhulahtisus (56%), vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine (54%), iiveldus (52%), paronühhia (50%) ning nahakuivus ja pürekia (mõlemad 44%). Ravi katkestamise ja annuse vähendamiseni viinud kõrvaltoimetest teatati vastavalt 61,9%-l ja 27,8%-l patsientidest. Kokku 47,6%-l patsientidest tekkisid kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja selumetiniibi annust muuta (kas ravi katkestada või annust vähendada). Selumetiniibi annuse muutmiseni viinud kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq$ 5%) olid oksendamine (19,8%), paronühhia (15,9%), iiveldus (11,1%), kõhulahtisus (8,7%), pürekia (6,3%) ja lööbed (aknetaoline ja mitte-aknetaoline; mõlemad 5,6%). Ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimetest teatati 4,8%-l patsientidest.

Uuringus SPRINKLE oli esimese andmete kogumise ajal selumetiniibiga ravi kogukestuse mediaan 11 kuud (vahemik: < 3...< 26 kuud). Kolmkümmend kuus last said ravi selumetiniibi graanulitega annuses 25 mg/m² kaks korda ööpäevas. Kõige sagedamad mis tahes raskusastme kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq$ 40%) olid pürekia ja naha kuivus (mõlemad 47%-l patsientidest) ning paronühhia (44%). Ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimetest teatati 30,6%-l patsientidest, samal ajal kui annuse vähendamiseni viinud kõrvaltoimeid ei esinenud ühelgi patsiendil. Kokku 22,2%-l patsientidest tekkisid kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja annust muuta (kas ravi katkestada või annust vähendada). Annuse muutmiseni viinud kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq$ 5%) olid oksendamine ja pürekia (mõlemad 11,1%-l patsientidest) ning kõhulahtisus (5,6%). Ühelgi patsiendil ei esinenud ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimeid.

Uuringus SPRINKLE täheldatud selumetiniibi graanulite ohutusprofiil oli sarnane selumetiniibi kapslitega ravitud lastelt (NF1-PN-iga laste koondrühm) saadud kombineeritud ohutusandmetega.

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel olid kõige sagedamad mis tahes raskusastme kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 20\%$) aknetaolised lööbed (55%), vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine (37%), kõhulahtisus (30%), mitte-aknetaolised lööbed (27%) ja oksendamine (20%). Kokku 25,5%-l patsientidest tekkisid kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja selumetiniibi annust muuta (kas ravi katkestada või annust vähendada). Selumetiniibi annuse muutmiseni viinud kõrvaltoime (esinemissagedus $\geq 5\%$) oli vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine (5,8%). Ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimetest teatati 1,5%-l patsientidest.

Ohutusprofiili kinnitas ka ohutusandmete kogum 7 kliinilisest uuringust mitmete kasvajatüüpidega täiskasvanud patsientidel (N = 347), kes said 75...100 mg selumetiniibi kaks korda ööpäevas.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Tabelis 5 on esitatud kõrvaltoimed, mis tuvastati NF1-ga lastel ja täiskasvanutel, kellel on mitteopereeritav PN, ning samuti mitmete kasvajatüüpidega täiskasvanud patsientidel (vt tabeli 5 jalus). Esinemissagedus põhineb laste koondrühmal (N = 126) ja täiskasvanud patsientidel (N = 137), nagu eespool määratletud. Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on eelisterminid järjestatud esinemissageduse vähenemise järgi, seejärel raskusastme vähenemise järgi. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel), sealhulgas üksikjuhtude teatised.

Tabel 5. Selumetiniibi NF1-PN-i uuringutes ja mitmete kasvajatüüpidega täiskasvanud patsientidel tuvastatud teistes kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass ja MedDRA termin	Laste koondrühm ^a (N = 126)		Uuring KOMET ^b (N = 137)	
	Üldine esinemissagedus (kõik CTCAE astmed) ^c	CTCAE 3. ja suurema astme esinemissagedus ^d	Üldine esinemissagedus (kõik CTCAE astmed) ^c	CTCAE 3. ja suurema astme esinemissagedus ^e
Silma kahjustused				
Ähmane nägemine [^]	Sage (9%)	-	Sage (4%)	-
Võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (RPED)/ tsentraalne seroosne retinopaatia (CSR) ^{* ††}	-	-	Aeg-ajalt (0,6%)	-
Võrkkestaveeni sulgus (RVO) ^{* ††}	-	-	Aeg-ajalt (0,3%)	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Düspnoe [*]	Sage (6%)	-	Sage (3%)	Sage (1%)
Seedetrakti häired				
Oksendamine [^]	Väga sage (62%)	Sage (7%)	Väga sage (20%)	-
Kõhulahtisus [^]	Väga sage (56%)	Väga sage (10%)	Väga sage (30%)	-
Iiveldus [^]	Väga sage (52%)	Sage (2%)	Väga sage (17%)	-
Stomatiit ^{^*}	Väga sage (40%)	Sage (1%)	Väga sage (14%)	Sage (1%)
Kõhukinnisus	-	-	Väga sage (10%)	-

MedDRA organsüsteemi klass ja MedDRA termin	Laste koondrühm ^a (N = 126)		Uuring KOMET ^b (N = 137)	
	Üldine esinemissagedus (kõik CTCAE astmed) ^c	CTCAE 3. ja suurema astme esinemissagedus ^d	Üldine esinemissagedus (kõik CTCAE astmed) ^c	CTCAE 3. ja suurema astme esinemissagedus ^e
Suukuivus	Sage (4%)	-	Sage (6%)	-
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Lööbed (aknetaolised) ^{^*}	Väga sage (60%)	Sage (2%)	Väga sage (55%)	Sage (2%)
Paronühhia [^]	Väga sage (50%)	Väga sage (10%)	Väga sage (17%)	Sage (3%)
Nahakuivus	Väga sage (44%)	Sage (1%)	Väga sage (13%)	-
Lööbed (mitte-aknetaolised) ^{^*}	Väga sage (39%)	Sage (2%)	Väga sage (27%)	Sage (1%)
Juukse muutused ^{^*}	Väga sage (29%)	-	Väga sage (18%)	-
Üldised häired				
Pürekia	Väga sage (44%)	Sage (5%)	Sage (5%)	Sage (1%)
Asteenilised nähud [*]	Väga sage (37%)	-	Väga sage (15%)	-
Perifeersed tursed [*]	Väga sage (18%)	-	Väga sage (16%)	-
Näoturse [*]	Sage (8%)	-	Sage (4%)	-
Uuringud ^f				
Vere KFK aktiivsuse suurenemine [^]	Väga sage (54%)	Sage (6%)	Väga sage (37%)	Sage (7%)
ASAT-i aktiivsuse suurenemine	Väga sage (37%)	Sage (2%)	Väga sage (12%)	Sage (1%)
Hemoglobiinisalduse vähenemine [*]	Väga sage (35%)	Sage (2%)	Väga sage (11%)	Sage (2%)
Vere albumiinisalduse vähenemine [*]	Väga sage (35%)	-	Sage (2%)	-
ALAT-i aktiivsuse suurenemine	Väga sage (29%)	Sage (2%)	Väga sage (11%)	Sage (1%)
Väljutusfraktsiooni vähenemine [^]	Väga sage (21%)	Sage (1%)	Sage (7%)	Sage (1%)
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Väga sage (19%)	Sage (1%)	Sage (2%)	-
Kõrgeenenud vererõhk [*]	Väga sage (11%)	-	Sage (4%)	Sage (2%)

^a NF1-PN-iga laste koondandmed (N = 126) on saadud uuringu SPRINT I faasist (N = 24), uuringu SPRINT II faasi 1. kihist (N = 50), Hiina I faasi uuringust; laste kohort (N = 16), Jaapani I faasi uuringust (N = 12) ja I faasi toidu mõju uuringust (N = 24). Esinemissageduse protsentuaalsed väärtused on ümardatud lähima täisarvuni.

^b NF1-PN-iga täiskasvanud patsientide andmed uuringust KOMET (N = 137). Esinemissageduse protsentuaalsed väärtused on ümardatud lähima täisarvuni.

^c Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), kõik uuringud kasutasid CTCAE versiooni 5.0, välja arvatud laste uuring SPRINT, mis kasutas CTCAE versiooni 4.03.

- ^d Kõik juhud vastasid CTCAE 3. astmele, välja arvatud kaks CTCAE 4. astme vere KFK aktiivsuse suurenemise juhtu ja üks CTCAE 4. astme vere kreatiniinisalduse suurenemise juht. Surmajuhtumeid ei olnud.
- ^e Kõik juhud vastasid CTCAE 3. astmele, välja arvatud üks CTCAE 4. astme pürektsia juht ja neli CTCAE 4. astme vere KFK aktiivsuse suurenemise juhtu. Surmajuhtumeid ei olnud.
- ^f Uuringus SPRINT teatati kõigist laboratoorsetest kõrvalekalletest kui kõrvaltoimetest. Teistes uuringutes, kus osalesid NF1-PN-iga lapsed ja täiskasvanud patsiendid, teatati laboratoorsetest kõrvalekalletest kui kõrvaltoimetest ainult juhul, kui need vastasid tõsise kõrvaltoime kriteeriumidele, viisid ravi lõpetamiseni või olid uurija hinnangul kliiniliselt olulised.

KFK = kreatiinfosfokinaas; ASAT = aspartaadi aminotransferaas; ALAT =alaniini aminotransferaas

[^] Vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

^{††} Tuvastatud kõrvaltoimed teistest kliinilistest uuringutest mitmete kasvajatüüpidega täiskasvanud patsientidel (N = 347), kes said ravi selumetiniibiga (75 mg kaks korda ööpäevas). Nendest kõrvaltoimetest ei ole teatatud NF1-ga lastel või täiskasvanutel, kellel on mitteopereeritav PN.

* Üksikute eelisterminite rühmitamisel põhinevad kõrvaltoimed:

asteenilised nähud: väsimus, asteenia;
vere albumiinisalduse vähenemine: hüpoalbumineemia, vere albumiinisalduse vähenemine;
CSR/RPED: võrkkesta makulaarse pigmentepiteeli irdumine, korioretinopaatia;
düsnoe: pingutusdüsnoe, düsnoe, rahuoleku düsnoe;
näoturse: silmaümbruse turse, näoturse, huulte turse, silmalaugude turse, näo paistetus;
hemoglobiinisalduse vähenemine: aneemia, hemoglobiini vähenemine;
juuksemuutused: alopeetsia, juuksevärvuse muutus;
kõrgenenud vererõhk: vererõhu kõrgenemine, hüpertensioon;
perifeersed tursed: perifeerne turse, ödeem, piirdunud turse, perifeerne paistetus;
lööbed (aknetaolised): aknetaoline dermatiit, akne, follikuliit;
lööbed (mitte-aknetaolised): kihelev lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, lööve, erütematoosne lööve, makuloosne lööve;
RVO: võrkkestaveresoonte häire, võrkkestaveeni sulgus, võrkkestaveeni tromboos;
stomatiit: stomatiit, suuhaavandid, aftoosne haavand, igemete turse.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemine

NF1-PN-iga laste koondrühmas (N = 126) teatati LVEF-i vähenemisest (eelistermin: väljutusfraktsiooni vähenemine) 26 patsiendil (21%); nende seas 25 patsiendil (19,8%) teatati CTCAE 2. astme kõrvaltoimest ja ühel patsiendil (0,8%) CTCAE 3. astme kõrvaltoimest. Neljal patsiendil (3,2%) viis LVEF-i vähenemine annuse vähendamiseni ja 2 patsiendil (1,6%) ravi katkestamiseni. Analüüsi ajal olid 20 patsienti 26-st paranenud. Mediaanne aeg LVEF-i vähenemise esimese episoodini oli 283 päeva (kestuse mediaan 110,5 päeva).

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel (N = 137) teatati LVEF-i vähenemisest (eelistermin: väljutusfraktsiooni vähenemine) 10 patsiendil (7%); nende seas ühel patsiendil (0,7%) teatati CTCAE 3. astme kõrvaltoimest. Kahel patsiendil (1,5%) viis LVEF-i vähenemine ravi katkestamiseni. Analüüsi ajal olid 7 patsienti 10-st paranenud. Mediaanne aeg LVEF-i vähenemise esimese episoodini oli 342 päeva (ligikaudu 11 kuud) [kestuse mediaan 112,5 päeva (ligikaudu 4 kuud)].

Põhiuuringutesse ei kaasatud patsiente, kelle LVEF-i algväärtus oli väiksem kui ravisutuses kehtiv normivahemiku alampiir. Lisaks on laiendatud kättesaadavuse programmis osalenud lastel teatatud väikesest arvust tõsistest selumetiniibiga seotud LVEF-i vähenemise juhtudest. LVEF-i vähenemise kliinilise ravi kohta vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Okulaarne toksilisus

NF1-PN-iga laste koondrühmas (N = 126) teatati CTCAE 1. ja 2. astme ähmase nägemise juhtudest 11 patsiendil (9%). Kahel patsiendil (1,6%) oli vaja ravi katkestada. Analüüsi ajal olid 10 patsienti 11-st paranenud.

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel (N = 137) teatati CTCAE 1. astme ähmase nägemise juhust 5 patsiendil (4%). Ühel patsiendil (0,7%) oli vaja ravi katkestada. Kõik juhud möödusid ilma annust vähendamata ja analüüsi ajal olid kõik 5 patsienti paranenud.

Uute nägemishäirete kliinilise ravi kohta vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Lisaks teatati ühest võrkkesta pigmentepiteeli irdumise juhust lapsel, kes sai ühes välise sponsoriga pediaatrilises uuringus nägemiskulglat haarava pilotsütaarse astrotsütoomi raviks monoterapiat selumetiniibiga (25 mg/m² kaks korda ööpäevas) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Paronühhia

NF1-PN-iga laste koondrühmas (N = 126) teatati paronühhiast 63 patsiendil (50%). Mediaanne aeg maksimaalse astme paronühhia kõrvaltoime esimese avaldumiseni oli 375 päeva (ligikaudu 12 kuud) ning juhtude kestuse mediaan oli 55 päeva (ligikaudu 2 kuud). Enamikel (51 patsienti, 40,5% NF1-PN-iga laste koondrühmas) oli maksimaalne CTCAE aste 1 või 2. ≥ 3 . astme juhud ilmnesisid 12 patsiendil (10%). Kaheksateistkümnel patsiendil (14,3%) oli vaja paronühhia kõrvaltoime tõttu ravi katkestada ja 9 patsiendil (7,1%) paronühhia kõrvaltoime tõttu annust vähendada. Ühel patsiendil (0,8%) viis see kõrvaltoime ravi lõpetamiseni.

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel (N = 137) teatati paronühhiast 23 patsiendil (17%). Mediaanne aeg maksimaalse astme paronühhia esimese avaldumiseni oli 390 päeva (ligikaudu 13 kuud) ning maksimaalse astme juhu kestuse mediaan oli 63 päeva (ligikaudu 2 kuud). Üheksateistkümnel patsiendil (13,9%) oli maksimaalne CTCAE aste 1 või 2. CTCAE 3. astme juhud ilmnesisid 4 patsiendil (3%). Ühel patsiendil (0,7%) oli vaja paronühhia kõrvaltoime tõttu ravi katkestada ja 3 patsiendil (2,2%) viis paronühhia kõrvaltoime annuse vähendamiseni. Ühelgi patsiendil ei olnud vaja paronühhia tõttu ravi lõpetada. Analüüsi ajal olid 11 patsienti 23-st paranenud.

Kreatiinfosfokinaasi (KFK) sisalduse suurenemine veres

NF1-PN-iga laste koondrühmas (N = 126) teatati KFK aktiivsuse suurenemisest veres 68 patsiendil (54%). Mediaanne aeg maksimaalse CTCAE astme vere KFK aktiivsuse suurenemise esimese avaldumiseni oli 112 päeva (ligikaudu 4 kuud) ning maksimaalse CTCAE astme juhu kestuse mediaan oli 126 päeva (ligikaudu 4 kuud). Enamikel juhtudel (61 juhtu, 48,4% NF1-PN-iga laste koondrühmas) oli maksimaalne CTCAE aste 1 või 2. Maksimaalse CTCAE 3. astme juhud ilmnesisid 5 patsiendil (4%) ning CTCAE 4. astme juhud kahel patsiendil (1,6%). Viiel patsiendil oli vaja vere KFK aktiivsuse suurenemise tõttu ravi katkestada ja kõik viis vajasisid annuse vähendamist.

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel (N = 137) teatati KFK aktiivsuse suurenemisest veres 51 patsiendil (37%). Mediaanne aeg maksimaalse CTCAE astme vere KFK aktiivsuse suurenemise esimese avaldumiseni oli 167 päeva (ligikaudu 6 kuud) ning maksimaalse astme juhu kestuse mediaan oli 122 päeva (ligikaudu 4 kuud). Neljakümne kahel patsiendil (30,7%) oli maksimaalne CTCAE aste 1 või 2. Maksimaalse CTCAE 3. astme juhud ilmnesisid 5 patsiendil (3,6%) ning CTCAE 4. astme juhud 4 patsiendil (2,9%). Kuuel patsiendil oli vaja vere KFK aktiivsuse suurenemise tõttu ravi katkestada ja annust oli vaja vähendada 3 patsiendil. Analüüsi ajal olid 21 patsienti 51-st paranenud.

Gastrointestinaalne toksilisus

NF1-PN-iga laste koondrühmas (N = 126) olid oksendamine (78 patsienti, 62%), kõhulahtisus (71 patsienti, 56%), iiveldus (66 patsienti, 52%) ja stomatiit (50 patsienti, 40%) kõige sagedamini teatatud seedetrakti kõrvaltoimed. Enamik neist olid CTCAE 1. või 2. astme juhud. CTCAE ≥ 3 . astme juhtudest teatati kõhulahtisuse (10%), oksendamise (7%), iivelduse (2%) ja stomatiidi (1%) puhul. Annust oli vaja muuta 25 patsiendil (19,8%) oksendamise, 14-l (11,1%) iivelduse, 11-l (8,7%) kõhulahtisuse ja 6-l (4,8%) stomatiidi tõttu. Ravi lõpetamiseni viinud kõhulahtisuse, iivelduse ja stomatiidi juhust teatas igast üks patsient. Annust vähendati ühel kõhulahtisusega patsiendil ja kahel stomatiidiga patsiendil. Ühestki CTCAE ≥ 4 . astme juhust ei teatatud.

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel (N = 137) olid kõhulahtisus (41 patsienti, 30%), oksendamine (27 patsienti, 20%), iiveldus (23 patsienti, 17%), stomatiit (19 patsienti, 14%) ja kõhukinnisus (13 patsienti, 10%) enim teatatud seedetrakti kõrvaltoimed. Enamik neist olid CTCAE 1. või 2. astme juhud. Ühel patsiendil (0,7%) teatati CTCAE 3. astme stomatiidi juhust. Iivelduse ja oksendamise, mõlema tõttu oli vaja ravi katkestada 2 patsiendil (1,5%) ning kõhulahtisuse ja stomatiidi, mõlema

tõttu ühel patsiendil (0,7%). Iivelduse ja stomatiidi, mõlema tõttu vähendati annust ühel patsiendil (0,7%). Üks patsient teatas iivelduse juhust, mis viis ravi lõpetamiseni.

Nahatoksilisus

NF1-PN-iga laste koondrühmas (N = 126) täheldati aknetaolisi lööbeid 76 patsiendil (60%) [mediaanne aeg avaldumiseni 29 päeva; maksimaalse CTCAE astme juhu kestuse mediaan 176 päeva (ligikaudu 6 kuud)]. Enamikel (73 patsienti, 58% NF1-PN-iga laste koondrühmas) oli kõrvaltoimete maksimaalne CTCAE aste 1 või 2. 4 patsiendil (3,2%) oli vaja aknetaoliste löövete tõttu ravi katkestada ja 3 patsiendil (2,4%) viisid aknetaolised lööbed annuse vähendamiseni. CTCAE 3. astme juhtudest teatati 3 patsiendil (2,4%). Muid (mitte-aknetaolisi) lööbeid täheldati NF1-PN-iga laste koondrühmas 49 patsiendil (39%) ja need olid valdavalt (46 patsienti, 36,5% NF1-PN-iga laste koondrühmas) 1. või 2. astme juhud.

