

## INFORMACJA O LEKU

▼ **Koselugo (selumetynib)** – 10 mg kapsułki twarde, 25 mg kapsułki twarde

**Skład jakościowy i ilościowy:** Koselugo 10 mg kapsułki twarde Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg selumetynibu (w postaci wodorosiarczuanu). Koselugo 25 mg kapsułki twarde Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg selumetynibu (w postaci wodorosiarczuanu). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

**Postać farmaceutyczna:** Kapsułka twarda. Koselugo 10 mg kapsułki twarde Kapsułka twarda barwy białej do białawej, nieprzezroczysta, w rozmiarze 4 (około 14 mm x 5 mm), która ma opaskę w części środkowej i jest oznaczona napisem „SEL 10” wydrukowanym czarnym tuszem. Koselugo 25 mg kapsułki twarde Kapsułka twarda barwy niebieskiej, nieprzezroczysta, w rozmiarze 4 (około 14 mm x 5 mm), która ma opaskę w części środkowej i jest oznaczona napisem „SEL 25” wydrukowanym czarnym tuszem.

**Wskazania do stosowania:** Produkt Koselugo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

**Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem Koselugo powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z nowotworami związanymi z NF1. Dawkowanie Zalecana dawka produktu leczniczego Koselugo wynosi 25 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.), przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (co około 12 godzin). Dawka u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest ustalana indywidualnie na podstawie powierzchni ciała (mg/m<sup>2</sup>) i zaokrąglana do najbliższej dostępnej wartości dawki 5 mg lub 10 mg (do maksymalnej pojedynczej dawki 50 mg). Można łączyć kapsułki Koselugo o różnej mocy, aby osiągnąć pożądaną dawkę (tabela 1).

**Tabela 1. Zalecana dawka produktu w kapsułkach na podstawie powierzchni ciała**

| Powierzchnia ciała (pc.) <sup>a</sup> | Zalecana dawka               |
|---------------------------------------|------------------------------|
| 0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>            | 20 mg rano i 10 mg wieczorem |
| 0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>            | 20 mg dwa razy na dobę       |
| 0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>            | 25 mg dwa razy na dobę       |
| 1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>            | 30 mg dwa razy na dobę       |
| 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>            | 35 mg dwa razy na dobę       |
| 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>            | 40 mg dwa razy na dobę       |
| 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>            | 45 mg dwa razy na dobę       |
| ≥ 1,90 m <sup>2</sup>                 | 50 mg dwa razy na dobę       |

<sup>a</sup> Nie ustalono zalecanych dawek produktu w kapsułkach dla pacjentów z powierzchnią ciała mniejszą niż 0,55 m<sup>2</sup>.

Leczenie produktem Koselugo należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu progresji PN lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Pominięcie dawki Jeśli dawka produktu Koselugo zostanie pominięta, należy ją przyjąć tylko wtedy, gdy do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało więcej niż 6 godzin. Wymioty Jeśli po podaniu produktu Koselugo wystąpią wymioty, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę. Dostosowanie dawkowania Czasowe wstrzymanie i (lub) zmniejszenie dawki lub trwałe zakończenie leczenia selumetynibem może być konieczne w zależności od bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u danego pacjenta (patrz punkty 4.4 i 4.8 w ChPL). Zalecane zmniejszenie dawki podano w tabeli 2 i może ono wymagać podzielenia dawki dobowej na dwa podania o różnej mocy lub podania dawki raz na dobę.

**Tabela 2. Zalecane zmniejszenie dawki produktu w kapsułkach w przypadku działań niepożądanych**

| Powierzchnia ciała<br>(pc.) | Początkowa dawka<br>produktu Koselugo <sup>a</sup><br>(mg/dwa razy na<br>dobę) | Pierwsze zmniejszenie<br>dawki (mg/dawkę) |           | Drugie zmniejszenie dawki<br>(mg/dawkę) <sup>b</sup> |           |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------|-----------|
|                             |                                                                                | Rano                                      | Wieczorem | Rano                                                 | Wieczorem |
| 0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>  | 20 mg rano i 10 mg<br>wieczorem                                                | 10                                        | 10        | 10 mg raz na dobę                                    |           |
| 0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>  | 20                                                                             | 20                                        | 10        | 10                                                   | 10        |
| 0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>  | 25                                                                             | 25                                        | 10        | 10                                                   | 10        |
| 1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>  | 30                                                                             | 25                                        | 20        | 20                                                   | 10        |
| 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>  | 35                                                                             | 25                                        | 25        | 25                                                   | 10        |
| 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>  | 40                                                                             | 30                                        | 30        | 25                                                   | 20        |
| 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>  | 45                                                                             | 35                                        | 30        | 25                                                   | 20        |
| ≥ 1,90 m <sup>2</sup>       | 50                                                                             | 35                                        | 35        | 25                                                   | 25        |

<sup>a</sup> Na podstawie powierzchni ciała, jak pokazano w tabeli 1.

