

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Коселуго, 10 мг, капсулы

Коселуго, 25 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: селуметиниб.

Коселуго, 10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 10 мг селуметиниба (в виде гидросульфата).

Коселуго, 25 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 25 мг селуметиниба (в виде гидросульфата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Коселуго, 10 мг, капсулы

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.

Коселуго, 25 мг, капсулы

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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Коселуго в качестве монотерапии показан для лечения симптоматических, неоперабельных плексиформных нейрофибром (ПН) у взрослых пациентов и пациентов детского возраста от 3 лет и старше с нейрофиброматозом 1 типа (НФ1) (см. раздел 5).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию следует начинать под контролем врача, имеющего опыт в диагностике и лечении пациентов с НФ1 и симптоматическими, неоперабельными ПН.

Режим дозирования

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

Дозу для взрослых пациентов и пациентов детского возраста подбирают индивидуально на основе ППТ (мг/м²) и округляют 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 1).

Таблица 1. Рекомендуемая доза в зависимости от площади поверхности тела

Площадь поверхности тела ¹	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

¹ 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 до развития неприемлемой токсичности.

Пропуск дозы

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 с последующим возобновлением в прежней или сниженной дозе, или прекращение терапии селуметинибом (см. разделы 4.4 и 4.8).

Рекомендации по снижению дозы приведены в таблице 2, при этом может потребоваться деление суточной дозы на два приема с разной дозировкой или прием один раз в сутки.

Таблица 2. Рекомендации по снижению дозы препарата при нежелательных реакциях

Площадь поверхности тела	Начальная доза (мг/два раза в сутки) ¹	Первое снижение дозы (мг/разовая доза)		Второе снижение дозы (мг/разовая доза) ²	
		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

¹ На основе ППТ, как указано в таблице 1.

² 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 3.

Таблица 3. Рекомендации по коррекции дозы препарата при нежелательных реакциях

Степень тяжести по СТСАЕ*	Рекомендации по коррекции дозы
<i>Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) (см. раздел 4.4)</i>	
Бессимптомное снижение ФВЛЖ на ≥ 10 % от исходного	Приостановить терапию до разрешения нежелательной реакции. При возобновлении терапии дозу

Степень тяжести по СТСАЕ*	Рекомендации по коррекции дозы
значения или ниже установленной нижней границы нормы (НГН)	селуметиниба следует снизить на один уровень (см. таблицу 2).
• Симптоматическое снижение ФВЛЖ • Снижение ФВЛЖ 3 или 4 степени тяжести	Прекратить терапию.
<i>Токсичность со стороны органа зрения (см. раздел 4.4)</i>	
• Отслойка пигментного эпителия сетчатки • Центральная серозная ретинопатия со снижением остроты зрения	Приостановить терапию до разрешения нежелательной реакции. При возобновлении терапии дозу селуметиниба следует снизить на один уровень (см. таблицу 2).
Окклюзия вены сетчатки	Прекратить терапию.
<i>Гастроинтестинальная токсичность (см. раздел 4.4)</i>	
Диарея 3 степени тяжести	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или 1 степени. Возобновить терапию без изменения дозы. Если улучшение состояния не наступает в течение 3-х дней, прекратить терапию.
Диарея 4 степени тяжести	Прекратить терапию.
Колит 3 или 4 степени тяжести	Прекратить терапию.
<i>Токсичность со стороны кожи (см. раздел 4.4)</i>	
3 и 4 степень тяжести	Приостановить терапию до улучшения. При возобновлении терапии дозу селуметиниба следует снизить на один уровень (см. таблицу 2).
<i>Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в крови (см. раздел 4.8)</i>	
• Повышение активности КФК 4 степени тяжести • Повышение активности КФК любой степени тяжести,	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или 1 степени. При возобновлении терапии дозу селуметиниба следует снизить на один уровень (см. таблицу 2).

Степень тяжести по СТСАЕ*	Рекомендации по коррекции дозы
сопровожающееся миалгией	Прекратить терапию при отсутствии улучшения состояния через 3 недели.
Рабдомиолиз	Прекратить терапию.
<i>Другие нежелательные реакции (см. раздел 4.8)</i>	
Степень 1 или 2 (переносимая – контролируется с помощью поддерживающей терапии)	Продолжать терапию и контролировать состояние по клиническим показаниям.
Степень 2 (непереносимая – не контролируется с помощью поддерживающей терапии) или степень 3	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или 1 степени и снизить дозу на один уровень при возобновлении терапии (см. таблицу 2).
Степень 4	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или 1 степени и снизить дозу на один уровень при возобновлении терапии (см. таблицу 2). Рассмотреть необходимость прекращения терапии.

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

Ниже по тексту приведены рекомендации по режиму дозирования препарата при некоторых проявлениях токсичности.

Коррекция дозы при сниженной ФВЛЖ

В случаях бессимптомного снижения ФВЛЖ на ≥ 10 % от исходного значения и ниже установленной НГН терапию селуметинибом следует приостановить до разрешения нежелательной реакции. При возобновлении терапии дозу селуметиниба следует снизить на один уровень (см. таблицы 2 и 3).

Пациентам с симптоматическим снижением ФВЛЖ или снижением ФВЛЖ 3 или 4 степени тяжести следует прекратить применение селуметиниба и незамедлительно обратиться к кардиологу (см. раздел 4.4).

Коррекция дозы 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 нежелательной реакции; при возобновлении терапии дозу селуметиниба следует снизить на один уровень (см. таблицы 2 и 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 нежелательной реакции. Если у пациента диагностирована окклюзия вены сетчатки, терапию селуметинибом следует прекратить (см. раздел 4.4).

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/м^2 два раза в сутки, дозу снижают до 20 мг/м^2 два раза в сутки;
- если пациент в настоящее время принимает 20 мг/м^2 два раза в сутки, дозу снижают до 15 мг/м^2 два раза в сутки (см. таблицу 4 и раздел 4.5).

После прекращения применения мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 или CYP2C19 по прошествии 3-х периодов полувыведения этих препаратов следует вернуться к приему той же дозы препарата Коселуго, которую пациент получал до начала применения ингибиторов изофермента CYP.

Таблица 4. 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/разовая доза)		15 мг/м ² два раза в сутки (мг/разовая 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 группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность препарата Коселуго у пациентов с НФ1 и ПН в возрасте старше 65 лет не были установлены. Данные о применении препарата у пациентов с НФ1 и ПН в возрасте 65 лет и старше отсутствуют.

Пациенты с нарушением 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 5.2).

Пациенты с нарушением 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 4). Применение препарата Коселуго противопоказано у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. разделы 4.3 и 5.2).

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 азиатского происхождения, однако эти пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением для выявления нежелательных явлений (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Коселуго у детей в возрасте до 3 лет не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 4.3).

Способ применения

Препарат Коселуго предназначен для приема внутрь. Препарат можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 5.2).

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 ларингологу, чтобы определить подходящие методы, применимые к конкретному пациенту.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к селуметинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Нарушение функции печени тяжелой степени (см. разделы 4.2 и 5.2).

Беременность.

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Снижение ФВЛЖ

Снижение ФВЛЖ, включая случаи кардиомиопатии (снижение ФВЛЖ на ≥ 10 % от исходного значения), было зарегистрировано у взрослых пациентов и у пациентов детского возраста. Небольшое количество серьезных случаев снижения ФВЛЖ, связанного с применением селуметиниба, было зарегистрировано у пациентов детского возраста, которые участвовали в программе расширенного доступа (см. раздел 4.8).