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel (N = 137) täheldati aknetaolisi lööbeid 75 patsiendil (55%) [mediaanne aeg avaldumiseni 19 päeva; maksimaalse CTCAE astme juhu kestuse mediaan 124 päeva (ligikaudu 4 kuud)]. Seitsmekümne kahel patsiendil (53%) oli kõrvaltoimete maksimaalne CTCAE aste 1 või 2. CTCAE 3. astme juhtudest teatati 3 patsiendil (2,2%). 3 patsiendil (2,2%) oli vaja aknetaoliste löövete tõttu ravi katkestada ja 2 patsiendil (1,5%) viisid aknetaolised lööbed annuse vähendamise ja ravi lõpetamiseni. Lööbeid (mitte-aknetaolisi) täheldati 37 patsiendil (27%) ja need olid valdavalt (36 patsienti, 26,3%) CTCAE 1. või 2. astme juhud.

Juuksemuutused

NF1-PN-iga laste koondrühmas (N = 126) tekkisid 37 patsiendil (29%) kõrvaltoimena juuksemuutused [teatati eelistermini juuksevärvuse muutustena 21 patsiendil (16,7%) ja juuste hõrenemisenä (eelistermin: alopeetsia) 30 patsiendil (23,8%)]. Kõik olid CTCAE 1. astme (33 patsienti, 26,2%) või 2. astme (4 patsienti, 3,2%) juhud ning ravi katkestamisest teatati ühel patsiendil (0,8%).

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel (N = 137) tekkisid 24 patsiendil (18%) kõrvaltoimena juuksemuutused [teatati eelistermini juuksevärvuse muutustena 6 patsiendil (4,4%) ja juuste hõrenemisenä (eelistermin: alopeetsia) 20 patsiendil (14,6%)]. Kõik olid CTCAE 1. või 2. astme juhud. Ravi katkestamisest teatati ühel patsiendil (0,7%) ning annust vähendati 2 patsiendil (1,5%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida ning rakendada toetavat ravi koos vajaliku asjakohase jälgimisega. Dialüüs ei ole üleannustamise ravis efektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EE04

Toimemehhanism

Selumetiniib on mitogeen-aktiveeritud proteiini kinaaside 1 ja 2 (MEK 1/2) selektiivne inhibiitor. Selumetiniib blokeerib MEK-i aktiivsuse ja RAF-MEK-ERK-i raja. Seega võib MEK-i pärssimine blokeerida nende tuumorirakkude proliferatsiooni ja ellujäämise, milles on aktiveeritud RAF-MEK-ERK-i rada.

Kliiniline efektiivsus

Selumetiniibi efektiivsust NF1-PN-iga lastel ja täiskasvanud patsientidel hinnati allpool kirjeldatud uuringutes.

SPRINT

Koselugo efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises ühe ravirühmaga uuringu (SPRINT) II faasi 1. kihis, mis koosnes 50 lapsest, kellel oli olulisi haigusnähtusid põhjustanud 1. tüüpi neurofibromatoosi (NF1) mitte-opereeritav pleksiformne neurofibroom (PN). Mitte-opereeritav PN oli määratletud kui PN, mida ei ole võimalik kirurgiliselt täielikult eemaldada ilma oluliste haigusriskideta, mis on tingitud pleksiformse neurofibroomi paiknemisest eluliselt tähtsate struktuuride ümber või vahetus läheduses, kasvaja invasiivsusest või ulatuslikust veresoonestikust. Patsiente ei kaasatud järgmiste okulaarsete toksilisuste tõttu: anamneesis praegu esinev või varasemalt esinenud tsentraalne seroosne korioretinopaatia, anamneesis praegu esinev või varasemalt esinenud võrkkestaveeni sulgus, teadaolev silmasisene rõhk > 21 mmHg (või vanuse järgne korrigeeritud normi ülemine piir) või kontrollimatu glaukoom. Patsiendid said selumetiniibi kapsleid 25 mg/m² (kehapindala kohta) kaks korda ööpäevas 28 päeva (1 ravitsükkel) pideva raviskeemina. Ravi lõpetati, kui patsient sellest enam kliinilist kasu ei saanud, kui tekkis vastuvõetamatu toksilisus või PN-i progresseerumine või uuringuarsti äranägemisel.

Siht-PN-i, pleksiformset neurofibroomi, mis põhjustas asjaspepuutuvaid kliinilisi sümptomeid või tüsistusi (PN-iga seotud haigused), hinnati ravivastuse osas, kasutades tsentraalselt hinnatud magnetresonantstomograafia (MRT) volumeetrilise analüüsi vastuseid ning järgides neurofibromatoosi ja schwannomatoosi ravivastuse hindamise kriteeriume (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*, REINS). Tuumori ravivastust hinnati enne ravi alustamist ja ravi ajal 2 aasta jooksul iga 4 tsükli järel, seejärel iga 6 tsükli järel.

Patsientidele tehti siht-PN-i mahu mõõtmised MRT abil ja kliinilise tulemuse hindamine, sealhulgas funktsionaalsed hindamised ja patsiendi enda poolt teatatud tulemused.

Uuringusse kaasamise hetkel oli patsientide vanuse mediaan 10,2 aastat (vahemik: 3,5...17,4 aastat), 60% olid poisid ja 84% valgenahalised.

Siht-PN-i mahu algväärtuse mediaan oli 487,5 ml (vahemik: 5,6...3820 ml). Pleksiformse neurofibroomiga seotud haigusnähud, mida esines $\geq 20\%$ -l patsientidest, olid muu hulgas kuju moondumine, motoorne düsfunktsioon, valu, hingamisteede düsfunktsioon, nägemispuue ning põie ja soole düsfunktsioon.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), mida hinnati tsentraliseeritult Riikliku vähiinstituudi (NCI, *National Cancer Institute*) poolt ja määratleti patsientide protsentuaalse arvuga, kes saavutasid täieliku ravivastuse (määratletud kui siht-PN-i kadumine) või kinnitatud osalise ravivastuse (määratletud kui PN-i mahu vähenemine $\geq 20\%$ võrra, mis leiab kinnitust tuumori hindamisel 3...6 kuu jooksul). Hinnati ka ravivastuse kestust (*duration of response*, DoR).

Efektiivsustulemused on esitatud tuginedes andmekogumise lõppkuupäevale märts 2021, kui ei ole teistmoodi märgitud.

Tabel 6. Uuringu SPRINT II faasi 1. kihi efektiivsustulemused

Efektiivsusnäitaja	SPRINT (N = 50)
Objektiivse ravivastuse määr^{a, b}	
Objektiivse ravivastuse määr, n (%) (95% CI)	34 (68%) (53,3...80,5)
Täielik ravivastus	0
Kinnitatud osaline ravivastus, n (%) ^b	34 (68%)
Ravivastuse kestus	

Tabel 6. Uuringu SPRINT II faasi 1. kihi efektiivsustulemused

Efektiivsusnäitaja	SPRINT (N = 50)
DoR $\geq$ 12 kuud, n (%)	31 (91,2%)
DoR $\geq$ 24 kuud, n (%)	26 (76,5%)
DoR $\geq$ 36 kuud, n (%)	21 (61,8%)

CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); DoR – ravivastuse kestus (*duration of response*)

^aRavivastus tuli kinnitada vähemalt 3 kuud pärast esimese osalise ravivastuse kriteeriumite täitmist.

^bTäielik ravivastus: sihtkolde kadumine; osaline ravivastus: siht-PN-i mahu vähenemine võrreldes algväärtusega $\geq$ 20%.

Sõltumatu tsentraliseeritud ülevaate hinnangul vastavalt tuumori ravivastuse ReiNS-i kriteeriumitele (andmekogumise lõppkuupäev juuni 2018) leiti, et ORR on 44% (95% CI: 30,0; 58,7).

Mediaanne aeg ravivastuse ilmnemiseni oli 7,2 kuud (vahemik 3,3 kuud kuni 3,2 aastat). Ravi algusest kuni PN-i maksimaalse kahanemiseni kulunud aja mediaan (min – max) oli 15,1 kuud (vahemik 3,3 kuud kuni 5,2 aastat). DoR-i mediaani alates ravivastuse algusest ei saavutatud; andmekogumise lõppkuupäeval oli järelkontrolliperioodi mediaan 41,3 kuud. Mediaanset aega alates ravi alustamisest kuni haiguse ravieelsele progresseerumiseni ei saavutatud.

Andmekogumise lõppkuupäeval või viimasel ravieelsesel skaneerimisel patsientidel, kes olid ravi lõpetanud, oli 25 patsiendil (50%) kinnitatud osaline ravivastus, 1 patsiendil (2%) kinnitamata osaline ravivastus, 12 patsiendil (24%) stabiilne haigus ja 10 patsiendil (20%) progresseeruv haigus.

KOMET

Koselugo efektiivsust täiskasvanud patsientidel hinnati 2 paralleelse rühmaga randomiseeritud (1 : 1) topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi mitmekeskuselises rahvusvahelises uuringus. Kokku 145 täiskasvanud patsienti randomiseeriti saama kas selumetiniibi 25 mg/m² (kehapindala kohta) või platseebot kaks korda ööpäevas 12 tsükli vältel (28-päevased tsüklid). Pärast 12. tsükli lõppu viidi platseebot saanud patsiendid üle avatud ravile selumetiniibiga või seda tehti varem, kui sõltumatu tsentraalse hindamise (*Independent Central Review*, ICR) käigus leidis kinnitust haiguse progressioon. Ravi lõpetati, kui patsient ei saanud enam kliinilist kasu, tekkis vastuvõetamatu toksilisus, kui patsient tegi vastava otsuse, kui PN progresseerus või uurija otsusel.

Uuringusse KOMET kaasati NF1 diagnoosiga mees- ja naissoost täiskasvanud patsiendid (vanus uuringusse kaasamise ajal $\geq$ 18 aastat), kellel oli sümptomaatiline mitteopereeritav PN, vähemalt üks volumeetrilise MRT analüüsiga mõõdetav PN-i sihtkolle, minimaalse perioodi (vähemalt 4 päeva 7-st vähemalt 2 nädala jooksul skriiningperioodi jooksul) kohta dokumenteeritud krooniline PN-i sihtkolde valuskoor, stabiilne ravimikasukas kroonilise PN-i valu tõttu uuringusse kaasamise ajal.

PN-i sihtkollet, mis oli kliiniliselt kõige olulisem PN ja mõõdetav volumeetrilise MRT analüüsiga, ning kui oli kohaldatav, ühte täiendavat PN-i mittesihtkollet hinnati ravivastuse määra suhtes, kasutades tsentraalselt hinnatavat volumeetrilist MRT analüüsi vastavalt REiNS kriteeriumidele. Kasvaja ravivastust hinnati enne ravi alustamist ja ravi ajal iga 4 tsükli järel 2 aasta jooksul ning pärast seda iga 6 tsükli järel. Patsientidele tehti PN-i sihtkolde ja mittesihtkolde MRT volumeetrilised analüüsid ja kliiniliste tulemuste hindamised.

Demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused olid selumetiniibi ja platseebo ravirühmade vahel üldiselt hästi tasakaalus. Ravieelsed demograafilised andmed selumetiniibi ja platseebo rühmades olid järgmised: vanuse mediaan uuringusse kaasamise ajal oli 29 aastat (vahemik: 18...60 aastat), meessugu (51,7%), europiidse rassi esindajad (55,9%) ja asiaadid (31%). PN-i sihtkolde mahu mediaan oli 110,18 ml selumetiniibi rühmas ja 221,85 ml platseeborühmas. Kõige sagedamad PN-iga kaasnevad nähud olid valu, motoorse funktsiooni häired ja kehakuju muundumine, mida esines 23%-l või rohkematel patsientidel kummaski rühmas. Hingamisteede, nägemisega seotud ning soole-/põietalitluse häireid esines harvem, avaldades 4,2%-l ja vähematel patsientidel nii selumetiniibi kui ka platseebo rühmas.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR selumetiniibi kasutamisel 16. tsükli lõpuks. ORR-i määratleti kui patsientide protsenti, kellel oli kinnitatud täielik ravivastus (PN-i sihtkolde kadumine, mida kinnitasid järjestikused kuvauuringud 3...6 jooksul pärast esimest ravivastust) või kinnitatud osaline ravivastus (PN-i sihtkolde mahu vähenemine $\geq 20\%$ võrreldes ravieelsega, mida kinnitasid järjestikused kuvauuringud 3...6 jooksul pärast esimest ravivastust) 16. tsükli lõpuks, määratuna kindlaks ICR-i teel REiNS kriteeriumide alusel.

Kavandatud esmase analüüsi ajal vastas uuring oma esmasele tulemusnäitajale, demonstreerides statistiliselt olulist ORR-i võrreldes platseeboga. Andmekogumise lõppkuupäeval (*final data cut-off*, DCO) oli selumetiniibi rühma randomiseeritud patsientidel ravi kogukestuse mediaan 749 päeva (ligikaudu 25 kuud); DoR-i mediaani alates ravivastuse avaldumisest ei saavutatud. Efektiivsustulemused on esitatud tabelis 7 allpool.

Tabel 7. Uuringu KOMET efektiivsustulemused

Effektiivsusnäitajad	Selumetiniib (N = 71)	Platseebo (N = 74)
Objektiivse ravivastuse määr 16. tsükli lõpuks (ORR)^{a, b, c}		
ORR, % (95% CI)	19,7 (11,2; 30,9)	5,4 (1,5; 13,3)
p-väärtus ^d	0,0112	
Parim objektiivne ravivastus (<i>Best Objective Response</i>, BOR) 16. tsükli lõpuks 16, n (%)^{a, b, c, e}		
Kinnitatud täielik ravivastus	0	0
Kinnitatud osaline ravivastus	14 (19,7%)	4 (5,4%)
Aeg ravivastuseni (<i>Time to Response</i>, TTR)^a		
Mediaan (95% CI), kuud	3,7 (3,61; 11,07)	ND
Ravivastuse kestus (DOR)^{f, g, h}		
Mediaan (95% CI), kuud	NR (11,5; NE)	ND
Püsiva ravivastusega patsientide arv ja protsent		
≥ 6 kuud, n (%)	14 (100%)	ND
≥ 12 kuud, n (%)	9 (64,3%)	ND

CI – usaldusvahemik, NE – mittehinnatud, NR – saavutamata, ND – mitte määratud platseeborühmas.

^a Tulemused põhinevad kavandatud esmasel analüüsil (DCO: 5. august 2024), mis leidis aset siis, kui kõigil patsientidel oli võimalus lõpetada 16. tsükkel.

^b Uuringu iga ravitsükkel kestis 28 kalendripäeva (16. tsükkel vastab ligikaudu 15 kuule).

^c Patsiendid kinnitatud täieliku või osalise ravivastusega, mis põhines sõltumatul tsentraalsel hindamisel (ICR) vastavalt REiNS kriteeriumidele. Ravivastus kinnitati järjestikuste kuvauuringute alusel, mis tehti 3...6 kuu jooksul pärast esimest ravivastust, ICR-i teel vastavalt REiNS kriteeriumidele.

^d 2-poolse p-väärtuse arvutamiseks kasutati Fisheri täpsusmeetodit (alfa 0,047) selumetiniibi ja platseebo võrdluse teel.

^e Täielik ravivastus: sihtkolde kadumine; osaline ravivastus: PN-i sihtkolde mahu vähenemine $\geq 20\%$ võrreldes ravieelsega; stabiilne haigus: ebapiisav mahu muutus võrreldes ravieelsega, et liigitada osaliseks ravivastuseks või progresseeruvaks haiguseks; progresseeruv haigus: PN-i sihtkolde mahu suurenemine $\geq 20\%$ võrreldes ravieelsega või dokumenteeritud parima ravivastuse aeg.

^f Ravivastuse kestus alates esimese dokumenteeritud ravivastuse kuupäevast (järgnevalt kinnitatud) kuni ICR-i teel vastavalt REiNS kriteeriumidele dokumenteeritud progressiooni kuupäevani.

^g Arvutatud Kaplani-Meieri meetodil.

^h Arvutatud selumetiniibi rühma randomiseeritud patsientide kohta, kes saavutasid 16. tsükli lõpuks kinnitatud osalise ravivastuse (cPR), ja sisaldab andmeid kuni lõpliku DCO-ni (17. märts 2025, mis leidis aset siis, kui kõigil patsientidel oli võimalus lõpetada 24. tsükkel).

Ravimpreparaat on saanud müügiloo tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi selle ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilised (FK) näitajad on NF1-PN-iga lastel (vanuses 3 kuni ≤ 18 aastat) ja täiskasvanud patsientidel (vanuses ≥ 18 aastat) sarnased.

Pärast selumetiniibi kapslite manustamist lastele (vanuses 3 kuni ≤ 18 aastat) soovitatavas annuses 25 mg/m^2 kaks korda ööpäevas oli maksimaalse plasmakontsentratsiooni ($C_{\max}$) geomeetriline keskmine (variatsioonikordaja [CV%]) 731 (62%) ng/ml ja ravimi plasmakontsentratsiooni kõvera alune pindala (AUC_{0-12}) pärast esimest manustamist 2009 (35%) ng h/ml. Kaks korda ööpäevas manustades täheldati tasakaalukontsentratsiooni korral minimaalset kumulatsiooni $\sim 1,1$ korda.

Uuringus KOMET oli soovitatava annuse 25 mg/m^2 kaks korda ööpäevas manustamisel täiskasvanud patsientidele (vanuses ≥ 18 aastat) maksimaalse plasmakontsentratsiooni ($C_{\max}$) geomeetriline keskmine (geomeetriline variatsioonikordaja [gCV%]) 789 (47%) ng/ml ja ravimi plasmakontsentratsiooni kõvera alune pindala (AUC_{0-12}) 2986 (43%) ng h/ml tasakaaluseisundis.

Kõigi vanuserühmade puhul jäi selumetiniibi manustamise järgne minimaalne kumulatsioon vahemikku 1,2...1,5.

Lastel (vanuses 3 kuni ≤ 18 aastat) on selumetiniibi annusetaseme 25 mg/m^2 korral suukaudne näiline kliirens 8,8 l/h, keskmine näiline jaotusruumala tasakaaluseisundis 78 l ja keskmine eritumise poolväärtusaeg $\sim 6,2$ tundi.

Täiskasvanud patsientidel (vanuses ≥ 18 aastat) on selumetiniibi annusetaseme 25 mg/m^2 korral suukaudne näiline kliirens 14,1 l/h, keskmine näiline jaotusruumala tasakaaluseisundis 126,1 l ja keskmine eritumise poolväärtusaeg $\sim 9,0$ tundi.

Imendumine

Tervetel täiskasvanutel oli selumetiniibi keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus 62%. Pärast suukaudset manustamist imendub selumetiniib kiiresti, tasakaaluseisundi maksimaalne kontsentratsioon plasmas ($t_{\max}$) saabub 2 tundi pärast manustamist.

Toidu mõju

Eraldi kliinilistes uuringutes tervetel täiskasvanutel ja kauglearenenud pahaloomuliste soliidtuumoritega täiskasvanutel vähendas selumetiniibi kapslite 75 mg annuse ning rasvarikka eine koosmanustamine selumetiniibi $C_{\max}$ -i tühja kõhuga manustamisega võrreldes vastavalt keskmiselt 50% ja 62%. Selumetiniibi keskmine AUC vähenes vastavalt 16% ja 19%, aeg maksimaalse kontsentratsioonini ($t_{\max}$) hilines ligikaudu 1,5 kuni 3 tundi (vt lõik 4.2).

Tervetele täiskasvanutele selumetiniibi kapslite 50 mg annuse ja rasvavaese eine koosmanustamise tulemusel oli selumetiniibi $C_{\max}$ 60% väiksem võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Selumetiniibi AUC vähenes 38%, aeg maksimaalse kontsentratsioonini ($t_{\max}$) hilines ligikaudu 0,9 tundi (vt lõik 4.2). Sarnaselt vähenesid tervetel meessoost isikutel pärast rasvavaest einet (400...500 kalorit, 25% rasva) selumetiniibi graanulite $C_{\max}$ -i ja AUC väärtused vastavalt 39% ja 4% ning $t_{\max}$ hilines ligikaudu 1,3 tundi.

NF1 ja mitteopereeritava PN-iga noorukitel, kellele manustati korduvannuseid 25 mg/m^2 kaks korda ööpäevas, oli selumetiniibi kapslite ja rasvavaese eine koosmanustamisel selumetiniibi $C_{\max}$ 24% väiksem võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Selumetiniibi AUC vähenes 8% ja $t_{\max}$ hilines ligikaudu 0,57 tundi (vt lõik 4.2).

