

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Коселуго

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Коселуго

Международное непатентованное наименование: селуметиниб

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула 10 мг содержит:

Действующее вещество: селуметиниба гидросульфат 12,10 мг, эквивалентно селуметинибу 10 мг

Вспомогательные вещества: альфа-токоферола макрогола сукцинат (витамин Е полиэтиленгликоль 1000 сукцинат) 107,90 мг, твердая гипромеллозная капсула¹ 38 мг (*корпус и крышечка:* каррагинан 0,1261 мг, калия хлорид 0,2278 мг, титана диоксид 1,027 мг, гипромеллоза 34,7186 мг, вода очищенная 1,9 мг, воск карнаубский² q.s.; *чернила* 0,077 мг: шеллак 0,0483 мг, краситель железа оксид черный 0,0254 мг, пропиленгликоль 0,0022 мг, аммония гидроксид 28 % 0,0011 мг), ободок из гипромеллозы q.s. (гипромеллоза).

Одна капсула 25 мг содержит:

Действующее вещество: селуметиниба гидросульфат 30,25 мг, эквивалентно селуметинибу 25 мг

Вспомогательные вещества: альфа-токоферола макрогола сукцинат (витамин Е полиэтиленгликоль 1000 сукцинат) 119,75 мг, твердая гипромеллозная капсула¹ 38 мг (*корпус и крышечка:* каррагинан 0,1256 мг, калия хлорид 0,2268 мг, краситель индигокармин (E132) 0,019 мг, краситель железа оксид желтый 0,019 мг, титана диоксид 1,14 мг, гипромеллоза 34,569 мг, вода очищенная 1,9 мг, воск карнаубский и/или крахмал кукурузный² q.s.; *чернила* 0,029 мг: краситель железа оксид красный 0,0030 мг, краситель железа оксид желтый 0,0033 мг, индигокармина алюминиевый лак (E132) 0,0078 мг, воск карнаубский 0,0021 мг, шеллак 0,0126 мг, глицерила моноолеат 0,0003 мг), ободок из гипромеллозы q.s. (гипромеллоза).

¹ Твердая непрозрачная капсула из гипромеллозы размера 4.

² Для капсулы 10 мг: карнаубский воск наносится на поверхность капсул в качестве смазочного вещества. Для капсулы 25 мг: карнаубский воск и/или крахмал кукурузный наносится на поверхность капсул в качестве смазочного вещества.

Описание

Капсулы, 10 мг: Твердая капсула размера 4, от белого до почти белого цвета с ободком и надписью “SEL 10”, нанесенной черными чернилами.

Содержимое капсулы представляет собой воскообразную массу от белого до почти белого цвета.

Капсулы, 25 мг: Твердая капсула размера 4, голубого цвета с ободком и надписью “SEL 25”, нанесенной черными чернилами.

Содержимое капсулы представляет собой воскообразную массу от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинкиназы ингибитор

Код АТХ: L01EE04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Селуметиниб – это селективный ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы 1 и 2 типа (MEK1/2). Селуметиниб блокирует активность MEK и сигнальный путь RAF-MEK-ERK. Таким образом ингибирование MEK может блокировать пролиферацию и выживание опухолевых клеток, в которых активирован сигнальный путь RAF-MEK-ERK.

Клиническая эффективность

Эффективность препарата Коселуго оценивали в открытом многоцентровом исследовании (SPRINT) II фазы, страте 1, проводившемся в одной группе, с участием 50 пациентов детского возраста с нейрофиброматозом 1 типа (НФ1) с неоперабельными плексиформными нейрофибромами (ПН), характеризующимися значительными поражениями. Неоперабельная ПН определялась как ПН, которую хирургически невозможно полностью удалить без риска развития значительных осложнений в связи с прорастанием или непосредственной близостью к жизненно важным структурам, инвазивности или высокой васкуляризации ПН. Из исследования были исключены пациенты с наличием следующих проявлений токсичности со стороны органа зрения:

наличие центральной серозной ретинопатии в настоящее время или в анамнезе, наличие окклюзии вены сетчатки в настоящее время или в анамнезе, внутриглазное давление > 21 мм рт. ст. (или верхняя граница нормы с поправкой на возраст), либо неконтролируемая глаукома. Пациенты получали препарат в дозе 25 мг/м^2 (площади поверхности тела (ППТ)) два раза в сутки в течение 28 дней (1 цикл терапии) по схеме непрерывного приема. Терапию прекращали при отсутствии клинической пользы у пациента, развитии непереносимой токсичности или прогрессировании ПН, или по усмотрению исследователя. Целевыми ПН считались те ПН, которые приводили к развитию соответствующих клинических симптомов или осложнений (поражений, связанных с ПН). Оценка производилась по частоте объективного ответа на основе централизованного анализа объема опухоли по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) согласно критериям Оценки ответа при нейрофиброматозе и шванноматозе (REiNS). Ответ опухоли оценивали исходно и в ходе терапии через каждые 4 цикла на протяжении 2 лет, а затем через каждые 6 циклов.

У пациентов оценивали частоту объективного ответа согласно данным МРТ, а также проводили оценку клинических исходов, которая включала данные функциональной оценки и опросников, полученных от пациентов.

Медиана возраста пациентов составила 10,2 года (диапазон: 3,5-17,4 года), 60% пациентов были мужского пола, 84% – представителями европеоидной расы.

Средний объем целевой ПН на исходном уровне составил 487,5 мл (диапазон: 5,6-3820 мл). Связанные с ПН поражения, наблюдаемые у $\geq 20\%$ пациентов, включали обезображивание, нарушение двигательной функции, боль, нарушение функции дыхательных путей, нарушение зрения и нарушение функции мочевого пузыря/кишечника.

Первичной конечной точкой эффективности была частота объективного ответа (ЧОО), определяемая как процент пациентов с полным ответом (исчезновение целевой ПН) или с подтвержденным частичным ответом (уменьшение объема ПН на $\geq 20\%$, подтвержденное при последующей оценке опухоли в течение 3-6 месяцев), на основании централизованной оценки Национального института онкологии. Также оценивалась продолжительность ответа.