Применение препарата Коселуго не изучалось у пациентов с нарушением функции левого желудочка в анамнезе или исходным значением ФВЛЖ ниже установленной НГН. 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 и снижения дозы, или прекращения терапии (см. раздел 4.2).

Пациентам, которым в связи со снижением ФВЛЖ приостановили терапию препаратом Коселуго, следует проводить эхокардиографию или МРТ сердца каждые 3–6 недель. После восстановления ФВЛЖ до значения, равного или превышающего установленную НГН, эхокардиографию или МРТ сердца следует проводить каждые 2–3 месяца или по рекомендации кардиолога.

Проявления токсичности со стороны органа зрения

Следует рекомендовать пациентам сообщать о любых новых нарушениях зрения. Нежелательные явления в виде нечеткого зрения были отмечены у пациентов, получавших селуметиниб. Единичные случаи отслойки пигментного эпителия сетчатки, центральной серозной ретинопатии и окклюзии вены сетчатки отмечались у взрослых пациентов с новообразованиями различных типов, 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 4.8).

В соответствии с клинической практикой рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до начала терапии и при получении информации от пациента о вновь возникших нарушениях зрительной функции. 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, при возобновлении терапии дозу следует снизить (см. раздел 4.2). Если у пациента диагностирована окклюзия вены сетчатки, терапию селуметинибом следует прекратить (см. раздел 4.2).

Гастроинтестинальная токсичность

У пациентов, получавших препарат Коселуго, наиболее частыми нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, приводившими к приостановке терапии, снижению дозы или прекращению терапии, были диарея, рвота, тошнота и стоматит (см. раздел 4.8).

Гастроинтестинальная токсичность тяжелой степени, включая перфорацию, колит, илеус и кишечную непроходимость, отмечалась у взрослых пациентов с различными типами опухолей, получавших препарат Коселуго в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Колит наблюдался у пациентов детского возраста с различными типами опухолей, получавших препарат Коселуго в качестве монотерапии.

Рекомендуется информировать пациентов о необходимости после первого эпизода неоформленного или жидкого стула немедленно начать принимать противодиарейное средство (например, лоперамид), а также увеличить объем потребляемой жидкости во время эпизодов диареи. Следует приостановить прием препарата Коселуго, уменьшить дозу или прекратить терапию в зависимости от выраженности нежелательной реакции (см. раздел 4.2).

Отклонения лабораторных показателей функции печени

При применении селуметиниба могут отмечаться отклонения лабораторных показателей функции печени, в частности повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел 4.8). 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 и снижения дозы, или прекращения терапии (см. таблицу 2 в разделе 4.2).

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Кожная сыпь (включая макулопапулезную сыпь и акнеформную сыпь), паронихия и изменение состояния волос очень часто отмечались в опорном клиническом исследовании (см. раздел 4.8). Сухость кожи, изменение цвета волос, паронихия и макулопапулезная сыпь чаще наблюдались у детей младшего возраста (в возрасте 3–11 лет), акнеформная сыпь чаще наблюдалась у детей постпубертатного возраста (в возрасте 12–16 лет).

В зависимости от степени тяжести развившейся токсичности может потребоваться приостановка терапии и снижение дозы, или прекращение терапии селуметинибом (см. раздел 4.2).

Повышение активности КФК

У пациентов, получавших препарат Коселуго, встречались случаи повышения активности КФК, приводившие к приостановке терапии и снижению дозы препарата Коселуго (см. раздел 4.8). У некоторых пациентов повышение активности КФК сопровождалось миалгией.

Рабдомиолиз наблюдался у взрослых пациентов, получавших препарат Коселуго в качестве монотерапии.

Необходимо оценивать активность КФК до начала лечения препаратом Коселуго, периодически во время лечения, а также по клиническим показаниям. В случае повышения активности КФК необходимо обследовать пациента на наличие симптомов рабдомиолиза или других возможных причин повышения активности КФК.

В зависимости от степени тяжести развившейся токсичности может потребоваться приостановка терапии и снижение дозы, или прекращение терапии селуметинибом (см. раздел 4.2).

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 макромола сукцината (витамин Е полиэтиленгликоль 1000 сукцинат), а капсулы по 25 мг содержат 36 мг витамина Е в виде альфа-токоферола макромола 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 4.5).

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 в капсулах не следует применять у пациентов, которые не могут или не хотят проглатывать капсулы целиком (см. раздел 4.2).

Женщины с репродуктивным потенциалом

Препарат Коселуго не рекомендуется женщинам с репродуктивным потенциалом, не использующим средства контрацепции (см. раздел 4.6).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 11 дней и 25 мг селуметиниба однократно внутрь на 8 день) здоровыми взрослыми добровольцами среднее значение максимальной плазменной концентрации ($C_{\max}$) селуметиниба повышалось на 19 % (90 % доверительный интервал (ДИ) 4, 35), а значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) – на 49 % (90 % ДИ 40, 59).

При совместном применении с мощным ингибитором изофермента CYP2C19/умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (400 мг флуконазола однократно в 1 день с последующим приемом 200 мг флуконазола один раз в сутки в течение 10 дней и 25 мг

селуметиниба однократно внутрь на 8 день) 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 (умеренный ингибитор изофермента CYP2C19/мощный ингибитор изофермента CYP2D6) приведет к увеличению AUC селуметиниба приблизительно на 30–40 %, а $C_{\max}$ – примерно на 20 %.

Следует избегать совместного применения селуметиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кларитромицин, грейпфрутовый сок, кетоконазол для приема внутрь) или CYP2C19 (например, тиклопидин). Следует избегать совместного применения селуметиниба с 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 4.2 и таблицу 4).

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), 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 ОАТ3. Нельзя исключить возможность клинически значимого влияния на фармакокинетику одновременно принимаемых субстратов ОАТ3 (например, метотрексат и фуросемид) (см. раздел 5.2).

Альфа-токоферола макроглобулин сульфат (витамин Е полиэтиленгликоль 1000 сульфат) является ингибитором Р-гликопротеина (Р-gp) *in vitro*, и вероятность клинически значимых лекарственных взаимодействий с субстратами Р-gp (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 4.6).

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, влияющими на pH желудочного сока (т.е. антагонистами H₂-рецепторов и ингибиторами протонной помпы), за исключением омепразола, который является ингибитором изофермента CYP2C19.

Витамин Е

Капсулы препарата Коселуго содержат витамин Е в виде вспомогательного вещества альфа-токоферола макроглобулина сукцината (витамин Е полиэтиленгликоль 1000 сукцинат). В связи с этим пациентам следует избегать дополнительного приема витамина Е, а у пациентов, принимающих антикоагулянты или антитромбоцитарные средства, контроль антикоагулянтной терапии необходимо проводить чаще (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с репродуктивным потенциалом / контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам с репродуктивным потенциалом следует избегать наступления беременности во время терапии препаратом Коселуго. Перед началом терапии женщинам с репродуктивным потенциалом рекомендуется выполнить тест на беременность.

Пациентам мужского и женского пола с репродуктивным потенциалом 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 4.5).

Беременность

Данные о применении селуметиниба у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях репродуктивной токсичности на животных введение селуметиниба мышам в период органогенеза вызывало снижение массы плода, пороки развития и влияло на выживаемость эмбрионов и плодов при уровнях системного воздействия, примерно в 5 раз превышающих

таковые у человека при терапевтической дозе 25 мг/м² два раза в сутки. Препарат Коселуго противопоказан в период беременности и не рекомендован женщинам с репродуктивным потенциалом, не использующим средства контрацепции (см. разделы 4.3 и 4.4).

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

Лактация

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 и в течение одной недели после приема последней дозы.