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas samuti, et samaaegne manustamine koos rasvavaese või rasvarikka einega põhjustas selumetiniibi ekspositsiooni (AUC) keskmist vähenemist võrreldes tühja kõhuga manustamisega (vastavalt 23,1% ja 20,7%), mida ei loetud kliiniliselt oluliseks muutuseks.

Eespool toodud tulemuste põhjal ei ole kummagi ravimvormi (kapslid ja graanulid) puhul oodata toidu (rasvarikas, rasvavaene või koos toiduga või ilma) kliiniliselt olulist mõju selumetiniibi AUC-le, kuna toime suurusjärk suukaudse manustamise biosaadavusele (F1) on alla 30%.

Jaotumine

Lastel oli selumetiniibi 20...30 mg/m² keskmine näiline jaotusruumala tasakaaluseisundis vahemikus 78...171 l. Sarnaseid väärtuseid täheldati 25 mg/m² saavatel täiskasvanud patsientidel vahemikus 40...3710 l. Need väärtused näitavad mõõdukat kudedesse jaotumist.

In vitro seonduvus inimese plasmavalkudega on 98,4%. Selumetiniib seondub rohkem seerumi albumiiniga (96,1%) kui alfa1-happe glükoproteiiniga (< 35%).

Biotransformatsioon

In vitro läbib selumetiniib 1. faasi metaboolsed reaktsioonid, sealhulgas külgahelate oksüdeerumise, N-demetüülimise, ning vabaneb külgahelatest, moodustades amiid- ja happemetaboliite. Selumetiniibi oksüdatiivne metabolism toimub peamiselt CYP3A4 vahendusel, CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 ja CYP3A5 osalevad vähemal määral. *In vitro* uuringud näitavad, et selumetiniib läbib ka otsesed 2. faasi metaboolsed reaktsioonid, milles põhiliselt osalevad ensüümid UGT1A1 ja UGT1A3, ning moodustuvad glükuroniidi konjugaadid. Glükuronisatsioon on selumetiniibi 1. faasi metaboliitide oluline eritumisrada, milles osaleb mitu UGT isovormi.

Pärast ¹⁴C-selumetiniibi suukaudset manustamist tervetele meestele moodustas suurema osa inimplasmas ringlevast radioaktiivsest ühendist muutumatul kujul selumetiniib (~ 40% radioaktiivsusest) koos teiste metaboliitidega, sealhulgas imidasoindasoolmetaboliidi glükuroniid (M2; 22%), selumetiniibglükuroniid (M4; 7%), N-desmetüülseelumetiniib (M8; 3%) ja N-desmetüülkarboksüülhappe (M11; 4%). N-desmetüülseelumetiniib moodustab inimplasmas sisalduvast selumetiniibist vähem kui 10%, kuid on ligikaudu 3...5 korda tugevama toimega kui lähteravim, avaldades umbes 21...35% farmakoloogilisest kogutoimest.

Koostoimed

Selumetiniib ei ole *in vitro* CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ega CYP2E1 inhibiitor. Selumetiniib ei ole *in vitro* CYP1A2 ega CYP2B6 indutseerija. Selumetiniib on *in vitro* CYP3A4 indutseerija, kuid see ei ole eeldavavasti kliiniliselt oluline.

Selumetiniib pärssib *in vitro* ensüüme UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 ja UGT1A9, kuid see toime ei ole eeldatavasti kliiniliselt oluline.

Koostoimed transportvalkudega

In vitro uuringute põhjal on selumetiniib transportvalkude BCRP ja P-gp substraat, aga ravimite kliiniliselt oluliste koostoimete teke on ebatõenäoline. *In vitro* uuringud näitavad, et lastele soovitatavas annuses ei pärssi selumetiniib rinnavähi resistentsusvalku (BCRP), P-glükoproteiini (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 ega MATE2K-d. Kliiniliselt olulist toimet samal ajal manustatud OAT3 substraatide farmakokineetikale ei saa välistada.

Eritumine

Pärast 75 mg radiomärgistatud selumetiniibi manustamist tervetele täiskasvanutele leiti 59% annusest roojast (19% muutumatul kujul), 33% manustatud annusest (< 1% lähteravimina) leiti uriinist 9 päevaga kogutud proovidest.

Eirirühmad

Neerukahjustus

Ekspositsiooni 50 mg suukaudsele selumetiniibile uuriti normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutel (N = 11) ja lõppjärgus neeruhaigusega isikutel (N = 12). Lõppjärgus neeruhaigusega rühmas olid C_{max} ja AUC vastavalt 16% ja 28% väiksemad, selumetiniibi seondumata fraktsioon oli lõppjärgus neeruhaigusega osalejatel 35% suurem. Selle tulemusel olid lõppjärgus neeruhaiguse rühmas seondumata C_{max}-i ja AUC suhted normaalse neerufunktsiooniga rühmaga võrreldes 0,97 ning 1,13.

Lõppjärgus neeruhaigusega rühmas tuvastati normaalse neerufunktsiooni rühmaga võrreldes *N*-desmetüülmetaboliidi ja lähteravimi suhte väike, ligikaudu 20% AUC suurenemine. Kuna ekspositsioon lõppjärgus neeruhaigusega osalejatel oli samasugune kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel, siis kerge, mõõduka ega raske neerukahjustusega isikutel uuringuid ei tehtud. Neerukahjustus eeldatavasti ei mõjuta märkimisväärselt selumetiniibi ekspositsiooni (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Normaalse maksafunktsiooniga (*N* = 8) ja kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A, *N* = 8) täiskasvanud isikutele manustati 50 mg selumetiniibi, mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B, *N* = 8) manustati 50 või 25 mg ja raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C, *N* = 8) manustati 20 mg. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikute AUC väärtustega olid kerge maksakahjustusega patsientidel selumetiniibi koguanuse normitud AUC ja seondumata AUC vastavalt 86% ja 69%. Mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) ja raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel oli selumetiniibi ekspositsioon (AUC) suurem; üldise AUC ja seondumata AUC väärtused olid vastavalt 159% ja 141% (Childi-Pugh' klass B) ning 157% ja 317% (Childi-Pugh' klass C) võrreldes normaalse maksafunktsiooniga osalejatega (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega osalejatel kaldus olema väiksem valkudega seonduvus, kuigi see püsis > 99% (vt lõik 4.3).

Etniline kuuluvus

Pärast selumetiniibi ühekordse annuse manustamist paistab jaapanlastel, mittejaapanlastest Aasia päritolu ning India päritolu tervetel täiskasvanutel lääne täiskasvanutega võrreldes olevat suurem ekspositsioon, kuigi pärast kehakaalu või kehapindala järgi kohandamist on olemas arvestatav kattuvus (vt lõik 4.2).

Teised täiskasvanud patsiendid (vanuses > 18 aasta)

Täiskasvanud tervete isikute ja kaugelearenenud pahaloomuliste soliidtuumoritega täiskasvanud patsientide farmakokineetilised parameetrid on samasugused kui NF1-ga lastel (vanuses 1 kuni ≤ 18 aastat).

Täiskasvanud patsientidel suurenesid C_{max} ja AUC annusevahemikus 25...100 mg annusega proportsionaalselt.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisus

Selumetiniib oli hiire mikrotuumauuringus aneugeenilise toimetehhanismi kaudu positiivne. Tähtsdatava toimeteta annuse (*no observed effect level*, NOEL) korral oli vaba keskmine ekspositsioon (C_{max}) ligikaudu 27 korda suurem kui kliiniline vaba ekspositsioon maksimaalse inimesele soovitatava annuse (*maximum recommended human dose*, MRHD) korral, mis on 25 mg/m².

Kartsinogeensus

Selumetiniib ei olnud rottidel ega transgeensetel hiirtel kartsinogeenne.

Korduvtoksisilisus

Korduvtoksisilisuse uuringutes hiirtel, rottidel ja ahvidel tähteldati pärast kokkupuudet selumetiniibiga peamisi toimeid nahal, seedetraktis ning luudes. Rottidel tähteldati mikroskoopiliste erosioonide ja haavanditega seotud koorikuid vaba ekspositsiooni korral, mis oli samasugune kui kliiniline ekspositsioon (vaba AUC) MRHD-d kasutades. Hiirtel tähteldati maksa ja lümforetikulaarsüsteemiga seotud põletikulisi ja haavandilisi leidusid seedetraktis vaba ekspositsiooni korral, mis oli ligikaudu 28 korda suurem kui MRHD-ga saavutatav kliiniline ekspositsioon.

Isasrottidel, kellele manustati kuni 3 kuud selumetiniibi annuses, millega vaba ekspositsioon ületas MRHD-ga saavutatava kliinilise vaba ekspositsiooni 11 korda, tähteldati kasvuplaadi düsplaasiat.

Seedetrakti leidude korral ilmnesid pärast paranemisperioodi tõendid pöördumise kohta.

Nahatoksilisuse ja kasvuplaadi düsplaasia pöördumist ei hinnatud. Ühes 26-nädalases uuringus tähteldati isashiirtel annusega 40 mg/kg/ööpäevas (mis vastab MRHD-ga saavutatava vaba AUC

28 kordsele väärtusele inimesel) korgaskeha bulbokavernooslihase vaskulaarset ületäitumist, mille tagajärjel tekkis märkimisväärne kuseteede obstruktsioon ning kusiti põletik ja verejooks valendikku ning mille tagajärjel isashiired enneaegselt surid.

Reproduktsoonitoksilisus

Hiirtel viidi läbi arengu- ja reproduktsoonitoksilisuse uuringud. Annused kuni 40 mg/kg ööpäevas (vastab MRHD-ga saavutatava vaba AUC 22-kordsele väärtusele inimesel) isashiirte viljakust ei mõjutanud. Annused kuni 75 mg/kg ööpäevas ei mõjutanud emashiirte paaritumiskäitumist ega viljakust, kuid sellel annustasemel täheldati elusloodete arvu pöörduvat vähenemist; viljakusnäitajate NOAEL oli 5 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 3,5 korda suurem vaba AUC kui inimesel MRHD korral). Raviga seotud väliste väärendite (avatud silmad, suulaelõhe) esinemissageduse suurenemisest teatati maternaalse toksilisuse puudumisel embrüofetaalse arengu uuringutes annustega > 5 mg/kg ööpäevas, ning pre- ja postnataalse arengu uuringus annustega ≥ 1 mg/kg ööpäevas (vastab 0,4 korda suuremale vaba C_{max} -i väärtusele kui inimesel MRHD korral). Nendes uuringutes täheldatud teised raviga seotud toimed, mis tekkisid maternaalse toksilisuse puudumisel, olid annustega ≥ 25 mg/kg ööpäevas (vastab 22 korda suuremale vaba AUC väärtusele kui inimesel MRHD korral) embrüoletaalsus ja lootemassi vähenemine, annustega 15 mg/kg ööpäevas (vastab 3,6 korda suuremale vaba C_{max} -i väärtusele kui inimesel MRHD korral) järglaste sünnijärgse kasvu aeglustumine ja väiksem arv järglasi, kes võõrutamise ajal vastas pupillikonstriktiooni kriteeriumitele. Selumetiniib ja selle aktiivne metaboliit erituvad lakteerivate hiirte piima ligikaudu plasmakontsentratsioonile vastavas kontsentratsioonis.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Tokofersolaan (E-vitamiini polüeteenglükoolsuksinaat /D-alfatokoferüülpolüeteenglükoolsuksinaat).

Kapsli kest

Koselugo 10 mg kõvakapslid

Hüpromelloos (E464)

Karrageen (E407)

Kaaliumkloriid (E508)

Titaandioksiid (E171)

Karnaubavaha (E903)

Koselugo 25 mg kõvakapslid

Hüpromelloos (E464)

Karrageen (E407)

Kaaliumkloriid (E508)

Titaandioksiid (E171)

Indigokarmiinalumiiniumlakk (E132)

Kollane raudoksiid (E172)

Karnaubavaha (E903)

Maisitärklis

Trükivärv

Koselugo 10 mg kõvakapslid

Šellaki glasuur, standardne (E904)

Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool (E1520)

Ammooniumhüdrosiid (E527)

Koselugo 25 mg kõvakapslid

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Indigokarmiinalumiiniumlakk (E132)
Karnaubavaha (E903)
Šellak, standardne (E904)
Glütseroolmonooleaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpudelis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.
Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Koselugo 10 mg kõvakapslid

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) plastpudel valge lapsekindla polüpropüleenkorgiga.

Koselugo 25 mg kõvakapslid

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) plastpudel sinise lapsekindla polüpropüleenkorgiga.

Iga pudel sisaldab 60 kõvakapslit ja silikageelist desikanti. Iga pakend sisaldab ühte pudelit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Patsiente tuleb instrueerida, et desikanti pudelist ei eemaldataks.

Kasutamata ravimipreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1552/001 10 mg kõvakapslid
EU/1/21/1552/002 25 mg kõvakapslid

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuni 2021
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. aprill 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Koselugo 5 mg graanulid avatavas kapslis
Koselugo 7,5 mg graanulid avatavas kapslis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Koselugo 5 mg graanulid avatavas kapslis
Üks kapsel sisaldab 5 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

Koselugo 7,5 mg graanulid avatavas kapslis
Üks kapsel sisaldab 7,5 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Graanulid avatavas kapslis (graanulid).

Koselugo 5 mg graanulid avatavas kapslis
0-suurusega hüpromelloosist kõvakapsel, millel on kollane kapslikaas ja valge kapslikeha. Kapslikaanele on trükitud „sel 5“ ja kapslikehale avamisele viitav avatava kapsli kujutis.

Koselugo 7,5 mg graanulid avatavas kapslis
0-suurusega hüpromelloosist kõvakapsel, millel on roosa kapslikaas ja valge kapslikeha. Kapslikaanele on trükitud „sel 7.5“ ja kapslikehale avamisele viitav avatava kapsli kujutis.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Koselugo monoterapiaplane on näidustatud sümptomaatiliste mitteopereeritavate pleksiformsete neurofibroomide raviks 1. tüüpi neurofibromatoosiga 1 aasta kuni 7 aasta vanustel patsientidel ja neelamisraskustega vanematel patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Koselugoga võib alustada ainult 1. tüüpi neurofibromatoosiga (NF1) seotud kasvaja diagnoosimises ja ravis kogenud arst.

Annustamine

Koselugo graanulite soovitatav annus võrdub 25 mg/m² kehapindala kohta, manustatuna kaks korda ööpäevas (ligikaudu iga 12 tunni järel).

Annustamine täiskasvanutel ja lastel on individuaalne ja põhineb kehapindalal (mg/m²) ning ümardatakse lähima saavutatava 2,5 mg, 5 mg või 10 mg annuseni (kuni maksimaalse ühekordse annuseni, mis on 50 mg). Soovitud annuse saamiseks võib kombineerida Koselugo erineva tugevusega graanuleid (tabel 1).

Tabel 1. Soovitatav graanulite annus kehapindala järgi

Kehapindala ^a	Soovitatav annus
0,40...0,49 ^b m ²	10 mg kaks korda ööpäevas
0,50...0,59 m ²	12,5 mg kaks korda ööpäevas
0,60...0,69 m ²	15 mg kaks korda ööpäevas
0,70...0,89 ^c m ²	20 mg kaks korda ööpäevas
0,90...1,09 m ²	25 mg kaks korda ööpäevas
1,10...1,29 ^d m ²	30 mg kaks korda ööpäevas
1,30...1,49 m ²	35 mg kaks korda ööpäevas
1,50...1,69 m ²	40 mg kaks korda ööpäevas
1,70...1,89 m ²	45 mg kaks korda ööpäevas
≥ 1,90 m ²	50 mg kaks korda ööpäevas

^a Patsientidele, kelle kehapindala on väiksem kui 0,40 m², ei ole soovitatavat graanulite annust kindlaks määratud.

^b Patsientidel, kes taluvad 10 mg kaks korda ööpäevas manustatavat annust, võib 10 mg algannust järk-järgult suurendada 12,5 mg-ni kaks korda ööpäevas, jälgides ohutust.

^c Patsientide puhul, kelle kehapindala on 0,70 m² ja suurem, vastavad graanulite annustamissoovitused kapslite annustamissoovitustele.

^d Kui patsient ei ole võimeline üle minema kapslitele, kui kehapindala jõuab ≥ 1,29 m²-ni, võib ta jätkata graanulite kasutamist.

Ravi Koselugoga tuleb jätkata seni, kuni on täheldatav kliiniline kasu või kuni PN-i progresseerumiseni või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Vahele jäänud annus

Kui Koselugo annus jääb vahele, võib selle võtta ainult siis, kui järgmise ettenähtud annuseni on jäänud rohkem kui 6 tundi.

Oksendamine

Kui pärast Koselugo manustamist tekib oksendamine, ei tohi lisaannust võtta. Patsient peab järgmise annuse võtma ettenähtud ajal.

Annuse kohandamine

Selumetiniibiga ravides võib osutuda vajalikuks ravi katkestamine ja/või annuse vähendamine või ravi lõpetamine, mis otsustatakse individuaalse ohutuse ja talutavuse põhjal (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Soovitatavad graanulite annuse vähendamised on näidatud tabelis 2.

Tabel 2. Soovitatav graanulite annuse vähendamine kõrvaltoimete korral

Kehapindala	Algannus ^a (mg kaks korda ööpäevas)	Esimene annuse vähendamine (mg annus)		Teine annuse vähendamine (mg annus) ^b	
		Hommikul	Õhtul	Hommikul	Õhtul
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
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 Tabelis 1 näidatud kehapindala järgi.

^b Patsientidel, kes pärast kahte annuse vähendamist Koselugot ei talu, tuleb ravi Koselugoga lõpetada.

^c Kui patsient ei ole võimeline üle minema kapslitele, kui kehapindala jõuab ≥ 1,29 m²-ni, võib ta jätkata graanulite kasutamist.

Annuse muutmised selle ravimiga seotud kõrvaltoimete vähendamiseks on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Soovitatav annuse muutmine kõrvaltoimete korral

Raskusaste CTCAE järgi*	Soovitatav annuse muutmine
1. või 2. aste (talutav – võimalik leevendada toetava raviga)	Jätkake ravi ja jälgige patsienti kliinilise näidustuse kohaselt.
2. aste (talumatu – ei ole võimalik leevendada toetava raviga) või 3. aste	Katkestage ravi kuni toksilisuse vähenemiseni 0 või 1. astmeni ning ravi jätkamisel vähendage annust ühe astme võrra (vt tabel 2).
4. aste	Katkestage ravi kuni toksilisuse vähenemiseni 0 või 1. astmeni ning ravi jätkamisel vähendage annust ühe astme võrra (vt tabel 2). Kaaluge ravi lõpetamist.

* Kõrvaltoimete ühtsed terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)

Soovitud annuse muutmiseks vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (left ventricular ejection fraction, LVEF) vähenemise korral

LVEF-i asümptomaatilise vähenemise korral ≥ 10 protsendipunkti võrra algväärtusest ja alla raviasutuses kehtiva normaalväärtuse alampiiri tuleb ravi selumetiniibiga katkestada kuni kõrvaltoime möödumiseni. Kui kõrvaltoime on lahenenud, tuleb ravi jätkamisel selumetiniibi annust vähendada ühe astme võrra (vt tabel 2).

Patsientidel, kellel tekib sümptomaatiline LVEF-i vähenemine või 3. või 4. astme LVEF-i vähenemine, tuleb ravi selumetiniibiga lõpetada ja patsient kiiresti kardioloogi juurde suunata (vt lõik 4.4).

Soovitud annuse muutmiseks okulaarse toksilisuse korral

Patsientidel, kellel on diagnoositud võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või tsentraalne seroosne korioretinopaatia koos nägemisteravuse vähenemisega, tuleb ravi selumetiniibiga katkestada kuni

kõrvaltoimete lahenemiseni; ravi jätkamisel vähendage selumetiniibi annust ühe astme võrra (vt tabel 2). Patsientidel, kellel on diagnoositud võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või tsentraalne seroosne korioretinopaatia ilma nägemisteravuse vähenemiseta, tuleb korrata silmade kontrolli kuni nähtude möödumiseni iga 3 nädala tagant. Patsientidel, kellel diagnoositakse võrkkestaveeni sulgus, tuleb ravi selumetiniibiga püsivalt lõpetada (vt lõik 4.4).