<sup>b</sup> Trwale zakończyć leczenie u pacjentów, którzy nie tolerują produktu Koselugo po dwukrotnym zmniejszeniu dawki.

Tabela 3 przedstawia modyfikacje dawkowania w ramach postępowania z działaniami niepożądanymi związanymi z tym produktem leczniczym.

**Tabela 3. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych**

| Stopień według CTCAE*                                                                                         | Zalecana modyfikacja dawki                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stopień 1. lub 2.</b><br>(tolerowany – można kontrolować stosując leczenie wspomagające)                   | Kontynuować leczenie i monitorować według wskazań klinicznych                                                                                                                     |
| <b>Stopień 2.</b> (nieolerowany – nie można kontrolować stosując leczenie wspomagające) lub <b>stopień 3.</b> | Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia toksyczności do stopnia 0. lub 1., a wznowiając leczenie zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz tabela 2)                                 |
| <b>Stopień 4.</b>                                                                                             | Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia toksyczności do stopnia 0. lub 1., a wznowiając leczenie zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz tabela 2). Rozważyć zakończenie leczenia. |

\* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych)

*Porady dotyczące modyfikacji dawki w przypadku zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)* W przypadku bezobjawowego zmniejszenia LVEF o  $\geq 10$  punktów procentowych względem wartości początkowej i poniżej dolnej granicy normy (DGN) stosowanej w danej instytucji, leczenie selumetynibem należy przerwać do ustąpienia objawów. Po ich ustąpieniu, wznowiając leczenie należy zmniejszyć dawkę selumetynibu o jeden poziom (patrz tabela 2). U pacjentów, u których wystąpi objawowe zmniejszenie LVEF lub zmniejszenie LVEF w stopniu 3. lub 4. należy zakończyć stosowanie selumetynibu oraz niezwłocznie skierować pacjenta na konsultację z kardiologiem (patrz punkt 4.4 w ChPL). *Porady dotyczące modyfikacji dawki w przypadku toksycznego działania na narząd wzroku* Leczenie selumetynibem należy przerwać u pacjentów z rozpoznaniem odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment, RPED) lub centralną surowiczą retinopatią (ang. central serous retinopathy, CSR) ze zmniejszoną ostrością widzenia do czasu ich ustąpienia; wznowiając leczenie należy zmniejszyć dawkę selumetynibu o jeden poziom (patrz tabela 2). U pacjentów z rozpoznaniem RPED lub CSR bez zmniejszonej ostrości widzenia badanie okulistyczne należy przeprowadzać co 3 tygodnie do czasu ustąpienia tych zaburzeń. U pacjentów z rozpoznaniem niedrożnością naczyń żylnych siatkówki (ang. retinal vein occlusion, RVO) leczenie selumetynibem należy przerwać i nie wznowiać (patrz punkt 4.4 w ChPL). *Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4 lub*

**CYP2C19** Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub CYP2C19 i należy rozważyć stosowanie alternatywnych leków. Jeśli silny lub umiarkowany inhibitor CYP3A4 lub CYP2C19 musi być podawany jednocześnie, zaleca się następujące zmniejszenie dawki produktu leczniczego Koselugo: jeśli pacjent obecnie przyjmuje dawkę 25 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę, zmniejszyć dawkę do 20 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę; jeśli pacjent obecnie przyjmuje dawkę 20 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę, zmniejszyć dawkę do 15 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (patrz tabela 4 i punkt 4.5 w ChPL).

**Tabela 4. Zalecana dawka produktu w kapsułkach w celu uzyskania dawki 20 mg/m<sup>2</sup> pc. lub 15 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę**

| Powierzchnia ciała         | 20 mg/m <sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (mg/dawkę) |           | 15 mg/m <sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (mg/dawkę) |           |
|----------------------------|------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------|-----------|
|                            | Rano                                                 | Wieczorem | Rano                                                 | Wieczorem |
| 0,55 – 0,69 m <sup>2</sup> | 10                                                   | 10        | 10 mg raz na dobę                                    |           |
| 0,70 – 0,89 m <sup>2</sup> | 20                                                   | 10        | 10                                                   | 10        |
| 0,90 – 1,09 m <sup>2</sup> | 20                                                   | 20        | 20                                                   | 10        |
| 1,10 – 1,29 m <sup>2</sup> | 25                                                   | 25        | 25                                                   | 10        |
| 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup> | 30                                                   | 25        | 25                                                   | 20        |
| 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup> | 35                                                   | 30        | 25                                                   | 25        |
| 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup> | 35                                                   | 35        | 30                                                   | 25        |
| ≥ 1,90 m <sup>2</sup>      | 40                                                   | 40        | 30                                                   | 30        |

