

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Koselugo 10 mg kietosios kapsulės

Koselugo 25 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Koselugo 10 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 10 mg selumetinibo (*selumetinibum*) (vandenilio sulfato pavidalo).

Koselugo 25 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 25 mg selumetinibo (*selumetinibum*) (vandenilio sulfato pavidalo).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Koselugo 10 mg kietosios kapsulės

Nuo baltos iki balkšvos spalvos matinė 4 dydžio (maždaug 14 mm x 5 mm) kietoji kapsulė su juostele viduryje, juodais dažais pažymėta „SEL 10“.

Koselugo 25 mg kietosios kapsulės

Mėlynos spalvos matinė 4 dydžio (maždaug 14 mm x 5 mm) kietoji kapsulė su juostele viduryje, juodais dažais pažymėta „SEL 25“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Koselugo monoterapija yra skirta gydyti simptomų sukeliančioms neoperuojamoms pleksiforminėms neurofibromoms (PN) vaikams nuo 3 metų, sergantiems 1 tipo neurofibromatoze (NF1).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Koselugo turi pradėti gydytojas, turintis su NF1 susijusių navikų diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Koselugo dozė yra po 25 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (KPP) per burną 2 kartus per parą (maždaug kas 12 val.).

Dozuojama individualiai pagal KPP (mg/m<sup>2</sup>). Dozė suapvalinama iki artimiausios turimos 5 mg arba 10 mg (didžiausia vienkartinė dozė – 50 mg). Reikiamą dozę galima gauti įvairaus stiprumo kapsulėmis (1 lentelė).

**1 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas pagal kūno paviršiaus plotą**

Kūno paviršiaus plotas (KPP) <sup>a</sup>	Rekomenduojamas dozavimas
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	po 20 mg ryte ir 10 mg vakare
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	po 20 mg 2 kartus per parą
0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	po 25 mg 2 kartus per parą
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	po 30 mg 2 kartus per parą
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	po 35 mg 2 kartus per parą
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	po 40 mg 2 kartus per parą
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	po 45 mg 2 kartus per parą
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	po 50 mg 2 kartus per parą

<sup>a</sup> Pacientams, kurių KPP yra mažesnis kaip 0,55 m<sup>2</sup>, dozavimo rekomendacijų nėra.

Koselugo vartojamas tol, kol yra klinikinė nauda, pradeda progresuoti PN arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Vyresniems kaip 18 metų pacientams duomenų yra nedaug, todėl apie tikslingumą tęsti jų gydymą suaugus turi nuspręsti gydytojas, individualiai įvertinęs naudą ir riziką. Vis dėlto suaugusiųjų gydymui pradėti Koselugo netinka.

**Praleista dozė**

Praleistą Koselugo dozę reikia išgerti tik jei iki kitos liko daugiau kaip 6 val.

**Vėmimas**

Jeigu Koselugo išgėręs pacientas pradėjo vėmti, papildomos dozės gerti negalima. Kita dozė vartojama įprasta tvarka.

**Dozės koregavimas**

Atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, gali tekti laikinai sustabdyti selumetinibo vartojimą ir (arba) sumažinti dozę arba baigti vartojimą visam laikui (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Rekomenduojamas dozės mažinimas pateikiamas 2 lentelėje. Gali tekti padalinti paros dozę į dvi skirtingas arba vartoti vaistinį preparatą 1 kartą per parą.

**2 lentelė. Rekomenduojamas dozės mažinimas dėl nepageidaujamų reakcijų**

Kūno paviršiaus plotas (KPP)	Pradinė Koselugo dozė <sup>a</sup> (mg 2 kartus per parą)	Pirmas dozės sumažinimas (mg dozei)		Antras dozės sumažinimas (mg dozei) <sup>b</sup>	
		Ryte	Vakare	Ryte	Vakare
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	20 mg ryte ir 10 mg vakare	10	10	10 mg vieną kartą per parą	
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	50	35	35	25	25

<sup>a</sup> Pagal KPP kaip nurodyta 1 lentelėje.

<sup>b</sup> Jeigu, sumažinus dozę 2 kartus, pacientas vis tiek netoleruoja Koselugo, reikia baigti gydymą visam laikui.

Šio vaistinio preparato dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamų reakcijų pateikiamas 3 lentelėje.

### 3 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

CTCAE laipsnis *	Rekomenduojamas dozės koregavimas
<b>1 arba 2 laipsnis</b> (toleruojamos – galima koreguoti palaikomosiomis priemonėmis)	Tęsti gydymą ir stebėti pacientą pagal klinikinį poreikį.
<b>2 laipsnis</b> (netoleruojamos – negalima koreguoti palaikomosiomis priemonėmis) arba <b>3 laipsnis</b>	Laikina sustabdyti gydymą, kol toksinis poveikis pasieks 0 arba 1 laipsnį; vėliau tęsti gydymą vienu laipteliu mažesne doze (žr. 2 lentelę).
<b>4 laipsnis</b>	Laikina sustabdyti gydymą, kol toksinis poveikis pasieks 0 arba 1 laipsnį; vėliau tęsti gydymą vienu laipteliu mažesne doze (žr. 2 lentelę). Įvertinti poreikį baigti gydymą.

\* Bendri nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijai (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*)

*Patarimas dėl dozės koregavimo sumažėjus kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai (angl. left ventricular ejection fraction, LVEF)*

Jeigu *LVEF* (palyginus su pradine) sumažėjo  $\geq 10\%$  ir pasidarė mažesnė už institucijos nustatytą apatinę normos ribą (ANR), bet simptomų nėra, tai reikia sustabdyti selumetinibo vartojimą, kol šis sutrikimas praeis. Jam praėjus gydymas turėtų būti tęsiamas vienu laipteliu mažesne selumetinibo doze (žr. 2 lentelę).

Pasireiškus simptominiam arba 3–4 laipsnio *LVEF* sumažėjimui, reikia baigti selumetinibo vartojimą ir nedelsiant nukreipti pacientą kardiologo konsultacijai (žr. 4.4 skyrių).

*Patarimas dėl dozės koregavimo pasireiškus toksiniam poveikiui akims*

Selumetinibo vartojimą reikia laikinai sustabdyti, diagnozavus tinklainės pigmentinio epitelio atšoką (angl. *retinal pigment epithelial detachment, RPED*) arba centrinę serozinę retinopatiją (angl. *central serous retinopathy, CSR*) su sumažėjusiu regos aštrumu, kol šie sutrikimai praeis. Vėliau gydymas tęsiamas vienu laipteliu mažesne selumetinibo doze (žr. 2 lentelę). Diagnozavus *RPED* arba *CSR* be regos aštrumo sumažėjimo, būtina kas 3 savaites tirti akis, kol šie sutrikimai praeis. Diagnozavus tinklainės venos užsikimšimą (angl. *retinal vein occlusion, RVO*), būtina visam laikui baigti selumetinibo vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

*Dozės koregavimas kartu vartojant CYP3A4 arba CYP2C19 inhibitorių*

Šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti kartu su stipriai ar vidutiniškai veikiančiais CYP3A4 ar CYP2C19 inhibitoriais – reikia įvertinti kitokio gydymo galimybę. Jeigu vis dėlto kartu būtina vartoti stipriai arba vidutiniškai veikiančią CYP3A4 ar CYP2C19 inhibitorių, tai rekomenduojama mažinti Koselugo dozę taip:

- jei pacientas vartoja po 25 mg/m<sup>2</sup> 2 kartus per parą, tai sumažinti iki po 20 mg/m<sup>2</sup> 2 kartus per parą;
- jei pacientas vartoja po 20 mg/m<sup>2</sup> 2 kartus per parą, tai sumažinti iki po 15 mg/m<sup>2</sup> 2 kartus per parą (žr. 4 lentelę ir 4.5 skyrių).

### 3 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas vartojant 20 mg/m<sup>2</sup> arba 15 mg/m<sup>2</sup> 2 kartus per parą

Kūno paviršiaus plotas	20 mg/m <sup>2</sup> 2 kartus per parą (dozė mg)		15 mg/m <sup>2</sup> 2 kartus per parą (dozė mg)	
	Ryte	Vakare	Ryte	Vakare
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	10	10	10 mg vieną kartą per parą	
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20	10	10	10

**3 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas vartojant 20 mg/m<sup>2</sup> arba 15 mg/m<sup>2</sup> 2 kartus per parą**

Kūno paviršiaus plotas	20 mg/m <sup>2</sup> 2 kartus per parą (dozė mg)		15 mg/m <sup>2</sup> 2 kartus per parą (dozė mg)	
	Ryte	Vakare	Ryte	Vakare
0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	20	20	20	10
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	25	25	25	10
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	30	25	25	20
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	35	30	25	25
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	35	35	30	25
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	40	40	30	30

**Ypatingos populiacijos****Sutrikusi inkstų funkcija**

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, lengvai, vidutiniškai ar sunkiai sutrikusią inkstų funkciją turintiems arba galutinės stadijos inkstų nepakankamumu (angl. *end stage renal disease, ESRD*) sergantiems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

**Sutrikusi kepenų funkcija**

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, lengvai sutrikusią kepenų funkciją turintiems pacientams koreguoti dozės nerekomenduojama. Pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, pradinę dozę reikia sumažinti iki po 20 mg/m<sup>2</sup> KPP 2 kartus per parą (žr. 4 lentelę). Jei kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, Koselugo vartoti negalima (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

**Etninė grupė**

Suaugusiems Azijos kilmės tiriamiesiems nustatyta didesnė sisteminė ekspozicija, tačiau pakoregavus pagal kūno svorį jų ir vakariečių duomenys gerokai persidengė. Azijos kilmės vaikams specifinis pradinės dozės koregavimas nerekomenduojamas, tačiau juos reikia atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų reiškinių (žr. 5.2 skyrių).