Annuse kohandamine CYP3A4 või CYP2C19 inhibiitoritega koosmanustamise korral

Samaaegne kasutamine CYP3A4 või CYP2C19 tugevate või mõõdukate inhibiitoritega ei ole soovitatav ja tuleb kaaluda teiste ravimite kasutamist. Kui CYP3A4 või CYP2C19 tugevat või mõõdukat inhibiitorit on vaja samal ajal manustada, on soovitatav vähendada Koselugo annust järgmiselt:

- kui patsient võtab praegu annust, mis võrdub 25 mg/m² kaks korda ööpäevas, tuleb vähendada annuseni 20 mg/m² kaks korda ööpäevas;
- kui patsient võtab praegu annust, mis võrdub 20 mg/m² kaks korda ööpäevas, tuleb vähendada annuseni 15 mg/m² kaks korda ööpäevas (vt tabel 4 ja lõik 4.5).

Tabel 4. Soovitatavad graanulite annused, et saavutada annusetase 20 mg/m² või 15 mg/m² kaks korda ööpäevas

Kehapindala	20 mg/m ² kaks korda ööpäevas (mg annus)		15 mg/m ² kaks korda ööpäevas (mg annus)	
	Hommikul	Õhtul	Hommikul	Õhtul
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

Eirirühmad

Neerukahjustus

Kliiniliste uuringute põhjal ei soovitata kerge, mõõduka ega raske neerukahjustusega ega lõppjärgus neeruhaigusega patsientidel annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kliiniliste uuringute põhjal ei soovitata kerge maksakahjustusega patsientidel annust kohandada. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb algannust vähendada annuseni 20 mg/m² kehapindala kohta kaks korda ööpäevas (vt tabel 4). Koselugo kasutamine on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Etniline kuuluvus

Aasia päritolu täiskasvanud isikutel on täheldatud suuremat süsteemset ekspositsiooni, kuigi kehakaalu järgi kohandatuna on olemas märkimisväärne kattuvus lääne päritolu isikutel täheldatavaga. Spetsiifilisi algannuse kohandamise soovitusi Aasia päritolu patsientidele ei ole, kuid neid patsiente tuleb kõrvalnähtude suhtes hoolikalt jälgida (vt lõik 5.2).

Lapsed

Koselugo graanulite ohutus lastel vanuses alla 1 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Koselugo graanulid avatavas kapslis on suukaudseks manustamiseks.

Koselugo graanulite manustamiseks peab kapslid ettevaatlikult avama ja puistama kogu sisu väikesele kogusele (ligikaudu 1...3 teelusikatait) pehmele toidule (nt tükkideta jogurt, puuviljakaste, puuviljapüree või puuviljamoos). Graanuleid ei tohi segada vee, piima, köögiviljapüree, greibi- ega muu mahla sisse, ega pomerantsi (mõruapelsini) sisaldava puuviljapüree või -moosiga.

Toidule puistatud või toiduga segatud ravim tuleb neelata 30 minuti jooksul ja seda ei tohi hoida hilisemaks manustamiseks.

Koselugo tühjad kapslikestad tuleb pärast kasutamist minema visata. Neid ei tohi neelata, närida ega lahustada.

Graanulite manustamise üksikasjalik illustreeritud juhend on toodud pakendi infolehes.

Koselugo on saadaval ka kapslitena. Lastele alates 3 aasta vanusest, kes on võimelised kapsleid neelama, võib määrata Koselugo kapslite sobivad annused (vt Koselugo kapslite ravimi omaduste kokkuvõtet).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksakahjustus (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemine

Kliinilises uuringus SPRINT tekkis 26%-l lastest asümptomaatiline väljutusfraktsiooni vähenemine tekkeaja mediaaniga 232 päeva. LVEF-i vähenemisest on teatatud nii lastel kui ka täiskasvanud patsientidel. Laiendatud kättesaadavuse programmis osalenud lastel teatati väikesest arvust tõsistest selumetiniibiga seotud LVEF-i vähenemise juhtudest (vt lõik 4.8).

Patsiente, kellel on anamneesis vasaku vatsakese funktsioonihäire või kelle ravieelne LVEF on väiksem kui raviasutuses kehtiv normaalväärtuse alampiir, ei ole uuritud. Ravieelsete väärtuste määramiseks tuleb LVEF-i hinnata ehk kardioograafia abil enne ravi alustamist. Enne ravi alustamist selumetiniibiga peab patsiendi väljutusfraktsioon olema suurem kui raviasutuses kehtiv normaalväärtuse alampiir.

Ravi ajal tuleb LVEF-i hinnata ligikaudu 3-kuuliste intervallidega, kliinilise näidustuse korral sagedamini. LVEF-i vähenemise korral tuleb ravi katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Okulaarne toksilisus

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid igasuguste uute nägemishäirete tekkest. Selumetiniibi saavatel patsientidel on teatatud kõrvaltoimena hägusest nägemisest. Selumetiniibi monoteerapijana ja teiste vähivastaste ainetega kombinatsioonis saanud mitut tüüpi tuumoritega täiskasvanud patsientidel ning ühel selumetiniibi monoteerapiat saanud pilotsütaarse astrotsütoomiga lapsel on täheldatud võrkkesta pigmentepiteeli irdumisi, tsentraalse seroosse korioretinopaatia ja võrkkestaveeni sulguse üksikjuhtusid (vt lõik 4.8).

Kliinilise tava kohaselt on soovitatav oftalmoloogiline läbivaatus teha enne ravi alustamist ja iga kord, kui patsient kaebab uusi nägemishäireid. Patsientidel, kellel diagnoositakse võrkkesta pigmentepiteeli

irdumine või tsentraalne seroosne korioretinopaatia ilma nägemisteravuse vähenemiseta, tuleb korrata silmade kontrolli kuni nähtude möödumiseni iga 3 nädala tagant. Kui diagnoositakse võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või tsentraalne seroosne korioretinopaatia koos nägemisteravuse halvenemisega, tuleb ravi selumetiniibiga katkestada ja ravi jätkamisel kasutada vähendatud annust (vt lõik 4.2). Kui diagnoositakse võrkkestaveeni sulgus, tuleb ravi selumetiniibiga püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Maksafunktsiooni laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Selumetiniibiga võivad tekkida maksafunktsiooni laboratoorsete näitajate kõrvalekalded, nimelt ASAT-i ja ALAT-i sisalduse suurenemine (vt lõik 4.8). Maksafunktsiooni laboratoorseid väärtusi tuleb kontrollida enne ravi alustamist selumetiniibiga ja esimese 6 ravikuu jooksul vähemalt kord kuus, seejärel olenevalt kliinilisest näidustusest. Maksafunktsiooni laboratoorsete näitajate kõrvalekallete ilmnemisel tuleb ravi katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt tabel 2, lõik 4.2).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Kesksetes kliinilistes uuringutes teatati väga sageli nahalööbest (sh makulopapuloosne lööve ja aknetaoline lööve), paronühhiast ja juuksemuutustest (vt lõik 4.8). Kliinilises uuringus SPRINT täheldati nooremaelastel lastel (vanuses 3...11 aastat) sagedamini nahakuivust, juuksevärvuse muutusi, paronühhiat ja makulopapulooset löövet ning puberteedijärgses eas lastel (vanuses 12...16 aastat) aknetaolist löövet.

Rasestumisvõimelised naised

Koselugot ei soovitata rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult tervetel täiskasvanutel (vanuses ≥ 18 aastat).

Toimeained, mis võivad suurendada selumetiniibi plasmakontsentratsiooni

Tervetel täiskasvanutel suurendas tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (200 mg itrakonasooli kaks korda ööpäevas 4 päeva jooksul) koosmanustamine selumetiniibi $C_{\max}$ -i 19% (90% CI: 4; 35) ja AUC-d 49% (90% CI: 40; 59).

Tervetel täiskasvanutel suurendas CYP2C19 tugeva ja CYP3A4 mõõduka inhibiitoriga (200 mg flukonasooli üks kord ööpäevas 4 päeva jooksul) koosmanustamine vastavalt selumetiniibi $C_{\max}$ -i 26% (90% CI: 10; 43) ja AUC-d 53% (90% CI: 44; 63).

Samaaegne erütromütsiini (mõõdukas CYP3A4 inhibiitor) või fluoksetiini (tugev CYP2C19/CYP2D6 inhibiitor) koosmanustamine eeldatavalt suurendab selumetiniibi AUC-d umbes 30...40% ja $C_{\max}$ -i umbes 20%.

Vältida tuleb koosmanustamist CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt klaritromütsiin, greibimahl, suukaudne ketokonasool) või CYP2C19 tugevate inhibiitoritega (nt tiklopidiin). Vältida tuleb koosmanustamist CYP3A4 mõõdukate inhibiitorite (nt erütromütsiin ja flukonasool) või CYP2C19 mõõdukate inhibiitoritega (nt omeprasool).

Kui koosmanustamine on vältimatult vajalik, tuleb patsienti kõrvalnähtude suhtes hoolikalt jälgida ja selumetiniibi annust vähendada (vt lõik 4.2 ja tabel 4).

Toimeained, mis võivad vähendada selumetiniibi plasmakontsentratsiooni

CYP3A4 tugeva indutseerijaga (600 mg rifampitsiini ööpäevas 8 päeva jooksul) koosmanustamine vähendas selumetiniibi $C_{\max}$ -i 26% (90% CI: -17; -34) ja AUC-d 51% (90% CI: -47; -54) võrra.

Tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoiin, rifampitsiin, karbamasepiin, liht-naistepuna) või CYP3A4 mõõdukate indutseerijate kasutamist Koselugoga samal ajal tuleb vältida.

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib selumetiniib mõjutada

In vitro on selumetiniib OAT3 inhibiitor. Võimalikku kliiniliselt olulist toimet samal ajal manustatud OAT3 substraatide (nt metotreksaat ja furosemiid) farmakokineetikale ei saa välistada (vt lõik 5.2).

Selumetiniibi mõju suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kontsentratsioonile ei ole hinnatud. Seetõttu tuleb hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutatavatele naistele soovitada täiendava barjäärimeetodi kasutamist (vt lõik 4.6).

Maohappe sisaldust vähendavate ainete toime selumetiniibile

Selumetiniibi graanulite lahustumine ei sõltu pH-st. Koselugot võib piiranguteta kasutada samal ajal mao pH-d modifitseerivate ainetega (s.t H₂-retseptori antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid), välja arvatud omeprasool, mis on CYP2C19 inhibiitor.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb teavitada, et ravi ajal Koselugoga tuleb rasestumist vältida.

Rasestumisvõimelistele naistele on enne ravi alustamist soovitatav teha rasedustest.

Nii fertiilses eas meestele kui ka naistele tuleb öelda, et nad kasutaksid ravi ajal Koselugoga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast ravi lõppu tõhusat rasestumisvastast meetodit. Ei saa välistada, et selumetiniib võib vähendada suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust ja seetõttu tuleb hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutatavatele naistele soovitada lisaks barjäärimeetodit (vt lõik 4.5).

Rasedus

Selumetiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas embrüofetaalsed surmad, vääraarendid ja loodete kehamassi vähenemine (vt lõik 5.3). Koselugot ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Kui Koselugot saav naispatsient või Koselugot saava meespatsiendi naispartner rasestub, tuleb hinnata võimalikku riski naise lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas selumetiniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Selumetiniib ja selle aktiivne metaboliit erituvad lakteerivate hiirte piima (vt lõik 5.3). Riski rinnapiimatoidul lapsele ei ole võimalik välistada, seepärast tuleb imetamine ravi ajal Koselugoga lõpetada.

Fertiilsus

Koselugo toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Selumetiniib ei mõjutanud isas- ja emashiirte viljakust ega paaritumist, kuid emashiirtel täheldati loodete elulemuse vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Koselugo võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravi ajal selumetiniibiga on teatatud väsimusest, asteeniast ja nägemishäiretest, ning nende sümptomitega patsiendid peavad autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel olema ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Selumetiniibi monoterapia ohutust on hinnatud kombineeritud ohutuspopulatsioonis, mis hõlmab 126 last (20...30 mg/m² kaks korda ööpäevas, kapslid), kes osalesid 1 tüüpi neurofibromatoosi (NF1)

ja mitteopereeritava pleksiformse neurofibromatoosiga (PN) patsientidel läbi viidud 4 uuringus [NF1-PN-iga laste koondrühm, mis hõlmab ohutusandmeid uuringu SPRINT I faasist (N = 24), uuringu SPRINT II faasi 1. kihist (N = 50), Hiina I faasi uuringust; laste kohort (N = 16), Jaapani I faasi uuringust (N = 12) ning I faasi toidu mõju uuringust (uuring 15, N = 24)].

Lisaks hinnati I/II faasi uuringus SPRINKLE selumetiniibi graanulite ohutust 36 lapsel (annusega 25 mg/m² kaks korda ööpäevas samaväärne annus, graanulid), kellel oli NF1 ja sümptomaatiline mitteopereeritav PN.

Selumetiniibi monoterapia ohutust täiskasvanutel on hinnatud III faasi uuringu KOMET põhjal, kus osales 137 NF1 ja mitteopereeritava PN-iga täiskasvanud patsienti (25 mg/m² kaks korda ööpäevas, kapslid).

Selumetiniibiga ravi kogukestuse mediaan NF1-PN-iga laste koondrühmas oli ligikaudu 27 kuud (vahemik: < 1...97 kuud), 57% patsientidest said ravi selumetiniibiga > 24 kuud ja 40% > 36 kuud. Selumetiniibiga ravi kogukestuse mediaan NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel oli ligikaudu 12 kuud (vahemik: < 1...32 kuud). Nendest patsientidest 50,4% said ravi selumetiniibiga < 12 kuud ja ülejäänud 49,6% > 12 kuud.

NF1-PN-iga laste koondrühmas olid kõige sagedamad mis tahes raskusastme kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq$ 40%) oksendamine (62%), aknetaolised lööbed (60%), kõhulahtisus (56%), vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine (54%), iiveldus (52%), paronühhia (50%) ning nahakuivus ja pürekia (mõlemad 44%). Ravi katkestamise ja annuse vähendamiseni viinud kõrvaltoimetest teatati vastavalt 61,9%-l ja 27,8%-l patsientidest. Kokku 47,6%-l patsientidest tekkisid kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja selumetiniibi annust muuta (kas ravi katkestada või annust vähendada). Selumetiniibi annuse muutmiseni viinud kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq$ 5%) olid oksendamine (19,8%), paronühhia (15,9%), iiveldus (11,1%), kõhulahtisus (8,7%), pürekia (6,3%) ja lööbed (aknetaoline ja mitte-aknetaoline; mõlemad 5,6%). Ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimetest teatati 4,8%-l patsientidest.

Uuringus SPRINKLE oli esimese andmete kogumise ajal selumetiniibiga ravi kogukestuse mediaan 11 kuud (vahemik: < 3...< 26 kuud). Kolmkümmend kuus last said ravi selumetiniibi graanulitega annuses 25 mg/m² kaks korda ööpäevas. Kõige sagedamad mis tahes raskusastme kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq$ 40%) olid pürekia ja naha kuivus (mõlemad 47%-l patsientidest) ning paronühhia (44%). Ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimetest teatati 30,6%-l patsientidest, samal ajal kui annuse vähendamiseni viinud kõrvaltoimeid ei esinenud ühelgi patsiendil. Kokku 22,2%-l patsientidest tekkisid kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja annust muuta (kas ravi katkestada või annust vähendada). Annuse muutmiseni viinud kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq$ 5%) olid oksendamine ja pürekia (mõlemad 11,1%- patsientidest) ning kõhulahtisus (5,6%). Ühelgi patsiendil ei esinenud ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimeid.

Uuringus SPRINKLE täheldatud selumetiniibi graanulite ohutusprofiil oli sarnane selumetiniibi kapslitega ravitud lastelt (NF1-PN-iga laste koondrühm) saadud kombineeritud ohutusandmetega.

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel olid kõige sagedamad mis tahes raskusastme kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq$ 20%) aknetaolised lööbed (55%), vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine (37%), kõhulahtisus (30%), mitte-aknetaolised lööbed (27%) ja oksendamine (20%). Kokku 25,5%-l patsientidest tekkisid kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja selumetiniibi annust muuta (kas ravi katkestada või annust vähendada). Selumetiniibi annuse muutmiseni viinud kõrvaltoime (esinemissagedus $\geq$ 5%) oli vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine (5,8%). Ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimetest teatati 1,5%-l patsientidest.

Ohutusprofiili kinnitas ka ohutusandmete kogum 7 uuringust mitmete kasvajatüüpidega täiskasvanud patsientidel (N = 347), kes said 75...100 mg selumetiniibi kaks korda ööpäevas.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Tabelis 5 on esitatud kõrvaltoimed, mis tuvastati NF1-ga lastel ja täiskasvanutel, kellel on mitteopereeritav PN, ning samuti mitmete kasvajatüüpidega täiskasvanud patsientidel (vt tabeli 5 jalus). Esinemissagedus põhineb laste koondrühmal (N = 126) ja täiskasvanud patsientidel (N = 137), nagu eespool määratletud. Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on eelisterminid järjestatud esinemissageduse vähenemise järgi, seejärel raskusastme vähenemise järgi. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel), sealhulgas üksikjuhtude teatised.

Tabel 5. Selumetiniibi NF1-PN-i uuringutes ja mitmete kasvajatüüpidega täiskasvanud patsientidel tuvastatud teistes kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass ja MedDRA termin	Laste koondrühm ^a (N = 126)		Uuring KOMET ^b (N = 137)	
	Üldine esinemissagedus (kõik CTCAE astmed) ^c	CTCAE 3. ja suurema astme esinemissagedus ^d	Üldine esinemissagedus (kõik CTCAE astmed) ^c	CTCAE 3. ja suurema astme esinemissagedus ^e
Silma kahjustused				
Ähmane nägemine [^]	Sage (9%)	-	Sage (4%)	-
Võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (RPED)/ tsentraalne seroosne retinopaatia (CSR) ^{* ††}	-	-	Aeg-ajalt (0,6%)	-
Võrkkestaveeni sulgus (RVO) ^{* ††}	-	-	Aeg-ajalt (0,3%)	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Düspnoe [*]	Sage (6%)	-	Sage (3%)	Sage (1%)
Seedetrakti häired				
Oksendamine [^]	Väga sage (62%)	Sage (7%)	Väga sage (20%)	-
Kõhulahtisus [^]	Väga sage (56%)	Väga sage (10%)	Väga sage (30%)	-
Iiveldus [^]	Väga sage (52%)	Sage (2%)	Väga sage (17%)	-
Stomatiit ^{^*}	Väga sage (40%)	Sage (1%)	Väga sage (14%)	Sage (1%)
Kõhukinnisus	-	-	Väga sage (10%)	-
Suukuivus	Sage (4%)	-	Sage (6%)	-
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Lööbed (aknetaolised) ^{^*}	Väga sage (60%)	Sage (2%)	Väga sage (55%)	Sage (2%)
Paronühhia [^]	Väga sage (50%)	Väga sage (10%)	Väga sage (17%)	Sage (3%)
Nahakuivus	Väga sage (44%)	Sage (1%)	Väga sage (13%)	-
Lööbed (mitte-aknetaolised) ^{^*}	Väga sage (39%)	Sage (2%)	Väga sage (27%)	Sage (1%)

MedDRA organsüsteemi klass ja MedDRA termin	Laste koondrühm ^a (N = 126)		Uuring KOMET ^b (N = 137)	
	Üldine esinemissagedus (kõik CTCAE astmed) ^c	CTCAE 3. ja suurema astme esinemissagedus ^d	Üldine esinemissagedus (kõik CTCAE astmed) ^c	CTCAE 3. ja suurema astme esinemissagedus ^e
Juuksemuutused ^{^*}	Väga sage (29%)	-	Väga sage (18%)	-
Üldised häired				
Pürektsia	Väga sage (44%)	Sage (5%)	Sage (5%)	Sage (1%)
Asteenilised nähud [*]	Väga sage (37%)	-	Väga sage (15%)	-
Perifeersed tursed [*]	Väga sage (18%)	-	Väga sage (16%)	-
Näoturse [*]	Sage (8%)	-	Sage (4%)	-
Uuringud^f				
Vere KFK aktiivsuse suurenemine [^]	Väga sage (54%)	Sage (6%)	Väga sage (37%)	Sage (7%)
ASAT-i aktiivsuse suurenemine	Väga sage (37%)	Sage (2%)	Väga sage (12%)	Sage (1%)
Hemoglobiinisalduse vähenemine [*]	Väga sage (35%)	Sage (2%)	Väga sage (11%)	Sage (2%)
Vere albumiinisalduse vähenemine [*]	Väga sage (35%)	-	Sage (2%)	-
ALAT-i aktiivsuse suurenemine	Väga sage (29%)	Sage (2%)	Väga sage (11%)	Sage (1%)
Väljutusfraktsiooni vähenemine [^]	Väga sage (21%)	Sage (1%)	Sage (7%)	Sage (1%)
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Väga sage (19%)	Sage (1%)	Sage (2%)	-
Kõrgenenud vererõhk [*]	Väga sage (11%)	-	Sage (4%)	Sage (2%)

^a NF1-PN-iga laste koondandmed (N = 126) on saadud uuringu SPRINT I faasist (N = 24), uuringu SPRINT II faasi 1. kihist (N = 50), Hiina I faasi uuringust; laste kohort (N = 16), Jaapani I faasi uuringust (N = 12) ja I faasi toidu mõju uuringust (N = 24). Esinemissageduse protsentuaalsed väärtused on ümardatud lähima täisarvuni.