Результаты оценки эффективности представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Результаты оценки эффективности в исследовании II фазы SPRINT, страте 1

Параметр эффективности	Исследование SPRINT (N = 50)
Частота объективного ответа ^{a,b}	

Частота объективного ответа, % (95% ДИ)	33 (66%) (51,2-78,8)
Полный ответ	0
Подтвержденный частичный ответ, n (%) ^b	33 (66%)
Продолжительность ответа	
ПО ≥ 12 месяцев, n (%)	27 (82%)

ДИ – доверительный интервал; ПО – продолжительность ответа.

^a Требовалось подтверждение ответа как минимум через 3 месяца после того, как были выполнены критерии в отношении первого частичного ответа.

^b Полный ответ: исчезновение целевого очага поражения; частичный ответ: уменьшение объема целевой ПН на ≥ 20% по сравнению с исходной оценкой.

По результатам независимого централизованного анализа ответа опухоли по критериям REiNS ЧОО составила 44% (95% ДИ: 30,0, 58,7).

Медиана времени до появления ответа составила 7,2 месяца (от 3,3 месяцев до 1,6 лет). Медиана времени (минимальное-максимальное время) до максимального уменьшения объема ПН относительно исходного уровня составила 14,6 месяцев (от 3,3 месяцев до 2,7 лет). Медиана ПО с момента появления ответа не была достигнута; на момент прекращения сбора данных медиана периода последующего наблюдения составила 22,1 месяцев. Медиана времени от начала терапии до прогрессирования заболевания на фоне терапии не была достигнута.

На момент прекращения сбора данных у 28 (56%) пациентов сохранялся подтвержденный частичный ответ, у 2 (4%) пациентов отмечался неподтвержденный частичный ответ, у 15 (30%) пациентов отмечалась стабилизация заболевания, а у 3 (6%) пациентов – прогрессирование заболевания.

Фармакокинетика

При приеме препарата в рекомендуемой дозе 25 мг/м² два раза в сутки у пациентов детского возраста (от 3 до ≤ 18 лет) среднее геометрическое (коэффициент вариации (CV%)) максимальной концентрации в плазме (C_{max}) составило 731 (62%) нг/мл, а площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC₀₋₁₂) после приема первой дозы составило 2009 (35%) нг × ч/мл. Минимальная приблизительно 1,1-кратная кумуляция наблюдалась в равновесном состоянии после приема препарата два раза в сутки.

У пациентов детского возраста при применении в дозе 25 мг/м² кажущийся пероральный клиренс селуметиниба составляет 8,8 л/ч, средний кажущийся объем распределения в равновесном состоянии – 78 л и средний период полувыведения – приблизительно 6,2 ч.

Абсорбция

У здоровых взрослых добровольцев средняя абсолютная пероральная биодоступность селуметиниба составила 62%.

После приема внутрь селуметиниб быстро абсорбируется, достигая пиковой плазменной концентрации в равновесном состоянии (T_{max}) через 1–1,5 ч после приема препарата.

Влияние пищи

В отдельных клинических исследованиях у здоровых взрослых добровольцев и у взрослых пациентов с распространенными солидными опухолями прием селуметиниба в дозе 75 мг и пищи с высоким содержанием жиров приводил к среднему снижению C_{max} на 50% и 62%, соответственно, по сравнению с приемом натощак. Среднее значение AUC селуметиниба снижалось на 16% и 19%, соответственно, а время достижения максимальной концентрации (T_{max}) увеличивалось примерно на 1,5-3 ч (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У здоровых взрослых добровольцев совместный прием селуметиниба в дозе 50 мг и пищи с низким содержанием жиров приводил к снижению C_{max} на 60% по сравнению с приемом натощак. AUC селуметиниба снижалась на 38%, а время достижения максимальной концентрации (T_{max}) увеличивалось примерно на 0,9 ч (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение

Средний кажущийся объем распределения селуметиниба в равновесном состоянии при приеме в дозе от 20 мг/м² до 30 мг/м² у пациентов детского возраста варьировал от 78 л до 171 л, указывая на умеренное распределение препарата в тканях.

In vitro связывание с белками плазмы человека составляет 98,4%. Селуметиниб в большей степени связывается с альбумином сыворотки крови (96,1%), чем с α -1-кислым гликопротеином (< 35%).

Биотрансформация

In vitro селуметиниб подвергается метаболическим реакциям 1 фазы, включая окисление боковой цепи, N-деметилование и потерю боковой цепи с образованием амидных и кислотных метаболитов. CYP3A4 является основной изоформой, отвечающей за окислительный метаболизм селуметиниба, изоферменты CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 и CYP3A5 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Исследования *in vitro* показывают, что селуметиниб подвергается также прямым метаболическим реакциям 2 фазы с образованием глюкуронидных конъюгатов, главным образом при участии ферментов UGT1A1 и UGT1A3. Глюкуронизация является важным путем выведения метаболитов селуметиниба 1 фазы при участии нескольких изоформ UGT.

После приема внутрь ^{14}C -селуметиниба здоровыми добровольцами мужского пола большую часть циркулирующей радиоактивности в плазме крови составляли неизмененный селуметиниб (приблизительно 40% радиоактивности) и другие метаболиты, в том числе глюкуронид метаболита имидазоиндазола (M2; 22%), глюкуронид селуметиниба (M4; 7%), N-десметилселуметиниб (M8; 3%) и N-десметилкарбоновая кислота (M11; 4%). N-десметилселуметиниб составляет менее 10% концентрации селуметиниба в плазме человека, при этом он приблизительно в 3-5 раз активнее исходного вещества, обеспечивая примерно от 21% до 35% общей фармакологической активности.

Взаимодействия

In vitro селуметиниб не является ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 и CYP2E1. *In vitro* селуметиниб не является индуктором изоферментов CYP1A2 и CYP2B6. Селуметиниб является индуктором изофермента CYP3A4 *in vitro*, однако клинически значимого влияния не ожидается.

In vitro селуметиниб ингибировал изоферменты UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 и UGT1A9, однако клинически значимого влияния не ожидается.