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Коселуго может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности монотерапии селуметинибом был установлен при оценке объединенной популяции для анализа безопасности, представленной пулом пациентов детского возраста (N=126, доза селуметиниба в капсулах 20–30 мг/м² два раза в сутки) и пулом взрослых пациентов (N=153, доза селуметиниба в капсулах 25 мг/м² два раза в сутки) с НФ1 и ПН. Пул пациентов детского возраста включал 24 пациента в исследовании I фазы

SPRINT (исследование D1532C00057), 50 пациентов в страте I исследования II фазы SPRINT (исследование D1532C00057), 16 пациентов в педиатрической когорте исследования I фазы у китайских пациентов (исследование D1346C00011), 12 пациентов в исследовании I фазы у японских пациентов (исследование D1346C00013) и 24 пациента в исследовании I фазы изучения влияния приема пищи (исследование D1346C00015). Пул взрослых пациентов включал 137 пациентов в исследовании III фазы КОМЕТ (исследование D134BC00001) и 16 пациентов в исследовании I фазы у китайских пациентов (когорты взрослых пациентов в исследовании D1346C00011).

В пуле пациентов детского возраста с НФ1 и ПН медиана общей продолжительности терапии селуметинибом составила примерно 27 месяцев (диапазон: от <1 до 97 месяцев), 57 % пациентов получали терапию селуметинибом в течение > 24 месяцев и 40 % – в течение > 36 месяцев.

В пуле взрослых пациентов с НФ1 и ПН медиана общей продолжительности терапии селуметинибом составила примерно 15 месяцев (диапазон: от <1 до 32 месяцев), 53,6 % пациентов получали терапию селуметинибом в течение ≥ 12 месяцев и 12% – в течение > 24 месяцев.

В пуле пациентов детского возраста с НФ1 и ПН наиболее частыми нежелательными реакциями любой степени тяжести (частота ≥ 40 %) были рвота (61,9 %), акнеформная сыпь (57,9 %), диарея (56,3 %), повышение активности КФК в крови (54 %), тошнота (52,4 %), паронихия (50 %), сухость кожи (44,4 %), лихорадка (43,7 %) и стоматит (40,5 %). Приостановка терапии и снижение дозы из-за развития нежелательных явлений были отмечены у 61,9 % и 27,8 % пациентов соответственно. У 47,6 % пациентов возникали нежелательные реакции, приводившие к изменению дозы селуметиниба (приостановке терапии или снижению дозы). Наиболее частыми нежелательными реакциями (частота ≥ 5 %), приводившими к изменению дозы селуметиниба, были рвота (19,8 %), паронихия (15,9 %), тошнота (11,1 %), диарея (8,7 %), лихорадка (6,3 %), акнеформная сыпь (5,6 %) и не акнеформные кожные высыпания (5,6 %). У 4,8 % пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций.

В пуле взрослых пациентов с НФ1 и ПН наиболее частыми нежелательными реакциями любой степени тяжести (частота ≥ 20 %) были акнеформная сыпь (56,2 %), повышение активности КФК в крови (36,6 %), диарея (28,1 %) и не акнеформные кожные высыпания (24,2 %). Приостановка терапии и снижение дозы из-за развития нежелательных явлений были отмечены у 32,7 % и 11,8 % пациентов соответственно. У 23,5 % пациентов возникали нежелательные реакции, приводившие к изменению дозы селуметиниба (приостановке

терапии или снижению дозы). Наиболее частой нежелательной реакцией (частота $\geq 5\%$), приводившей к изменению дозы селуметиниба, было повышение активности КФК в крови (5,2 %). У 1,3 % пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных явлений.

Кроме того, безопасность монотерапии селуметинибом (75–100 мг два раза в сутки) была оценена у 347 взрослых пациентов с новообразованиями различных типов (см. далее по тексту подраздел «Нежелательные реакции, выявленные в других исследованиях»).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 5 представлены нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях у взрослых пациентов и пациентов детского возраста с НФ1 (N=126) и ПН (N=153). Нежелательные лекарственные реакции сгруппированы по системно-органным классам в соответствии с Медицинским словарем для регуляторной деятельности (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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно), включая отдельные сообщения.

Таблица 5. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях селуметиниба у пациентов с НФ1 и ПН

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA и термин в соответствии с MedDRA	Пул пациентов детского возраста (N=126) ¹		Пул взрослых пациентов (N=153) ²	
	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ) ³	Частота реакций 3 степени тяжести и выше по СТСАЕ ⁴	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ) ³	Частота реакций 3 степени тяжести и выше по СТСАЕ ⁵
Нарушения со стороны органа зрения				
Нечеткое зрение	Часто (9 %)	-	Часто (3 %)	-

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA и термин в соответствии с MedDRA	Пул пациентов детского возраста (N=126) ¹		Пул взрослых пациентов (N=153) ²	
	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ) ³	Частота реакций 3 степени тяжести и выше по СТСАЕ ⁴	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ) ³	Частота реакций 3 степени тяжести и выше по СТСАЕ ⁵
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Одышка*	Часто (6 %)	-	Часто (3 %)	Часто (1 %)
Желудочно-кишечные нарушения				
Рвота	Очень часто (62 %)	Часто (7 %)	Очень часто (18 %)	-
Диарея	Очень часто (56 %)	Очень часто (10 %)	Очень часто (28 %)	-
Тошнота	Очень часто (52 %)	Часто (2%)	Очень часто (16 %)	-
Стоматит*	Очень часто (41 %)	Часто (1 %)	Очень часто (13 %)	Часто (1 %)
Запор	Очень часто (25 %)	-	Часто (9 %)	-
Сухость во рту	Часто (4 %)	-	Часто (7 %)	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Акнеформная сыпь*	Очень часто (58 %)	Часто (2 %)	Очень часто (56 %)	Часто (1 %)
Паронихия	Очень часто (50 %)	Очень часто (10 %)	Очень часто (18 %)	Часто (3 %)
Сухость кожи	Очень часто (44 %)	Часто (1 %)	Очень часто (13 %)	-
Не акнеформные виды сыпи*	Очень часто (39 %)	Часто (2 %)	Очень часто (24 %)	Часто (1 %)

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA и термин в соответствии с MedDRA	Пул пациентов детского возраста (N=126) ¹		Пул взрослых пациентов (N=153) ²	
	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ) ³	Частота реакций 3 степени тяжести и выше по СТСАЕ ⁴	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ) ³	Частота реакций 3 степени тяжести и выше по СТСАЕ ⁵
Изменение состояния волос*	Очень часто (29 %)	-	Очень часто (16 %)	-
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка	Очень часто (44 %)	Часто (5 %)	Часто (5 %)	Часто (1 %)
Астенические явления*	Очень часто (37 %)	-	Очень часто (13%)	-
Периферический отек*	Очень часто (18 %)	-	Очень часто (16 %)	-
Отек лица*	Часто (9 %)	-	Часто (4 %)	-
Лабораторные и инструментальные данные⁶				
Повышение активности КФК	Очень часто (54 %)	Часто (6 %)	Очень часто (37 %)	Часто (6 %)
Повышение активности АСТ	Очень часто (37 %)	Часто (2 %)	Очень часто (18 %)	Часто (1 %)
Снижение концентрации гемоглобина*	Очень часто (35 %)	Часто (2 %)	Очень часто (11 %)	Часто (2 %)
Снижение концентрации альбумина в крови*	Очень часто (35 %)	-	Часто (4 %)	-
Повышение активности АЛТ	Очень часто (29 %)	Часто (2 %)	Очень часто (14 %)	Часто (1 %)