^b NF1-PN-iga täiskasvanud patsientide andmed uuringust KOMET (N = 137). Esinemissageduse protsentuaalsed väärtused on ümardatud lähima täisarvuni.

^c Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), kõik uuringud kasutasid CTCAE versiooni 5.0, välja arvatud laste uuring SPRINT, mis kasutas CTCAE versiooni 4.03.

^d Kõik juhud vastasid CTCAE 3. astmele, välja arvatud kaks CTCAE 4. astme vere KFK aktiivsuse suurenemise juhtu ja üks CTCAE 4. astme vere kreatiniinisalduse suurenemise juht. Surmajuhtumeid ei olnud.

^e Kõik juhud vastasid CTCAE 3. astmele, välja arvatud üks CTCAE 4. astme pürektsia juht ja neli CTCAE 4. astme vere KFK aktiivsuse suurenemise juhtu. Surmajuhtumeid ei olnud.

^f Uuringus SPRINT teatati kõigist laboratoorsetest kõrvaltoimetest kui kõrvaltoimetest. Teistes uuringutes, kus osalesid NF1-PN-iga lapsed ja täiskasvanud patsiendid, teatati laboratoorsetest kõrvaltoimetest kui kõrvaltoimetest ainult juhul, kui need vastasid tõsise kõrvaltoime kriteeriumidele, viisid ravi lõpetamiseni või olid uurija hinnangul kliiniliselt olulised.

KFK = kreatiinfosfokinaas; ASAT = aspartaadi aminotransferaas; ALAT =alaniini aminotransferaas

[^] Vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

†† Tuvastatud kõrvaltoimed teistest kliinilistest uuringutest mitmete kasvajatüüpidega täiskasvanud patsientidel (N = 347), kes said ravi selumetiniibiga (75 mg kaks korda ööpäevas). Nendest kõrvaltoimetest ei ole teatatud NF1-ga lastel või täiskasvanutel, kellel on mitteopereeritav PN.

* Üksikute eelisterminite rühmitamisel põhinevad kõrvaltoimed:

asteenilised nähud: väsimus, asteenia;
vere albumiinisalduse vähenemine: hüpoalbumineemia, vere albumiinisalduse vähenemine;
CSR/RPED: võrkkesta makulaarse pigmentepiteeli irdumine, korioretinopaatia;
düspnoe: pingutusdüspnoe, düspnoe, rahuoleku düspnoe;
näoturse: silmaümbruse turse, näoturse, huulte turse, silmalaugude turse, näo paistetus;
hemoglobiinisalduse vähenemine: aneemia, hemoglobiini vähenemine;
juuksemuutused: alopeetsia, juuksevärvuse muutus;
kõrgenenud vererõhk: vererõhu kõrgenemine, hüpertensioon;
perifeersed tursed: perifeerne turse, ödeem, piirdunud turse, perifeerne paistetus;
lööbed (aknetaolised): aknetaoline dermatiit, akne, follikuliit;
lööbed (mitte-aknetaolised): kihelev lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, lööve, erütematoosne lööve, makuloosne lööve;
RVO: võrkkestaveresoonte häire, võrkkestaveeni sulgus, võrkkestaveeni tromboos;
stomatiit: stomatiit, suuhaavandid, aftoosne haavand, igemete turse.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemine

NF1-PN-iga laste koondrühmas (N = 126) teatati LVEF-i vähenemisest (eelistermin: väljutusfraktsiooni vähenemine) 26 patsiendil (21%); nende seas 25 patsiendil (19,8%) teatati CTCAE 2. astme kõrvaltoimest ja ühel patsiendil (0,8%) CTCAE 3. astme kõrvaltoimest. Neljal patsiendil (3,2%) viis LVEF-i vähenemine annuse vähendamiseni ja 2 patsiendil (1,6%) ravi katkestamiseni. Analüüsi ajal olid 20 patsienti 26-st paranenud. Mediaanne aeg LVEF-i vähenemise esimese episoodini oli 283 päeva (kestuse mediaan 110,5 päeva).

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel (N = 137) teatati LVEF-i vähenemisest (eelistermin: väljutusfraktsiooni vähenemine) 10 patsiendil (7%); nende seas ühel patsiendil (0,7%) teatati CTCAE 3. astme kõrvaltoimest. Kahel patsiendil (1,5%) viis LVEF-i vähenemine ravi katkestamiseni. Analüüsi ajal olid 7 patsienti 10-st paranenud. Mediaanne aeg LVEF-i vähenemise esimese episoodini oli 342 päeva (ligikaudu 11 kuud) [kestuse mediaan 112,5 päeva (ligikaudu 4 kuud)].

Põhiuuringutesse ei kaasatud patsiente, kelle LVEF-i algväärtus oli väiksem kui raviastutuses kehtiv normivahemiku alampiir. Lisaks on laiendatud kättesaadavuse programmis osalenud lastel teatatud väikesest arvust tõsistest selumetiniibiga seotud LVEF-i vähenemise juhtudest. LVEF-i vähenemise kliinilise ravi kohta vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Okulaarne toksilisus

NF1-PN-iga laste koondrühmas (N = 126) teatati CTCAE 1. ja 2. astme ähmase nägemise juhtudest 11 patsiendil (9%). Kahel patsiendil (1,6%) oli vaja ravi katkestada. Analüüsi ajal olid 10 patsienti 11-st paranenud.

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel (N = 137) teatati CTCAE 1. astme ähmase nägemise juhust 5 patsiendil (4%). Ühel patsiendil (0,7%) oli vaja ravi katkestada. Kõik juhud möödusid ilma annust vähendamata ja analüüsi ajal olid kõik 5 patsienti paranenud.

Uute nägemishäirete kliinilise ravi kohta vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Lisaks teatati ühest võrkkesta pigmentepiteeli irdumise juhust lapsel, kes sai ühes välise sponsoriga pediaatrilises uuringus nägemiskulglat haarava pilotsütaarse astrotsütoomi raviks monoterapiat selumetiniibiga (25 mg/m² kaks korda ööpäevas) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Paronühhia

NF1-PN-iga laste koondrühmas (N = 126) teatati paronühhiast 63 patsiendil (50%). Mediaanne aeg maksimaalse astme paronühhia kõrvaltoime esimese avaldumiseni oli 375 päeva (ligikaudu 12 kuud)

ning juhtude kestuse mediaan oli 55 päeva (ligikaudu 2 kuud). Enamikel (51 patsienti, 40,5% NF1-PN-iga laste koondrühmas) oli maksimaalne CTCAE aste 1 või 2. ≥ 3 . astme juhud ilmnesisid 12 patsiendil (10%). Kaheksateistkümnel patsiendil (14,3%) oli vaja paronühhia kõrvaltoime tõttu ravi katkestada ja 9 patsiendil (7,1%) paronühhia kõrvaltoime tõttu annust vähendada. Ühel patsiendil (0,8%) viis see kõrvaltoime ravi lõpetamiseni.

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel (N = 137) teatati paronühhiast 23 patsiendil (17%). Mediaanne aeg maksimaalse astme paronühhia esimese avaldumiseni oli 390 päeva (ligikaudu 13 kuud) ning maksimaalse astme juhu kestuse mediaan oli 63 päeva (ligikaudu 2 kuud). Üheksateistkümnel patsiendil (13,9%) oli maksimaalne CTCAE aste 1 või 2. CTCAE 3. astme juhud ilmnesisid 4 patsiendil (3%). Ühel patsiendil (0,7%) oli vaja paronühhia kõrvaltoime tõttu ravi katkestada ja 3 patsiendil (2,2%) viis paronühhia kõrvaltoime annuse vähendamiseni. Ühelgi patsiendil ei olnud vaja paronühhia tõttu ravi lõpetada. Analüüsi ajal olid 11 patsienti 23-st paranenud.

Kreatiinfosfokinaasi (KFK) sisalduse suurenemine veres

NF1-PN-iga laste koondrühmas (N = 126) teatati KFK aktiivsuse suurenemisest veres 68 patsiendil (54%). Mediaanne aeg maksimaalse CTCAE astme vere KFK aktiivsuse suurenemise esimese avaldumiseni oli 112 päeva (ligikaudu 4 kuud) ning maksimaalse CTCAE astme juhu kestuse mediaan oli 126 päeva (ligikaudu 4 kuud). Enamikel juhtudel (61 juhtu, 48,4% NF1-PN-iga laste koondrühmas) oli maksimaalne CTCAE aste 1 või 2. Maksimaalse CTCAE 3. astme juhud ilmnesisid 5 patsiendil (4%) ning CTCAE 4. astme juhud kahel patsiendil (1,6%). Viiel patsiendil oli vaja vere KFK aktiivsuse suurenemise tõttu ravi katkestada ja kõik viis vajasis annuse vähendamist.

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel (N = 137) teatati KFK aktiivsuse suurenemisest veres 51 patsiendil (37%). Mediaanne aeg maksimaalse CTCAE astme vere KFK aktiivsuse suurenemise esimese avaldumiseni oli 167 päeva (ligikaudu 6 kuud) ning maksimaalse astme juhu kestuse mediaan oli 122 päeva (ligikaudu 4 kuud). Neljakümne kahel patsiendil (30,7%) oli maksimaalne CTCAE aste 1 või 2. Maksimaalse CTCAE 3. astme juhud ilmnesisid 5 patsiendil (3,6%) ning CTCAE 4. astme juhud 4 patsiendil (2,9%). Kuuel patsiendil oli vaja vere KFK aktiivsuse suurenemise tõttu ravi katkestada ja annust oli vaja vähendada 3 patsiendil. Analüüsi ajal olid 21 patsienti 51-st paranenud.

Gastrointestinaalne toksilisus

NF1-PN-iga laste koondrühmas (N = 126) olid oksendamine (78 patsienti, 62%), kõhulahtisus (71 patsienti, 56%), iiveldus (66 patsienti, 52%) ja stomatiit (50 patsienti, 40%) kõige sagedamini teatatud seedetrakti kõrvaltoimed. Enamik neist olid CTCAE 1. või 2. astme juhud. CTCAE ≥ 3 . astme juhtudest teatati kõhulahtisuse (10%), oksendamise (7%), iivelduse (2%) ja stomatiidi (1%) puhul. Annust oli vaja muuta 25 patsiendil (19,8%) oksendamise, 14-l (11,1%) iivelduse, 11-l (8,7%) kõhulahtisuse ja 6-l (4,8%) stomatiidi tõttu. Ravi lõpetamiseni viinud kõhulahtisuse, iivelduse ja stomatiidi juhust teatas igast üks patsient. Annust vähendati ühel kõhulahtisusega patsiendil ja kahel stomatiidiga patsiendil. Ühestki CTCAE ≥ 4 . astme juhust ei teatatud.

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel (N = 137) olid kõhulahtisus (41 patsienti, 30%), oksendamine (27 patsienti, 20%), iiveldus (23 patsienti, 17%), stomatiit (19 patsienti, 14%) ja kõhukinnisus (13 patsienti, 10%) enim teatatud seedetrakti kõrvaltoimed. Enamik neist olid CTCAE 1. või 2. astme juhud. Ühel patsiendil (0,7%) teatati CTCAE 3. astme stomatiidi juhust. Iivelduse ja oksendamise, mõlema tõttu oli vaja ravi katkestada 2 patsiendil (1,5%) ning kõhulahtisuse ja stomatiidi, mõlema tõttu ühel patsiendil (0,7%). Iivelduse ja stomatiidi, mõlema tõttu vähendati annust ühel patsiendil (0,7%). Üks patsient teatas iivelduse juhust, mis viis ravi lõpetamiseni.

Nahatoksilisus

NF1-PN-iga laste koondrühmas (N = 126) täheldati aknetaolisi lööbeid 76 patsiendil (60%) [mediaanne aeg avaldumiseni 29 päeva; maksimaalse CTCAE astme juhu kestuse mediaan 176 päeva (ligikaudu 6 kuud)]. Enamikel (73 patsienti, 58% NF1-PN-iga laste koondrühmas) oli kõrvaltoimete maksimaalne CTCAE aste 1 või 2. 4 patsiendil (3,2%) oli vaja aknetaoliste löövete tõttu ravi katkestada ja 3 patsiendil (2,4%) viisid aknetaolised lööbed annuse vähendamiseni. CTCAE 3. astme juhtudest teatati 3 patsiendil (2,4%). Muid (mitte-aknetaolisi) lööbeid täheldati NF1-PN-iga laste

koondrühmas 49 patsiendil (39%) ja need olid valdavalt (46 patsienti, 36,5% NF1-PN-iga laste koondrühmas) 1. või 2. astme juhud.

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel (N = 137) täheldati aknetaolisi lööbeid 75 patsiendil (55%) [mediaanne aeg avaldumiseni 19 päeva; maksimaalse CTCAE astme juhu kestuse mediaan 124 päeva (ligikaudu 4 kuud)]. Seitsmekümne kahel patsiendil (53%) oli kõrvaltoimete maksimaalne CTCAE aste 1 või 2. CTCAE 3. astme juhtudest teatati 3 patsiendil (2,2%). 3 patsiendil (2,2%) oli vaja aknetaoliste löövetega tõttu ravi katkestada ja 2 patsiendil (1,5%) viisid aknetaolised lööbed annuse vähendamise ja ravi lõpetamiseni. Lööbeid (mitte-aknetaolisi) täheldati 37 patsiendil (27%) ja need olid valdavalt (36 patsienti, 26,3%) CTCAE 1. või 2. astme juhud.

Juuksemuutused

NF1-PN-iga laste koondrühmas (N = 126) tekkisid 37 patsiendil (29%) kõrvaltoimena juuksemuutused [teatati eelistermini juuksevärvuse muutustena 21 patsiendil (16,7%) ja juuste hõrenemisenä (eelistermin: alopeetsia) 30 patsiendil (23,8%)]. Kõik olid CTCAE 1. astme (33 patsienti, 26,2%) või 2. astme (4 patsienti, 3,2%) juhud ning ravi katkestamisest teatati ühel patsiendil (0,8%).

NF1-PN-iga täiskasvanud patsientidel (N = 137) tekkisid 24 patsiendil (18%) kõrvaltoimena juuksemuutused [teatati eelistermini juuksevärvuse muutustena 6 patsiendil (4,4%) ja juuste hõrenemisenä (eelistermin: alopeetsia) 20 patsiendil (14,6%)]. Kõik olid CTCAE 1. või 2. astme juhud. Ravi katkestamisest teatati ühel patsiendil (0,7%) ning annust vähendati 2 patsiendil (1,5%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida ning rakendada toetavat ravi koos vajaliku asjakohase jälgimisega. Dialüüs ei ole üleannustamise ravis efektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EE04

Toimemehhanism

Selumetiniib on mitogeen-aktiveeritud proteiini kinaaside 1 ja 2 (MEK 1/2) selektiivne inhibiitor. Selumetiniib blokeerib MEK-i aktiivsuse ja RAF-MEK-ERK-i raja. Seega võib MEK-i pärssimine blokeerida nende tuumorirakkude proliferatsiooni ja ellujäämise, milles on aktiveeritud RAF-MEK-ERK-i rada.

Kliiniline efektiivsus

Selumetiniibi efektiivsust NF1-PN-iga lastel ja täiskasvanud patsientidel hinnati allpool kirjeldatud uuringutes.

SPRINT

Koselugo efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises ühe ravirühmaga uuringu (SPRINT) II faasi 1. kihis, mis koosnes 50 lapsest, kellel oli olulisi haigusnähtusid põhjustanud 1. tüüpi neurofibromatoosi (NF1) mitte-opereeritav pleksiformne neurofibroom (PN). Mitte-opereeritav PN oli määratletud kui PN, mida ei ole võimalik kirurgiliselt täielikult eemaldada ilma oluliste

haigusriskideta, mis on tingitud pleksiformse neurofibroomi paiknemisest eluliselt tähtsate struktuuride ümber või vahetus läheduses, kasvaja invasiivsusest või ulatuslikust veresoonestikust. Patsiente ei kaasatud järgmiste okulaarsete toksilisuste tõttu: anamneesis praegu esinev või varasemalt esinenud tsentraalne seroosne korioretinopaatia, anamneesis praegu esinev või varasemalt esinenud võrkkestaveeni sulgus, teadaolev silmasisene rõhk > 21 mmHg (või vanuse järgne korrigeeritud normi ülemine piir) või kontrollimatu glaukoom. Patsiendid said selumetiniibi kapsleid 25 mg/m² (kehapindala kohta) kaks korda ööpäevas 28 päeva (1 ravitsükkel) pideva raviskeemina. Ravi lõpetati, kui patsient sellest enam kliinilist kasu ei saanud, kui tekkis vastuvõetamatu toksilisus või PN-i progresseerumine või uuringuarsti äranägemisel.

Siht-PN-i, pleksiformset neurofibroomi, mis põhjustas asjassepuutuvaid kliinilisi sümptomeid või tüsistusi (PN-iga seotud haigused), hinnati ravivastuse osas, kasutades tsentraalselt hinnatud magnetresonantstomograafia (MRT) volumeetrilise analüüsi vastuseid ning järgides neurofibromatoosi ja schwannomatoosi ravivastuse hindamise kriteeriume (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*, REiNS). Tuumori ravivastust hinnati enne ravi alustamist ja ravi ajal 2 aasta jooksul iga 4 tsükli järel, seejärel iga 6 tsükli järel.

Patsientidele tehti siht-PN-i mahu mõõtmised MRT abil ja kliinilise tulemuse hindamine, sealhulgas funktsionaalsed hindamised ja patsiendi enda poolt teatatud tulemused.

Uuringusse kaasamise hetkel oli patsientide vanuse mediaan 10,2 aastat (vahemik: 3,5...17,4 aastat), 60% olid poisid ja 84% valgenahalised.

Siht-PN-i mahu algväärtuse mediaan oli 487,5 ml (vahemik: 5,6...3820 ml). Pleksiformse neurofibroomiga seotud haigusnähud, mida esines $\geq 20\%$ -l patsientidest, olid muu hulgas kuju moondumine, motoorne düsfunktsioon, valu, hingamisteede düsfunktsioon, nägemispuue ning põie ja soole düsfunktsioon.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), mida hinnati tsentraliseeritult Riikliku vähiinstituudi (NCI, *National Cancer Institute*) poolt ja määratleti patsientide protsentuaalse arvuga, kes saavutasid täieliku ravivastuse (määratletud kui siht-PN-i kadumine) või kinnitatud osalise ravivastuse (määratletud kui PN-i mahu vähenemine $\geq 20\%$ võrra, mis leiab kinnitust tuumori hindamisel 3...6 kuu jooksul). Hinnati ka ravivastuse kestust (*duration of response*, DoR).

Efektiivsustulemused on esitatud tuginedes andmekogumise lõppkuupäevale märts 2021, kui ei ole teistmoodi märgitud.