Взаимодействие с транспортными белками

По данным исследований *in vitro* селуметиниб является субстратом транспортеров BCRP (белок резистентности рака молочной железы) и P-gp (P-гликопротеин), однако участие в клинически значимых лекарственных взаимодействиях маловероятно. Исследования *in vitro* показывают, что в рекомендуемой для пациентов детского возраста дозе селуметиниб не ингибирует BCRP, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 и MATE2K. Клинически значимое влияние на фармакокинетику одновременно принимаемых субстратов OAT3 не может быть исключено.

Выведение

После однократного приема внутрь здоровыми взрослыми добровольцами 75 мг селуметиниба, меченого радиоактивным изотопом, 59% принятой дозы (19% в неизмененном виде) выводилось с фекалиями, а 33% принятой дозы (< 1% в неизмененном виде) было обнаружено в моче к 9 дню забора образцов.

Особые популяции пациентов

Нарушение функции почек

Экспозиция селуметиниба при приеме внутрь в дозе 50 мг оценивалась у взрослых пациентов с нормальной функцией почек (n=11) и с терминальной стадией почечной недостаточности (n=12). В группе пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности наблюдалось снижение C_{max} на 16%, а AUC – на 28%, при этом фракция

несвязанного селуметиниба была на 35% выше. Вследствие чего соотношения несвязанных $C_{\max}$ и AUC составили 0,97 и 1,13 в группе пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности по сравнению с группой пациентов с нормальной функцией почек. Было отмечено небольшое увеличение AUC (приблизительно на 20%) для соотношения N-десметилового метаболита к исходному веществу в группе пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности по сравнению с группой пациентов с нормальной функцией почек. Поскольку экспозиция у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и у пациентов с нормальной функцией почек была схожей, исследования у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени не проводились. Предполагается, что нарушение функции почек не окажет значимого влияния на экспозицию селуметиниба (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени

Взрослые пациенты с нормальной функцией печени (n=8) и нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по Чайлд-Пью, n=8) принимали селуметиниб в дозе 50 мг, пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью, n=8) – в дозе 50 мг или 25 мг, а пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью, n=8) – в дозе 20 мг. У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести значения общей нормализованной к дозе селуметиниба AUC и несвязанной AUC составили соответственно 86% и 69% относительно значений AUC у добровольцев с нормальной функцией печени. Экспозиция (AUC) селуметиниба была выше у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) и тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью); значения общей AUC и несвязанной AUC составили соответственно 159% и 141% (класс В по Чайлд-Пью) и 157% и 317% (класс С по Чайлд-Пью) относительно значений у добровольцев с нормальной функцией печени (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени наблюдалась тенденция к снижению степени связывания с белками, хотя связывание с белками оставалось на уровне > 99% (см. раздел «Противопоказания»).

Этническая принадлежность

Экспозиция селуметиниба после приема однократной дозы, по видимому, была выше у здоровых взрослых добровольцев японцев, азиатов не японского происхождения и индийцев по сравнению со взрослыми добровольцами-европеоидами, однако при поправке на массу тела или ППТ наблюдается значительное совпадение со значениями экспозиции у представителей европеоидной расы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Взрослые пациенты (> 18 лет)

Параметры фармакокинетики у взрослых здоровых добровольцев и взрослых пациентов с распространенными солидными опухолями аналогичны таковым у пациентов детского возраста (от 3 до ≤ 18 лет) с НФ1.

У взрослых пациентов $C_{\max}$ и AUC увеличивались пропорционально дозе в диапазоне от 25 мг до 100 мг.

Показания к применению

Препарат Коселуго в качестве монотерапии показан для лечения симптоматических, неоперабельных плексиформных нейрофибром (ПН) у пациентов детского возраста от 3 лет и старше с нейрофиброматозом 1 типа (НФ1) (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к селуметинибу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

Нарушение функции печени тяжелой степени (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Беременность.

Детский возраст до 3 лет (безопасность и эффективность не установлены).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины репродуктивного возраста/контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам репродуктивного возраста следует избегать наступления беременности во время терапии препаратом Коселуго. Перед началом терапии женщинам репродуктивного возраста рекомендуется выполнить тест на беременность.

Пациентам мужского и женского пола (репродуктивного возраста) следует использовать эффективную контрацепцию во время терапии препаратом Коселуго и в течение не менее 1 недели после завершения терапии. Не исключено, что селуметиниб может снижать эффективность пероральных контрацептивных средств, поэтому женщинам, использующим гормональные контрацептивные средства, следует рекомендовать дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Беременность

Данные о применении селуметиниба у беременных женщин отсутствуют. Исследования у животных показали наличие репродуктивной токсичности, включая эмбриофетальную смерть, структурные пороки развития и снижение массы плода. Препарат Коселуго

противопоказан в период беременности и не рекомендован женщинам репродуктивного возраста, не использующим средства контрацепции (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

В случае наступления беременности у пациентки или у женщины, которая является партнером пациента мужского пола, принимающего препарат Коселуго, ее следует проинформировать о потенциальном вреде для плода.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли селуметиниб или его метаболиты в грудное молоко. Селуметиниб и его активный метаболит выделяются в молоко лактирующих мышей. Риск для ребенка, получающего грудное вскармливание, нельзя исключить, поэтому следует прекратить грудное вскармливание в период терапии препаратом Коселуго.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Коселуго на фертильность человека отсутствуют.

Селуметиниб не влиял на фертильность и способность к спариванию у самцов и самок мышей, хотя у самок мышей наблюдалось снижение выживаемости эмбрионов.

Способ применения и дозы

Терапию следует назначать под контролем врача, имеющего опыт в диагностике и лечении пациентов с нейрофиброматозом 1 типа (НФ1) с симптоматическими, неоперабельными плексиформными нейрофибромами.

Дозирование

Рекомендуемая доза препарата Коселуго составляет 25 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч), для приема внутрь.

Доза подбирается индивидуально на основе ППТ (мг/м²) и округляется до ближайшей достижимой дозы 5 мг или 10 мг (до максимальной однократной дозы 50 мг). Для получения необходимой дозы можно комбинировать капсулы препарата Коселуго разной дозировки (Таблица 2).