**Szczególne populacje pacjentów** **Zaburzenia czynności nerek** Na podstawie badań klinicznych nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end stage renal disease, ESRD) (patrz punkt 5.2 w ChPL). **Zaburzenia czynności wątroby** Na podstawie badań klinicznych nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkę początkową należy zmniejszyć u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby do 20 mg/m<sup>2</sup> pc., dwa razy na dobę (patrz tabela 4). Produkt Koselugo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2 w ChPL). **Pochodzenie etniczne** Obserwowano zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową u dorosłych Azjatów, chociaż zachodzi wyraźne nakładanie się z danymi pochodzącymi od osób z krajów zachodnich po skorygowaniu o masę ciała. Nie zaleca się szczególnego dostosowania dawki początkowej u pacjentów pochodzenia azjatyckiego, jednak pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych (patrz punkt 5.2 w ChPL). **Dzieci i młodzież** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Koselugo w postaci kapsułek u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Dane nie są dostępne. **Pacjenci w podeszłym wieku** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Koselugo u dorosłych z PN w przebiegu NF1 w wieku powyżej 65 lat. Obecnie nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z PN w przebiegu NF1 w wieku 65 lat i starszych. **Sposób podawania** Produkt Koselugo jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2 w ChPL). Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ mogłoby to zaburzyć uwalnianie leku i wpłynąć na wchłanianie selumetynibu. Produktu Koselugo nie należy podawać pacjentom, którzy nie są w stanie lub nie chcą połknąć kapsułki w całości. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić zdolność pacjentów do połknięcia kapsułki. Standardowe techniki połykania leków powinny umożliwić połknięcie kapsułki selumetynibu. Pacjentom, którzy mają trudności z połknięciem kapsułki, może być potrzebne skierowanie do odpowiedniego pracownika służby zdrowia, takiego jak logopeda, w celu określenia metod wspomagających techniki połykania u danego pacjenta. Produkt leczniczy Koselugo jest także dostępny w postaci granulatu. Pacjentom w wieku od 1 roku do poniżej 7 lat oraz pacjentom starszym z trudnościami w połykaniu można przepisać odpowiednie dawki produktu leczniczego Koselugo w postaci granulatu (patrz ChPL Koselugo granulaty)

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2 w ChPL).

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) W badaniu klinicznym SPRINT u 26% pacjentów z populacji dzieci i młodzieży wystąpiło bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej, a mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 232 dni. Donoszono o zmniejszeniu LVEF zarówno u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, jak i u pacjentów dorosłych. Zgłoszono niewielką liczbę poważnych przypadków zmniejszenia LVEF związanego z selumetynibem u dzieci i młodzieży, które uczestniczyły w programie rozszerzonego dostępu do leku (patrz punkt 4.8 w ChPL). Do badań nie włączono pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca w wywiadzie lub z początkową wartością LVEF poniżej DGN obowiązującej w danej instytucji. LVEF należy oceniać w echokardiografii przed rozpoczęciem leczenia, w celu ustalenia wartości początkowych. Przed rozpoczęciem leczenia selumetynibem frakcja wyrzutowa u pacjentów powinna być wyższa niż DGN obowiązująca w danej instytucji. Ocenę LVEF należy przeprowadzać w odstępach około 3-miesięcznych lub częściej według wskazań klinicznych w trakcie leczenia. Postępowanie w przypadku zmniejszenia LVEF może obejmować przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub trwałe zakończenie leczenia (patrz punkt 4.2 w ChPL). Toksyczne działanie na narząd wzroku Należy doradzić pacjentom, aby zgłaszali wszelkie nowe zaburzenia widzenia. Działania niepożądane polegające na niewyraźnym widzeniu były zgłaszane u pacjentów otrzymujących selumetynib. Obserwowano pojedyncze przypadki RPED, CSR i RVO u dorosłych pacjentów z licznymi rodzajami nowotworów, otrzymujących selumetynib w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz u jednego dziecka z gwiaździakiem włosowatokomórkowym otrzymującego selumetynib w monoterapii (patrz punkt 4.8 w ChPL). Zgodnie z praktyką kliniczną zaleca się ocenę okulistyczną przed rozpoczęciem leczenia i za każdym razem, gdy pacjent zgłosi nowe zaburzenia widzenia. U pacjentów z rozpoznaniem RPED lub CSR bez zmniejszonej ostrości widzenia, badanie okulistyczne należy przeprowadzać co 3 tygodnie do czasu ustąpienia objawów. Jeśli rozpoznane zostanie RPED lub CSR, a ostrość widzenia jest zmieniona, terapię selumetynibem należy przerwać, a dawkę zmniejszyć, gdy terapia będzie wznawiana (patrz punkt 4.2 w ChPL). Jeżeli rozpoznane zostanie RVO, leczenie selumetynibem należy trwale zakończyć (patrz punkt 4.2 w ChPL). Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby Podczas leczenia selumetynibem mogą wystąpić odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby, takie jak zwiększenie aktywności AspAT i AlAT (patrz punkt 4.8 w ChPL). Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby należy monitorować przed włączeniem selumetynibu i przynajmniej raz na miesiąc w pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Postępowanie z odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby obejmuje przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i trwałe zakończenie leczenia (patrz tabela 2 w punkcie 4.2 w ChPL). Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej W rejestracyjnych badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano występowanie wysypki skórnej (w tym wysypki grudkowo-plamistej i wysypki trądzikopodobnej), zanokcicy i zmian dotyczących włosów (patrz punkt 4.8 w ChPL). Suchość skóry, zmiany koloru włosów, zanokcica i wysypka grudkowo-plamista były obserwowane częściej u młodszych dzieci (w wieku 3-11 lat), a wysypka trądzikopodobna była obserwowana częściej u dzieci w wieku popokwitaniowym (12-16 lat) w badaniu klinicznym SPRINT. Suplementacja witaminy E Pacjentom należy doradzić, aby nie przyjmowali żadnych suplementów witaminy E. Kapsułki Koselugo 10 mg zawierają 32 mg witaminy E jako substancji pomocniczej, w postaci bursztynianu glikolu polietylenowego 1000 d-alfa-tokoferylu (TPGS). Kapsułki Koselugo 25 mg zawierają 36 mg witaminy E w postaci TPGS. Duże dawki witaminy E mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia u pacjentów jednocześnie przyjmujących przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (np. warfarynę lub kwas acetylosalicylowy). Ocenę krzepliwości, w tym międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy, należy przeprowadzać częściej, aby wykryć sytuacje, w których uzasadnione będzie dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych lub