Tabel 6. Uuringu SPRINT II faasi 1. kihi efektiivsustulemused

Efektiivsusnäitaja	SPRINT (N = 50)
Objektiivse ravivastuse määr^{a, b}	
Objektiivse ravivastuse määr, n (%) (95% CI)	34 (68%) (53,3...80,5)
Täielik ravivastus	0
Kinnitatud osaline ravivastus, n (%) ^b	34 (68%)
Ravivastuse kestus	
DoR ≥ 12 kuud, n (%)	31 (91,2%)
DoR ≥ 24 kuud, n (%)	26 (76,5%)
DoR ≥ 36 kuud, n (%)	21 (61,8%)

CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); DoR – ravivastuse kestus (*duration of response*).

^aRavivastus tuli kinnitada vähemalt 3 kuud pärast esimese osalise ravivastuse kriteeriumite täitmist.

^bTäielik ravivastus: sihtkolde kadumine; osaline ravivastus: siht-PN-i mahu vähenemine võrreldes algväärtusega $\geq 20\%$.

Sõltumatu tsentraliseeritud ülevaate hinnangul vastavalt tuumori ravivastuse ReiNS-i kriteeriumitele (andmekogumise lõppkuupäev juuni 2018) leiti, et ORR on 44% (95% CI: 30,0; 58,7).

Mediaanne aeg ravivastuse ilmnemiseni oli 7,2 kuud (vahemik 3,3 kuud kuni 3,2 aastat). Ravi algusest kuni PN-i maksimaalse kahanemiseni kulunud aja mediaan (min – max) oli 15,1 kuud (vahemik 3,3 kuud kuni 5,2 aastat). DoR-i mediaani alates ravivastuse algusest ei saavutatud; andmekogumise lõppkuupäeval oli järelkontrolliperioodi mediaan 41,3 kuud. Mediaanset aega alates ravi alustamisest kuni haiguse raviaege progresseerumiseni ei saavutatud.

Andmekogumise lõppkuupäeval või viimasel raviaeasel skaneerimisel patsientidel, kes olid ravi lõpetanud, oli 25 patsiendil (50%) kinnitatud osaline ravivastus, 1 patsiendil (2%) kinnitamata osaline ravivastus, 12 patsiendil (24%) stabiilne haigus ja 10 patsiendil (20%) progresseeruv haigus.

KOMET

Koselugo efektiivsust täiskasvanud patsientidel hinnati 2 paralleelse rühmaga randomiseeritud (1 : 1) topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi mitmekeskuselises rahvusvahelises uuringus. Kokku 145 täiskasvanud patsienti randomiseeriti saama kas selumetiniibi 25 mg/m² (kehapindala kohta) või platseebot kaks korda ööpäevas 12 tsükli vältel (28-päevased tsüklid). Pärast 12. tsükli lõppu viidi platseebot saanud patsiendid üle avatud ravile selumetiniibiga või seda tehti varem, kui sõltumatu tsentraalse hindamise (*Independent Central Review*, ICR) käigus leidis kinnitust haiguse progressioon. Ravi lõpetati, kui patsient ei saanud enam kliinilist kasu, tekkis vastuvõetamatu toksilisus, kui patsient tegi vastava otsuse, kui PN progresseerus või uurija otsusel.

Uuringusse KOMET kaasati NF1 diagnoosiga mees- ja naissoost täiskasvanud patsiendid (vanus uuringusse kaasamise ajal $\geq$ 18 aastat), kellel oli sümptomaatiline mitteopereeritav PN, vähemalt üks volumeetrilise MRT analüüsiga mõõdetav PN-i sihtkolle, minimaalse perioodi (vähemalt 4 päeva 7-st vähemalt 2 nädala jooksul skriiningperioodi jooksul) kohta dokumenteeritud krooniline PN-i sihtkolde valuskoor, stabiilne ravimikasutus kroonilise PN-i valu tõttu uuringusse kaasamise ajal.

PN-i sihtkollet, mis oli kliiniliselt kõige olulisem PN ja mõõdetav volumeetrilise MRT analüüsiga, ning kui oli kohaldatav, ühte täiendavat PN-i mittesihtkollet hinnati ravivastuse määra suhtes, kasutades tsentraalselt hinnatavat volumeetrilist MRT analüüsi vastavalt REiNS kriteeriumidele. Kasvaja ravivastust hinnati enne ravi alustamist ja ravi ajal iga 4 tsükli järel 2 aasta jooksul ning pärast seda iga 6 tsükli järel. Patsientidele tehti PN-i sihtkolde ja mittesihtkolde MRT volumeetrilised analüüsid ja kliiniliste tulemuste hindamised.

Demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused olid selumetiniibi ja platseebo ravirühmade vahel üldiselt hästi tasakaalus. Ravieelsed demograafilised andmed selumetiniibi ja platseebo rühmades olid järgmised: vanuse mediaan uuringusse kaasamise ajal oli 29 aastat (vahemik: 18...60 aastat), meessugu (51,7%), europiidse rassi esindajad (55,9%) ja asiaadid (31%). PN-i sihtkolde mahu mediaan oli 110,18 ml selumetiniibi rühmas ja 221,85 ml platseeborühmas. Kõige sagedamad PN-iga kaasnevad nähud olid valu, motoorse funktsiooni häired ja kehakuju muundumine, mida esines 23%-l või rohkematel patsientidel kummaski rühmas. Hingamisteede, nägemisega seotud ning soole-/põietalitluse häireid esines harvem, avaldades 4,2%-l ja vähematel patsientidel nii selumetiniibi kui ka platseebo rühmas.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR selumetiniibi kasutamisel 16. tsükli lõpuks. ORR-i määratleti kui patsientide protsenti, kellel oli kinnitatud täielik ravivastus (PN-i sihtkolde kadumine, mida kinnitasid järjestikused kuvauuringud 3...6 jooksul pärast esimest ravivastust) või kinnitatud osaline ravivastus (PN-i sihtkolde mahu vähenemine $\geq$ 20% võrreldes ravieelsega, mida kinnitasid järjestikused kuvauuringud 3...6 jooksul pärast esimest ravivastust) 16. tsükli lõpuks, määratuna kindlaks ICR-i teel REiNS kriteeriumide alusel.

Kavandatud esmase analüüsi ajal vastas uuring oma esmasele tulemusnäitajale, demonstreerides statistiliselt olulist ORR-i võrreldes platseeboga. Andmekogumise lõppkuupäeval (*final data cut-off*, DCO) oli selumetiniibi rühma randomiseeritud patsientidel ravi kogukestuse mediaan 749 päeva (ligikaudu 25 kuud); DoR-i mediaani alates ravivastuse avaldumisest ei saavutatud. Efektiivsustulemused on esitatud tabelis 7 allpool.

Tabel 7. Uuringu KOMET efektiivsustulemused

Efektiivsusnäitajad	Selumetiniib (N = 71)	Platseebo (N = 74)
Objektiivse ravivastuse määr 16. tsükli lõpuks (ORR)^{a, b, c}		
ORR, % (95% CI)	19,7 (11,2; 30,9)	5,4 (1,5; 13,3)
p-väärtus ^d	0,0112	
Parim objektiivne ravivastus (Best Objective Response, BOR) 16. tsükli lõpuks 16, n (%)^{a, b, c, e}		
Kinnitatud täielik ravivastus	0	0
Kinnitatud osaline ravivastus	14 (19,7%)	4 (5,4%)
Aeg ravivastuseni (Time to Response, TTR)^a		
Mediaan (95% CI), kuud	3,7 (3,61; 11,07)	ND
Ravivastuse kestus (DOR)^{f, g, h}		
Mediaan (95% CI), kuud	NR (11,5; NE)	ND
Püsiva ravivastusega patsientide arv ja protsent		
≥ 6 kuud, n (%)	14 (100%)	ND
≥ 12 kuud, n (%)	9 (64,3%)	ND

CI – usaldusvahemik, NE – mittehinnatud, NR – saavutamata, ND – mitte määratud platseeborühmas.

^a Tulemused põhinevad kavandatud esmasel analüüsil (DCO: 5. august 2024), mis leidis aset siis, kui kõigil patsientidel oli võimalus lõpetada 16. tsükkel.

^b Uuringu iga ravitsükkel kestis 28 kalendripäeva (16. tsükkel vastab ligikaudu 15 kuule).

^c Patsiendid kinnitatud täieliku või osalise ravivastusega, mis põhines sõltumatul tsentraalsel hindamisel (ICR) vastavalt REiNS kriteeriumidele. Ravivastus kinnitati järjestikuste kuvauuringute alusel, mis tehti 3...6 kuu jooksul pärast esimest ravivastust, ICR-i teel vastavalt REiNS kriteeriumidele.

^d 2-poolse p-väärtuse arvutamiseks kasutati Fisheri täpsusmeetodit (alfa 0,047) selumetiniibi ja platseebo võrdluse teel.

^e Täielik ravivastus: sihtkolde kadumine; osaline ravivastus: PN-i sihtkolde mahu vähenemine ≥ 20% võrreldes ravieelsega; stabiilne haigus: ebapiisav mahumuutus võrreldes ravieelsega, et liigituda osaliseks ravivastuseks või progresseeruvaks haiguseks; progresseeruv haigus: PN-i sihtkolde mahu suurenemine ≥ 20% võrreldes ravieelsega või dokumenteeritud parima ravivastuse aeg.

^f Ravivastuse kestus alates esimese dokumenteeritud ravivastuse kuupäevast (järgnevalt kinnitatud) kuni ICR-i teel vastavalt REiNS kriteeriumidele dokumenteeritud progressiooni kuupäevani.

^g Arvutatud Kaplani-Meieri meetodil.

^h Arvutatud selumetiniibi rühma randomiseeritud patsientide kohta, kes saavutasid 16. tsükli lõpuks kinnitatud osalise ravivastuse (cPR), ja sisaldab andmeid kuni lõpliku DCO-ni (17. märts 2025, mis leidis aset siis, kui kõigil patsientidel oli võimalus lõpetada 24. tsükkel).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi selle ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilised (FK) näitajad on NF1-PN-iga lastel (vanuses 3 kuni ≤ 18 aastat) ja täiskasvanud patsientidel (vanuses ≥ 18 aastat) sarnased.

Pärast selumetiniibi kapslite manustamist lastele (vanuses 3 kuni ≤ 18 aastat) soovitatavas annuses 25 mg/m² kaks korda ööpäevas oli maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) geomeetriline keskmine (variatsioonikordaja [CV%]) 731 (62%) ng/ml ja ravimi plasmakontsentratsiooni kõvera alune pindala (AUC₀₋₁₂) pärast esimest manustamist 2009 (35%) ng h/ml. Kaks korda ööpäevas manustades täheldati tasakaalukontsentratsiooni korral minimaalset kumulatsiooni ~ 1,1 korda.

Uuringus KOMET oli soovitatava annuse 25 mg/m² kaks korda ööpäevas manustamisel täiskasvanud patsientidele (vanuses ≥ 18 aastat) maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) geomeetriline keskmine (geomeetriline variatsioonikordaja [gCV%]) 789 (47%) ng/ml ja ravimi plasmakontsentratsiooni kõvera alune pindala (AUC_{0...12}) 2986 (43%) ng h/ml tasakaaluseisundis.

Kõigi vanuserühmade puhul jäi selumetiniibi manustamise järgne minimaalne kumulatsioon vahemikku 1,2...1,5.

Lastel (vanuses 3 kuni ≤ 18 aastat) on selumetiniibi annusetaseme 25 mg/m² korral suukaudne näiline kliirens 8,8 l/h, keskmine näiline jaotusruumala tasakaaluseisundis 78 l ja keskmine eritumise poolväärtusaeg ~ 6,2 tundi.

Täiskasvanud patsientidel (vanuses ≥ 18 aastat) on selumetiniibi annusetaseme 25 mg/m² korral suukaudne näiline kliirens 14,1 l/h, keskmine näiline jaotusruumala tasakaaluseisundis 126,1 l ja keskmine eritumise poolväärtusaeg ~ 9,0 tundi.

Pärast selumetiniibi graanulite manustamist lastele (vanuses 1 kuni ≤ 7 aastat) soovitatavas annuses 25 mg/m² kaks korda ööpäevas olid C_{max}-i geomeetrilised keskmised (gCV%) pärast esimest annust ja tasakaaluseisundis vastavalt 503 (49%) ng/ml ja 657 (58%) ng/ml. AUC_{0-12h} geomeetrilised keskmised (gCV%) pärast esimest annust ja tasakaaluseisundis olid vastavalt 1790 (28%) ng h/ml ja 2575 (52%) ng h/ml. Kaks korda ööpäevas manustades täheldati tasakaaluseisundis C_{max}-i ja AUC_{0-12h} puhul vastavalt 1,3-kordset ja 1,46-kordset kumulatsiooni. Üldiselt saavutati graanulite ravimvormi kasutamisel sarnased süsteemse ekspositsiooni AUC väärtused ja ligikaudu 30% väiksemad C_{max}-i väärtused võrreldes kapslite ravimvormiga.

Imendumine

Tervetel täiskasvanutel oli selumetiniibi keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus 62%. Pärast suukaudset manustamist imendub selumetiniib kiiresti, tasakaaluseisundi maksimaalne kontsentratsioon plasmas (t_{max}) saabub 2 tundi pärast manustamist.

Toidu mõju

Eraldi kliinilistes uuringutes tervetel täiskasvanutel ja kauglearenenud pahaloomuliste soliidtuumoritega täiskasvanutel vähendas selumetiniibi kapslite 75 mg annuse ning rasvarikka eine koosmanustamine selumetiniibi C_{max}-i tühja kõhuga manustamisega võrreldes vastavalt keskmiselt 50% ja 62%. Selumetiniibi keskmine AUC vähenes vastavalt 16% ja 19%, aeg maksimaalse kontsentratsioonini (t_{max}) hilines ligikaudu 1,5 kuni 3 tundi (vt lõik 4.2).

Tervetele täiskasvanutele selumetiniibi kapslite 50 mg annuse ja rasvavaese eine koosmanustamise tulemusel oli selumetiniibi C_{max} 60% väiksem võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Selumetiniibi AUC vähenes 38%, aeg maksimaalse kontsentratsioonini (t_{max}) hilines ligikaudu 0,9 tundi (vt lõik 4.2). Sarnaselt vähenesid tervetel meessoost isikutel pärast rasvavaest einet (400...500 kalorit, 25% rasva) selumetiniibi graanulite C_{max}-i ja AUC väärtused vastavalt 39% ja 4% ning t_{max} hilines ligikaudu 1,3 tundi.

NF1 ja mitteopereeritava PN-iga noorukitel, kellele manustati korduvannuseid 25 mg/m² kaks korda ööpäevas, oli selumetiniibi kapslite ja rasvavaese eine koosmanustamisel selumetiniibi C_{max} 24% väiksem võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Selumetiniibi AUC vähenes 8% ja t_{max} hilines ligikaudu 0,57 tundi (vt lõik 4.2).

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas samuti, et samaaegne manustamine koos rasvavaese või rasvarikka einega põhjustas selumetiniibi ekspositsiooni (AUC) keskmist vähenemist võrreldes tühja kõhuga manustamisega, mida ei loetud kliiniliselt oluliseks muutuseks.

Eelpool toodud tulemuste põhjal ei ole kummagi ravimvormi (kapslid ja graanulid) puhul oodata toidu (rasvarikas, rasvavaene või koos toiduga või ilma) kliiniliselt olulist mõju selumetiniibi AUC-le, kuna toime suurusjärg suukaudse manustamise biosaadavusele (F1) on alla 30%.

Jaotumine

Lastel oli selumetiniibi 20...30 mg/m² keskmine näiline jaotusruumala tasakaaluseisundis vahemikus 78...171 l, näidates mõõdukat kudedesse jaotumist. Sarnaseid väärtuseid täheldati 25 mg/m² saavatel täiskasvanud patsientidel vahemikus 40...3710 l. Need väärtused näitavad mõõdukat kudedesse jaotumist.

In vitro seonduvus inimese plasmavalkudega on 98,4%. Selumetiniib seondub rohkem seerumi albumiiniga (96,1%) kui alfa1-happe glükoproteiiniga (< 35%).

Biotransformatsioon

In vitro läbib selumetiniib 1. faasi metaboolsed reaktsioonid, sealhulgas külghelate oksüdeerumise, N-demetüülimise, ning vabaneb külghelatest, moodustades amiid- ja happemetaboliite. Selumetiniibi oksüdatiivne metabolism toimub peamiselt CYP3A4 vahendusel, CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 ja CYP3A5 osalevad vähemal määral. *In vitro* uuringud näitavad, et selumetiniib läbib ka otsesed 2. faasi metaboolsed reaktsioonid, milles põhiliselt osalevad ensüümid UGT1A1 ja UGT1A3, ning moodustuvad glükuronidi konjugaadid. Glükuronisatsioon on selumetiniibi 1. faasi metaboliitide oluline eritumisrada, milles osaleb mitu UGT isovormi.

Pärast ¹⁴C-selumetiniibi suukaudset manustamist tervetele meestele moodustas suurema osa inimplasmas ringlevast radioaktiivsest ühendist muutumatul kujul selumetiniib (~ 40% radioaktiivsusest) koos teiste metaboliitidega, sealhulgas imidasoindasoolmetaboliidi glükuronid (M2; 22%), selumetiniibglükuronid (M4; 7%), N-desmetüülselumetiniib (M8; 3%) ja N-desmetüülkarboksüülhape (M11; 4%). N-desmetüülselumetiniib moodustab inimplasmas sisalduvast selumetiniibist vähem kui 10%, kuid on ligikaudu 3...5 korda tugevama toimega kui lähteravim, avaldades umbes 21...35% farmakoloogilisest kogutoimest.

Koostoimed

Selumetiniib ei ole *in vitro* CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ega CYP2E1 inhibiitor. Selumetiniib ei ole *in vitro* CYP1A2 ega CYP2B6 indutseerija. Selumetiniib on *in vitro* CYP3A4 indutseerija, kuid see ei ole eeldavavasti kliiniliselt oluline.

Selumetiniib pärssib *in vitro* ensüüme UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 ja UGT1A9, kuid see toime ei ole eeldatavasti kliiniliselt oluline.

Koostoimed transportvalkudega

In vitro uuringute põhjal on selumetiniib transportvalkude BCRP ja P-gp substraat, aga ravimite kliiniliselt oluliste koostoimete teke on ebatõenäoline. *In vitro* uuringud näitavad, et lastele soovitatavas annuses ei pärssi selumetiniib rinnavähi resistentsusvalku (BCRP), P-glükoproteiini (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 ega MATE2K-d. Kliiniliselt olulist toimet samal ajal manustatud OAT3 substraatide farmakokineetikale ei saa välistada.

Eritumine

Pärast 75 mg radiomärgistatud selumetiniibi manustamist tervetele täiskasvanutele leiti 59% annusest roojast (19% muutumatul kujul), 33% manustatud annusest (< 1% lähteravimina) leiti uriinist 9 päevaga kogutud proovidest.

Eriühmad

Neerukahjustus

Ekspositsiooni 50 mg suukaudsele selumetiniibile uuriti normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutel (N = 11) ja lõppjärgus neeruhaigusega isikutel (N = 12). Lõppjärgus neeruhaigusega rühmas olid C_{max} ja AUC vastavalt 16% ja 28% väiksemad, selumetiniibi seondumata fraktsioon oli lõppjärgus neeruhaigusega osalejatel 35% suurem. Selle tulemusel olid lõppjärgus neeruhaiguse rühmas seondumata C_{max}-i ja AUC suhted normaalse neerufunktsiooniga rühmaga võrreldes 0,97 ning 1,13. Lõppjärgus neeruhaigusega rühmas tuvastati normaalse neerufunktsiooni rühmaga võrreldes N-desmetüülmetaboliidi ja lähteravimi suhte väike, ligikaudu 20% AUC suurenemine. Kuna ekspositsioon lõppjärgus neeruhaigusega osalejatel oli samasugune kui normaalse neerufunktsiooniga

isikutel, siis kerge, mõõduka ega raske neerukahjustusega isikutel uuringuid ei tehtud. Neerukahjustus eeldatavasti ei mõjuta märkimisväärselt selumetiniibi ekspositsiooni (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Normaalse maksafunktsiooniga (N = 8) ja kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A, N = 8) täiskasvanud isikutele manustati 50 mg selumetiniibi, mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B, N = 8) manustati 50 või 25 mg ja raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C, N = 8) manustati 20 mg. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikute AUC väärtustega olid kerge maksakahjustusega patsientidel selumetiniibi koguanuse normitud AUC ja seondumata AUC vastavalt 86% ja 69%. Mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) ja raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel oli selumetiniibi ekspositsioon (AUC) suurem; üldise AUC ja seondumata AUC väärtused olid vastavalt 159% ja 141% (Childi-Pugh' klass B) ning 157% ja 317% (Childi-Pugh' klass C) võrreldes normaalse maksafunktsiooniga osalejatega (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega osalejatel kaldus olema väiksem valkudega seonduvus, kuigi see püsis > 99% (vt lõik 4.3).