Таблица 2. Рекомендуемая доза в зависимости от площади поверхности тела

Площадь поверхности тела (ППТ) ^a	Рекомендуемая доза
0,55 – 0,69 м ²	20 мг утром и 10 мг вечером
0,70 – 0,89 м ²	20 мг два раза в сутки
0,90 – 1,09 м ²	25 мг два раза в сутки
1,10 – 1,29 м ²	30 мг два раза в сутки
1,30 – 1,49 м ²	35 мг два раза в сутки
1,50 – 1,69 м ²	40 мг два раза в сутки

1,70 – 1,89 м ²	45 мг два раза в сутки
≥ 1,90 м ²	50 мг два раза в сутки

^a Рекомендуемая доза для пациентов с ППТ менее 0,55 м² не определена.

Терапию препаратом Коселуго следует продолжать, пока наблюдается клиническая польза, или до прогрессирования ПН или развития неприемлемой токсичности. Данные о пациентах старше 18 лет ограничены, поэтому продолжение терапии при достижении взрослого возраста должно основываться на оценке врачом соотношения пользы и рисков у конкретного пациента. Однако начало терапии препаратом Коселуго у взрослых пациентов нецелесообразно.

Пропуск приема дозы препарата

При пропуске приема препарата Коселуго дозу следует принять только в том случае, если до следующего запланированного приема препарата осталось более 6 ч.

Рвота

При возникновении рвоты после приема препарата Коселуго дополнительную дозу принимать не следует. Пациенту следует продолжить прием препарата в следующий запланированный прием.

Коррекция дозы

В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии и/или снижение дозы, или прекращение терапии селуметинибом (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»).

Рекомендации по снижению дозы приведены в Таблице 3, при этом может потребоваться деление суточной дозы на два приема с разной дозировкой или прием один раз в сутки.

Таблица 3. Рекомендации по снижению дозы препарата при нежелательных реакциях

Площадь поверхности тела (ППТ)	Начальная доза препарата Коселуго ^a (мг/два раза в сутки)	Первое снижение дозы (мг/доза)		Второе снижение дозы (мг/доза) ^b	
		Утро	Вечер	Утро	Вечер
0,55 – 0,69 м ²	20 мг утром и 10 мг вечером	10	10	10 мг один раз в сутки	
0,70 – 0,89 м ²	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 м ²	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 м ²	30	25	20	20	10

1,30 – 1,49 м ²	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 м ²	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 м ²	45	35	30	25	20
≥ 1,90 м ²	50	35	35	25	25

^a На основе ППТ, как указано в Таблице 2.

^b Прекратить терапию у пациентов, у которых наблюдается непереносимость препарата Коселуго после двух снижений дозы.

Рекомендации по изменению дозы при развитии нежелательных реакций, связанных с применением данного лекарственного препарата, приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Рекомендации по изменению дозы препарата при нежелательных реакциях

Степень тяжести по СТСАЕ*	Рекомендации по изменению дозы
Степень 1 или 2 (переносимая – контролируется с помощью поддерживающей терапии)	Продолжать терапию и контролировать состояние по клиническим показателям
Степень 2 (непереносимая – не контролируется с помощью поддерживающей терапии) или степень 3	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или 1 степени, снизить дозу на один уровень при возобновлении терапии (см. Таблицу 3)
Степень 4	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или 1 степени, снизить дозу на один уровень при возобновлении терапии (см. Таблицу 3). Рассмотреть необходимость прекращения терапии

*Общие терминологические критерии нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE))

Рекомендации по изменению дозы препарата при сниженной фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)

В случаях бессимптомного снижения ФВЛЖ на ≥ 10 процентных пунктов от исходного значения и ниже установленной нижней границы нормы (НГН) терапию селуметинибом следует приостановить до разрешения явления. При возобновлении терапии дозу селуметиниба следует снизить на один уровень (см. Таблицу 3).

У пациентов с симптоматическим снижением ФВЛЖ или снижением ФВЛЖ 3 или 4 степени тяжести следует прекратить применение селуметиниба и незамедлительно обратиться к кардиологу (см. раздел «Особые указания»).

Рекомендации по изменению дозы препарата при проявлении токсичности со стороны органа зрения

У пациентов с диагностированной отслойкой пигментного эпителия сетчатки или центральной серозной ретинопатией со снижением остроты зрения терапию селуметинибом следует приостановить до разрешения явления; при возобновлении терапии дозу селуметиниба следует снизить на один уровень (см. Таблицу 3). В случае диагностирования у пациента отслойки пигментного эпителия сетчатки или центральной серозной ретинопатии без снижения остроты зрения офтальмологическое обследование следует проводить каждые 3 недели до разрешения явления. Если у пациента диагностирована окклюзия вены сетчатки, терапию селуметинибом следует прекратить (см. раздел «Особые указания»).

Коррекция дозы при одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 или CYP2C19

Не рекомендуется одновременное применение с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 или CYP2C19, следует рассмотреть возможность альтернативной терапии. В случае необходимости одновременного применения мощного или умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 или CYP2C19 рекомендуется следующее снижение дозы препарата Коселуго: если пациент в настоящее время принимает 25 мг/м² два раза в сутки, дозу снижают до 20 мг/м² два раза в сутки; если пациент в настоящее время принимает 20 мг/м² два раза в сутки, дозу снижают до 15 мг/м² два раза в сутки (см. таблицу 5 и раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Таблица 5. Рекомендуемая доза для достижения уровня дозы 20 мг/м² или 15 мг/м² два раза в сутки

Площадь поверхности тела	20 мг/м ² два раза в сутки (мг/доза)		15 мг/м ² два раза в сутки (мг/доза)	
	Утро	Вечер	Утро	Вечер
0,55 – 0,69 м ²	10	10	10 мг один раз в сутки	
0,70 – 0,89 м ²	20	10	10	10
0,90 – 1,09 м ²	20	20	20	10
1,10 – 1,29 м ²	25	25	25	10
1,30 – 1,49 м ²	30	25	25	20

1,50 – 1,69 м ²	35	30	25	25
1,70 – 1,89 м ²	35	35	30	25
≥ 1,90 м ²	40	40	30	30

Особые популяции пациентов

Нарушение функции почек

На основании данных клинических исследований пациентам с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести, а также пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

На основании данных клинических исследований пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести начальную дозу препарата следует снизить до 20 мг/м² ППТ два раза в сутки (см. Таблицу 5). Применение препарата Коселуго противопоказано у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).