przeciwpłytkowych (patrz punkt 4.5 w ChPL). Ryzyko zadławienia Selumetynib jest dostępny w postaci kapsułek, które należy połykać w całości. U niektórych pacjentów, zwłaszcza dzieci w wieku < 6 lat, istnieje ryzyko zadławienia się kapsułką z przyczyn rozwojowych, anatomicznych lub psychologicznych. Dlatego selumetynibu w postaci kapsułek nie należy podawać pacjentom, którzy nie są w stanie lub nie chcą połknąć kapsułki w całości (patrz punkt 4.2 w ChPL). Produkt leczniczy Koselugo jest także dostępny w postaci granulatu. Pacjentom w wieku od 1 roku do poniżej 7 lat oraz pacjentom starszym z trudnościami w połykaniu można przepisać odpowiednie dawki produktu leczniczego Koselugo w postaci granulatu (patrz ChPL Koselugo granulatu). Kobiety w wieku rozrodczym Produkt Koselugo nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji (patrz punkt 4.6 w ChPL).

**Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Bezpieczeństwo stosowania selumetynibu w monoterapii oceniano w połączonej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej 126 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (20-30 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę, kapsułki) uczestniczących w 4 badaniach klinicznych z NF1 i nieoperacyjnym PN [(połączona populacja dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1, obejmująca dane dotyczące bezpieczeństwa z I fazy badania SPRINT (N = 24), I podgrupy w II fazie badania SPRINT (N = 50), chińskiego badania I fazy; kohorty dzieci i młodzieży (N = 16), japońskiego badania I fazy (N = 12) oraz I fazy badania nad wpływem pokarmu (Badanie 15, N = 24)]. Ponadto, bezpieczeństwo stosowania selumetynibu w postaci granulatu oceniano u 36 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (dawka odpowiadająca 25 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę, granulatu) z NF1 i bezobjawowym, nieoperacyjnym PN, uczestniczących w badaniu fazy I/II SPRINKLE. Bezpieczeństwo stosowania selumetynibu w monoterapii u dorosłych pacjentów oceniano u 137 dorosłych pacjentów z NF1 i nieoperacyjnym PN (25 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę, kapsułki) uczestniczących w III fazie badania klinicznego KOMET. Mediana całkowitego czasu trwania leczenia selumetynibem w połączonej populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 wyniosła 27 miesięcy (zakres: < 1 – 97 miesięcy), u 57% pacjentów ekspozycja na leczenie selumetynibem trwała > 24 miesiące, a u 40% trwała ona > 36 miesięcy. Mediana całkowitego czasu trwania leczenia selumetynibem u dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 wyniosła około 12 miesięcy (zakres: < 1 – 32 miesięcy). U 50,4% z tych pacjentów ekspozycja na leczenie selumetynibem wyniosła < 12 miesięcy, a u pozostałych 49,6% pacjentów ekspozycja na leczenie selumetynibem wyniosła > 12 miesięcy. W połączonej populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (częstość występowania ≥ 40%) były wymioty (62%), wysypki trądzikopodobne (60%), biegunka (56%), zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi (54%), nudności (52%), zanokcica (50%) oraz suchość skóry i gorączka (po 44%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania podawania lub zmniejszenia dawki zgłoszono odpowiednio u 61,9% i 27,8% pacjentów. Łącznie u 47,6% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania selumetynibu (czasowe wstrzymanie podawania lub zmniejszenie dawki). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmiany dawkowania (częstość występowania ≥ 5%) selumetynibu były wymioty (19,8%), zanokcica (15,9%), nudności (11,1%), biegunka (8,7%), gorączka (6,3%) i wysypki (trądzikopodobne i inne niż trądzikopodobne; po 5,6% każde). Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia zgłoszono u 4,8% pacjentów. W badaniu SPRINKLE, w chwili pierwszego zamknięcia bazy danych (DCO1), mediana całkowitego czasu trwania leczenia selumetynibem wyniosła 11 miesięcy (zakres: < 3 – < 26 miesięcy). Trzydziestu sześciu pacjentów z populacji dzieci i młodzieży było leczonych selumetynibem w postaci granulatu w dawce odpowiadającej 25 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (częstość występowania ≥ 40%) były: gorączka i suchość skóry (po 47% każde) oraz zanokcica (44%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania podawania zgłoszono u 30,6% pacjentów, natomiast u żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki. Łącznie u 22,2% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania (czasowe wstrzymanie podawania lub zmniejszenie dawki). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmiany dawkowania (częstość występowania ≥ 5%) były wymioty i gorączka (po 11,1% pacjentów dla każdego z tych działań) oraz biegunka (5,6%). U żadnego pacjenta nie wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia. Profil bezpieczeństwa stosowania selumetynibu w postaci granulatu obserwowany w badaniu SPRINKLE był porównywalny z połączonymi danymi