**Vaikų populiacija**

Koselugo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 3 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

**Vartojimo metodas**

Koselugo yra skirtas vartoti per burną. Jį galima išgerti valgant arba be maisto (žr. 5.2 skyrių).

Kapsules reikia nuryti nepažeistas užgeriant vandeniu. Jų negalima kramtyti, tirpinti ar atidaryti, kadangi dėl to gali sutrikti selumetinibo išskyrimas ir absorbcija.

Koselugo negalima vartoti pacientams, kurie negali arba nenori nuryti nepažeistos kapsulės. Prieš pradėdant gydymą reikia įvertinti, ar pacientas sugebės nuryti kapsulę. Selumetinibo kapsules turėtų pavykti nuryti kitiems vaistiniams preparatams įprastu būdu. Jeigu pacientui sunku nuryti kapsulę, tai gali būti tikslinga jį nukreipti atitinkamam sveikatos priežiūros specialistui, pvz., logopedui, kad jis rastų kapsulei nuryti tinkamą metodą, kurį būtų galima pritaikyti prie paciento poreikių.

**4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Sunkiai sutrikusi kepenų funkcija (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (angl. *left ventricular ejection fraction, LVEF*) sumažėjimas  
Pagrindinio klinikinio tyrimo metu 26 % vaikų populiacijos pacientų buvo nustatytas simptomų nesukėlęs kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas. Laikotarpio iki šios nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo mediana buvo 232 dienos. Vaikams, įtrauktiems į išplėstinio prieinamumo programą, užfiksuota nedaug pranešimų apie sunkius *LVEF* atvejus vartojant selumetinibą (žr. 4.8 skyrių).

Netirti vaikai, kurių anamnezėje užfiksuota sutrikusi kairiojo skilvelio funkcija arba kurių pradinis *LVEF* buvo mažesnis už institucijos ANR. Prieš pradėdant gydymą reikia iširti pacientą ultragarsu ir nustatyti pradinį *LVEF*. Prieš pradėdant vartoti selumetinibą, išstūmimo frakcija turi būti didesnė už institucijos ANR.

Gydymo metu reikia tirti *LVEF* maždaug kas 3 mėn. (esant klinikiniam poreikiui – dažniau). Sumažėjus *LVEF*, galima laikinai sustabdyti gydymą, sumažinti dozę arba visam laikui baigti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

##### Toksinis poveikis akims

Reikia perspėti pacientus, kad praneštų apie visus naujus regos sutrikimus. Selumetinibą vartojusiems vaikams buvo neaiškaus matymo atvejų. Užfiksuota pavienių *RPED*, *CSR* ir *RVO* atvejų suaugusiems pacientams, kuriems taikytas įvairių navikų gydymas vien selumetinibu arba kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo vėžio, bei taip pat vienam vaikui, kuriam taikytas pilocitinės astrocitomos gydymas vien selumetinibu (žr. 4.8 skyrių).

Kaip įprasta klinikinėje praktikoje, rekomenduojamas oftalmologinis tyrimas prieš pradėdant gydymą ir bet kuriuo kitu laiku, jei pasireikštų naujų regos sutrikimų. Diagnozavus *RPED* arba *CSR* be regos aštrumo sumažėjimo, reikia kas 3 savaites kartoti akių tyrimus, kol šis sutrikimas praeis. Diagnozavus *RPED* arba *CSR* su regos aštrumo sumažėjimu, reikia laikinai sustabdyti selumetinibo vartojimą, o vėliau tęsti gydymą mažesne doze (žr. 4.2 skyrių). Diagnozavus *RVO*, selumetinibo vartojimą reikia baigti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

##### Kepenų funkcijos laboratorinių rodiklių sutrikimai

Vartojant selumetinibą, gali pakisti kepenų funkcijos laboratoriniai rodikliai (padidėti AST ir ALT aktyvumas) (žr. 4.8 skyrių). Šiuos rodiklius reikia tirti prieš pradėdant gydymą selumetinibu, paskui pirmus 6 gydymo mėnesius bent kas mėnesį, o vėliau – esant klinikiniam poreikiui. Nustačius kepenų funkcijos laboratorinių rodiklių sutrikimų, reikia laikinai sustabdyti šio vaistinio preparato vartojimą, sumažinti jo dozę arba baigti vartojimą visam laikui (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje).

##### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Pagrindinio klinikinio tyrimo metu labai dažnai užfiksuotas odos išbėrimas dėmelėmis ir mazgeliais (makulopapulinis išbėrimas) arba panašiais į spuogus elementais, paronichija ir plaukų pokyčiai (žr. 4.8 skyrių). Sausa oda, odos spalvos pokyčiai, paronichija bei makulopapulinis išbėrimas dažniau buvo stebėti mažiems vaikams (3–11 metų), o spuogų pavidalo išbėrimas – brendimo laikotarpiu (12–16 metų).

##### Dėl vitamino E kiekio papildymo

Pacientams reikia patarti papildomai nevertoti vitamino E. Koselugo 10 mg kapsulėje yra 32 mg pagalbinės medžiagos – vitamino E (D alfa tokoferilio polietilenglikolio 1 000 sukcinato, TPGS, pavidalo). Koselugo 25 mg kapsulėje yra 36 mg vitamino E (TPGS pavidalo). Didelės vitamino E dozės gali padidinti kraujavimo riziką pacientams, kartu vartojantiems antikoagulantų arba antiagregantų (pvz., varfariną arba acetilsalicilo rūgštį). Būtina dažniau vertinti antikoagulantų poveikį (tirti tarptautinį normalizuotą santykį arba protrombino laiką), kad būtų nustatyta, ar nereikia koreguoti antikoagulianto arba antiagreganto dozės (žr. 4.5 skyrių).

#### Užspringimo rizika

Gaminamos selumetinibo kapsules, kurias reikia nuryti nepažeistas. Kai kuriems pacientams, ypač jaunesniems kaip 6 metų vaikams, gali kilti rizika užspringti kapsule dėl vystymosi, anatomiinių arba fiziologinių priežasčių. Dėl to selumetinibo negalima vartoti pacientams, kurie negali arba nenori nuryti nepažeistos kapsulės (žr. 4.2 skyrių).

#### Vaisingos moterims

Vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos, Koselugo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.6 skyrių).

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik sveikų suaugusių (18 metų ir vyresnių) žmonių organizme.

#### Veikliosios medžiagos, kurios gali sukelti selumetinibo koncentracijos plazmoje padidėjimą

Kartu vartotas stipriai veikiantis CYP3A4 inhibitorius (po 200 mg itrakonazolo 2 kartus per parą 4 dienas) sveikiems suaugusiems tiriamiesiems sukėlė selumetinibo  $C_{max}$  padidėjimą 19 % (90 % PI: 4, 35) ir  $AUC$  padidėjimą 49 % (90 % PI: 40, 59).

Kartu vartotas stipriai veikiantis CYP2C19 inhibitorius ir vidutiniškai veikiantis CYP3A4 inhibitorius (200 mg flukonazolo 1 kartą per parą 4 dienas) sveikiems suaugusiems tiriamiesiems sukėlė selumetinibo  $C_{max}$  padidėjimą 26 % (90 % PI: 10, 43) ir  $AUC$  padidėjimą 53 % (90 % PI: 44, 63).

Prognozuojama, kad kartu vartojamas eritromicinas (vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius) ar fluoksetinas (stipriai veikiantis CYP2C19 ir CYP2D6 inhibitorius) turėtų sukelti selumetinibo  $AUC$  padidėjimą apie 30–40 % ir  $C_{max}$  padidėjimą apie 20 %.

Reikia vengti kartu vartoti stipriai veikiančių CYP3A4 (pvz., klaritromiciną, greipfrutų sulčių ar ketokonazolą per burną) ar CYP2C19 (pvz., tiklopidiną) inhibitorių. Reikia vengti kartu vartoti vidutinio stiprumo CYP3A4 (pvz., eritromiciną ar flukonazolą) ar CYP2C19 (pvz., omeprazolą) inhibitorių. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, tai reikia atidžiai stebėti pacientą dėl galimų nepageidaujamų reiškinių ir sumažinti selumetinibo dozę (žr. 4.2 skyrių ir 4 lentelę).

#### Veikliosios medžiagos, kurios gali sukelti selumetinibo koncentracijos plazmoje sumažėjimą

Kartu vartotas stipriai veikiantis CYP3A4 induktorius (600 mg rifampicino per parą 8 dienas) sukėlė selumetinibo  $C_{max}$  sumažėjimą 26 % (90 % PI: -17, -34) ir  $AUC$  sumažėjimą 51 % (90 % PI: -47, -54).

Būtina vengti kartu su Koselugo vartoti medžiagų, kurios stipriai (pvz., fenitoiną, rifampiciną, karbamazepiną, jonažolę) arba vidutiniškai indukuoja CYP3A4.

#### Veikliosios medžiagos, kurių koncentracijos plazmoje gali pakisti kartu vartojant selumetinibą

*In vitro* selumetinibas slopina OAT3. Negalima atmesti kliniškai reikšmingos įtakos kartu vartojamų OAT3 substratų (pvz., metotreksato, furozemido) farmakokinetikai galimybės (žr. 5.2 skyrių).

TPGS slopina P-gp *in vitro*. Negalima atmesti kliniškai reikšmingos jo sąveikos su P-gp substratais (pvz., digoksinu, feksofenadinu) galimybės.

Selumetinibo įtaka geriamųjų kontraceptikų ekspozicijai netirta. Dėl to hormoninių kontraceptikų vartojančioms moterims rekomenduojama taikyti papildomą barjerinį metodą (žr. 4.6 skyrių).

#### Skrandžio sulčių rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų įtaka selumetinibo poveikiui

Selumetinibo kapsulių tirpimas nepriklauso nuo pH. Koselugo galima be apribojimų vartoti kartu su skrandžio pH keičiančiais vaistiniais preparatais (pvz., H<sub>2</sub> receptorių antagonistais ar protonų siurblio inhibitoriais), išskyrus omeprazolį, kuris slopina CYP2C19.