Этническая принадлежность

У взрослых добровольцев азиатского происхождения отмечалась повышенная системная экспозиция, однако при поправке на массу тела наблюдается значительное совпадение со значениями экспозиции у добровольцев-европеоидов. Не требуется специальной коррекции начальной дозы у пациентов детского возраста азиатского происхождения, однако эти пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением для выявления нежелательных явлений (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата Коселуго у детей в возрасте до 3 лет не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел «Противопоказания»).

Способ применения

Препарат Коселуго предназначен для приема внутрь. Препарат следует принимать натощак, пищу и напитки (за исключением воды) не следует употреблять в течение 2 ч до приема препарата и в течение 1 ч после (см. разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой. Капсулы не разжевывать, не растворять и не открывать, поскольку это может ухудшить высвобождение препарата и повлиять на абсорбцию селуметиниба.

Препарат Коселуго не следует применять у пациентов, которые не могут или не хотят проглатывать капсулу целиком. Перед началом терапии необходимо оценить способность пациента проглотить капсулу. Ожидается, что для проглатывания капсулы селуметиниба будет достаточно стандартного способа проглатывания лекарственного препарата. У пациентов с затруднением проглатывания капсулы следует рассмотреть возможность обращения к соответствующему медицинскому работнику, например, к логопеду, чтобы установить подходящие методы, применимые к конкретному пациенту.

Побочное действие

Обзор профиля безопасности

Профиль безопасности монотерапии селуметинибом у пациентов детского возраста с НФ1 с неоперабельными ПН был установлен по данным оценки объединенной популяции для анализа безопасности, состоящей из 74 пациентов детского возраста (20-30 мг/м² два раза в сутки). Этот пул пациентов детского возраста включал 50 пациентов в страте 1 исследования II фазы SPRINT, получавших селуметиниб в дозе 25 мг/м² два раза в сутки (набор данных основного исследования), и 24 пациента в исследовании I фазы SPRINT, получавших селуметиниб в дозе от 20 до 30 мг/м² два раза в сутки (исследование по подбору дозы). Клинически значимых различий профиля безопасности в исследовании I фазы SPRINT и страте 1 исследования II фазы SPRINT не было выявлено. Данный профиль безопасности также был подтвержден объединенными данными по безопасности 7 исследований, спонсируемых компанией АстраЗенека, у взрослых пациентов с различными типами опухолей (N=347), которые получали селуметиниб в дозе от 75 до 100 мг два раза в сутки.

В пуле пациентов детского возраста с НФ1 с ПН медиана общей продолжительности терапии селуметинибом составила 28 месяцев (диапазон: от < 1 до 71 месяца), 23% пациентов терапию селуметинибом получали в течение > 48 месяцев. У пациентов в возрасте ≥ 2 до 11 лет (N=45) частота таких нежелательных реакций, как гипоальбуминемия, сухость кожи, лихорадка и изменение цвета волос, была выше таковой у пациентов в возрасте от 12 до 18 лет (N=29).

В пуле пациентов детского возраста (N=74, включающем набор данных 50 пациентов из страты 1 основного исследования II фазы SPRINT и 24 пациентов из поддерживающего исследования I фазы SPRINT) наиболее частыми нежелательными реакциями любой степени тяжести (частота $\geq 45\%$) были рвота (82%), сыпь (80%), повышение активности креатинфосфокиназы в крови (76%), диарея (77%), тошнота (73%), астенические явления (59%), сухость кожи (58%), лихорадка (57%), акнеформная сыпь (54%), гипоальбуминемия

(50%), повышение активности аспартатаминотрансферазы (50%) и паронихия (45%). Приостановка терапии и снижение дозы из-за развития нежелательных явлений были зарегистрированы у 78% и 32% пациентов соответственно. Наиболее частыми наблюдавшимися нежелательными реакциями, приводившими к изменению дозы селуметиниба (приостановке терапии или снижению дозы), были рвота (26%), паронихия (16%), диарея (15%) и тошнота (11%). У 12% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных явлений. Сообщалось о развитии следующих серьезных нежелательных реакций: диарея (3%), анемия (3%), лихорадка (3%), повышение активности креатинфосфокиназы в крови (3%), повышение концентрации креатинина в крови (1%).

Табличный перечень нежелательных реакций

В Таблице 6 представлены нежелательные реакции, выявленные в популяции пациентов детского возраста с НФ1 с неоперабельными ПН и у взрослых пациентов (см. сноску к Таблице 6). Частота определена на основании пула данных пациентов детского возраста (N=74), включающего набор данных 50 пациентов из страты 1 основного исследования II фазы SPRINT и 24 пациентов из поддерживающего исследования I фазы SPRINT. Нежелательные лекарственные реакции сгруппированы по системно-органным классам MedDRA. Внутри каждого класса предпочтительные термины перечислены в порядке убывания частоты и затем в порядке убывания серьезности. Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неуточненной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных), включая отдельные сообщения.

Таблица 6. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в пуле данных пациентов детского возраста (основное исследование II фазы SPRINT, страта 1 (N=50), и поддерживающее исследование I фазы SPRINT (N=24)), а также в других известных клинических исследованиях у взрослых пациентов (N=347)³

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Термин в соответствии с MedDRA	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по CTCAE)	Частота реакций 3 степени тяжести и выше по CTCAE ²
		Пул пациентов детского возраста с НФ1 ⁴ (N=74)	Пул пациентов детского возраста с НФ1 ⁴ (N=74)

Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткость зрения ¹	Часто (9%)	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка ⁵	Часто (5%)	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота ¹	Очень часто (82%)	Часто (8%)
	Диарея ¹	Очень часто (77%)	Очень часто (15%)
	Тошнота ¹	Очень часто (73%)	Часто (1%)
	Стоматит ¹	Очень часто (38%)	Часто (1%)
	Сухость во рту ¹	Часто (5%)	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь ^{1,5}	Очень часто (80%)	Часто (5%)
	Сухость кожи	Очень часто (58%)	-
	Акнеформная сыпь ^{1,5}	Очень часто (54%)	Часто (3%)
	Паронихия ¹	Очень часто (45%)	Часто (9%)
	Изменения состояния волос ^{1,5}	Очень часто (39%)	-
Общие нарушения	Астенические явления ⁵	Очень часто (59%)	-
	Лихорадка	Очень часто (57%)	Часто (8%)
	Периферический отек ⁵	Очень часто (12%)	-
	Отек лица ⁵	Часто (7%)	-
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности КФК в крови ¹	Очень часто (76%)	Часто (9%)
	Гипоальбуминемия	Очень часто (50%)	-
	Повышение активности АСТ	Очень часто (50%)	Часто (1%)
	Снижение концентрации гемоглобина ⁵	Очень часто (45%)	Часто (3%)
	Повышение активности АЛТ	Очень часто (36%)	Часто (3%)

	Повышение концентрации креатинина в крови	Очень часто (28%)	Часто (1%)
	Снижение фракции выброса ¹	Очень часто (23%)	Часто (1%)
	Повышение артериального давления ⁵	Очень часто (16%)	-
Нарушения со стороны органа зрения	Отслойка пигментного эпителия сетчатки/центральная серозная ретинопатия ^{3,5}	Нечасто (0,6%)	-
	Окклюзия вены сетчатки ^{3,5}	Нечасто (0,3%)	-

Согласно версии 4.03 общих терминологических критериев нежелательных явлений (СТСАС) Национального института онкологии.

КФК – креатинфосфокиназа; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

¹ См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

² Все реакции были 3 степени тяжести по СТСАС, за исключением одного случая повышения активности КФК в крови 4 степени тяжести по СТСАС и одного случая повышения концентрации креатинина в крови 4 степени тяжести по СТСАС. Летальных исходов не было.

³ Нежелательные лекарственные реакции, выявленные в других клинических исследованиях у взрослых пациентов (N=347) с различными типами опухолей, получавших терапию селуметинибом (75 мг два раза в сутки). Данные нежелательные лекарственные реакции не отмечались в популяции пациентов детского возраста с НФ1 с неоперабельными ПН.

⁴ Процент в пуле данных пациентов детского возраста (N=74) с округлением до ближайшего десятичного числа.

⁵ Нежелательные лекарственные реакции на основании группирования отдельных предпочтительных терминов:

Астенические явления: астения, утомляемость

Центральная серозная ретинопатия/отслойка пигментного эпителия сетчатки:
отслойка пигментного эпителия сетчатки в макулярной области, хориоретинопатия

Одышка: одышка при физической нагрузке, одышка, одышка в состоянии покоя

Отек лица: отек лица, периорбитальный отек

Снижение концентрации гемоглобина: анемия, снижение концентрации гемоглобина

Изменения состояния волос: алопеция, изменение цвета волос

Повышение артериального давления: повышение артериального давления, артериальная гипертензия

Периферический отек: периферический отек, отек

Сыпь (акнеформная): акнеформный дерматит

Сыпь: акнеформный дерматит, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, сыпь, эритематозная сыпь, макулезная сыпь

Окклюзия вены сетчатки: нарушение со стороны сосудов сетчатки, окклюзия вены сетчатки, тромбоз вены сетчатки.

Описание отдельных нежелательных реакций

Снижение ФВЛЖ

В страте 1 исследования II фазы SPRINT снижение ФВЛЖ (предпочтительный термин: снижение фракции выброса) было зарегистрировано у 11 (22%) пациентов; все случаи были 2 степени тяжести, бессимптомными и не приводили к прерыванию терапии, снижению дозы или прекращению терапии. Из 11 пациентов 6 пациентов восстановились, а для 5 пациентов исход не сообщался. Медиана времени до первого снижения ФВЛЖ составила 226 дней (медиана продолжительности составила 78 дней). Большинство нежелательных реакций в виде снижения ФВЛЖ регистрировались как снижение относительно исходного значения (снижение на $\geq 10\%$), но считалось, что данное значение оставалось в пределах нормы. Пациенты с ФВЛЖ ниже установленной НГН при исходной оценке не включались в основное исследование. Кроме того, у пациентов детского возраста, принимавших участие в программе расширенного доступа, было зарегистрировано 2 серьезных случая снижения ФВЛЖ, связанного с применением селуметиниба. Информация в отношении ведения пациентов при снижении ФВЛЖ приведена в разделах «Способ применения и дозы» и «Особые указания».

Проявления токсичности со стороны органа зрения

В страте 1 исследования II фазы SPRINT нежелательные реакции в виде нечеткости зрения 1 и 2 степени тяжести были зарегистрированы у 4 (8%) пациентов. Приостановка терапии

потребовалась 2 пациентам. Все нежелательные реакции купировались без снижения дозы. Информация в отношении ведения пациентов при новых нарушениях зрения приведена в разделах «Способ применения и дозы» и «Особые указания».

Кроме того, в исследовании у пациентов детского возраста (с внешним источником спонсорской поддержки) у одного пациента, получавшего монотерапию селуметинибом (25 мг/м^2 два раза в сутки) по поводу пилоцитарной астроцитомы с вовлечением зрительного пути, был зарегистрирован единичный случай отслойки пигментного эпителия сетчатки (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Паронихия

В страте 1 исследования II фазы SPRINT паронихия была зарегистрирована у 23 (46%) пациентов, медиана времени до первого случая развития нежелательной реакции в виде паронихии максимальной степени тяжести составила 306 дней, а медиана продолжительности нежелательных явлений составила 96 дней. Большинство этих нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести и купировались поддерживающей или симптоматической терапией и/или изменением дозы препарата. Явления 3 степени тяжести и выше зарегистрированы у 3 (6%) пациентов. Из-за развития паронихии у 7 пациентов (у 3 пациентов максимальная степень тяжести нежелательной реакции была 3, у 4 пациентов максимальная степень тяжести нежелательной реакции была 2) терапия селуметинибом была приостановлена, при этом у 3 из них терапия была приостановлена с последующим снижением дозы препарата (2 пациентам потребовалось второе снижение дозы). У 1 (2%) пациента явление привело к прекращению терапии.