dotyczącymi bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży leczonych selumetynibem w postaci kapsułek (połączona populacja dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1). W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (częstość występowania  $\geq 20\%$ ) były wysypki trądzikopodobne (55%), zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi (37%), biegunka (30%), wysypki inne niż trądzikopodobne (27%) i wymioty (20%). Łącznie u 25,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania selumetynibu (czasowe wstrzymanie podawania lub zmniejszenie dawki). Działaniem niepożądanym prowadzącym do zmiany dawkowania (częstość występowania  $\geq 5\%$ ) selumetynibu była zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi (5,8%). Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia zgłoszono u 1,5% pacjentów. Profil bezpieczeństwa jest również poparty połączonymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania, pochodzącymi z 7 badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z wieloma typami guzów (N = 347), którzy otrzymywali selumetynib w dawce od 75 do 100 mg dwa razy na dobę. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 5 przedstawiono działania niepożądane stwierdzane w populacji dzieci i młodzieży oraz u dorosłych z NF1 i nieoperacyjnym PN, jak również u dorosłych pacjentów z wieloma typami guzów (patrz przypis do tabeli 5). Częstość jest określana na podstawie grupy dzieci i młodzieży (N = 126) oraz dorosłych pacjentów (N = 137) przedstawionych wyżej. Działania niepożądane leku uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (SOC). W każdej klasie układów i narządów preferowane terminy przedstawiono według zmniejszającej się częstości, a następnie według malejącego stopnia ciężkości. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych), w tym pojedyncze zgłoszenia.

**Tabela 5. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych selumetynibu w leczeniu PN w przebiegu NF1 oraz w innych zidentyfikowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z wieloma typami guzów**

| Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA                                                               | Połączona populacja dzieci i młodzieży <sup>a</sup><br>(N = 126)                        |                                                                                           | Badanie KOMET <sup>b</sup><br>(N = 137)                                                 |                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                             | Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) <sup>c</sup> | Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE <sup>d</sup> | Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) <sup>c</sup> | Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE <sup>e</sup> |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                                                       |                                                                                         |                                                                                           |                                                                                         |                                                                                           |
| Niewyraźne widzenie <sup>^</sup>                                                                            | Często (9%)                                                                             | -                                                                                         | Często (4%)                                                                             | -                                                                                         |
| Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED)/ Centralna surowicza retinopatia (CSR) * <sup>††</sup> | -                                                                                       | -                                                                                         | Niezbyt często (0,6%)                                                                   | -                                                                                         |
| Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) * <sup>††</sup>                                                  | -                                                                                       | -                                                                                         | Niezbyt często (0,3%)                                                                   | -                                                                                         |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>                                       |                                                                                         |                                                                                           |                                                                                         |                                                                                           |
| Duszność *                                                                                                  | Często (6%)                                                                             | -                                                                                         | Często (3%)                                                                             | Często (1%)                                                                               |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                                                           |                                                                                         |                                                                                           |                                                                                         |                                                                                           |
| Wymioty <sup>^</sup>                                                                                        | Bardzo często (62%)                                                                     | Często (7%)                                                                               | Bardzo często (20%)                                                                     | -                                                                                         |
| Biegunka <sup>^</sup>                                                                                       | Bardzo często (56%)                                                                     | Bardzo często (10%)                                                                       | Bardzo często (30%)                                                                     | -                                                                                         |

| Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA      | Połączona populacja dzieci i młodzieży <sup>a</sup><br>(N = 126)                        |                                                                                           | Badanie KOMET <sup>b</sup><br>(N = 137)                                                 |                                                                                           |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) <sup>c</sup> | Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE <sup>d</sup> | Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) <sup>c</sup> | Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE <sup>e</sup> |
| Nudności <sup>^</sup>                              | Bardzo często (52%)                                                                     | Często (2%)                                                                               | Bardzo często (17%)                                                                     | -                                                                                         |
| Zapalenie jamy ustnej <sup>^*</sup>                | Bardzo często (40%)                                                                     | Często (1%)                                                                               | Bardzo często (14%)                                                                     | Często (1%)                                                                               |
| Zaparcie                                           | -                                                                                       | -                                                                                         | Bardzo często (10%)                                                                     | -                                                                                         |
| Suchość w jamie ustnej                             | Często (4%)                                                                             | -                                                                                         | Często (6%)                                                                             | -                                                                                         |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>        |                                                                                         |                                                                                           |                                                                                         |                                                                                           |
| Wysypki (trądzikopodobne) <sup>^*</sup>            | Bardzo często (60%)                                                                     | Często (2%)                                                                               | Bardzo często (55%)                                                                     | Często (2%)                                                                               |
| Zanokcica <sup>^</sup>                             | Bardzo często (50%)                                                                     | Bardzo często (10%)                                                                       | Bardzo często (17%)                                                                     | Często (3%)                                                                               |
| Suchość skóry                                      | Bardzo często (44%)                                                                     | Często (1%)                                                                               | Bardzo często (13%)                                                                     | -                                                                                         |
| Wysypki (inne niż trądzikopodobne) <sup>^*</sup>   | Bardzo często (39%)                                                                     | Często (2%)                                                                               | Bardzo często (27%)                                                                     | Często (1%)                                                                               |
| Zmiany dotyczące włosów <sup>^*</sup>              | Bardzo często (29%)                                                                     | -                                                                                         | Bardzo często (18%)                                                                     | -                                                                                         |
| <b>Zaburzenia ogólne</b>                           |                                                                                         |                                                                                           |                                                                                         |                                                                                           |
| Gorączka                                           | Bardzo często (44%)                                                                     | Często (5%)                                                                               | Często (5%)                                                                             | Często (1%)                                                                               |
| Zdarzenia astenii <sup>*</sup>                     | Bardzo często (37%)                                                                     | -                                                                                         | Bardzo często (15%)                                                                     | -                                                                                         |
| Obrzęk obwodowy <sup>*</sup>                       | Bardzo często (18%)                                                                     | -                                                                                         | Bardzo często (16%)                                                                     | -                                                                                         |
| Obrzęk twarzy <sup>*</sup>                         | Często (8%)                                                                             | -                                                                                         | Często (4%)                                                                             | -                                                                                         |
| <b>Badania diagnostyczne <sup>f</sup></b>          |                                                                                         |                                                                                           |                                                                                         |                                                                                           |
| Zwiększenie aktywności CPK we krwi <sup>^</sup>    | Bardzo często (54%)                                                                     | Często (6%)                                                                               | Bardzo często (37%)                                                                     | Często (7%)                                                                               |
| Zwiększenie aktywności AspAT                       | Bardzo często (37%)                                                                     | Często (2%)                                                                               | Bardzo często (12%)                                                                     | Często (1%)                                                                               |
| Zmniejszenie stężenia hemoglobiny <sup>*</sup>     | Bardzo często (35%)                                                                     | Często (2%)                                                                               | Bardzo często (11%)                                                                     | Często (2%)                                                                               |
| Zmniejszenie stężenia albumin we krwi <sup>*</sup> | Bardzo często (35%)                                                                     | -                                                                                         | Często (2%)                                                                             | -                                                                                         |
| Zwiększenie aktywności AlAT                        | Bardzo często (29%)                                                                     | Często (2%)                                                                               | Bardzo często (11%)                                                                     | Często (1%)                                                                               |
| Zmniejszenie frakcji wyrzutowej <sup>^</sup>       | Bardzo często (21%)                                                                     | Często (1%)                                                                               | Często (7%)                                                                             | Często (1%)                                                                               |

| Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA | Połączona populacja dzieci i młodzieży <sup>a</sup><br>(N = 126)                        |                                                                                           | Badanie KOMET <sup>b</sup><br>(N = 137)                                                 |                                                                                           |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) <sup>c</sup> | Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE <sup>d</sup> | Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) <sup>c</sup> | Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE <sup>e</sup> |
| Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi       | Bardzo często (19%)                                                                     | Często (1%)                                                                               | Często (2%)                                                                             | -                                                                                         |
| Wzrost ciśnienia krwi *                       | Bardzo często (11%)                                                                     | -                                                                                         | Często (4%)                                                                             | Często (2%)                                                                               |

<sup>a</sup> Dane z połączonej populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) pochodzą z I fazy badania SPRINT (N = 24), podgrupy I w II fazie badania SPRINT (N = 50), chińskiego badania I fazy; kohorta dzieci i młodzieży (N = 16), japońskiego badania I fazy (N = 12) oraz I fazy badań nad wpływem pokarmu (N = 24). Odsetki częstości zostały zaokrąglone do najbliższej liczby całkowitej.