### Vitaminas E

Koselugo kapsulėse yra vitamino E (TPGS pavidalo) kaip pagalbinės medžiagos, todėl pacientai turi vengti kartu vartoti vitamino E papildų. Jeigu pacientas kartu vartoja antikoagulantų arba antiagregantų, tai antikoagulantų poveikį reikia vertinti dažniau (žr. 4.4 skyrių).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingoms moterims reikia patarti vengti pastojimo, kol vartoja Koselugo. Prieš pradėdant gydymą vaisingoms moterims rekomenduojama atlikti nėštumo testą.

Vaisingiems vyrams ir moterims reikia patarti taikyti veiksmingą kontracepciją vartojant Koselugo ir paskui dar bent 1 savaitę. Negalima atmesti selumetinibo sukeliama geriamųjų kontraceptikų veiksmingumo sumažėjimo galimybės, todėl hormoninių kontraceptikų vartojančioms moterims reikia rekomenduoti papildomą barjerinį metodą (žr. 4.5 skyrių).

### Nėštumas

Selumetinibo vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra. Gyvūnų tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (embrionų ar vaisių žuvimą, sklaidos anomalijų ir mažesnę vaisių kūno svorį, žr. 5.3 skyrių). Nėštumo laikotarpiu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms kontracepcijos, Koselugo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu įvyktų pastojimas moteriai arba jos partneriui vartojant Koselugo, tai ją reikia išpėti apie galimą pavojų vaisiui.

### Žindymas

Ar selumetinibo arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną, nėra žinoma. Laktacijos metu selumetinibo ir jo aktyvaus metabolito išsiskiria į pielių pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti, todėl vartojant Koselugo žindyti negalima.

### Vaisingumas

Koselugo poveikio žmonių vaisingumui duomenų nėra. Selumetinibas nedarė įtakos pelių patinų ir patelių vaisingumui bei poravimosi pajėgumui, bet mažiau išgyveno moteriškos lyties pelių embrionų (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Koselugo gali silpnai paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant selumetinibą, užfiksuota nuovargio, astenijos ir regos sutrikimų atvejų. Šių simptomų pajutę pacientai vairuoti ir valdyti mechanizmus turi atsargiai.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Selumetinibo monoterapijos saugumo NF1 sergantiems vaikams, turintiems neoperuojamą PN, vertinimas yra pagrįstas bendrais duomenimis saugumo populiacijos, kurią sudarė 74 vaikų populiacijos pacientai, vartoję po 20–30 mg/m<sup>2</sup> 2 kartus per parą. Šią vaikų populiaciją sudarė 50 *SPRINT* tyrimo II fazėje dalyvavusių 1-osios kohortos pacientų, vartojusių po 25 mg/m<sup>2</sup> selumetinibo 2 kartus per parą (pagrindinis duomenų rinkinys), ir 24 *SPRINT* tyrimo I fazėje dalyvavę pacientai, vartoję po 20–30 mg/m<sup>2</sup> selumetinibo 2 kartus per parą (dozės nustatymo tyrimas). Kliniškai reikšmingų saugumo skirtumų tarp *SPRINT* tyrimo I fazės ir *SPRINT* II fazės 1-osios kohortos pacientų nenustatyta. Be to, šiuos saugumo duomenis patvirtina 7 AstraZeneca remtų tyrimų, kurių metu suaugę pacientai (N = 347) vartojo po 75–100 mg 2 kartus per parą įvairiems navikams gydyti, bendri saugumo duomenys.

NF1 sirgusių vaikų populiacijos pacientų, turėjusių PN, suminės gydymo selumetinibu trukmės mediana buvo 55 mėn. (kitimo sritis – nuo < 1 iki 97 mėn.), 61 % pacientų šį vaistinį preparatą vartojo



ilgiau kaip 48 mėn., o 16 % pacientų – ilgiau kaip 72 mėn. 2–11 metų pacientams (N = 45) dažniau negu 12–18 metų (N = 29) pasireiškė šių nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatą (NRV): hipoalbuminemija, sausa oda, karščiavimas, plaukų spalvos pokyčiai, makulopapulinis išbėrimas bei paronichija.

Vaikų populiacijos duomenų rinkinyje (N = 74, iš jų 50 iš pagrindinio *SPRINT* II fazės tyrimo 1-osios kohortos ir 24 – iš papildomo *SPRINT* I fazės tyrimo) dažniausios (dažnis  $\geq 45$  %) bet kurio laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo vėmimas (86 %), viduriavimas (81 %), padidėjęs kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumas kraujyje (77%), pykinimas (77 %), sausa oda (65 %), karščiavimas (61 %), spuogų pavidalo dermatitas (61 %), astenijos reiškiniai (59 %), paronichija (57 %), stomatitas (55 %), hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (54 %), ne spuogų pavidalo bėrimai (53 %), hipoalbuminemija (51 %) ir padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas (51 %). Dėl nepageidaujamų reiškinų laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimą ar sumažinti jo dozę teko atitinkamai 82 % ir 39 % pacientų. NRV, dėl kurių dažniausiai teko laikinai sustabdyti selumetinibo vartojimą arba sumažinti jo dozę, buvo vėmimas (32 %), paronichija (23 %), pykinimas (19 %), viduriavimas (15 %) ir karščiavimas (11 %). Dėl nepageidaujamų reiškinų visam laikui šio vaistinio preparato vartojimą nutraukė 12 % pacientų. Užfiksuotos šios sunkios nepageidaujamos reakcijos: viduriavimas (3 %), anemija (3 %), karščiavimas (3 %), padidėjęs KFK aktyvumas kraujyje (3 %), padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (1 %), periferinė edema (1 %) ir vėmimas (1 %).

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

5 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos NF1 sirgusiems vaikams, turėjusiems neoperuojamą PN, ir suaugusiesiems (žr. 5 lentelės išnašą). Jų dažnis nustatytas remiantis vaikų duomenų rinkiniu (N = 74, iš jų 50 iš pagrindinio *SPRINT* II fazės tyrimo 1-osios kohortos ir 24 – iš papildomo *SPRINT* I fazės tyrimo). Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą (NRV) išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų grupes (OSG). Kiekvienoje OSG pasirinktini terminai išvardyti mažėjančio dažnio ir paskui mažėjančio sunkumo eile. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $1/1\,000$ ), labai retas ( $1/10\,000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis), įskaitant pavienius pranešimus.

**5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą vaikų grupėje (N = 50 iš pagrindinio *SPRINT* II fazės tyrimo 1-osios kohortos ir N = 24 iš papildomo *SPRINT* I fazės tyrimo) ir identifikuotuose suaugusiųjų klinikiniuose tyrimuose (N = 347)<sup>††</sup>**

<i>MedDRA</i> OSG	<i>MedDRA</i> terminas	Bendras dažnis (visų <i>CTCAE</i> laipsnių) NF1 sirgusių vaikų grupė <sup>‡</sup> (N = 74)	3 ir didesnio <i>CTCAE</i> laipsnio sutrikimų dažnis <sup>†</sup> NF1 sirgusių vaikų grupė <sup>‡</sup> (N = 74)
Akių sutrikimai	Neryškus matymas <sup>^</sup>	Labai dažnas (15 %)	-
	Tinklainės pigmentinio epitelio atšoka ( <i>RPED</i> ) / centrinė serozinė retinopatija ( <i>CSR</i> ) <sup>* ††</sup>	Nedažnas (0,6 %)	-
	Tinklainės venos užsikimšimas ( <i>RVO</i> ) <sup>* ††</sup>	Nedažnas (0,3 %)	-
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys <sup>*</sup>	Dažnas (8 %)	-
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas <sup>^</sup>	Labai dažnas (86 %)	Dažnas (9 %)
	Viduriavimas <sup>^</sup>	Labai dažnas (81 %)	Labai dažnas (15 %)
	Pykinimas <sup>^</sup>	Labai dažnas (77 %)	Dažnas (3 %)
	Stomatitas <sup>^</sup>	Labai dažnas (55 %)	Dažnas (1 %)
	Sausa burna	Dažnas (5 %)	-

**5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą vaikų grupėje (N = 50 iš pagrindinio *SPRINT* II fazės tyrimo 1-osios kohortos ir N = 24 iš papildomo *SPRINT* I fazės tyrimo) ir identifikuotuose suaugusiųjų klinikiniuose tyrimuose (N = 347)<sup>††</sup>**

<i>MedDRA</i> OSG	<i>MedDRA</i> terminas	Bendras dažnis (visų <i>CTCAE</i> laipsnių)  NF1 sirgusių vaikų grupė ‡ (N = 74)	3 ir didesnio <i>CTCAE</i> laipsnio sutrikimų dažnis †
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Sausa oda	Labai dažnas (65 %)	Dažnas (1 %)
	Spuogų pavidalo dermatitas ^	Labai dažnas (61 %)	Dažnas (4 %)
	Paronichija ^	Labai dažnas (57 %)	Labai dažnas (14 %)
	Išbėrimas (ne spuogų pavidalo) ^ *	Labai dažnas (53 %)	Dažnas (3 %)
	Plaukų pokyčiai ^ *	Labai dažnas (39 %)	-
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas	Labai dažnas (61 %)	Dažnas (8 %)
	Astenijos reiškiniai *	Labai dažnas (59 %)	-
	Periferinė edema *	Labai dažnas (31 %)	-
	Veido edema *	Dažnas (8 %)	-
Tyrimai	Padidėjęs KFK aktyvumas kraujyje ^	Labai dažnas (77 %)	Dažnas (9 %)
	Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas *	Labai dažnas (54 %)	Dažnas (3 %)
	Hipoalbuminemija	Labai dažnas (51 %)	-
	Padidėjęs AST aktyvumas	Labai dažnas (51 %)	Dažnas (1 %)
	Padidėjęs ALT aktyvumas	Labai dažnas (39 %)	Dažnas (3 %)
	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Labai dažnas (32 %)	Dažnas (1 %)
	Sumažėjusi išstūmimo frakcija ^	Labai dažnas (28 %)	Dažnas (1 %)
	Padidėjęs kraujospūdis *	Labai dažnas (18 %)	-

Pagal Nacionalinio vėžio instituto (angl. *National Cancer Institute*) *CTCAE* 4.03 versiją.