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA и термин в соответствии с MedDRA	Пул пациентов детского возраста (N=126) ¹		Пул взрослых пациентов (N=153) ²	
	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ) ³	Частота реакций 3 степени тяжести и выше по СТСАЕ ⁴	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ) ³	Частота реакций 3 степени тяжести и выше по СТСАЕ ⁵
Снижение фракции выброса	Очень часто (21 %)	Часто (1 %)	Часто (7 %)	Часто (1 %)
Повышение концентрации креатинина в крови	Очень часто (19 %)	Часто (1 %)	Часто (1 %)	-
Повышение артериального давления*	Очень часто (11 %)	-	Часто (3 %)	Часто (1 %)

¹ Пул пациентов детского возраста (N = 126) включал 24 пациента в исследовании I фазы SPRINT (исследование D1532C00057), 50 пациентов в страте 1 исследования II фазы SPRINT (исследование D1532C00057), 16 пациентов в педиатрической когорте исследования I фазы у китайских пациентов (исследование D1346C00011), 12 пациентов в исследовании I фазы у японских пациентов (исследование D1346C00013) и 24 пациента в исследовании I фазы изучения влияния приема пищи (исследование D1346C00015). Значение частоты (%) указано с округлением до целых чисел.

² Пул взрослых пациентов (N = 153) включал 137 пациентов в исследовании III фазы КОМЕТ (исследование D134BC00001) и 16 пациентов в исследовании I фазы у китайских пациентов (исследование D1346C00011, когорта взрослых пациентов). Значение частоты (%) указано с округлением до целых чисел.

³ В соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института онкологии (СТСАЕ) версии СТСАЕ 5.0 для всех исследований, кроме исследования в педиатрической популяции SPRINT, где использовалась версия СТСАЕ 4.03.

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

⁵ Все реакции были 3 степени тяжести по СТСАЕ, за исключением одного случая лихорадки 4 степени тяжести по СТСАЕ и одного случая повышения активности КФК в крови 4 степени тяжести по СТСАЕ. Летальных исходов не было.

⁶ В исследовании SPRINT все отклонения лабораторных показателей расценивались как нежелательные явления. В других исследованиях, участники которых были включены в

пул пациентов детского возраста и пул взрослых пациентов с НФ-1 и ТНН, отклонения лабораторных показателей учитывались как нежелательные явления, только если они соответствовали критериям серьезных нежелательных явлений, приводили к прекращению терапии или были клинически значимыми по оценке исследователя.

КФК = креатинфосфокиназа; АСТ = аспартатаминотрансфераза;
АЛТ = аланинаминотрансфераза.

* Нежелательные лекарственные реакции указаны на основании группирования отдельных предпочтительных терминов:

Астенические явления: утомляемость, астения.

Снижение концентрации альбумина: гипоальбуминемия, снижение концентрации альбумина в крови.

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

Отек лица: периорбитальный отек, отек лица, отечность губ, отек век, отечность лица.

Снижение концентрации гемоглобина: анемия, снижение содержания гемоглобина.

Изменение состояния волос: алопеция, изменение цвета волос.

Повышение артериального давления: артериальная гипертензия, повышение артериального давления.

Периферический отек: периферический отек, отек, локализованный отек, периферическая отечность.

Акнеформная сыпь: акнеформный дерматит, акне.

Не акнеформные виды сыпи: макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, сыпь, эритематозная сыпь, макулезная сыпь, сыпь, сопровождающаяся зудом.

Стоматит: стоматит, изъязвление в полости рта, афтозная язва, отечность десен.

Нежелательные реакции, выявленные в других исследованиях

В таблице 6 представлены нежелательные лекарственные реакции, выявленные в других клинических исследованиях у взрослых пациентов (N = 347) с различными типами новообразований, получавших терапию селуметинибом (75–100 мг два раза в день).

Таблица 6. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные у взрослых пациентов с различными типами новообразований, которые не отмечались в исследованиях селуметиниба с участием взрослых пациентов и пациентов детского возраста с НФ1 и ПН

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Термин в соответствии с MedDRA	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ)	Частота реакций 3 степени тяжести и выше по СТСАЕ
Нарушения со стороны органа зрения	Отслойка пигментного эпителия сетчатки/центральная серозная ретинопатия*	Нечасто (0,6 %)	-
	Окклюзия вены сетчатки*	Нечасто (0,3 %)	-

* Нежелательные лекарственные реакции указаны на основании группирования отдельных предпочтительных терминов:

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

Окклюзия вены сетчатки: окклюзия вены сетчатки, тромбоз вены сетчатки, патология сосудов сетчатки.

Описание отдельных нежелательных реакций

Снижение ФВЛЖ

В пуле пациентов детского возраста с НФ1 и ПН (N = 126) снижение ФВЛЖ (предпочтительный термин (ПТ): снижение фракции выброса) было отмечено у 26 (20,6 %) пациентов; из них у 25 (19,8 %) пациентов была зарегистрирована нежелательная реакция 2 степени тяжести по СТСАЕ, и у 1 (0,8 %) пациента – 3 степени тяжести по СТСАЕ. У 4 (3,2 %) пациентов снижение ФВЛЖ привело к снижению дозы, а у 2 (1,6 %) пациентов – к приостановке терапии. На момент проведения анализа у 20 из 26 пациентов нежелательная реакция разрешилась. Медиана времени до первого снижения ФВЛЖ составила 283 дня (около 9 месяцев) (медиана продолжительности составила 110,5 дней (около 4 месяцев)).

В пуле взрослых пациентов с НФ1 и ПН (N = 153) снижение ФВЛЖ (ПТ: снижение фракции выброса) было отмечено у 10 (6,5 %) пациентов; среди них у 1 (0,7 %) пациента была зарегистрирована нежелательная реакция 3 степени по СТСАЕ. У 2 (1,3 %) пациентов

снижение ФВЛЖ привело к приостановке терапии. На момент проведения анализа у 7 из 10 пациентов реакция разрешилась. Медиана времени до первого снижения ФВЛЖ составила 342 дня (около 11 месяцев) (медиана продолжительности составила 112,5 дней (около 4 месяцев)).

Пациенты с ФВЛЖ менее установленной НГН при исходной оценке не включались в опорные исследования. Кроме того, у пациентов детского возраста, принимавших участие в программе расширенного доступа, было отмечено небольшое количество серьезных случаев снижения ФВЛЖ, связанных с применением селуметиниба. Информация в отношении ведения пациентов при снижении ФВЛЖ приведена в разделах 4.2 и 4.4.

Проявления токсичности со стороны органа зрения

В пуле пациентов детского возраста с НФ1 и ПН (N = 126) нечеткое зрение как нежелательная реакция 1 и 2 степеней тяжести по СТСАЕ было отмечено у 11 (8,7 %) пациентов. У двух пациентов (1,6 %) нежелательная реакция привела к приостановке терапии. На момент проведения анализа у 10 из 11 пациентов нежелательная реакция разрешилась.

В пуле взрослых пациентов с НФ1 и ПН (N = 153) нечеткое зрение как нежелательная реакция 1 и 2 степеней тяжести по СТСАЕ было отмечено у 5 (3,3 %) пациентов. У одного пациента (0,7 %) нежелательная реакция привела к приостановке терапии. Все явления купировали без снижения дозы селуметиниба, и на момент проведения анализа у всех 5 пациентов нежелательная реакция разрешилась.

Информация в отношении ведения пациентов при вновь возникших нарушениях зрения приведена в разделах 4.2 и 4.4.