<sup>b</sup> Dane dotyczące dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 pochodzą z badania KOMET (N = 137). Odsetki częstości zostały zaokrąglone do najbliższej liczby całkowitej.

<sup>c</sup> Zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologii dla zdarzeń niepożądanych, opracowanymi przez National Cancer Institute (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), we wszystkich badaniach stosowano CTCAE w wersji 5.0, z wyjątkiem badania SPRINT prowadzonego w populacji dzieci i młodzieży, w którym stosowano CTCAE w wersji 4.03.

<sup>d</sup> Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 3. według CTCAE, z wyjątkiem dwóch zdarzeń zwiększonej aktywności CPK we krwi stopnia 4. według CTCAE i jednego zdarzenia zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi stopnia 4. według CTCAE. Nie stwierdzono zgonów.

<sup>e</sup> Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 3. według CTCAE, z wyjątkiem jednego zdarzenia gorączki stopnia 4. według CTCAE i czterech zdarzeń zwiększonej aktywności CPK we krwi stopnia 4. według CTCAE. Nie stwierdzono zgonów.

<sup>f</sup> W badaniu SPRINT wszystkie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych zgłaszano jako zdarzenia niepożądane (ang. adverse event, AE). W innych badaniach w populacji dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych były zgłaszane jako AE tylko, jeśli spełniały kryteria ciężkiego zdarzenia niepożądanego (ang. serious adverse event, SAE), powodowały zakończenie leczenia lub miały znaczenie kliniczne w ocenie badacza.

CPK = kinaza kreatynowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; ALAT = aminotransferaza alaninowa

<sup>^</sup> Patrz Opis wybranych działań niepożądanych

<sup>††</sup> Zidentyfikowane działania niepożądane leku w innych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów (N=347), z wieloma typami guzów, otrzymujących leczenie selumetynibem (75 mg dwa razy na dobę). Tych działań niepożądanych nie zgłaszano u dzieci i młodzieży ani dorosłych z NF1 z nieoperacyjnym PN.

\* Działania niepożądane są opisane z użyciem terminów zbiorczych obejmujących poszczególne preferowane terminy (PT):

Zdarzenia astenii: zmęczenie, astenia

Zmniejszenie stężenia albumin we krwi: hypoalbuminemia, zmniejszenie stężenia albumin we krwi

CSR/RPED: odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w plamce, chorioretinopatia

Duszność: duszność wysiłkowa, duszność, duszność spoczynkowa

Obrzęk twarzy: obrzęk okołoczołowy, obrzęk twarzy, opuchlizna warg, obrzęk powiek, opuchlizna twarzy

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Zmiany dotyczące włosów: łysienie, zmiana koloru włosów

Wzrost ciśnienia tętniczego krwi: wzrost ciśnienia tętniczego krwi, nadciśnienie tętnicze

Obrzęk obwodowy: obrzęk obwodowy, obrzęk, obrzęk miejscowy, opuchlizna obwodowa

Wysypki (trądzikopodobne): trądzikopodobne zapalenie skóry, trądzik, zapalenie mieszków włosowych

Wysypki (inne niż trądzikopodobne): wysypka ze świądem, wysypka grudkowo-plamista, wysypka

grudkowa, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamkowa

RVO: zaburzenia naczyniowe siatkówki, niedrożność naczyń żylnych siatkówki, zakrzep naczyń żylnych siatkówki

Zapalenie jamy ustnej: zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, aftowe owrzodzenia, opuchlizna dziąseł

Opis wybranych działań niepożądanych *Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)*