KFK – kreatinfosfokinazė, AST – aspartataminotransferazė, ALT – alaninaminotransferazė.

^ Žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą.

† Visos reakcijos buvo *CTCAE* 3-iojo laipsnio, išskyrus vieną *CTCAE* 4-ojo laipsnio KFK aktyvumo kraujyje padidėjimo atvejį ir vieną *CTCAE* 4-ojo laipsnio kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimo atvejį. Mirčių nebuvo.

†† Kitų klinikinių tyrimų metu identifikuotos NRV suaugusiems pacientams (N = 347), vartojusiems selumetinibą (po 75 mg 2 kartus per parą) įvairiems navikams gydyti. NF1 sirgusiems vaikams, turėjusiems neoperuojamą PN, šių NRV neužfiksuota.

‡ Vaikų grupėje (N = 74) procentai suapvalinti iki dešimtųjų.

\* NRV nurodytos pagal atskirų pasirinktinių terminų (PT) grupes:

Astenijos reiškiniai: astenija, nuovargis.

*CSR/RPED*: tinklainės pigmentinio epitelio atšoka, chorioretinopatija.

Dusulys: dusulys krūvio metu, dusulys, dusulys ramybėje.

Veido edema: veido edema, edema aplink akiduobes.

Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas: anemija, sumažėjusi hemoglobino koncentracija.

Plaukų pokyčiai: alopecija, pakitusi plaukų spalva.

Padidėjęs kraujospūdis: padidėjęs kraujospūdis, hipertenzija.

Periferinė edema: periferinė edema, edema, lokalizuota edema, periferinis patinimas.

Bėrimai (ne spuogų pavidalo): niežtinčias išbėrimas, išbėrimas dėmelėmis ir mazgeliais, išbėrimas mazgeliais, išbėrimas, eriteminis išbėrimas, išbėrimas dėmelėmis.

*RVO*: tinklainės venos užsikimšimas, tinklainės venos trombozė, tinklainės kraujagyslių sutrikimas.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### Sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (angl. left ventricular ejection fraction, LVEF)

II fazės *SPRINT* tyrimo metu 1-oje kohortoje sumažėjusi LVEF (PT: sumažėjusi išstūmimo frakcija) rasta 13 pacientų (26 %). Visi atvejai buvo 2 laipsnio ir simptomų nesukėlė. Laikinais sustabdyti ar visam laikui baigti vaistinio preparato vartojimo dėl jų nereikėjo. Vienu atveju (2 %) dozavimas buvo laikinai sustabdytas, o vėliau sumažintas. Vienuolika (11) iš 13 pacientų pasveiko, o apie 2 pacientų baigtis nepranešta. Laikotarpio iki pirmo LVEF sumažėjimo mediana buvo 232 dienos (trukmės mediana – 252 dienos). Dauguma atvejų apie LVEF sumažėjimo nepageidaujamas reakcijas buvo pranešta kaip apie LVEF sumažėjimą, palyginti su pradine reikšme (sumažėjo 10 % ar daugiau), bet laikyta, kad ji išliko normos ribose. Pacientai, kurių pradinė LVEF buvo mažesnė negu institucijos ANR, į pagrindinį tyrimą neįtraukti. Be to, buvo pranešta apie keletą sunkių su selumetinibu susijusių LVEF sumažėjimo atvejų išplėstinio prieinamumo programoje dalyvavusiems vaikų populiacijos pacientams. Klinikinės priemonės sumažėjus LVEF nurodytos 4.2 ir 4.4 skyriuose.

#### Toksinis poveikis akims

II fazės *SPRINT* tyrimo metu 1-oje kohortoje 1 ar 2 laipsnio neryškaus matymo nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos 7 pacientams (14 %). Dviem pacientams teko laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimą. Visas šias nepageidaujamas reakcijas pavyko koreguoti nesumažinus dozės. Klinikinės priemonės pasireiškus toksiniam poveikiui akims LVEF nurodytos 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Be to, pranešta apie vienam vaikų populiacijos pacientui užfiksuotą *RPED* atvejį išorinio rėmėjo remto tyrimo vaikų populiacijoje metu. Šiam vaikui taikyta pilocitinės astrocitomos, pažeidusios optinį kelią, monoterapija selumetinibu (po 25 mg/m<sup>2</sup> 2 kartus per parą) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### Paronichija

II fazės *SPRINT* tyrimo metu 1-oje kohortoje paronichija užfiksuota 28 pacientams (56 %). Laikotarpio iki didžiausio laipsnio paronichijos pasireiškimo mediana buvo 423 dienos, jos trukmės mediana – 51 diena. Dauguma šių nepageidaujamų reakcijų buvo 1 arba 2 laipsnio, taikytas palaikomasis arba simptominis gydymas ir (arba) koreguota dozė. Trečiojo (3) ir didesnio laipsnio atvejai užfiksuoti 4 pacientams (8 %). Dešimčiai pacientų (trims iš jų didžiausias nepageidaujamos reakcijos laipsnis buvo 3 ir septyniems – 2) selumetinibo dozavimas dėl paronichijos buvo laikinai sustabdytas, iš jų 5 pacientams po dozavimo pertraukimo vėliau buvo skirta sumažinta dozė (dviem vėliau dozę teko sumažinti dar kartą). Vienam pacientui (2 %) teko visam laikui baigti vaistinio preparato vartojimą.

#### Kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo kraujyje padidėjimas

II fazės *SPRINT* tyrimo metu 1-oje kohortoje padidėjęs KFK aktyvumas kraujyje rastas 39 (78 %) pacientams. Laikotarpio iki didžiausio laipsnio KFK aktyvumo kraujyje padidėjimo mediana buvo 112 dienų, jo trukmės mediana – 153 dienos. Dauguma šių nepageidaujamų reakcijų buvo 1 arba 2 laipsnio ir praėjo nekoregavus selumetinibo dozės. Trečiojo (3) ir didesnio laipsnio nepageidaujamų reakcijų užfiksuota 3 pacientams (6 %). Vienam pacientui dėl 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo laikinai sustabdytas gydymas selumetinibu, o paskui skirta sumažinta dozė.

#### Toksinis poveikis virškinimo traktui

Virškinimo trakto reakcijos, apie kurias II fazės *SPRINT* tyrimo metu 1-oje kohortoje buvo pranešta dažniausiai, buvo vėmimas (43 pacientai, 86 %, trukmės mediana – 3 dienos), viduriavimas (37 pacientai, 74 %, trukmės mediana – 6 dienos), pykinimas (36 pacientai, 72 %, trukmės mediana – 15 dienų) ir stomatitas (26 pacientai, 52 %, trukmės mediana – 27 dienos). Dauguma atvejų šios nepageidaujamos reakcijos buvo 1 arba 2 laipsnio, nutraukti vaistinio preparato vartojimo ar sumažinti dozės dėl jų nereikėjo.

Užfiksuotos 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (8 pacientai, 16 %), pykinimas (2 pacientai, 4 %) ir vėmimas (4 pacientai, 8 %). Vienam pacientui dėl viduriavimo teko sumažinti dozę ir vėliau nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Dozės sumažinimo ar gydymo nutraukimo visam laikui atvejų dėl pykinimo, vėmimo ar stomatito nebuvo.

### Toksinis poveikis odai

II fazės *SPRINT* tyrimo metu 1-oje kohortoje spuogų pavidalo dermatitas buvo užfiksuotas 28 pacientams (56 %) (laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 43 dienos, didžiausio *CTCAE* laipsnio atvejų trukmės mediana – 202 dienos). Dauguma atvejų šis poveikis buvo 1 arba 2 laipsnio ir pasireiškė prasidėjus brendimui (vyresniame kaip 12 metų amžiuje), nutraukti vaisto vartojimo ar mažinti dozės dėl jo nereikėjo. Buvo pranešta, kad 3 laipsnio nepageidaujamas reakcijas patyrė 3 (6 %) pacientai.

Pagrindinio tyrimo metu kitoks (ne spuogų pavidalo) išbėrimas pasireiškė 27 pacientams (54 %). Dažniausiai jis būdavo 1 arba 2 laipsnio.

### Plaukų pokyčiai

II fazės *SPRINT* tyrimo metu 1-oje kohortoje plaukų pokyčių rasta 16 (32 %) pacientų (buvo pranešta apie plaukų pašviesėjimą [PT: plaukų spalvos pokyčiai] 12 pacientų (24 %) ir plaukų retėjimą [PT: alopecija] 12 pacientų (24 %)); 8 pacientams (16 %) gydymo metu kartu pasireiškė alopecija ir plaukų spalvos pokyčiai. Visi atvejai buvo 1 laipsnio, nutraukti gydymo ar sumažinti dozės dėl jų nereikėjo.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Specifinio gydymo perdozavus nėra. Perdozavus reikia atidžiai stebėti pacientą dėl galimų nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų bei, prireikus, taikyti palaikomąjį gydymą, atitinkamai stebint pacientą. Dializė perdozavus neveiksminga.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EE04

#### Veikimo mechanizmas

Selumetinibas yra selektyvus mitogenų aktyvinamų proteinkinazių 1 ir 2 (MEK 1/2) inhibitorius. Selumetinibas blokuoja MEK aktyvumą ir RAF-MEK-ERK kaskadą. Dėl to, nuslopinus MEK, galima blokuoti navikinių ląstelių, kuriose RAF-MEK-ERK kaskada suaktyvėjusi, proliferaciją ir išgyvenimą.