Повышение активности КФК в крови

В страте 1 исследования II фазы SPRINT нежелательные реакции в виде повышения активности КФК в крови отмечались у 76% пациентов. Медиана времени до первого случая повышения активности КФК максимальной степени тяжести составила 106 дней, а медиана продолжительности нежелательных реакций составила 126 дней. Большинство нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести и разрешались без изменения дозы селуметиниба. Реакции 3 степени тяжести и выше зарегистрированы у 3 (6%) пациентов. Нежелательная реакция 4 степени тяжести привела к приостановке терапии с последующим снижением дозы препарата.

Проявления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта

В страте 1 исследования II фазы SPRINT наиболее часто регистрируемыми реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта были рвота (41 пациент, 82%; медиана продолжительности – 3 дня), диарея (35 пациентов, 70%; медиана продолжительности – 5 дней), тошнота (33 пациента, 66%; медиана продолжительности – 16 дней) и стоматит (25

пациентов, 50%, медиана продолжительности – 12 дней). Большинство из них были 1 или 2 степени тяжести и не требовали приостановки терапии или снижения дозы.

Нежелательные реакции 3 степени тяжести отмечались в виде диареи (8 пациентов, 16%), тошноты (1 пациент, 2%) и рвоты (3 пациента, 6%). У одного пациента развитие диареи привело к снижению дозы и последующему прекращению терапии. При развитии тошноты, рвоты или стоматита снижение дозы или прекращение терапии не потребовались.

Проявления токсичности со стороны кожи

В страте 1 исследования II фазы SPRINT акнеформная сыпь наблюдалась у 25 (50%) пациентов (медиана времени до начала явления составила 13 дней; медиана продолжительности явления максимальной степени тяжести по СТСАЕ составила 60 дней).

Большинство случаев были 1 или 2 степени тяжести, наблюдались у постпубертатных пациентов (> 12 лет) и не требовали приостановки терапии или снижения дозы.

Нежелательные реакции 3 степени тяжести были зарегистрированы у 4% пациентов.

Другие (не акнеформные) высыпания наблюдались у 35 (70%) пациентов в основном исследовании и были преимущественно 1 или 2 степени тяжести.

Изменения состояния волос

В страте 1 исследования II фазы SPRINT у 32% пациентов наблюдались изменения состояния волос (зарегистрированы как осветление волос (предпочтительный термин: изменение цвета волос) у 11 (22%) пациентов и поредение волос (предпочтительный термин: алопеция) у 12 (24%) пациентов); у 7 (14%) пациентов во время терапии отмечались и алопеция, и изменение цвета волос. Все случаи были 1 степени тяжести и не требовали приостановки терапии или снижения дозы препарата.

Передозировка

Специфическое лечение передозировки отсутствует. В случае передозировки следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для выявления возможных признаков и симптомов нежелательных реакций и, при необходимости, проводить поддерживающую терапию с соответствующим наблюдением. При передозировке диализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования взаимодействий проводились только у здоровых взрослых добровольцев (в возрасте ≥ 18 лет).

Действующие вещества, способные повысить концентрацию селуметиниба в плазме

При совместном применении с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 (200 мг итраконазола два раза в сутки в течение 4 дней) здоровыми взрослыми добровольцами $C_{\max}$ селуметиниба повышалась на 19% (90% ДИ 4, 35), а AUC – на 49% (90% ДИ 40, 59).

При совместном применении с мощным ингибитором изофермента CYP2C19/умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (200 мг флуконазола один раз в сутки в течение 4 дней) здоровыми взрослыми добровольцами $C_{\max}$ селуметиниба увеличивалась на 26% (90% ДИ 10, 43), а AUC – на 53% (90% ДИ 44, 63).

Предполагается, что одновременное применение эритромицина (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4) или флуоксетина (мощный ингибитор изоферментов CYP2C19/CYP2D6) приведет к увеличению AUC селуметиниба приблизительно на 30-40%, а $C_{\max}$ – примерно на 20%.

Следует избегать совместного применения с лекарственными средствами, которые являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кларитромицин, грейпфрутовый сок, кетоконазол для приема внутрь) или CYP2C19 (например, тиклопидин). Следует избегать совместного применения с лекарственными средствами, которые являются умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, эритромицин и флуконазол) и CYP2C19 (например, омепразол).

В случае, если избежать данной комбинации невозможно, следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для выявления возможных нежелательных явлений и снизить дозу селуметиниба (см. раздел «Способ применения и дозы» и Таблицу 5).

Действующие вещества, способные снизить концентрацию селуметиниба в плазме

При совместном применении с мощным индуктором изофермента CYP3A4 (600 мг рифампицина в сутки в течение 8 дней) $C_{\max}$ селуметиниба снижалась на 26% (90% ДИ -17, -34), а AUC – на 51% (90% ДИ -47, -54).

Следует избегать совместного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, препараты зверобоя продырявленного) или умеренных индукторов изофермента CYP3A4 с препаратом Коселуго.

Действующие вещества, на концентрацию которых в плазме может повлиять селуметиниб

In vitro селуметиниб является ингибитором OAT3. Нельзя исключить возможность клинически значимого влияния на фармакокинетику одновременно принимаемых субстратов OAT3 (например, метотрексат и фуросемид) (см. раздел «Фармакокинетика»).

Альфа-токоферола макроглобулин сульфат (витамин Е полиэтиленгликоль 1000 сульфат) является ингибитором P-gp *in vitro*, и вероятность клинически значимых лекарственных

взаимодействий с субстратами Р-гр (например, дигоксин или фексофенадин) нельзя исключить.

Влияние селуметиниба на экспозицию пероральных контрацептивных средств не оценивалось. Поэтому женщинам, применяющим гормональные контрацептивные средства, следует рекомендовать использование дополнительного барьерного метода контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Влияние средств, снижающих кислотность желудочного сока, на селуметиниб

Растворение капсул селуметиниба не зависит от pH. Препарат Коселуго без каких-либо ограничений можно принимать одновременно со средствами, регулирующими pH желудочного сока (т.е., антагонистами H₂-рецепторов и ингибиторами протонной помпы), за исключением омепразола, который является ингибитором изофермента CYP2C19.