Кроме того, в исследовании у пациентов детского возраста (с внешним источником спонсорской поддержки) у одного пациента, получавшего монотерапию селуметинибом (25 мг/м² два раза в сутки) по поводу пилоцитарной астроцитомы с вовлечением зрительного пути, был зарегистрирован единичный случай отслойки пигментного эпителия сетчатки (см. разделы 4.2 и 4.4).

Паронихия

В пуле пациентов детского возраста с НФ1 и ПН (N = 126) паронихия была отмечена у 63 (50 %) пациентов. Медиана времени до первого проявления паронихии как нежелательной реакции максимальной степени тяжести по СТСАЕ составила 375 дней (порядка 12 месяцев), медиана продолжительности этой реакции максимальной степени тяжести –

55 дней (порядка 2 месяцев). У 51 (40,5 %) пациента максимальная степень тяжести паронихии по СТСАЕ была 1 или 2. Реакции 3 степени тяжести зарегистрированы у 12 (9,5 %) пациентов. У 18 (14,3 %) пациентов паронихия привела к приостановке терапии, у 9 (7,1 %) пациентов – к снижению дозы. У одного (0,8 %) пациента нежелательная реакция привела к прекращению терапии. На момент проведения анализа у 50 из 63 пациентов нежелательная реакция разрешилась.

В пуле взрослых пациентов с НФ1 и ПН (N = 153) паронихия была зарегистрирована у 27 (17,6 %) пациентов. Медиана времени до первого проявления паронихии как нежелательной реакции максимальной степени тяжести по СТСАЕ составила 337 дней (порядка 11 месяцев), медиана продолжительности этой реакции максимальной степени тяжести – 63,5 дней (порядка 2 месяцев). У 22 (14,4 %) пациентов максимальная степень тяжести паронихии по СТСАЕ была 1 или 2. Реакции 3 степени тяжести зарегистрированы у 5 (3,3 %) пациентов. У 1 пациента (0,7 %) паронихия привела к приостановке терапии, у 4 (2,6 %) пациентов – к снижению дозы. Случаев прекращения терапии из-за нежелательной реакции не было. На момент проведения анализа у 14 из 27 пациентов нежелательная реакция разрешилась.

Повышение активности КФК в крови

В пуле пациентов детского возраста с НФ1 и ПН (N = 126) нежелательная реакция в виде повышения активности КФК была отмечена у 68 (54 %) пациентов. Медиана времени до первого проявления повышения активности КФК как нежелательной реакции максимальной степени тяжести по СТСАЕ составила 112 дней (порядка 4 месяцев), медиана продолжительности этой реакции максимальной степени тяжести – 126 дней (порядка 4 месяцев). У 61 (48,4 %) пациента максимальная степень тяжести этой нежелательной реакции по СТСАЕ была 1 или 2. У 5 (4 %) пациентов максимальная степень тяжести этой нежелательной реакции по СТСАЕ была 3, у 2 (1,6 %) была отмечена реакция максимальной степени тяжести по СТСАЕ 4. У 5 пациентов повышение активности КФК привело к приостановке терапии и у всех 5 пациентов – к снижению дозы. На момент проведения анализа у 54 из 68 пациентов реакция разрешилась.

В пуле взрослых пациентов с НФ1 и ПН (N = 153) нежелательная реакция в виде повышения активности КФК была отмечена у 56 (36,6 %) пациентов. Медиана времени до первого проявления повышения активности КФК как нежелательной реакции максимальной степени тяжести по СТСАЕ составила 139,5 дней (порядка 5 месяцев), медиана продолжительности этой реакции максимальной степени тяжести – 116,5 дней

(порядка 4 месяцев). У 47 (30,7 %) пациентов максимальная степень тяжести этой нежелательной реакции по СТСАЕ была 1 или 2. У 5 (3,3 %) пациентов максимальная степень тяжести этой нежелательной реакции по СТСАЕ была 3, у 4 (2,6 %) была отмечена реакция максимальной степени тяжести по СТСАЕ 4. У 6 пациентов повышение активности КФК привело к приостановке терапии, у 3 пациентов – к снижению дозы. На момент проведения анализа у 26 из 56 пациентов реакция разрешилась.

Проявления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

В пуле пациентов детского возраста с НФ1 и ПН (N = 126) наиболее частыми нарушениями со стороны ЖКТ были рвота (78 пациентов, 61,9 %), диарея (71 пациент, 56,3 %), тошнота (66 пациентов, 52,4 %), стоматит (51 пациент, 40,5 %) и запор (31 пациент, 24,6 %). Большинство нежелательных реакций соответствовали 1 или 2 степени тяжести по СТСАЕ. Были отмечены реакции 3 степени тяжести по СТСАЕ: диарея (13 пациентов, 10,3 %), рвота (9 пациентов, 7,1 %), тошнота (2 пациента, 1,6 %) и стоматит (1 пациент, 0,8 %). Приостановка терапии потребовалась 25 (19,8 %) пациентам из-за рвоты, 14 (11,1 %) – из-за тошноты, 11 (8,7 %) – из-за диареи и 6 (4,8 %) – из-за стоматита. Снижение дозы препарата из-за нежелательных реакций потребовалось одному пациенту с диареей и 2 пациентам со стоматитом. Прекращение терапии из-за нежелательных реакций потребовалось из-за диареи, тошноты и стоматита (по одному пациенту (0,8 %) с каждой из нежелательных реакций).

В пуле взрослых пациентов с НФ1 и ПН (N = 153) наиболее частыми нарушениями со стороны ЖКТ были диарея (43 пациента, 28,1 %), рвота (27 пациентов, 17,6 %), тошнота (24 пациента, 15,7 %) и стоматит (20 пациентов, 13,1 %). Большинство нежелательных реакций соответствовали 1 или 2 степени тяжести по СТСАЕ. У одного пациента (0,7 %) была отмечена реакция 3 степени тяжести по СТСАЕ (стоматит).

Приостановка терапии потребовалась 2 (1,3 %) пациентам из-за тошноты, 2 (1,3 %) пациентам из-за рвоты, 1 пациенту (0,7 %) из-за диареи и 1 пациенту (0,7 %) из-за стоматита.

Снижение дозы препарата из-за нежелательных реакций потребовалось 1 пациенту (0,7 %) с тошнотой и 1 пациенту (0,7 %) со стоматитом. Прекращение терапии из-за тошноты потребовалось 1 пациенту.

Проявления токсичности со стороны кожи

В пуле пациентов детского возраста с НФ1 и ПН (N = 126) акнеформная сыпь была отмечена у 73 (57,9 %) пациентов. Медиана времени до начала реакции составила 28 дней (порядка 1 месяца); медиана продолжительности реакции максимальной степени тяжести по СТСАЕ – 176 дней (порядка 6 месяцев). У 17 (55,6 %) пациентов максимальная степень тяжести этой нежелательной реакции по СТСАЕ была 1 или 2. Нежелательная реакция 3 степени тяжести по СТСАЕ была отмечена у 3 (2,4 %) пациентов. У 4 (3,2 %) пациентов акнеформная сыпь привела к приостановке терапии, у 3 (2,4 %) пациентов – к снижению дозы. Не акнеформные виды сыпи были отмечены у 49 (38,9 %) пациентов и, в основном (46 пациентов, 36,5 %), соответствовали нежелательной реакции 1 или 2 степени тяжести по СТСАЕ.