#### Klinikinis veiksmingumas

Koselugo veiksmingumas buvo tirtas atviro daugelio centrų vienos grupės II fazės *SPRINT* tyrimo metu 1-ojoje kohortoje, į kurią buvo įtraukta 50 vaikų populiacijos pacientų, sirgusių NF1 ir turėjusių neoperuojamą PN, sukėlusį reikšmingų sutrikimų. Neoperuojama laikyta tokia PN, kurios negalima pilnai pašalinti operacijos būdu nesukeliant reikšmingų sutrikimų rizikos dėl gyvybiškai svarbių struktūrų apėmimo ar buvimo šalia jų, invazinio pobūdžio arba didelės vaskuliarizacijos. Pacientai nebuvo įtraukiami dėl šio toksinio poveikio akims: esama ar ankstesnė *CSR*, esama ar ankstesnė *RVO*, išmatuotas akispūdis > 21 mmHg (arba virš viršutinės pagal amžių koreguotos ribos), nekontroliuojama glaukoma. Pacientai kasdien vartojo 25 mg/m<sup>2</sup> KPP dozę 2 kartus per parą 28 dienas (tai vienas gydymo ciklas). Gydymas būdavo baigiamas tyrėjo sprendimu, išnykus klinicinei naudai, pasireiškus nepriimtina toksiniam poveikiui arba PN progresavimui.

Vertintas pagrindinės PN (t. y. sukėlusios svarbius klinikinius simptomus ar komplikacijas, toliau vadinamus su PN susijusiais sutrikimais) atsako dažnis turinės magnetinio rezonanso tomografijos

(MRT) centralizuotos analizės būdu pagal Neurofibromatozės ir švanomatozės atsako vertinimo (angl. *Response Evaluation in Neurofibromatosis ir Schwannomatosis, REiNS*) kriterijus. Naviko būklė vertinta prieš pradėdant gydyti, o jo atsakas – po kiekvienų 4 gydymo ciklų 2 pirmus gydymo metus ir paskui kas 6 ciklus.

Buvo atliekami pagrindinės PN tūriniai MRT vertimai ir klinikinių baigčių vertinimai, tarp kurių buvo funkciniai ir pacientų fiksuotų baigčių vertinimai.

Įtraukiant į tyrimą, pacientų amžiaus mediana buvo 10,2 metų (kitimo sritis – 3,5–17,4 metų), 60 % buvo vyriškos lyties, 84 % baltaodžiai.

Pagrindinės PN tūrio mediana iš pradžių buvo 487,5 ml (kitimo sritis – 5,6–3 820 ml). Su PN susiję sutrikimai, kurių turėjo  $\geq 20$  % pacientų, buvo pakitusi išvaizda, motorinė disfunkcija, skausmas, kvėpavimo takų disfunkcija, sutrikęs regėjimas ir šlapimo pūslės ar žarnų disfunkcija.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo objektyvaus atsako dažnis (angl. *objective response rate, ORR*), apibrėžtas kaip procentinė dalis pacientų, kuriems pasireiškė visiškas atsakas (išnyko pagrindinis PN židiny) arba buvo patvirtintas dalinis atsakas (PN tūrio sumažėjimas  $\geq 20$  %, patvirtintas kito naviko vertinimo metu per 3–6 mėn.) pagal Nacionalinio vėžio instituto (angl. *National Cancer Institute, NCI*) kriterijus centrinės peržiūros būdu. Taip pat tirta atsako trukmė (angl. *Duration of Response, DoR*).

Veiksmingumo duomenys pateikiami remiantis iki 2021 m. kovo mėn. surinktais duomenimis, jei nenurodyta kitaip.

#### 6 lentelė. Veiksmingumas II fazės *SPRINT* tyrimo 1-oje kohortoje

Veiksmingumo rodiklis	SPRINT (N = 50)
<b>Objektyvaus atsako dažnis<sup>a, b</sup></b>	
Objektyvaus atsako dažnis, % (95 % PI)	34 (68 %) (53,3–80,5)
Visiškas atsakas	0
Patvirtintas dalinis atsakas, n (%) <sup>b</sup>	34 (68 %)
<b>Atsako trukmė</b>	
<i>DoR</i> $\geq 12$ mėn., n (%)	31 (91,2 %)
<i>DoR</i> $\geq 24$ mėn., n (%)	26 (76,5 %)
<i>DoR</i> $\geq 36$ mėn., n (%)	21 (61,8 %)

PI – pasikliautinas intervalas, *DoR* – atsako trukmė.

<sup>a</sup> Atsakai turėjo būti patvirtinti praėjus bent 3 mėn. po to, kai buvo pasiektas pirmas dalinio atsako kriterijų atitikimas.

<sup>b</sup> Visiškas atsakas: pagrindinio židinio išnykimas; dalinis atsakas – pagrindinio PN židinio tūrio, palyginus su pradiniu, sumažėjimas  $\geq 20$  %.

Atlikus nepriklausomą centralizuotą naviko atsako vertinimą pagal *REiNS* kriterijus (duomenų analizės data – 2018 m. birželio mėn.), nustatytas *ORR* buvo 44 % (95 % PI: 30,0; 58,7).

Laikotarpio iki atsako pasireiškimo mediana – 7,2 mėn. (kitimo sritis – nuo 3,3 mėn. iki 3,2 metų). Laikotarpio iki PN, palyginus su pradiniu, didžiausio sumažėjimo mediana (*min-max*) buvo 15,1 mėn. (kitimo sritis – nuo 3,3 mėn. iki 5,2 metų). Pasireiškus atsakui, *DoR* mediana nebuvo pasiekta. Baigiant rinkti duomenis, stebėjimo trukmės mediana buvo 41,3 mėn. Laiko nuo gydymo pradžios iki ligos progresavimo gydymo metu mediana nepasiekta. Baigiant rinkti duomenis arba pacientų, kurie nutraukė gydymą, paskutiniojo skenavimo gydant metu, 25 pacientams (50 %) buvo išlikęs patvirtintas dalinis atsakas, 1 (2 %) – nepatvirtintas dalinis atsakas, 12 (24 %) liga buvo stabili, o 10 (20 %) – progresavo.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Koselugo tyrimų su vienu ar daugiau NF1 su PN sergančių vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Rekomenduojamą 25 mg/m<sup>2</sup> 2 kartus per parą dozę vartojusiems nuo 3 iki ≤ 18 metų amžiaus vaikams didžiausios koncentracijos plazmoje ( $C_{max}$ ) geometrinis vidurkis (variacijos koeficientas, angl. *coefficient of variation, CV* %) buvo 731 (62 %) ng/ml, o ploto po vaistinio preparato koncentracijos plazmoje kreivę (angl. *the area under the plasma drug concentration curve, AUC<sub>0-12</sub>*) pavartojus pirmą dozę – 2 009 (35 %) ng·val./ml. Vartojant 2 kartus per parą susidarius pusiausvyros koncentracijai, mažiausia akumuliacija buvo maždaug 1,1 karto.

Klirensas iš vaikų populiacijos pacientų, vartojusių 25 mg/m<sup>2</sup> selumetinibo dozę per burną, organizmo buvo 8,8 l/val., vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris pusiausvyros sąlygomis – 78 l, o vidutinis pusinis eliminacijos periodas – apie 6,2 val.

### Absorbcija

Per burną pavartoto selumetinibo vidutinis absoliutus biologinis įsisavinamumas sveikų suaugusių žmonių organizme buvo 62 %. Per burną pavartotas selumetinibas greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje ( $t_{max}$ ) pusiausvyros sąlygomis susidaro po 1-1,5 val.

### Maisto įtaka

Atskirų klinikinių tyrimų metu sveikiems suaugusiems tiriamiesiems ir progresavusiems solidiniais piktybiniais navikais sirgusiems suaugusiems pacientams, išgėrusiems 75 mg selumetinibo dozę su riebiu maistu,  $C_{max}$  būdavo atitinkamai 50 % ir 62 % mažesnė negu tą pačią dozę išgėrus nevalgius. Selumetinibo vidutinis  $AUC$  buvo atitinkamai 16 % ir 19 % mažesnis, o didžiausia koncentracija susidarydavo ( $t_{max}$ ) maždaug 1,5–3 val. vėliau (žr. 4.2 skyrių).

Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, išgėrusiems 50 mg selumetinibo dozę su liesu maistu,  $C_{max}$  būdavo 60 % mažesnė negu tą pačią dozę išgėrus nevalgius. Selumetinibo  $AUC$  būdavo 38 % mažesnis, o didžiausios koncentracijos susidarymo trukmė ( $t_{max}$ ) – maždaug 0,9 val. ilgesnė (žr. 4.2 skyrių).

Paaugliams pacientams, sergantiems NF1 ir neoperuojama PN, vartojantiems kartotinių 25 mg/m<sup>2</sup> dozių du kartus per parą, selumetinibo pavartojus kartu su mažai riebalų turinčiu maistu,  $C_{max}$  buvo 24 % mažesnis, palyginti su vartojimu nevalgius. Selumetinibo  $AUC$  sumažėjo 8 %, o  $t_{max}$  pailgėjo maždaug 0,57 valandos (žr. 4.2 skyrių).

FK populiacijoje, apimančioje NF1 ir neoperuojama PN sergančius vaikus ir paauglius, suaugusius pacientus, kuriems diagnozuoti išplitę solidinių organų piktybiniai navikai ir sveikus suaugusius tiriamuosius, dalyvavusius 15 tyrimų, duomenų analizė atskleidė, kad kartu vartojant mažai arba daug riebalų turintį maistą, vidutinė selumetinibo ekspozicija ( $AUC$ ) sumažėjo, palyginti su vartojimu nevalgius (atitinkamai 23,1 % ir 20,7 %). Toks sumažėjimas nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu.