Витамин E

Капсулы препарата Коселуго содержат витамин E в виде вспомогательного вещества альфа-токоферола макроглобулина сукцината (витамин E полиэтиленгликоль 1000 сукцинат). В связи с чем пациентам следует избегать дополнительного приема витамина E, а у пациентов, принимающих антикоагулянты или антитромбоцитарные средства, контроль антикоагулянтной терапии необходимо проводить чаще (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Снижение ФВЛЖ

Бессимптомное снижение фракции выброса было зарегистрировано у 22% пациентов детского возраста в ходе основного клинического исследования. Медиана времени до развития явлений составила 226 дней. Небольшое число серьезных случаев снижения ФВЛЖ, связанного с применением селуметиниба, было зарегистрировано у пациентов детского возраста, которые участвовали в программе расширенного доступа (см. раздел «Побочное действие»).

Пациенты детского возраста с нарушением функции левого желудочка в анамнезе или исходным значением ФВЛЖ ниже установленной НГН не исследовались. ФВЛЖ следует оценить методом эхокардиографии до начала терапии для определения исходного значения. Перед началом терапии селуметинибом значение фракции выброса у пациентов должно быть выше установленной НГН.

Во время терапии ФВЛЖ следует оценивать приблизительно каждые 3 месяца или чаще, при наличии клинических показаний. Снижение ФВЛЖ можно контролировать

посредством приостановки терапии, снижения дозы или прекращения терапии (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Проявления токсичности со стороны органа зрения

Пациентам рекомендуется сообщать о любых новых нарушениях зрения. Явления в виде нечеткости зрения были отмечены у пациентов детского возраста, получавших селуметиниб. Единичные случаи отслойки пигментного эпителия сетчатки, центральной серозной ретинопатии и окклюзии вены сетчатки отмечались у взрослых пациентов с множественными типами опухолей, получавших селуметиниб в качестве монотерапии и в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, а также у одного пациента детского возраста с пилоцитарной астроцитомой при монотерапии селуметинибом (см. раздел «Побочное действие»).

В соответствии с клинической практикой рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до начала терапии и при получении информации от пациента о новых нарушениях зрения. У пациентов с диагностированной отслойкой пигментного эпителия сетчатки или центральной серозной ретинопатией без снижения остроты зрения офтальмологическое обследование следует проводить каждые 3 недели до разрешения явлений. В случае диагностирования отслойки пигментного эпителия сетчатки или центральной серозной ретинопатии с нарушением остроты зрения, терапию селуметинибом следует приостановить, а при возобновлении терапии дозу следует снизить (см. раздел «Способ применения и дозы»). Если у пациента диагностирована окклюзия вены сетчатки, терапию селуметинибом следует полностью прекратить (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Отклонения лабораторных показателей функции печени

При применении селуметиниба могут отмечаться отклонения лабораторных показателей функции печени, в частности повышение активности АСТ и АЛТ (см. раздел «Побочное действие»). Лабораторные показатели функции печени следует определять до начала терапии селуметинибом и не реже одного раза в месяц в течение первых 6 месяцев терапии, и затем – по клиническим показаниям. Отклонения лабораторных показателей функции печени следует контролировать посредством приостановки терапии, снижения дозы или прекращения терапии (см. Таблицу 3 в разделе «Способ применения и дозы»).

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Кожная сыпь (включая макуло-папулезную сыпь и акнеформную сыпь), паронихия и изменения состояния волос очень часто отмечались в основном клиническом исследовании (см. раздел «Побочное действие»). Пустулезная сыпь, изменение цвета волос и сухость

кожи чаще наблюдались у детей младшего возраста (в возрасте 3-11 лет), а акнеформная сыпь чаще наблюдалась у детей постпубертатного возраста (в возрасте 12-16 лет).

Дополнительный прием витамина Е

Пациентам следует рекомендовать не принимать витамин Е дополнительно.

Капсулы препарата Коселуго по 10 мг содержат 32 мг витамина Е в виде вспомогательного вещества альфа-токоферола макрогола сукцината (витамин Е полиэтиленгликоль 1000 сукцинат), а капсулы по 25 мг содержат 36 мг витамина Е в виде альфа-токоферола макрогола сукцината (витамин Е полиэтиленгликоль 1000 сукцинат). Высокие дозы витамина Е могут увеличить риск кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты или антитромбоцитарные средства (например, варфарин или ацетилсалициловая кислота). Контроль антикоагулянтной терапии, включая международное нормализованное отношение или протромбиновое время, следует проводить более часто для того, чтобы определить необходимость коррекции дозы антикоагулянта или антитромбоцитарного средства (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Риск удушья

Селуметиниб выпускается в форме капсул, которые необходимо проглатывать целиком. Некоторые пациенты, особенно дети младше 6 лет, могут быть подвержены риску удушья при проглатывании капсулы в связи с особенностями развития, анатомии или психики. Поэтому селуметиниб не следует применять у пациентов, которые не могут или не хотят проглатывать капсулы целиком (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Женщины репродуктивного возраста

Препарат Коселуго не рекомендуется женщинам репродуктивного возраста, не использующим средства контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Препарат Коселуго может оказывать незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Во время терапии селуметинибом сообщалось об утомляемости, астении и нарушениях зрения, и при наличии этих симптомов пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Капсулы, 10 мг, 25 мг.

По 60 капсул с влагопоглотителем, помещенным в контейнер, во флакон из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с завинчивающейся крышкой из полипропилена (ПП) с защитой от вскрытия детьми; горловина флакона герметично запечатана для контроля первого вскрытия.

1 флакон с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С, в оригинальном флаконе для защиты от влаги и света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Производитель

Патеон Фармасьютикалс Инк., 2110 Ист Гелбрайт Род, Цинциннати, Огайо 45237-1625, США

Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45237-1625, USA

Фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества

АстраЗенека ЮК Лимитед, Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, SK10 2NA, Великобритания

AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, SK10 2NA, United Kingdom

Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского

применения на принятие претензий от потребителя:

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве

и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

тел. +7495 7995699

факс +7495 7995698

Коселуго – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.

© AstraZeneca 2020

Специалист по регистрации препаратов



Кучеренко Е.В.
ФИО