Etniline kuuluvus

Pärast selumetiniibi ühekordse annuse manustamist paistab jaapanlastel, mittejaapanlastest Aasia päritolu ning India päritolu tervetel täiskasvanutel lääne täiskasvanutega võrreldes olevat suurem ekspositsioon, kuigi pärast kehakaalu või kehapindala järgi kohandamist on olemas arvestatav kattuvus (vt lõik 4.2).

Teised täiskasvanud patsiendid (vanuses > 18 aasta)

Täiskasvanud tervete isikute ja kaugelearenenud pahaloomuliste soliidtuumoritega täiskasvanud patsientide farmakokineetilised parameetrid on samasugused kui NF1-ga lastel (vanuses 1 kuni ≤ 18 aastat).

Täiskasvanud patsientidel suurenesid C_{max} ja AUC annusevahemikus 25...100 mg annusega proportsionaalselt.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisus

Selumetiniib oli hiire mikrotuumauuringus aneugeenilise toimetehhanismi kaudu positiivne. Täheledatava toimeteta annuse (*no observed effect level*, NOEL) korral oli vaba keskmine ekspositsioon (C_{max}) ligikaudu 27 korda suurem kui kliiniline vaba ekspositsioon maksimaalse inimesele soovitatava annuse (*maximum recommended human dose*, MRHD) korral, mis on 25 mg/m².

Kartsinogeensus

Selumetiniib ei olnud rottidel ega transgeensetel hiirtel kartsinogeenne.

Korduvtoksilisus

Korduvtoksilisuse uuringutes hiirtel, rottidel ja ahvidel täheldati pärast kokkupuudet selumetiniibiga peamisi toimeid nahal, seedetraktis ning luudes. Rottidel täheldati mikroskoopiliste erosioonide ja haavanditega seotud koorikuid vaba ekspositsiooni korral, mis oli samasugune kui kliiniline ekspositsioon (vaba AUC) MRHD-d kasutades. Hiirtel täheldati maksa ja lümforetikulaarsüsteemiga seotud põletikulisi ja haavandilisi leidusid seedetraktis vaba ekspositsiooni korral, mis oli ligikaudu 28 korda suurem kui MRHD-ga saavutatav kliiniline ekspositsioon.

Isasrottidel, kellele manustati kuni 3 kuud selumetiniibi annuses, millega vaba ekspositsioon ületas MRHD-ga saavutatava kliinilise vaba ekspositsiooni 11 korda, täheldati kasvuplaadi düsplaasiat. Seedetrakti leidude korral ilmnesid pärast paranemisperioodi tõendid pöördumise kohta.

Nahatoksilisuse ja kasvuplaadi düsplaasia pöördumist ei hinnatud. Ühes 26-nädalases uuringus täheldati isashiirtel annusega 40 mg/kg/ööpäevas (mis vastab MRHD-ga saavutatava vaba AUC 28 kordsele väärtusele inimesel) korgaskeha bulbokavernooslihase vaskulaarset ületäitumist, mille tagajärjel tekkis märkimisväärne kuseteede obstruktsioon ning kusiti põletik ja verejooks valendikku ning mille tagajärjel isashiired enneaegselt surid.

Reproduktsioonitoksilisus

Hiirtel viidi läbi arengu- ja reproduktsioonitoksilisuse uuringud. Annused kuni 40 mg/kg ööpäevas (vastab MRHD-ga saavutatava vaba AUC 22-kordsele väärtusele inimesel) isashiirte viljakust ei mõjutanud. Annused kuni 75 mg/kg ööpäevas ei mõjutanud emashiirte paaritumiskäitumist ega viljakust, kuid sellel annusetasemel täheldati elusloodete arvu pöörduvat vähenemist; viljakusnäitajate NOAEL oli 5 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 3,5 korda suurem vaba AUC kui inimesel MRHD korral). Raviga seotud väliste väärendite (avatud silmad, suulaelõhe) esinemissageduse suurenemisest teatati maternaalse toksilisuse puudumisel embrüofetaalse arengu uuringutes annustega > 5 mg/kg ööpäevas, ning pre- ja postnataalse arengu uuringus annustega ≥ 1 mg/kg ööpäevas (vastab 0,4 korda suuremale vaba $C_{\max}$ -i väärtusele kui inimesel MRHD korral). Nendes uuringutes täheldatud teised raviga seotud toimed, mis tekkisid maternaalse toksilisuse puudumisel, olid annustega ≥ 25 mg/kg ööpäevas (vastab 22 korda suuremale vaba AUC väärtusele kui inimesel MRHD korral) embrüoletaalsus ja lootemassi vähenemine, annustega 15 mg/kg ööpäevas (vastab 3,6 korda suuremale vaba $C_{\max}$ -i väärtusele kui inimesel MRHD korral) järglaste sünnijärgse kasvu aeglustumine ja väiksem arv järglasi, kes võõrutamise ajal vastas pupillikonstriksiooni kriteeriumitele. Selumetiniib ja selle aktiivne metaboliit erituvad lakteerivate hiirte piima ligikaudu plasmakontsentratsioonile vastavas kontsentratsioonis.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Koselugo 5 mg graanulid avatavas kapslis

Kapsli sisu

Glütserooldibehenaat

Makrogoolglütseroolstearaat

Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat

Steariinhape

Kapsli kest

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Trükivärv

Šellak (E904)

Propüleenglükool (E1520)

Kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527)

Must raudoksiid (E172)

Kaaliumhüdroksiid (E525)

Koselugo 7,5 mg graanulid avatavas kapslis

Kapsli sisu

Glütserooldibehenaat

Makrogoolglütseroolstearaat

Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat

Steariinhape

Kapsli kest

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

Trükivärv

Šellak (E904)

Propüleenglükool (E1520)

Kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527)

Must raudoksiid (E172)

Kaaliumhüdroksiid (E525)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpudelis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) plastpudel lastekindla polüpropüleenist keeratava korgiga.

Iga pudel sisaldab 60 kapslit ja silikageelist desikanti. Pakend sisaldab ühte pudelit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Patsiente tuleb instrueerida, et desikanti ei tohi pudelist eemaldada ega alla neelata.

Kasutamata ravimipreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1552/003 - 5 mg graanulid avatavas kapslis

EU/1/21/1552/004 - 7,5 mg graanulid avatavas kapslis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuni 2021

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. aprill 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén Astraallén
SE-152 57, Södertälje
Rootsi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
152 57, Södertälje
Rootsi

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9 ja vastavalt sellele peab müügiloa hoidja esitama perioodilise ohutusaruande iga 6 kuu tagant.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid.

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: kinnitamaks selumetiniibi pikaajalist ohutust süptomaatiliste mitte-opereeritavate PN-ide raviks 3-aastastel ja vanematel pediaatrilistel patsientidel, kellel on NF1, tuleb müügiiloa hoidjal läbi viia ja esitada müügiiloa saamise järgse mittesekkuva ohutusuuringu tulemused NF1-ga patsientidel, kellele on määratud vähemalt üks selumetiniibi annus ja kes on selumetiniibi ravi alguses vanuses 3 kuni ≤ 18 aastat. Prospektiivselt jälgitakse ≥ 8 -aastaste patsientide (ja enne 5. astme saavutamist Tanner'i skaalal [sugulise küpsuse hinnang]) pesastatud kohorti. Kliinilise uuringu aruande esitab:	31.03.2029

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Koselugo 10 mg kõvakapslid
selumetinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti ei tohi eemaldada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Säilitada originaalpudelis niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1552/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

koselugo 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Koselugo 10 mg kõvakapslid
selumetinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti ei tohi eemaldada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Säilitada originaalpudelis niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1552/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Koselugo 25 mg kõvakapslid
selumetinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti ei tohi eemaldada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Säilitada originaalpudelis niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1552/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

koselugo 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Koselugo 25 mg kõvakapslid
selumetinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti ei tohi eemaldada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Säilitada originaalpudelis niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1552/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Koselugo 5 mg graanulid avatavas kapslis
selumetinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 5 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid avatavas kapslis

60 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kapslit ei tohi neelata. Avada ja puistata toidule.
Desikanti ei tohi eemaldada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpudelis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1552/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

koselugo 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Koselugo 5 mg graanulid avatavas kapslis
selumetinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 5 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid avatavas kapslis

60 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kapslit ei tohi neelata. Avada ja puistata toidule.
Desikanti ei tohi eemaldada.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpudelis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1552/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Koselugo 7,5 mg graanulid avatavas kapslis
selumetinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 7,5 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid avatavas kapslis

60 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kapslit ei tohi neelata. Avada ja puistata toidule.
Desikanti ei tohi eemaldada.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpudelis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1552/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

koselugo 7,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Koselugo 7,5 mg graanulid avatavas kapslis
selumetinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 7,5 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid avatavas kapslis

60 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kapslit ei tohi neelata. Avada ja puistata toidule.
Desikanti ei tohi eemaldada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpudelis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1552/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Koselugo 10 mg kõvakapslid

Koselugo 25 mg kõvakapslid

selumetiniib (*selumetinibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Koselugo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Koselugo võtmist
3. Kuidas Koselugot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Koselugot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Koselugo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Koselugo ja kuidas see toimib

Koselugo toimeaine on selumetiniib.

Selumetiniib on ravim, mida nimetatakse MEK-i inhibiitoriks. See toimib blokeerides teatud valke, mis osalevad kasvajarakkude kasvamises.

On oodata, et Koselugo kahandab kasvajaid, mida nimetatakse pleksiformseteks neurofibroomideks. Neid kasvajaid põhjustab geneetiline haigus, mida nimetatakse 1. tüüpi neurofibromatoosiks (NF1).

Milleks Koselugot kasutatakse

Koselugo kapsleid kasutatakse täiskasvanutel ning 3-aastastel ja vanematel lastel pleksiformsete neurofibroomide raviks, mida ei ole võimalik operatsiooniga täielikult eemaldada.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Koselugo toimib või miks see ravim on teile määratud, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne Koselugo võtmist

Koselugot ei tohi võtta

- kui olete selumetiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske maksahaigus.

Kui te ei ole selles kindel, pidage enne Koselugo võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Koselugo võtmist ja ravi ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on silmaprobleeme;
- kui teil on südameprobleeme;
- kui teil on maksaprobleeme;
- kui võtate E-vitamiini sisaldavaid toidulisandeid;
- kui te ei suuda kapslit tervelt alla neelata.

Kui midagi ülaltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Silmaprobleemid

Koselugo võib põhjustada silmaprobleeme (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Kui teil ravi ajal muutub nägemine ähmaseks või tekivad mis tahes muud muutused nägemises, **teatage sellest kohe oma arstile**. Kui teil tekivad selle ravimi võtmise ajal uued nägemisprobleemid või kui need süvenevad, peab arst teie silmi uurima.

Südameprobleemid

Koselugo võib vähendada südame pumbatava vere kogust (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Enne ravi alustamist Koselugoga ja ravi ajal kontrollib arst, kui hästi teie süda töötab.

Maksaprobleemid

Koselugo võib suurendada veres mõnede maksaensüümide sisaldust (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Enne ravi ja ravi ajal teeb arst teile vereanalüüse, et kontrollida, kui hästi teie maks töötab.

E-vitamiini sisaldavad toidulisandid

Koselugo kapslid sisaldavad E-vitamiini, mis võib suurendada verejooksu riski. See tähendab, et peate ütlema oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui võtate muid ravimeid, mis suurendavad verejooksu riski, näiteks:

- atsetüülsalitsüülhappe (tuntud ka kui aspiriin) valu ja põletiku vastu;
- antikoagulandid (verevedeldajad), näiteks varfariin ja muud ravimid trombid ennetamiseks;
- toidulisandid, mis võivad suurendada verejooksu riski, nagu E-vitamiin.

Raskused kapslite neelamisega

Kui arvate, et teil võib olla raskusi kapslite tervelt allaneelamisega, pidage nõu oma arstiga (vt lõik 3 „Kuidas Koselugot võtta“).

Naha-, küüne- ja juukseprobleemid

Koselugo võib põhjustada nahalöövet, küünenakkust või juuste hõrenemist või juuksevärvuse muutumist (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Kui mõni neist sümptomitest teile ravi ajal muret valmistab, rääkige sellest oma arstile.

Alla 3-aastased lapsed

Koselugo kapsleid ei tohi anda alla 3-aastastele lastele. Seda põhjusel, et seda ravimit pole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Koselugo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka taimsete ravimite, toidulisandite ja käsimüügiravimite kohta.

Koselugo võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada Koselugo toimet. Rääkige oma arstile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- klaritromütsiin või erütromütsiin (kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks);
- karbamasepiin või fenütoiin (kasutatakse krampide ja epilepsia raviks);
- digoksiin (kasutatakse südamepuudulikkuse raviks);

- feksofenadiin (kasutatakse allergiasümptomite raviks);
- flukonasool või itrakonasool (kasutatakse seennakkuste raviks);
- ketokonasool (kasutatakse Cushingi sündroomi raviks);
- furosemiid (kasutatakse vedelikupeetuse raviks, suurendades kehast läbimineva uriini kogust);
- metotreksaat (kasutatakse teatud vähitüüpide, psoriaasi või reumatoidartriidi raviks);
- omeprasool (kasutatakse maohappe tagasivoolu või maohaavandi raviks);
- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi ja mõnede teiste bakteriaalsete nakkuste raviks);
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), taimne ravim (kasutatakse kergema depressiooni ja muude haiguste raviks);
- tiklopidiin (kasutatakse trombide ennetamiseks).

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud ükskõik millist ülal nimetatud või mõnda muud ravimit, sealhulgas ilma retseptita ostetud ravimeid.

Koselugo koos toidu ja joogiga

Koselugo võtmise ajal ei tohi juua greibimahla, sest see võib mõjutada ravimi toimet.

Rasedus – teave naistele

Koselugo kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav. See võib kahjustada sündimata last.

Kui arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Teie arst võib teil paluda enne ravi alustamist teha rasedustesti.

Te ei tohi selle ravimi võtmise ajal rasestuda. Kui olete võimeline rasestuma, peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Vt allpool „Rasedusest hoidumine – teave naistele ja meestele“.

Kui rasestute ravi ajal, rääkige sellest kohe oma arstile.

Rasedus – teave meestele

Kui teie partner rasestub sel ajal, kui te võtate seda ravimit, rääkige sellest kohe oma arstile.

Rasedusest hoidumine – teave naistele ja meestele

Kui olete seksuaalselt aktiivne, tuleb teil selle ravimi võtmise ajal ja vähemalt 1 nädal pärast viimast annust kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Ei ole teada, kas Koselugo võib mõjutada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet. Palun rääkige oma arstile, kui kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, kuna teie arst võib teil soovitada lisada mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi.

Imetamine

Koselugo võtmise ajal ei tohi rinnaga toita. Ei ole teada, kas Koselugo eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Koselugo võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis mõjutavad teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui tunnete ennast väsinuna või kui teil on probleeme nägemisega (nt ähmane nägemine).

3. Kuidas Koselugot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Teie arst määrab teie pikkuse ja kaalu põhjal teile sobiva annuse. Arst ütleb teile, mitu Koselugo kapslit võtta.

Kui teil on probleeme maksaga (maksapuudulikkus), võib arst määrata väiksema annuse.

Teie arst võib teie annust vähendada, kui teil on Koselugo võtmise ajal teatud kõrvaltoimed (vt lõik 4. „Võimalikud kõrvaltoimed“) või arst võib ravi ajutiselt või lõplikult katkestada.

Kuidas ravimit võtta

- Võtke Koselugot kaks korda ööpäevas umbes 12-tunnise vahega, koos toiduga või ilma.
- Neelake kapslid koos veega tervelt alla.
- Ärge kapsleid näride, lahustage ega avage.
- Kui teil on või kui te arvate, et teil võib olla raskusi kapslite tervelt allaneelamisega, pidage enne ravi alustamist nõu oma arstiga.

Koselugo on saadaval ka graanulitena avatavas kapslis. Lastele alates 1 aasta vanusest kuni 7 aasta vanuseni ja neelamisraskustega vanematele patsientidele võib määrata Koselugo graanulid.

Kui te oksendate

Kui te mingil ajal pärast Koselugo võtmist oksendate, ärge võtke lisaannust. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui te võtate Koselugot rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud Koselugot rohkem, kui ette nähtud, pöörduge kohe oma arsti või apteekri poole.

Kui te unustate Koselugot võtta

Kui olete unustanud Koselugo annuse võtta, siis toimige selle järgi, kui palju aega on järgmise annuse võtmiseni.

- Kui järgmise annuse võtmiseni on rohkem kui 6 tundi, võtke vahelejäanud annus. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Kui järgmise annuse võtmiseni on vähem kui 6 tundi, jätke vahelejäanud annus võtmata. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust (kaks annust korraga), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Koselugo võtmise

Ärge lõpetage Koselugo võtmist enne, kui arst on nii öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud rasked kõrvaltoimed

Silmade (nägemise) probleemid

Koselugo võib põhjustada silmaprobleeme. Kui teil ravi ajal muutub nägemine ähmaseks (sage kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni ühel inimesel 10-st) või tekivad mis tahes muud muutused nägemises, teatage sellest kohe oma arstile. Arst võib paluda teil ravi katkestada või saata teid spetsialisti juurde, kui teil tekivad järgmised sümptomid:

- ähmane nägemine;
- nägemise kaotus;
- tumedad täpid silmade ees (hõljumid);
- muud nägemise muutused (näiteks nägemise halvenemine).

Kui märkate ükskõik millist ülalnimetatud rasket kõrvaltoimet, rääkige sellest kohe oma arstile.

Muud kõrvaltoimed

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud Koselugot saavate laste kliinilistes uuringutes. Teatage oma arstile või apteekrile, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- oksendamine, iiveldus (süda on paha);
- kõhulahtisus;
- suupõletik (stomatiit);
- naha- ja küüneprobleemid – nähtude hulka võivad kuuluda nahakuivus, lööve, punetus sõrmeküünte ümber, aknet meenutav lööve ja karvanääpsupõletik nahas;
- juuste hõrenemine (alopeetsia), juuksevärvuse muutus;
- väsimustunne, nõrkus või energiapuudus;
- palavik (püreksia);
- labakäte või -jalgade turse (perifeerne ödeem);
- südame pumbatava verekoguse vähenemine (väljutusfraktsiooni vähenemine) – nähtude hulka võivad kuuluda õhupuudus või jalgade, pahklude piirkonna või labajalgade turse;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- albumiinisalduse (oluline valk veres) vähenemine (näha vereanalüüsis);
- hemoglobiinisalduse (punalibledes leiduv hapnikku kandev valk) vähenemine (näha vereanalüüsis);
- ensüümide sisalduse suurenemine, mis viitab stressile maksas, neerukahjustusele või lihaste lagunemisele (näha vereanalüüsis).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- suukuivus;
- näo turse (näo ödeem);
- hingeldus (düspnoe).