### Pasiskirstymas

Selumetinibo vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris pusiausvyros sąlygomis 20–30 mg/m<sup>2</sup> dozes vartojusių vaikų populiacijos pacientų organizme svyravo nuo 78 iki 171 l – tai rodo vidutinio jo kiekio patekimą į audinius.

*In vitro* 98,4 % vaisto būna prisijungusio prie žmogaus plazmos baltymų. Daugiausia (96,1 %) selumetinibo prisijungia prie serumo albumino, mažiau kaip 35 % – prie  $\alpha$ -1 rūgščiojo glikoproteino.

### Biotransformacija

*In vitro* vyksta selumetinibo 1 metabolizmo fazės reakcijos, įskaitant šoninės grandinės oksidaciją, N-demetilimą ir šoninės grandinės netekimą susidarant amidiniams ir rūgštiniais metabolitams. Pagrindinė izoforma, nulemianti selumetinibo oksidacinį metabolizmą, yra CYP3A4, mažiau svarbios CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 ir CYP3A5. *In vitro* atliktų tyrimų duomenimis, taip pat vyksta tiesioginės selumetinibo metabolizmo 2 fazės reakcijos, kurių metu jis konjuguojamas su gliukurono rūgštimi (tam svarbiausi fermentai UGT1A1 ir UGT1A3). Konjugacija su gliukurono rūgštimi veikiant kelioms UGT izoformoms yra svarbi 1 fazės metu susidariusių selumetinibo metabolitų eliminacijai.

Sveikiems vyrams išgėrus <sup>14</sup>C-selumetinibo, didžiąją dalį plazmoje rasto radioaktyvumo sudarė nepakitęs selumetinibas (apie 40 %) ir keli jo metabolitai – imidazoindazolo metabolitas (M2, 22 %), selumetinibo gliukuronidas (M4, 7 %), N-desmetilselumetinibas (M8, 3 %) ir N-desmetilkarboksilo rūgštis (M11, 4 %). N-desmetilselumetinibas sudaro mažiau kaip 10 % selumetinibo koncentracijos žmogaus plazmoje, tačiau veikia maždaug 3–5 stipriau už nepakitusį selumetinibą ir nulemia maždaug 21–35 % viso farmakologinio poveikio.

### Sąveika

*In vitro* selumetinibas neslopina CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ir CYP2E1 ir neindukuoja CYP3A4 ar CYP1A2. Selumetinibas indukuoja CYP3A4 *in vitro*, tačiau tai neturėtų turėti klinikinės reikšmės.

*In vitro* selumetinibas slopina UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 ir UGT1A9, tačiau tai neturėtų turėti klinikinės reikšmės.

### Sąveika su baltymiais nešikliais

Tyrimų *in vitro* duomenimis, selumetinibas yra BCRP ir P-gp nešiklio substratas, bet tai neturėtų nulemti kliniškai reikšmingos vaistų sąveikos. Tyrimų *in vitro* duomenimis, vaikams rekomenduojama selumetinibo dozė neslopina atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glikoproteino (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 ir MATE2K. Negalima atmesti kliniškai reikšmingos įtakos kartu vartojamų OAT3 substratų farmakokinetikai galimybės.

### Eliminacija

Sveikiems suaugusiems žmonėms išgėrus vieną 75 mg radioaktyviu izotopu pažymėto selumetinibo dozę, per 9 mėginio rinkimo dienas 59 % jos rasta išmatose (19 % nepakitusio vaistinio preparato pavidalo) ir 33 % šlapime (< 1 % nepakitusio vaistinio preparato pavidalo).

### Ypatingos populiacijos

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Tirta ekspozicija 50 mg selumetinibo išgėrusiems suaugusiems, turintiems normalią inkstų funkciją (n = 11) ir sergantiems ESRD (n = 12). ESRD grupės pacientams  $C_{max}$  ir AUC buvo atitinkamai 16 % ir 28 % mažesni. Jų plazmoje neprisijungusio selumetinibo frakcija buvo 35 % didesnė. Dėl to neprisijungusio selumetinibo  $C_{max}$  ir AUC santykis ESRD grupės tiriamiesiems, palyginus su normalios inkstų funkcijos grupe, buvo atitinkamai 0,97 ir 1,13. ESRD grupės tiriamiesiems, palyginus su normalios inkstų funkcijos grupe, nustatytas truputį (maždaug 20 %) didesnis santykis tarp N-desmetilmetabolito ir nepakitusio selumetinibo AUC. Ekspozicija ESRD sergantiems žmonėms buvo panaši kaip turėjusiems normalią inkstų funkciją, todėl tyrimų su lengvai, vidutiniškai ar sunkiai sutrikusia inkstų funkciją turėjusiais žmonėmis neatlikta. Reikšmingos sutrikusios inkstų funkcijos įtakos selumetinibo ekspozicijai nereikėtų tikėtis (žr. 4.2 skyrių).

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Suaugę tiriamieji, turėję normalią kepenų funkciją (n = 8) ar lengvai sutrikusią kepenų funkciją (Child-Pugh A, n = 8), vartojo 50 mg dozę. Turėję vidutiniškai sutrikusią kepenų funkciją (Child-Pugh B, n = 8) vartojo 50 mg arba 25 mg. Turėję sunkiai sutrikusią kepenų funkciją (Child-Pugh C, n = 8) vartojo 20 mg. Lengvai sutrikusią kepenų funkciją turėjusiems pacientams viso ir

neprisijungusio selumetinibo normalizuotas  $AUC$  sudarė atitinkamai 86 % ir 69 % šių rodiklių normalią kepenų funkciją turėjusiems tiriamiesiems. Pacientams, turėjusiems vidutiniškai (Child-Pugh B) ir sunkiai (Child-Pugh C) sutrikusią kepenų funkciją, selumetinibo ekspozicija ( $AUC$ ) buvo didesnė – bendras selumetinibo  $AUC$  ir neprisijungusio selumetinibo  $AUC$  sudarė atitinkamai 159 % ir 141 % (Child-Pugh B) bei 157 % ir 317 % (Child-Pugh C) jų reikšmių normalią kepenų funkciją turėjusiems tiriamiesiems (žr. 4.2 skyrių). Esant sunkiai sutrikusiai kepenų funkcijai, nustatytas polinkis mažesniai jungimuisi prie baltymų, tačiau prie jų prisijungusi dalis išliko > 99 % (žr. 4.3 skyrių).

#### Etninė grupė

Suaugusiems tiriamiesiems, turintiems japonišką, ne japonišką Azijos arba Indijos kilmę, vienos selumetinibo dozės sukelta ekspozicija buvo didesnė negu vakariečiams, tačiau gauti duomenys gerokai persidengė juos pakoregavus pagal kūno svorį ar KPP (žr. 4.2 skyrių).

#### Suaugę pacientai (nuo 18 metų)

Farmakokinetikos rodikliai sveikų suaugusių tiriamųjų ir progresavusiais solidiniais navikais sirgusių pacientų organizme buvo panašūs kaip NF1 sirgusių 3–18 metų vaikų.

25–100 mg ribose suaugusių pacientų  $C_{max}$  ir  $AUC$  didėjo proporcingai dozei.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Genotoksiškumas

Selumetinibo pelių mikrobranduolio mėginys buvo teigiamas (šio poveikio mechanizmas aneugeninis). Vidutinė laisvo vaistinio preparato ekspozicija ( $C_{max}$ ), nesukėlus poveikio (angl. *no observed effect level*, *NOEL*), buvo maždaug 27 kartus didesnė už klinikinę, susidarantią vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę (angl. *maximum recommended human dose*, *MRHD*) 25 mg/m<sup>2</sup>.

#### Kancerogeniškumas

Selumetinibas nesukėlė kancerogeninio poveikio žiurkėms ir transgeninėms pelėms.

#### Kartojamų dozių toksinis poveikis

Kartojamų selumetinibo dozių toksinio poveikio pelėms ir beždžionėms tyrimų metu svarbiausias buvo poveikis odai, virškinimo traktui ir kaulams. Žiurkėms rasta šašų, susijusių su mikroskopinėmis erozijomis ir išopėjimu, kai laisvo selumetinibo ekspozicija ( $AUC$ ) buvo panaši į klinikinę, susidarantią vartojant *MRHD*. Laisvo vaistinio preparato ekspozicijai maždaug 28 kartus viršijant klinikinę, susidarantią vartojant *MRHD*, pelėms rasta uždegiminių ir opinių virškinimo trakto pokyčių, susijusių su antriniais kepenų ir limforetikulinės sistemos pokyčiais. Žiurkių patinams davus selumetinibo iki 3 mėn., rasta augimo plokštelių displazija (laisvo vaistinio preparato ekspozicija 11 kartų viršijo klinikinę, susidarantią vartojant *MRHD*). Virškinimo trakto pokyčiai po tam tikro laiko praėjo. Toksinio poveikio odai ir augimo plokštelių displazijos grįžtamumas netirti. 26 savaičių tyrimo metu duodant 40 mg/kg per parą (laisvo vaisto  $AUC$  buvo 28 kartus didesnis už susidarantią *MRHD* vartojantiems žmonėms), pelių patinėliams rastas akytkūnio *m. bulbocavernosus* kraujagyslių išsiplėtimas. Dėl to pasireiškė reikšminga šlapimo takų obstrukcija, uždegimas ir kraujavimas į šlaplės spindį, dėl kurio pelių patinėlius ištiko ankstyvas kritimas.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Atlikti toksinio poveikio pelių vystymuisi ir reprodukcijai tyrimai. Paros dozės iki 40 mg/kg nedarė įtakos patinėlių vaisingumui (laisvo vaistinio preparato  $AUC$  buvo 22 kartus didesnis negu *MRHD* vartojantiems žmonėms). Paros dozės iki 75 mg/kg neturėjo įtakos patelių poravimosi pajėgumui ir vaisingumui, tačiau sukėlė laikiną gyvų vaisių skaičiaus sumažėjimą. Poveikio reprodukciniam pajėgumui *NOAEL* buvo 5 mg/kg per parą (laisvo vaistinio preparato  $AUC$  buvo maždaug 3,5 karto didesnis negu *MRHD* vartojantiems žmonėms). Su vaistiniu preparatu susijusių išorinių apsigimimų (atvira akis, skilęs gomurys) padažnėjimas užfiksuotas nesant toksinio poveikio patelėms, kai buvo tiriamas didesnių kaip 5 mg/kg paros dozių poveikis embriono ir vaisiaus vystymuisi bei 1 mg/kg ir didesnių paros dozių poveikis vystymuisi iki atsivedimo ir po jo (laisvo vaistinio preparato  $C_{max}$  atitiko