В пуле взрослых пациентов с НФ1 и ПН (N = 153) акнеформная сыпь была отмечена у 86 (56,2 %) пациентов. Медиана времени до начала реакции составила 17 дней, медиана продолжительности реакции максимальной степени тяжести по СТСАЕ – 217 дней (порядка 7 месяцев). У 84 (54,9 %) пациентов максимальная степень тяжести этой нежелательной реакции по СТСАЕ была 1 или 2. Нежелательная реакция 3 степени тяжести по СТСАЕ была отмечена у 2 (1,3 %) пациентов. У 2 (1,3 %) пациентов акнеформная сыпь привела к приостановке терапии, снижению дозы и прекращению терапии. Другие кожные высыпания (не акнеформные) были отмечены у 37 (24,2 %) пациентов и, в основном (36 пациентов, 23,5 %), соответствовали нежелательной реакции 1 или 2 степени тяжести по СТСАЕ.

Изменение состояния волос

В пуле пациентов детского возраста с НФ1 и ПН (N = 126) у 37 (29,4 %) пациентов наблюдалось изменение состояния волос, зарегистрированное как ПТ «изменение цвета волос» у 21 (16,7 %) пациента и как «выпадение волос» (ПТ: алопеция) у 30 (23,8 %) пациентов. Все случаи соответствовали нежелательной реакции 1 или 2 степени тяжести по СТСАЕ. Приостановка применения препарата потребовалась 1 пациенту (0,8 %).

В пуле взрослых пациентов с НФ1 и ПН (N = 153) у 24 (15,7 %) пациентов наблюдалось изменение состояния волос, зарегистрированное как ПТ «изменение цвета волос» у 6 (3,9 %) пациентов и как «выпадение волос» (ПТ: алопеция) у 20 (13,1 %) пациентов. Все случаи соответствовали нежелательной реакции 1 или 2 степени тяжести по СТСАЕ. Приостановка применения препарата потребовалась 1 пациенту (0,7 %), снижение дозы – 2 пациентам (1,3 %).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы митоген-активируемых протеинкиназ (МЕК).

Код АТХ: L01EE04.

Механизм действия

Селуметиниб — это селективный ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы 1 и 2 типа (МЕК1/2). Селуметиниб блокирует активность МЕК и сигнальный путь RAF-МЕК-ERK. Таким образом, ингибирование МЕК может блокировать пролиферацию и выживание опухолевых клеток, в которых активирован сигнальный путь RAF-МЕК-ERK.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность селуметиниба у пациентов детского возраста и взрослых пациентов с НФ1 и ПН была изучена в описанных ниже исследованиях.

Исследование SPRINT

Эффективность препарата Коселуго оценивали в открытом многоцентровом исследовании (SPRINT) II фазы, страте 1, проводившемся в одной группе, с участием 50 пациентов детского возраста с НФ1 и неоперабельными ПН, характеризующимися значительными осложнениями. 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/м² ППТ два раза в сутки в течение 28 дней (1 цикл терапии) по схеме непрерывного приема. Терапию прекращали при отсутствии клинической пользы для пациента, развитии неприемлемой 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.

На момент включения в исследование 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 осложнения, наблюдаемые у ≥ 20 % пациентов, включали косметический дефект, 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 целевой ПН на ≥ 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 7 по состоянию на март 2021 г. (дата среза данных), если не указано иное.

Таблица 7. Результаты оценки эффективности в исследовании II фазы SPRINT, страта 1

Параметр эффективности	Исследование SPRINT (n=50)
Частота объективного ответа^{1,2}	
Частота объективного ответа, n (%) (95 % ДИ)	34 (68 %) (53,3–80,5)
Полный ответ	0
Подтвержденный частичный ответ, n (%) ²	34 (68 %)
Продолжительность ответа	
ПО ≥ 12 месяцев, n (%)	31 (91,2 %)
ПО ≥ 24 месяцев, n (%)	26 (76,5 %)
ПО ≥ 36 месяцев, n (%)	21 (61,8 %)

ДИ – доверительный интервал; ПО – продолжительность ответа.

¹ Требовалось подтверждение ответа как минимум через 3 месяца после того, как были выполнены критерии в отношении первого частичного ответа.

² 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 (дата среза данных – июнь 2018 г.) ЧОО составила 44 % (95 % ДИ: 30,0, 58,7).

Медиана времени до появления ответа составила 7,2 месяца (диапазон: от 3,3 месяцев до 3,2 лет). Медиана времени (минимальное-максимальное время) до максимального уменьшения объема ПН относительно исходного уровня составила 15,1 месяцев (диапазон: от 3,3 месяцев до 5,2 лет). Медиана ПО с момента появления ответа не была достигнута; на момент прекращения сбора данных медиана периода последующего наблюдения составила 41,3 месяцев. Медиана времени от начала терапии до прогрессирования заболевания на фоне терапии не была достигнута.

На момент прекращения сбора данных или последнего обследования пациентов перед прекращением терапии у 25 (50 %) пациентов сохранялся подтвержденный частичный ответ, у 1 (2 %) пациента отмечался неподтвержденный частичный ответ, у 12 (24 %)

пациентов отмечалась стабилизация заболевания, а у 10 (20 %) пациентов – прогрессирование заболевания.

Исследование КОМЕТ

Эффективность препарата Коселуго у взрослых пациентов оценивалась в многоцентровом международном рандомизированном в соотношении 1:1 в двух параллельных группах двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы (исследование КОМЕТ). В исследование были рандомизированы 145 пациентов для терапии селуметинибом в дозе 25 мг/м² ППТ или плацебо два раза в сутки в течение 12 циклов (28-дневные циклы). Пациентов из группы плацебо переводили на прием селуметиниба в незаслепленном режиме после окончания 12 цикла терапии или раньше, если прогрессирование заболевания было подтверждено оценкой независимого центрального экспертного совета. Терапию прекращали при отсутствии клинической пользы для пациента, развитии неприемлемой токсичности, по решению пациента, при прогрессировании ПН или по усмотрению исследователя.

Для определения частоты объективного ответа проводили централизованную оценку объема целевой ПН (то есть клинически наиболее значимой ПН, которую можно было оценить с помощью МРТ) и дополнительной нецелевой ПН на основе данных МРТ согласно критериям 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 целевые и нецелевые ПН согласно данным МРТ, а также клинические исходы.

Демографические и исходные характеристики заболевания были в целом хорошо сбалансированы между группами селуметиниба и плацебо. Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 29 лет (диапазон: 18–60 лет); 51,7 % пациентов были мужского пола; 59,9 % пациентов были представителями европеоидной расы, 31 % – представителями монголоидной расы.

Медиана объема целевой ПН на исходном уровне составила 110,18 мл в группе селуметиниба и 221,85 мл в группе плацебо. Медиана количества ПН-ассоциированных симптомов составила 2 в каждой из групп.

Наиболее частыми ПН-ассоциированными симптомами были: боль, нарушение двигательной функции и деформация в области ПН (в том числе, косметический дефект); эти проявления наблюдались более чем у 23 % пациентов для каждого из симптомов. Нарушение функции дыхательных путей, нарушение зрения и нарушение функции

кишечника или мочевого пузыря были менее частыми и отмечены не более чем у 4,2 % пациентов в группе селуметиниба и группе плацебо.

Исходные характеристики заболевания в исследовании КОМЕТ представлены в таблице 8.