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud Koselugot saavate täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus. Teatage oma arstile või apteekrile, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- oksendamine, iiveldus (süda on paha);
- kõhulahtisus;
- suupõletik (stomatiit);
- kõhukinnisus;
- naha- ja küüneprobleemid – nähtude hulka võivad kuuluda nahakuivus, lööve, punetus sõrmeküünte ümber, aknet meenutav lööve ja karvanääpsude põletik nahas;
- juuste hõrenemine (alopeetsia), juuksevärvuse muutus;
- väsimustunne, nõrkus või energiapuudus;
- labakäte või -jalgade turse (perifeerne ödeem);
- hemoglobiinisalduse (punastes verelibledes leiduv hapnikku kandev valk) vähenemine (näha vereanalüüsis);
- ensüümide sisalduse suurenemine, mis viitab stressile maksas või neerukahjustusele (näha vereanalüüsis).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- suukuivus;
- palavik (püreksia);
- näo turse (näo ödeem);
- hingeldus (düspnoe);
- albumiinisalduse (oluline valk veres) vähenemine (näha vereanalüüsis);
- südame pumbatava verekoguse vähenemine (väljutusfraktsiooni vähenemine) – nähtude hulka võivad kuuluda õhupuudus või jalgade, pahklude piirkonna või labajalgade turse;

- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- ensüümide sisalduse suurenemine, mis viitab lihaste lagunemisele (näha vereanalüüsis).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Koselugot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpudelis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

Hoida pudelit tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Koselugo sisaldab

Toimeaine on selumetiniib. Üks Koselugo 10 mg kõvakapsel sisaldab 10 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina). Üks Koselugo 25 mg kõvakapsel sisaldab 25 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

Koselugo 10 mg kõvakapslite teised koostisosad on:

- kapsli sisu: E-vitamiini polüeteenglükoolsuktsinaat (D-α-tokoferüülpolüeteenglükoolsuktsinaat);
- kapsli kest: hüpromelloos (E464), karrageen (E407), kaaliumkloriid (E508), titaandioksiid (E171), karnaubavaha (E903);
- trükivärv: šellak, standardne (E904), must raudoksiid (E172), propüleenglükool (E1520), ammoniumhüdroksoid (E527).

Koselugo 25 mg kõvakapslite teised koostisosad on:

- kapsli sisu: E-vitamiini polüeteenglükoolsuktsinaat (D-α-tokoferüülpolüeteenglükoolsuktsinaat);
- kapsli kest: hüpromelloos (E464), karrageen (E407), kaaliumkloriid (E508), titaandioksiid (E171), indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132), kollane raudoksiid (E172), karnaubavaha (E903), maisitärklis;
- trükivärv: punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132), karnaubavaha (E903), šellak, standardne (E904), glütseroolmonooleaat.

Kuidas Koselugo välja näeb ja pakendi sisu

Koselugo 10 mg kõvakapsel on valge kuni valkjas läbipaistmatu kõvakapsel, millel on keskjoon ja musta tindiga märgistus „SEL 10“.

Koselugo 25 mg kõvakapsel on sinine läbipaistmatu kõvakapsel, millel on keskjoon ja musta tindiga märgistus „SEL 25“.

Koselugo on pakendatud valgesse plastpudelis, millel on valge (10 mg) või sinine (25 mg) lapsekindel kork ja mis sisaldab 60 kõvakapslit ning silikageelist desikanti. Ärge võtke desikanti pudelist välja ja ärge neelake seda alla.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén Astraallén
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Tel: +32 800 200 31

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 800 200 31

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Koselugo 5 mg graanulid avatavas kapslis Koselugo 7,5 mg graanulid avatavas kapslis selumetiniib (*selumetinibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Koselugo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Koselugo võtmist
3. Kuidas Koselugot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Koselugot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Koselugo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Koselugo ja kuidas see toimib

Koselugo toimeaine on selumetiniib.

Selumetiniib on ravim, mida nimetatakse MEK-i inhibiitoriks. See toimib blokeerides teatud valke, mis osalevad kasvajarakkude kasvamises.

On oodata, et Koselugo kahandab kasvajaid, mida nimetatakse pleksiformseteks neurofibroomideks. Neid kasvajaid põhjustab geneetiline haigus nimetusega 1. tüüpi neurofibromatoos (NF1).

Milleks Koselugot kasutatakse

Koselugo graanuleid kasutatakse 1 aasta kuni 7 aasta vanustel lastel ja neelamisraskustega vanematel patsientidel pleksiformsete neurofibroomide raviks, mida ei ole võimalik operatsiooniga täielikult eemaldada.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Koselugo toimib või miks see ravim on teile määratud, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne Koselugo võtmist

Koselugot ei tohi võtta

- kui olete **selumetiniibi** või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**;
- kui teil on **raske maksahaigus**.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, pidage enne Koselugo võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil on mõni järgmistest probleemidest, pidage enne Koselugo võtmist ja ravi ajal nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

Silmaprobleemid

Koselugo võib põhjustada silmaprobleeme (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Kui teil ravi ajal muutub nägemine ähmaseks või tekivad mis tahes muud muutused nägemises, **teatage sellest kohe oma arstile**. Kui teil tekivad selle ravimi võtmise ajal uued nägemisprobleemid või kui need süvenevad, peab arst teie silmi uurima.

Südameprobleemid

Koselugo võib vähendada südame pumbatava vere kogust (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Enne ravi alustamist Koselugoga ja ravi ajal **kontrollib arst, kui hästi teie süda töötab**.

Maksaprobleemid

Koselugo võib suurendada veres mõnede maksaensüümide sisaldust (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Enne ravi ja ravi ajal **teeb arst teile vereanalüüse**, et kontrollida, kui hästi teie maks töötab.

Kui midagi ülaltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Naha-, küüne- ja juukseprobleemid

Koselugo võib põhjustada nahalöövet, küünenakkust, juuste hõrenemist või juuksevärvuse muutumist (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Kui mõni neist sümptomitest teile ravi ajal muret valmistab, **rääkige sellest oma arstile**.

Alla 1-aastased lapsed

Koselugo graanuleid ei tohi anda alla 1-aastastele lastele. Seda põhjusel, et seda ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Koselugo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka taimsete ravimite, toidulisandite ja käsimüügiravimite kohta.

Koselugo võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada Koselugo toimet. Rääkige oma arstile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- klaritromütsiin või erütromütsiin (kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks);
- karbamasepiin või fenütoiin (kasutatakse krampide ja epilepsia raviks);
- digoksiin (kasutatakse südamepuudulikkuse raviks);
- feksofenadiin (kasutatakse allergiasümptomite raviks);
- flukonasool või itrakonasool (kasutatakse seennakkuste raviks);
- ketokonasool (kasutatakse Cushingi sündroomi raviks);
- furosemiid (kasutatakse vedelikupeetuse raviks, suurendades kehast läbimineva uriini kogust);
- metotreksaat (kasutatakse teatud vähitüüpide, psoriaasi või reumatoidartriidi raviks);
- omeprasool (kasutatakse maohappe tagasivoolu või maohaavandi raviks);
- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi ja mõnede teiste bakteriaalsete nakkuste raviks);
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), taimne ravim (kasutatakse kergema depressiooni ja muude haiguste raviks);
- tiklopidiin (kasutatakse trombide ennetamiseks).

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud ükskõik millist ülal nimetatud või mõnda muud ravimit, sealhulgas ilma retseptita ostetud ravimeid.

Koselugo graanulid koos toidu ja joogiga

Koselugo graanuleid antakse koos toiduga, kuid mõned toidud mõjutavad selle ravimi toimet. **Ärge andke Koselugo graanuleid** koos vee, piima, köögiviljapüree või ükskõik millise mahla, puuviljapüree või -moosiga, mis sisaldab greipi või pomerantsi (mõruapelsin), sest need võivad mõjutada selle ravimi toimet.

Koselugo võtmise ajal **ei tohi juua greibimahla**, sest see võib mõjutada ravimi toimet.

Rasedus – teave naistele

Koselugo kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav. See võib kahjustada sündimata last.

Kui arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Teie arst võib teil paluda enne ravi alustamist teha rasedustesti.

Te ei tohi selle ravimi võtmise ajal rasestuda. Kui olete võimeline rasestuma, peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Vt allpool „Rasedusest hoidumine – teave naistele ja meestele“.

Kui rasestute ravi ajal, rääkige sellest kohe oma arstile.

Rasedus – teave meestele

Kui teie partner rasestub sel ajal, kui te võtate seda ravimit, rääkige sellest kohe oma arstile.

Rasedusest hoidumine – teave naistele ja meestele

Kui olete seksuaalselt aktiivne, tuleb teil selle ravimi võtmise ajal ja vähemalt 1 nädal pärast viimast annust kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Ei ole teada, kas Koselugo võib mõjutada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet. Palun rääkige oma arstile, kui kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, kuna teie arst võib teil soovitada lisada mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi.

Imetamine

Koselugo võtmise ajal ei tohi rinnaga toita. Ei ole teada, kas Koselugo eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Koselugo võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis mõjutavad teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui tunnete ennast väsinuna või kui teil on probleeme nägemisega (nt ähmane nägemine).

3. Kuidas Koselugot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Teie arst määrab teie pikkuse ja kehakaalu põhjal teile sobiva annuse. Arst ütleb teile, mitu Koselugo kapslit võtta.

Kui teil on probleeme maksaga (maksakahjustus), võib arst määrata väiksema annuse.

Teie arst võib teie annust vähendada, kui teil on Koselugo võtmise ajal teatud kõrvaltoimed (vt lõik 4. „Võimalikud kõrvaltoimed“) või arst võib ravi ajutiselt või lõplikult katkestada.

Kuidas graanuleid võtta

Koselugo graanulid puistatakse pehmele toidule või segatakse sellega. Graanulid on spetsiaalses kapslis, mille saab avada. **Need kapslid ei ole ette nähtud allaneelamiseks.** Selles infolehes on toodud graanulite manustamise üksikasjalik juhend koos vastavate piltidega.

- Avage ettevaatlikult kapslid.
- **Puistake kõik graanulid** väikesele kogusele (ligikaudu 1...3 teelusikatäit) pehmele toidule (näiteks tükkideta jogurt, puuviljakaste, puuviljapüree või puuviljamoos). Või segage Koselugo graanulid ja pehme toit omavahel kokku.
- **Ärge kasutage** graanuleid koos vee, piima, köögiviljapüree või ükskõik millise mahla, puuviljapüree või -moosiga, mis sisaldab **greipi või pomerantsi** (mõruapelsin). Kõik need võivad mõjutada selle ravimi toimet.
- Kui graanulid on toidule puistatud või toiduga segatud, **tuleb need neelata 30 minuti jooksul**. Neid ei tohi hoida hilisemaks kasutamiseks.
- Võtke Koselugo graanuleid **kaks korda ööpäevas umbes 12-tunnise vahega**.
- Koselugo graanulite kapslikesti ei tohi neelata, närida ega lahustada. Tühjad kapslikestad tuleb pärast kasutamist minema visata.

Koselugo on saadaval ka kõvakapslitena suuremates tugevustes. Lastele alates 3 aasta vanusest, kes on võimelised kapsleid neelama, võib määrata Koselugo kõvakapslid.

Kui te oksendate

Kui te mingil ajal pärast Koselugo võtmist oksendate, ärge võtke lisaannust. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui te võtate Koselugot rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud Koselugot rohkem, kui ette nähtud, pöörduge kohe oma arsti või apteekri poole.

Kui te unustate Koselugot võtta

Kui olete unustanud Koselugo annuse võtta, siis toimige selle järgi, kui palju aega on järgmise annuse võtmiseni.

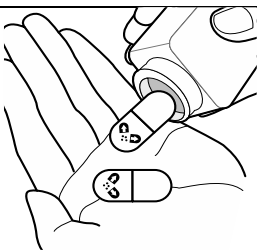
- Kui järgmise annuse võtmiseni on rohkem kui 6 tundi, võtke vahelejäanud annus. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Kui järgmise annuse võtmiseni on vähem kui 6 tundi, jätke vahelejäanud annus võtmata. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.

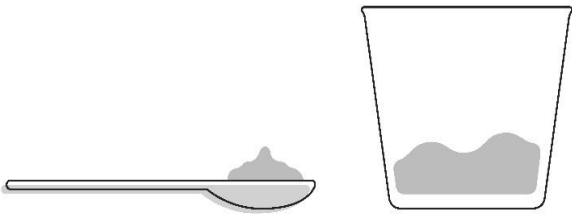
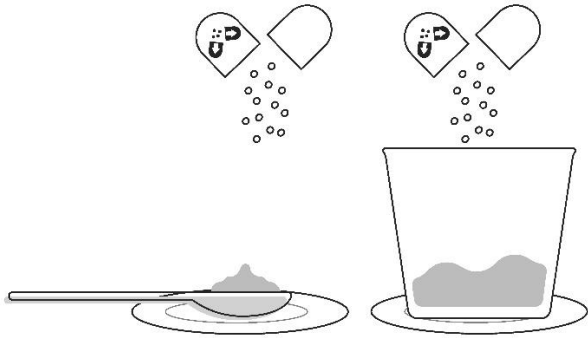
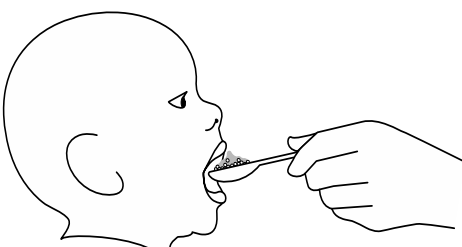
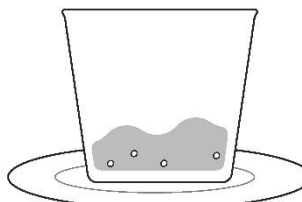
Ärge võtke kahekordset annust (kaks annust korraga), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Koselugo võtmise

Ärge lõpetage Koselugo võtmist enne, kui arst on nii öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Ettevalmistus, kuidas Koselugo graanuleid avatavas kapslis võtta või anda	
1. samm. Peske ja kuivatage käed korralikult. Avage pudel ja võtke välja õige arv õiget värvi kapsleid, mida vajate teile määratud Koselugo avatavas kapslis olevate graanulite annuse saamiseks.	

2. samm. Pange lusikale või väikesesse topsi väike kogus (ligikaudu 1...3 teelusikatäit) pehmet toitu, näiteks tükkideta jogurtit, puuviljakastet, puuviljapüreed või puuviljamoosi.	
3. samm. Avage ettevaatlikult ühekaupa kapsel (kapslid) ja puistake kogu sisu (graanulid) lusikal või väikeses topsis olevale pehmele toidule. Kui kasutate lusikat, võib olla lihtsam valmistada ette 1 kapsel korraga ning korrata samme 2 kuni 5, kuni kogu annus on võetud. Ärge neelake tervet kapslit (terveid kapsleid). Ärge segage Koselugo graanuleid vee, piima, köögiviljapüree või ükskõik millise mahla, puuviljapüree või -moosiga, mis sisaldab greipi või pomerantsi. Ärge neelake ega näridge kapslikesti, ärge näridge ega purustage graanuleid ning ärge lisage graanuleid vedelikele.	
4. samm. Sirgelt istudes neelake ilma närimata Koselugo graanulite ja toidu segu 30 minuti jooksul pärast valmistamist. Ärge hoidke seda hilisemaks kasutamiseks. Kui Koselugo graanuleid ei võeta 30 minuti jooksul, tuleb jätta annus võtmata ja valmistada uus annus. Kui 30 minuti jooksul pärast valmistamist on sisse võetud osa annusest, siis visake ülejäänud osa minema ja ärge valmistage uut annust. Järgmisel korral püüdke 30 minuti jooksul sisse võtta kogu annus.	
5. samm. Pärast Koselugo graanulite ja toidu segu neelamist võib topsi järele jääda natuke segu. Lisage topsi veel üks väike kogus valitud toitu, et võtta või anda järelejäänud graanulid. Veenduge, et kogu graanuleid sisaldav toit on alla neelatud.	

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud rasked kõrvaltoimed

Silma- või nägemisprobleemid

Koselugo võib põhjustada silmaprobleeme. Kui teil ravi ajal muutub nägemine ähmaseks (sage kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni ühel inimesel 10-st) või tekivad mis tahes muud muutused nägemises, teatage sellest kohe oma arstile. Arst võib paluda teil ravi katkestada või saata teid spetsialisti juurde, kui teil tekivad järgmised sümptomid:

- ähmane nägemine;
- nägemise kaotus;
- tumedad täpid silmade ees (hõljumid);
- muud nägemise muutused (näiteks nägemise halvenemine).

Kui märkate ükskõik millist ülalnimetatud rasket kõrvaltoimet, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Muud kõrvaltoimed

Teatage oma arstile või apteekrile, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- oksendamine, iiveldus (süda on paha);
- kõhulahtisus;
- suupõletik (stomatiit);
- naha- ja küüneprobleemid – nähtude hulka võivad kuuluda nahakuivus, lööve, punetus sõrmeküünte ümber, aknet meenutav lööve ja karvanääpsupõletik nahas;
- juuste hõrenemine (alopeetsia), juuksevärvuse muutus;
- väsimustunne, nõrkus või energiapuudus;
- palavik (püreksia);
- labakäte või -jalgade turse (perifeerne ödeem);
- südame pumbatava verekoguse vähenemine (väljutusfraktsiooni vähenemine) – nähtude hulka võivad kuuluda õhupuudus või jalgade, pahkluude piirkonna või labajalgade turse;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- albumiinisalduse (oluline valk veres) vähenemine (näha vereanalüüsis);
- hemoglobiinisalduse (punaliblede leiduv hapnikku kandev valk) vähenemine (näha vereanalüüsis);
- ensüümide sisalduse suurenemine, mis viitab stressile maksas, neerukahjustusele või lihaste lagunemisele (näha vereanalüüsis).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- suukuivus;
- näo turse (näo ödeem);
- hingeldus (düspnoe).

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud Koselugot saavate täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus. Teatage oma arstile või apteekrile, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- oksendamine, iiveldus (süda on paha);
- kõhulahtisus;
- suupõletik (stomatiit);
- kõhukinnisus;
- naha- ja küüneprobleemid – nähtude hulka võivad kuuluda nahakuivus, lööve, punetus sõrmeküünte ümber, aknet meenutav lööve ja karvanääpsude põletik nahas;
- juuste hõrenemine (alopeetsia), juuksevärvuse muutus;
- väsimustunne, nõrkus või energiapuudus;
- labakäte või -jalgade turse (perifeerne ödeem);

- hemoglobiinisalduse (punastes verelibledes leiduv hapnikku kandev valk) vähenemine (näha vereanalüüsis);
- ensüümide sisalduse suurenemine, mis viitab stressile maksas või neerukahjustusele (näha vereanalüüsis).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- suukuivus;
- palavik (pürekсія);
- näo turse (näo ödeem);
- hingeldus (düspnoe);
- albumiinisalduse (oluline valk veres) vähenemine (näha vereanalüüsis);
- südame pumbatava verekoguse vähenemine (väljutusfraktsiooni vähenemine) – nähtude hulka võivad kuuluda õhupuudus või jalgade, pahkluude piirkonna või labajalgade turse;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- ensüümide sisalduse suurenemine, mis viitab lihaste lagunemisele (näha vereanalüüsis).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega**. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Koselugot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpudelis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

Hoida pudelit tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Koselugo sisaldab

Toimeaine on selumetiniib.

Koselugo 5 mg graanulid avatavas kapslis sisaldavad 5 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

Koselugo 7,5 mg graanulid avatavas kapslis sisaldavad 7,5 mg selumetiniibi (vesiniksulfaadina).

Koselugo 5 mg graanulid avatavas kapslis

Teised koostisosad on:

- graanulid: glütserooldibehenaat, makrogoolglütseroolstearaat, hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, steariinhape;
- kapsli kest: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), trükivärv;
- trükivärv: šellak (E904), propüleenglükool (E1520), kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527), must raudoksiid (E172), kaaliumhüdroksiid (E525).

Koselugo 7,5 mg graanulid avatavas kapslis

Teised koostisosad on:

- graanulid: glütserooldibehenaat, makrogoolglütseroolstearaat, hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, steariinhape;
- kapsli kest: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), trükivärv;
- trükivärv: šellak (E904), propüleenglükool (E1520), kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527), must raudoksiid (E172), kaaliumhüdroksiid (E525).

Kuidas Koselugo välja näeb ja pakendi sisu

Koselugo 5 mg graanulid avatavas kapslis on kollase kapslikaane ja valge kapslikehaga kõvakapsel. Kapslikaanele on trükitud „sel 5“ ja kapslikehale avamisele viitav avatava kapsli kujutis.

Koselugo 7,5 mg graanulid avatavas kapslis on roosa kapslikaane ja valge kapslikehaga kõvakapsel. Kapslikaanele on trükitud „sel 7.5“ ja kapslikehale avamisele viitav avatava kapsli kujutis.

Koselugo graanulid avatavas kapslis on pakendatud valgesse lastekindla korgiga plastpudelis, mis sisaldab 60 kapslit ning silikageelist desikanti. Ärge võtke desikanti pudelist välja ja ärge neelake seda alla.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
152 57 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Tel: +32 800 200 31

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 800 200 31

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.U.
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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.