0,4 susidarančios *MRHD* vartojantiems žmonėms). Kiti su vaistiniu preparatu susiję sutrikimai, šių tyrimų metu užfiksuoti nesant toksinio poveikio vaikingai patelei,  $\geq 25$  mg/kg paros dozių grupėje (laisvo vaistinio preparato *AUC* buvo 22 kartus didesnis negu *MRHD* vartojantiems žmonėms) buvo embrionų žuvimas ir sumažėjęs vaisių kūno svoris, o 15 mg/kg grupėje (laisvo vaistinio preparato  $C_{max}$  buvo 3,6 karto didesnė negu *MRHD* vartojantiems žmonėms) – sulėtėjęs atsivestų jauniklių augimas bei tai, kad nujunkymo metu atitiko mažiau jauniklių vyzdžio susitraukimo kriterijų. Selumetinibo ir jo aktyvaus metabolito laktacijos metu patenka į pelių pieną (koncentracija jame būna maždaug tokia kaip plazmoje).

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Kapsulės turinys

Tokofersolanas (vitamino E polietilenglikolio sukcinatas / D-alfa-tokoferilio polietilenglikolio sukcinatas)

#### Kapsulė

##### *Koselugo 10 mg kietosios kapsulės*

Hipromeliozė (E464)

Karagenanas (E407)

Kalio chloridas (E508)

Titano dioksidas (E171)

Karnaubo vaškas (E903)

##### *Koselugo 25 mg kietosios kapsulės*

Hipromeliozė (E464)

Karagenanas (E407)

Kalio chloridas (E508)

Titano dioksidas (E171)

Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Karnaubo vaškas (E903)

Kukurūzų krakmolai

#### Spausdinimo rašalas

##### *Koselugo 10 mg kietosios kapsulės*

Standartinė šelako glazūra (E904)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Propilenglikolis (E1520)

Amonio hidroksidas (E527)

##### *Koselugo 25 mg kietosios kapsulės*

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

Karnaubo vaškas (E903)

Standartinis šelakas (E904)

Glicerilio monooleatas

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

Buteliuką laikyti sandarų.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### Koselugo 10 mg kietosios kapsulės

Didelio tankio polietileno (DTPE) plastikinis buteliukas su baltu sunkiai vaikų atidaromu polipropileno uždoriu.

#### Koselugo 25 mg kietosios kapsulės

Didelio tankio polietileno (DTPE) plastikinis buteliukas su mėlynu sunkiai vaikų atidaromu polipropileno uždoriu.

Kiekviename buteliuke yra 60 kietųjų kapsulių ir silikagelio džioviklio. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 buteliukas.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Reikia informuoti pacientus, kad išimti džioviklio iš buteliuko negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1552/001 – 10 mg kietosios kapsulės

EU/1/21/1552/002 – 25 mg kietosios kapsulės

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2021 m. birželio 17 d.

Paskutinio perregistravimo data 2023 m. gegužės 31 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

## **A. GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

AstraZeneca AB  
Karlebyhusentrén Astraallén  
SE-152 57, Södertälje  
Švedija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateiks per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

## **E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): kad būtų patvirtintas selumetinio ilgalaikis saugumas simptomų sukeliančioms neoperuojamoms	2028 m. kovo 31 d.

Aprašymas	Terminas
<p>pleksiforminėms neurofibromoms (PN) vaikams nuo 3 metų, sergantiems 1 tipo neurofibromatoze (NF1), registruotojas turi atlikti neintervencinį PST su NF1 sergančiais pacientais, kuriems buvo paskirta bent 1 selumetinibo dozė, ir kurių amžius pradant vartoti selumetinibą buvo nuo 3 iki <math>\leq 18</math> metų, bei pateikti šio tyrimo duomenis. Lizdinė 8 metų ir vyresnių pacientų kohorta (iki V Tanner [lytinės brandos] stadijos) bus stebima perspektyviniu būdu.</p> <p>Šio klinikinio tyrimo ataskaitą reikia pateikti iki:</p>	

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Koselugo 10 mg kietosios kapsulės  
*selumetinibum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 10 mg selumetinibo (vandenilio sulfato pavidalo).

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

60 kietųjų kapsulių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Neišimkite džioviklio.

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1552/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

koselugo 10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **BUTELIUKO ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Koselugo 10 mg kietosios kapsulės  
*selumetinibum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 10 mg selumetinibo (vandenilio sulfato pavidalo).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

60 kietųjų kapsulių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Neišimkite džioviklio.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1552/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Koselugo 25 mg kietosios kapsulės  
*selumetinibum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 25 mg selumetinibo (vandenilio sulfato pavidalo).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

60 kietųjų kapsulių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Neišimkite džioviklio.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1552/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

koselugo 25 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Koselugo 25 mg kietosios kapsulės  
*selumetinibum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 25 mg selumetinibo (vandenilio sulfato pavidalo).

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

60 kietųjų kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Neišimkite džioviklio.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1552/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**



## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Koselugo 10 mg kietosios kapsulės Koselugo 25 mg kietosios kapsulės selumetinibas (*selumetinibum*)**

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Koselugo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Koselugo
3. Kaip vartoti Koselugo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Koselugo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### **1. Kas yra Koselugo ir kam jis vartojamas**

#### **Kas yra Koselugo ir kaip jis veikia?**

Koselugo veiklioji medžiaga yra selumetinibas.

Selumetinibas yra tam tikras vaistas, vadinamas MEK inhibitoriumi. Šios grupės vaistai blokuoja tam tikrus baltymus, dalyvaujančius navikinių ląstelių augime.

Koselugo turėtų sukelti navikų, kurie auga išilgai nervų ir yra vadinami pleksiforminėmis neurofibromomis, sumažėjimą. Šiuos navikus sukelia genetinė liga, vadinama 1 tipo neurofibromatoze (NF1).

#### **Kam vartojamas Koselugo?**

Koselugo vartojamas gydyti 3 metų ir vyresniems vaikams, turintiems pleksiforminių neurofibromų, kurių negalima pilnai išoperuoti.

Jeigu kiltų klausimų dėl Koselugo poveikio arba kodėl Jums buvo paskirtas šis vaistas, teiraukitės gydytojo.

### **2. Kas žinotina prieš vartojant Koselugo**

#### **Koselugo vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija selumetinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs sergate sunkia kepenų liga.

Jeigu abejojate, tai prieš vartodami šį vaistą, pasakykite apie tai gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu prieš pradėdant vartoti Koselugo arba jį vartojant:

- būtų akių sutrikimų;
- būtų širdies sutrikimų;
- būtų kepenų sutrikimų;
- vartotumėte vitamino E papildų;
- negalėtumėte nuryti nepažeistos kapsulės.

Jeigu turite kurią nors iš aukščiau išvardintų problemų arba dėl to abejojate, prieš vartodami šį vaistą pasakykite apie tai gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

### **Akių sutrikimai**

Koselugo gali sukelti akių sutrikimų (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). **Tuoj pat pasakykite gydytojui**, jeigu gydymo metu pradėtumėte neaiškiai matyti arba kitaip pakistų Jūsų rega. Gydytojas turi ištirti Jūsų akis, jeigu vartojant šį vaistą pasireikštų naujas regos sutrikimas arba pasunkėtų esamas.

### **Širdies sutrikimai**

Koselugo gali sumažinti Jūsų širdies išstumiamo kraujo kiekį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Gydytojas tikrins širdies veiklą prieš pradėdant vartoti Koselugo ir gydymo metu.

### **Kepenų sutrikimai**

Koselugo gali sukelti tam tikrų kepenų fermentų kiekio kraujyje padidėjimą (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Prieš pradėdant vartoti Koselugo ir gydymo metu gydytojas tikrins, kaip veikia jūsų kepenys.

### **Vitamino E papildai**

Koselugo kapsulių sudėtyje yra vitamino E, kuris gali padidinti kraujavimo riziką. Dėl to pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų, kurie didina kraujavimo pavojų, pvz.:

- acetilsalicilo rūgštį, dar vadinamą aspirinu (nuo skausmo ir uždegimo);
- antikoagulantų (skystinančių kraują), pvz., varfariną arba kitą, vartojamą kraujo krešulių susidarymui išvengti;
- maisto papildų, kurie gali padidinti kraujavimo riziką, pvz., vitaminą E.

### **Sunkumas nuryti kapsules**

Jeigu manote, kad Jums gali būti sunku nuryti nepažeistą kapsulę, apie tai pasakykite gydytojui (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Koselugo“).

### **Odos, nagų ir plaukų sutrikimai**

Koselugo gali sukelti odos išbėrimą, nagų infekciją, plikimą ar plaukų spalvos pokyčių (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu gydymo metu pasireikštų kuris nors iš šių sutrikimų, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Vaikams iki 3 metų**

Vaikams iki 3 metų Koselugo duoti negalima, nes šio vaisto poveikis tokio amžiaus pacientams netirtas.