Таблица 8. Исходные характеристики заболевания в исследовании КОМЕТ

Характеристики	Селуметиниб (N = 71)	Плацебо (N = 74)
Объем ПН (мл)		
Медиана для целевой ПН (диапазон)	110,18 (3,3–13574,9)	221,85 (9,1–5621,9)
Количество ПН-ассоциированных симптомов		
Медиана для целевой ПН (диапазон)	2 (1–5)	2 (1–5)
Осложнения целевой ПН (%)		
Боль	87,3 %	82,4 %
Нарушение двигательной функции	42,3 %	36,5 %
Деформация в области ПН (в том числе, косметический дефект)	32,4 %	23 %
Нарушение функции дыхательных путей	4,2 %	4,1 %
Нарушение зрения	4,2 %	4,1 %
Нарушение функции кишечника/мочевого пузыря	2,8 %	2,7 %
Другое	15,5 %	27 %

Первичной конечной точкой эффективности была ЧОО на терапию селуметинибом к концу 16 цикла. ЧОО определяли как процент пациентов с подтвержденным полным ответом (исчезновение целевой ПН, подтвержденное данными сканирования в течение последующих 3–6 месяцев после регистрации ответа) или подтвержденным частичным ответом (уменьшение объема целевой ПН ≥ 20 % по сравнению с исходным уровнем, подтвержденное данными сканирования в течение последующих 3–6 месяцев после регистрации ответа) к концу 16 цикла на основании оценки независимого центрального экспертного совета в соответствии с критериями REiNS. Вторичные конечные точки, включая те, которые оценивались только у пациентов, рандомизированных в группу терапии селуметинибом (частота объективного ответа, время до наступления ответа на

лечение и продолжительность ответа), также оценивались во время терапии селуметинибом до даты среза данных (05 августа 2024 г.).

По данным запланированного первичного анализа исследование достигло своей первичной конечной точки, продемонстрировав статистически достоверную и клинически значимую ЧОО по сравнению с плацебо. ЧОО к концу 16 цикла в группе селуметиниба составила 19,7 % (95 % ДИ 11,2, 30,9) по сравнению с ЧОО к концу 16 цикла в группе плацебо 5,4 % (95 % ДИ 1,5, 13,3). К моменту прекращения сбора данных медиана продолжительности терапии пациентов, рандомизированных в группу селуметиниба, составила 554 дня (примерно 18,2 месяцев). Медиана времени до ответа на терапию составила 3,7 месяцев (95 % ДИ: 3,61, 11,07), а медиана ПО с момента появления ответа на момент прекращения сбора данных не была достигнута. У 12 из 14 пациентов (85,7%) в группе терапии селуметинибом, у которых был подтвержден частичный ответ, он сохранялся после 6 месяцев терапии. Результаты оценки эффективности в исследовании КОМЕТ представлены в таблице 9.

Таблица 9. Результаты оценки эффективности у пациентов с НФ1 и ПН в исследовании КОМЕТ

Параметры эффективности ¹	Селуметиниб (N = 71)	Плацебо (N = 74)
ЧОО к концу 16 цикла^{2,3}		
ЧОО, % (95 % ДИ)	19,7 (11,2–30,9)	5,4 (1,5–13,3)
р-значение ⁴	0,0112	
Наилучший объективный ответ (НОО) к концу 16 цикла, n (%)^{2,3,5}		
Подтвержденный полный ответ	0	0
Подтвержденный частичный ответ	14 (19,7 %)	4 (5,4 %)
Общая стабилизация заболевания	50 (70,4 %)	63 (85,1 %)
Неподтвержденный полный ответ	0	0
Неподтвержденный частичный ответ	5 (7 %)	8 (10,8 %)
Стабилизация заболевания	45 (63,4 %)	55 (74,3 %)
Прогрессирующее заболевание	1 (1,4 %)	5 (6,8 %)
Не поддается оценке	6 (8,5 %)	2 (2,7 %)
ЧОО (рандомизированные в группу селуметиниба)⁸		
ЧОО, % (95 % ДИ)	19,7 (11,2–30,9)	Н/Опр
Время до ответа (ВДО) на дату среза данных⁸		

Параметры эффективности ¹	Селуметиниб (N = 71)	Плацебо (N = 74)
Медиана (95 % ДИ), месяцы ⁷	3,7 (3,61–11,07)	Н/Опр
Длительность ответа^{6, 7, 8}		
Медиана (95 % ДИ), месяцы	Н/Д (11,5, Н/О)	Н/Опр
Количество и процентная доля пациентов с сохраняющимся ответом		
≥ 6 месяцев, n (%)	12 (85,7 %)	Н/Опр

ДИ – доверительный интервал; Н/О – не оценивалось, Н/Д – не достигнуто, Н/Опр = не определялось для группы плацебо.

- ¹ Результаты основаны на запланированном первичном анализе (дата среза данных 05 августа 2024 г.), который был проведен через 32 месяца после начала исследования. Общее число пациентов, включенных в первичный анализ, составляло 145.
- ² Каждый цикл лечения в рамках исследования длится 28 календарных дней (цикл 16 соответствует приблизительно 15 месяцам).
- ³ Пациенты с подтвержденным полным или частичным ответом по результатам оценки независимым центральным экспертным советом в соответствии с критериями REiNS. Подтверждением ответа были данные сканирования в течение 3–6 месяцев после получения ответа по оценке независимым центральным экспертным советом в соответствии с критериями REiNS.
- ⁴ Двустороннее значение р, рассчитанное с использованием точного метода Фишера (альфа 0,047) путем сравнения селуметиниба и плацебо.
- ⁵ Полный ответ: исчезновение целевого очага поражения; частичный ответ: уменьшение объема целевой ПН на ≥ 20 % по сравнению с исходным уровнем; стабильное заболевание: недостаточное изменение объема по сравнению с исходным уровнем, чтобы говорить либо о частичном ответе, либо о прогрессирующем заболевании; прогрессирующее заболевание: увеличение объема целевой ПН на ≥ 20 % по сравнению с исходным уровнем или документированным наилучшим ответом.
- ⁶ Длительность ответа с даты первого зарегистрированного ответа (впоследствии подтвержденного) до даты подтвержденного прогрессирования по оценке независимого центрального экспертного совета в соответствии с критериями REiNS.
- ⁷ Рассчитано с использованием метода Каплана-Мейера.
- ⁸ Рассчитано для пациентов, рандомизированных в группу селуметиниба, включая данные до даты среза данных (05 августа 2024 г.)

Оценки клинических исходов – исходы, сообщаемые пациентами

Исходы, сообщаемые пациентами, были оценены по окончании 12 цикла. Результаты оценки интенсивности боли с использованием Шкалы интенсивности боли, обусловленной плексиформной нейрофибромой (PAINS-pNF) представлены в таблице 10.

Таблица 10. Оценки клинических исходов – исходы, сообщаемые пациентами

Исходы, сообщаемые пациентами ¹	Селуметиниб	Плацебо	р-критерий
Оценка выраженности хронической боли, обусловленной целевой ПН (по шкале PAINS-pNF) ^{2,5} , для пациентов с исходной оценкой ≥ 3 (среднее изменение по сравнению с исходным значением, рассчитанное по методу наименьших квадратов, 95 % ДИ)	-2,0 ³ (-2,6, -1,4)	-1,3 (-1,8, -0,7)	0,070
Оценка выраженности хронической боли, обусловленной целевой ПН (по шкале PAINS-pNF) ^{2,6} , для всех рандомизированных пациентов (среднее изменение по сравнению с исходным значением, рассчитанное по методу наименьших квадратов, 95 % ДИ)	-1.6 (-2.0, -1.1)	-0.9 (-1.3, -0.5)	0.024 ⁴
Оценка выраженности прорывной боли, обусловленной целевой ПН (PAINS-pNF) ^{2,7} (среднее изменение по сравнению с исходным значением, рассчитанное по методу наименьших квадратов, 95 % ДИ)	-2.5 (-3.1, -1.9)	-1.5 (-2.0, -0.9)	0.09 ⁴

¹ Оценка проводилась на 12 цикле лечения. Каждый цикл лечения в рамках исследования длится 28 календарных дней (12 цикл соответствует приблизительно 11 месяцам).

² Шкала PAINS-pNF (адаптированная цифровая рейтинговая шкала NRS-11) предназначена для изолированной оценки как прорывной, так и хронической боли при НФ1 и ПН. Участники оценивают выраженность боли с помощью шкалы, где 0 соответствует отсутствию боли, а 10 – самой сильной боли, при этом используют 2 отдельные шкалы для оценки прорывной боли и обычной хронической боли в области целевой опухоли.

³ Отмечено клинически значимое снижение (на 2 пункта от исходного значения).

⁴ Номинальное значение.

⁵ n=42 в каждой из групп селуметиниба и плацебо.

⁶ n=57 в группе селуметиниба и n=62 в группе плацебо.

⁷ n=58 в группе селуметиниба и n=64 в группе плацебо.

Кроме того, в 12 цикле оценивались Индекс влияния боли, обусловленной плексиформной нейрофибромой, на повседневную активность (PII-pNF) и использование лекарственных препаратов по поводу хронической боли, вызванной ПН. Для общего балла PII-pNF пациенты оценивали по 7-балльной шкале Лайкерта от 0 до 6, насколько боль мешает их

повседневной деятельности. Было выявлено численное снижение показателя РП-pNF, указывающее на улучшение (разница средних значений наименьших квадратов = -0,5; 95% ДИ: -0,9, - 0,1; номинальное $p = 0,023$) в группе селуметиниба (среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов = -0,9; 95% ДИ: -1,3, -0,6) по сравнению с группой плацебо (среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов = -0,5; 95% ДИ: -0,8, -0,1). В группе селуметиниба наблюдалось численное уменьшение (по сравнению с исходным уровнем) использования лекарственных препаратов по поводу хронической боли, вызванной ПН, по сравнению с группой плацебо (отношение шансов = 2,2; 95% ДИ: 0,9, 5,7; номинальное $p = 0,098$).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры селуметиниба у пациентов детского возраста (от 3 до ≤ 18 лет) и у взрослых пациентов в возрасте ≥ 18 лет с НФ1 и ПН сопоставимы.

В клиническом исследовании II фазы SPRINT, страта 1, 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, площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC_{0-12}) после приема первой дозы составила 2009 (35 %) нг $\times$ ч/мл. Минимальная $\sim 1,1$ -кратная кумуляция наблюдалась в равновесном состоянии после приема препарата два раза в сутки.

В исследовании КОМЕТ при приеме препарата в рекомендуемой дозе 25 мг/м² два раза в сутки у взрослых пациентов (в возрасте ≥ 18 лет) среднее геометрическое (геометрический коэффициент вариации (gCV%) $C_{\max}$ составило 789 (47 %) нг/мл, AUC_{0-12} после приема первой дозы составила 2986 (43 %) нг $\times$ ч/мл. Минимальная кумуляция в диапазоне от 1,2 до 1,5 наблюдалась после применения селуметиниба во всех возрастных группах пациентов.

У пациентов детского возраста (от 3 до ≤ 18 лет) 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.

У взрослых пациентов (в возрасте ≥ 18 лет) при применении в дозе 25 мг/м² кажущийся пероральный клиренс селуметиниба составляет 14,1 л/ч, средний кажущийся объем распределения в равновесном состоянии – 126,1 л, и средний период полувыведения – приблизительно 9,0 ч.

Абсорбция

У здоровых взрослых добровольцев средняя абсолютная биодоступность селуметиниба при пероральном приеме 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 $t_{\max}$ увеличивалось примерно на 1,5–3 ч (см. раздел 4.2).

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 $t_{\max}$ увеличивалось примерно на 0,9 ч (см. раздел 4.2).

У пациентов подросткового возраста с НФ1 и неоперабельными ПН одновременный прием селуметиниба в дозе 25 мг/м² 2 раза в сутки и пищи с низким содержанием жиров приводил к снижению $C_{\max}$ на 24 % по сравнению с приемом натощак. AUC селуметиниба снижалась на 8 %, а $t_{\max}$ увеличивалось примерно на 0,57 ч (см. раздел 4.2).

Популяционный фармакокинетический анализ, включающий данные детей и подростков с НФ1 и неоперабельным ПН, взрослых пациентов с распространенными солидными опухолями и здоровых взрослых добровольцев, полученные в ходе 15 исследований, показал, что одновременный прием селуметиниба и пищи с низким или высоким содержанием жиров не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию (AUC) селуметиниба.

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 до 171 л. У взрослых пациентов при приеме селуметиниба в дозе 25 мг/м² он составил от 40 до 3710 л. Эти значения указывают 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 обратимым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4 или CYP2E1, не является индуктором изоферментов CYP1A2 и CYP2B6 и не вызывает время-зависимого ингибирования изоферментов CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4/5.

In vitro селуметиниб является обратимым ингибитором изоферментов CYP2C9, CYP2B6, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 и UGT1A9, индуктором изофермента CYP3A4 и время-зависимым ингибитором в отношении изоферментов CYP1A2 и CYP2C19; однако клинически значимого влияния не ожидается.

Взаимодействие с транспортными белками

По данным исследований *in vitro* селуметиниб является субстратом транспортеров белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и P-gp, однако участие в клинически

значимых лекарственных взаимодействиях маловероятно. Согласно исследованиям *in vitro* селуметиниб не является субстратом транспортеров OATP1B1, OATP1B3 или OCT1. *In vitro* селуметиниб является ингибитором BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 и MATE2K, но не ингибирует P-gp или OCT1. По результатам *in vitro* исследований не предполагается, что ингибирующий эффект является клинически значимым за исключением изофермента OAT3, для которого клинически значимое влияние на фармакокинетику одновременно принимаемых субстратов OAT3 не может быть исключено.

Элиминация

После однократного приема внутрь здоровыми взрослыми добровольцами 75 мг селуметиниба, меченного 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.

Почечная недостаточность

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 4.2).

Печеночная недостаточность

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 AUC для несвязанного селуметиниба 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 AUC для несвязанного селуметиниба 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 4.2). 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 4.3).

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 4.2).

Другие категории взрослых пациентов (> 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Коселуго, 10 мг, капсулы

Альфа-токоферола макрогола сукцинат (витамин Е полиэтиленгликоль 1000 сукцинат)

Корпус и крышечка капсулы

Каррагинан

Калия хлорид

Титана диоксид

Гипромеллоза

Вода очищенная

Воск карнаубский

Чернила

Шеллак

Краситель железа оксид черный (E172)

Пропиленгликоль

Аммония гидроксид 28 %

Ободок

Гипромеллоза

Коселуго, 25 мг, капсулы

Альфа-токоферола макрогола сукцинат (витамин Е полиэтиленгликоль 1000 сукцинат)

Корпус и крышечка капсулы

Каррагинан

Калия хлорид

Краситель индигокармин (E132)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид

Гипромеллоза

Вода очищенная

Воск карнаубский и/или

Крахмал кукурузный

Чернила

Шеллак

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Индигокармина алюминиевый лак (E132)

Воск карнаубский

Глицерила моноолеат

Ободок

Гипромеллоза

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

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 листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь

ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз»

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

Электронная почта:

в Российской Федерации Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

в Республике Беларусь Frontiers-PV@astrazeneca.com

ProductQualityEurasia@astrazeneca.com

Республика Казахстан

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед»

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Кунаева, д. 77, офис 101

Тел.: +7 727 232 14 15

Электронная почта: adverse.events.kz@astrazeneca.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005053)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 01 апреля 2024.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Коселуго доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>