### **Kiti vaistai ir Koselugo**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant augalinius ir nereceptinius, ar maisto papildų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Koselugo gali daryti įtaką kai kurių kitų vaistų veikimui, o kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką Koselugo veikimui. Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- klaritromiciną arba eritromiciną (jie vartojami bakterijų sukeltomis infekcinėmis ligoms gydyti);
- karbamazepiną arba fenitoiną (jie vartojami traukuliams ar epilepsijai gydyti);
- digoksiną (jis vartojamas širdies nepakankamumui gydyti);
- feksofenadiną (jis vartojamas alergijos simptomams šalinti);
- flukonazolą arba itrakonazolą (jie vartojami grybelių sukeltomis infekcinėmis ligoms gydyti);
- ketokonazolą (jis vartojamas Kušingo sindromui gydyti);
- furozemidą (jis didina šlapimo išskyrimą ir vartojamas susilaikiusiems skysčiams šalinti);
- metotreksatą (jis vartojamas kai kurių rūšių vėžiui, žvynelinei ir reumatoidiniam artritui gydyti);
- omeprazolą (jis vartojamas, kai skrandžio turinys kyla į stemplę, taip pat skrandžio opaligei gydyti);
- rifampiciną (jis vartojamas tuberkuliozei ir kai kurioms kitoms bakterijų sukeltoms infekcinėmis ligoms gydyti);
- augalinio vaisto – jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatų (jie vartojami lengvai depresijai ir kai kurioms kitoms ligoms gydyti);
- tiklopidiną (jis vartojamas, kad nesusidarytų krešulių).

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kurį nors aukščiau nurodytą arba kitą vaistą, net jeigu jis nebuvo paskirtas gydytojo, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

#### **Koselugo vartojimas su maistu ir gėrimais**

Vartojant Koselugo, negalima gerti greipfrutų sulčių, nes jos gali daryti įtaką šio vaisto veikimui.

#### **Nėštumas (informacija moterims)**

Nėštumo metu Koselugo vartoti nerekomenduojama, nes šis vaistas gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui.

Jeigu Jūs įtariate pastojusi arba planuojate kūdikį, tai dėl šio vaisto vartojimo pasikonsultuokite su gydytoju. Prieš pradėdant vartoti šį vaistą, gydytojas gali paprašyti atlikti nėštumo testą.

Vartojant šį vaistą, pastoti negalima. Jeigu galite pastoti, tai naudokite veiksmingą kontracepciją. Žr. „Kontracepcija (informacija moterims ir vyrams)“ žemiau.

Jeigu pastotumėte gydymo metu, apie tai pasakykite gydytojui.

#### **Nėštumas (informacija vyrams)**

Jeigu Jūsų partnerė pastotų Jums vartojant šį vaistą, apie tai tuoj pat pasakykite gydytojui.

#### **Kontracepcija (informacija moterims ir vyrams)**

Jeigu jūs esate lytiškai aktyvi (aktyvus), tai naudokite veiksmingą kontracepciją, kol vartojate šį vaistą ir bent savaitę po paskutinės dozės. Nėra žinoma, ar Koselugo gali susilpninti hormoninių kontraceptikų poveikį. Jeigu vartojate hormoninį kontraceptiką, apie tai pasakykite gydytojui, nes jis gali rekomenduoti papildomą nehormoninį kontracepcijos metodą.

#### **Žindymas**

Vartojant Koselugo žindyti negalima. Ar Koselugo patenka į motinos pieną, nėra žinoma.

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Koselugo gali sukelti šalutinį poveikį, dėl kurio gali pablogėti gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jeigu jaučiate nuovargį arba sutrikusi Jūsų rega, pvz., jei neaiškiai matote.

### 3. Kaip vartoti Koselugo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Kiek šio vaisto vartoti**

Gydytojas apskaičiuos Jums tinkamą dozę pagal ūgį ir kūno svorį. Jis taip pat pasakys, kiek Koselugo kapsulių gerti.

Gydytojas gali paskirti mažesnę dozę, jeigu nesveikos Jūsų kepenys (sutrikusi jų funkcija).

Gydytojas gali paskirti mažesnę dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą, jeigu vartojant Koselugo pasireikštų tam tikras šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

#### **Kaip vartoti šį vaistą**

- Gerkite Koselugo 2 kartus per parą, kas 12 val. valgant arba be maisto.
- Kapsules reikia nuryti nepažeistas, užgeriant vandeniu.
- Kapsulių negalima kramtyti, tirpinti arba atidaryti.
- Jeigu Jums sunku nuryti nepažeistą kapsulę arba įtariate, kad taip galėtų būti, tai prieš pradėdami gydymą pasitarkite su gydytoju.

#### **Jeigu Jūs vemiate**

Jeigu, išgėrę Koselugo, kada nors pradėtumėte vėmti, papildomos dozės negerkite. Kitą dozę gerkite įprastu laiku.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Koselugo dozę?**

Jeigu įtariate, kad išgėrėte per didelę Koselugo dozę, tai nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Pamiršus pavartoti Koselugo**

Ką daryti pamiršus išgerti Koselugo priklauso nuo to, kiek laiko liko iki kitos dozės.

- Jeigu iki kitos dozės liko daugiau kaip 6 val., tai užmirštą dozę išgerkite. Kitą dozę gerkite įprastu laiku.
- Jeigu iki kitos dozės liko mažiau kaip 6 val., tai užmirštą dozę praleiskite, o kitą išgerkite įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių iš karto) norint kompensuoti praleistą dozę.

#### **Pamiršus pavartoti Koselugo**

Nenutraukite Koselugo vartojimo, jeigu to nenurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Galimas sunkus šalutinis poveikis**

##### Akių (regos) sutrikimai

Koselugo gali sukelti akių sutrikimų. Tuoj pat pasakykite gydytojui, jeigu gydymo metu pradėtumėte matyti neaiškiai (tai labai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) arba kitaip pakistų Jūsų rega. Gydytojas gali patarti nutraukti šio vaisto vartojimą ir nusiųsti specialisto konsultacijai, jeigu atsirastų kuris nors iš šių simptomų:

- neryškus matymas;

- apakimas;
- tamsių dėmelių (muselių) regos lauke;
- kitokių regos pokyčių, pvz., jos susilpnėjimas.

Jeigu pastebėtumėte kurį nors aukščiau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, apie tai praneškite gydytojui.

### **Kitas šalutinis poveikis**

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu pastebėtumėte kurį nors žemiau nurodytą šalutinį poveikį.

### **Labai dažnai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- vėmimas, pykinimas;
- viduriavimas;
- burnos ertmės uždegimas (stomatitas);
- odos ir nagų sutrikimai (galimi jų požymiai yra sausa oda, išbėrimas ir paraudimas aplink nagus);
- plikimas (alopecija), pakitusi plaukų spalva;
- nuovargis, silpnumas ar energijos stoka;
- karščiavimas;
- plaštakų ar pėdų patinimas (periferinė edema);
- nežymus širdies išpumpuojamo kraujo tūrio sumažėjimas (sumažėjusi išstūmimo frakcija), kurio galimi požymiai yra dusulys, kojų, kulkšnių ar pėdų patinimas;
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija);
- sumažėjęs esminę funkciją atliekančio baltymo albumino kiekis kraujyje (nustatomas kraujo tyrimais);
- sumažėjęs deguonį pernešančio raudonųjų kraujo kūnelių baltymo hemoglobino kiekis (nustatomas kraujo tyrimais);
- padidėjęs fermentų kiekis (nustatomas kraujo tyrimais), rodantis kepenų, inkstų ar raumenų pažeidimą.

### **Dažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- sausa burna;
- veido patinimas (edema);
- dusulys.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Koselugo**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Koselugo sudėtis

Veiklioji medžiaga yra selumetinibas. Kiekvienoje Koselugo 10 mg kietojoje kapsulėje yra 10 mg selumetinibo (vandenilio sulfato pavidalo). Kiekvienoje Koselugo 25 mg kietojoje kapsulėje yra 25 mg selumetinibo (vandenilio sulfato pavidalo).

Pagalbinės medžiagos Koselugo 10 mg kietosiose kapsulėse yra šios:

- kapsulės turinyje: vitamino E polietilenglikolio sukcinatas (D-alfa-tokoferilio polietilenglikolio sukcinatas);
- kapsulės apvalkale: hipromeliozė (E464), karagenanas (E407), kalio chloridas (E508), titano dioksidas (E171) ir karnaubo vaškas (E903);
- spausdinimo rašale: standartinis šelakas (E904), juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520) ir amonio hidroksidas (E527).

Pagalbinės medžiagos Koselugo 25 mg kietosiose kapsulėse yra šios:

- kapsulės turinyje: vitamino E polietilenglikolio sukcinatas (D-alfa-tokoferilio polietilenglikolio sukcinatas);
- kapsulės apvalkale: hipromeliozė (E464), karagenanas (E407), kalio chloridas (E508), titano dioksidas (E171), indigokarmino aliumininio dažalas (E132), geltonasis geležies oksidas (E172), karnaubo vaškas (E903) ir kukurūzų krakmolos;
- spausdinimo rašale: raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), indigokarmino aliuminio dažalas (E132), karnaubo vaškas (E903), standartinis šelakas (E904) ir glicerilio monooleatas.

### Koselugo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Koselugo 10 mg kietoji kapsulė yra nuo baltos iki balkšvos spalvos matinė kietoji kapsulė su juostele viduryje, juodais dažais pažymėta „SEL 10“.

Koselugo 25 mg kietoji kapsulė yra mėlynos spalvos matinė kietoji kapsulė su juostele viduryje, juodais dažais pažymėta „SEL 25“.

Koselugo tiekiamas baltuose plastikiniuose buteliukuose su baltu (10 mg) arba mėlynu (25 mg) vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir silikagelio džiovikliu. Viename buteliuke yra 60 kietųjų kapsulių. Džioviklio negalima išimti iš buteliuko ir nuryti.

### Registruotojas

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

### Gamintojas

AstraZeneca AB  
Karlebyhusentrén Astraallén  
SE-152 57 Södertälje  
Švedija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Alexion Pharma Italy srl  
Tel: +39 02 7767 9211

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

### **Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.