W połączonych danych pochodzących z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) zmniejszenie LVEF (preferowany termin: zmniejszona frakcja wyrzutowa) zgłoszono u 26 (21%) pacjentów; wśród nich u 25 (19,8%) pacjentów zgłoszone ADR miały nasilenie stopnia 2. według CTCAE, a u 1 (0,8%) pacjenta zgłoszone ADR miało nasilenie stopnia 3. według CTCAE. U 4 (3,2%) pacjentów zmniejszenie LVEF doprowadziło do zmniejszenia dawki, a u 2 (1,6%) pacjentów zmniejszenie LVEF spowodowało przerwanie podawania leku. W chwili przeprowadzania analizy u 20 z 26 pacjentów działanie to ustąpiło. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zmniejszenia LVEF wyniosła 283 dni (mediana czasu trwania 110,5 dnia). W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137), zmniejszenie LVEF (preferowany termin: zmniejszona frakcja wyrzutowa) zgłoszono u 10 (7%) pacjentów; wśród nich u 1 (0,7%) pacjenta zgłoszone działanie niepożądane miało nasilenie stopnia 3. według CTCAE. U 2 (1,5%) pacjentów zmniejszenie LVEF spowodowało przerwanie podawania leku. W chwili przeprowadzania analizy u 7 z 10 pacjentów działanie to ustąpiło. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zmniejszenia LVEF wyniosła 342 dni (około 11 miesięcy) [mediana czasu trwania 112,5 dnia (około 4 miesięcy)]. Pacjenci z wartością początkową LVEF poniżej DGN stosowanej w danej instytucji nie zostali włączeni do badań rejestracyjnych. Ponadto zgłoszono małą liczbę ciężkich przypadków zmniejszenia LVEF, które związane było z przyjmowaniem selumetynibu u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, którzy uczestniczyli w programie rozszerzonego dostępu do leku. Postępowanie kliniczne w przypadku zmniejszenia LVEF (patrz punkty 4.2 i 4.4 w ChPL). *Toksyczne działanie na narząd wzroku* W połączonych danych pochodzących z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) zdarzenia polegające na niewyraźnym widzeniu stopnia 1. i 2. według CTCAE zgłoszono u 11 (9%) pacjentów. U dwóch pacjentów (1,6%) konieczne było wstrzymanie podawania leku. W chwili przeprowadzania analizy u 10 z 11 pacjentów zdarzenie to ustąpiło. W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) zdarzenie niepożądane polegające na niewyraźnym widzeniu stopnia 1. według CTCAE zgłoszono u 5 (4%) pacjentów. Jeden pacjent (0,7%) wymagał przerwania podawania leku. Postępowanie we wszystkich tych zdarzeniach nie obejmowało zmniejszenia dawki, a w chwili przeprowadzania analizy u wszystkich 5 pacjentów zdarzenie to ustąpiło. Postępowanie kliniczne w przypadku nowych zaburzeń widzenia (patrz punkty 4.2 i 4.4 w ChPL). Ponadto, pojedyncze zdarzenie RPED zgłoszono u pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego selumetynib w monoterapii (25 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę) z powodu gwiaździstaka pilocytarnego z zajęciem drogi nerwu wzrokowego w sponsorowanym zewnątrznie badaniu pediatrycznym (patrz punkty 4.2 i 4.4 w ChPL). *Zanokcica* W połączonych danych pochodzących z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) zanokcicę zgłoszono u 63 (50%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zanokcicy w maksymalnym stopniu nasilenia wyniosła 375 dni (około 12 miesięcy), a mediana czasu trwania zdarzeń w maksymalnym stopniu nasilenia wyniosła 55 dni (około 2 miesięcy). U większości (51 pacjentów, 40,5% pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1) zdarzenie wystąpiło maksymalnie w 1. lub 2. stopniu nasilenia według CTCAE. Zdarzenia w  $\geq 3$ . stopniu nasilenia wystąpiły u 12 (10%) pacjentów. Osiemnastu (14,3%) pacjentów wymagało wstrzymania podawania dawki z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących zanokcicy, a u 9 pacjentów (7,1%) zdarzenie niepożądane w postaci zanokcicy spowodowało zmniejszenie dawki. U jednego pacjenta (0,8%) to zdarzenie doprowadziło do zakończenia leczenia. W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) zanokcicę zgłoszono u 23 (17%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zanokcicy w maksymalnym stopniu nasilenia wyniosła 390 dni (około 13 miesięcy), a mediana czasu trwania zdarzenia w maksymalnym stopniu nasilenia wyniosła 63 dni (około 2 miesięcy). U 19 (13,9%) pacjentów zdarzenie miało maksymalnie nasilenie 1. lub 2. stopnia według CTCAE. Zdarzenia o nasileniu 3. stopnia wystąpiły u 4 (3%) pacjentów. Jeden pacjent (0,7%) wymagał wstrzymania podawania dawki z powodu zanokcicy jako zdarzenia niepożądanego, a u 3 pacjentów (2,2%) zanokcica doprowadziła do zmniejszenia dawki. Zanokcica nie doprowadziła do zakończenia leczenia u żadnego pacjenta. W chwili przeprowadzania analizy zdarzenie to ustąpiło u 11 z 23 pacjentów. *Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK) we krwi* W połączonych danych pochodzących z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) działania niepożądane dotyczące zwiększenia aktywności CPK we krwi wystąpiły u 68 (54%) pacjentów. Mediana czasu do

pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności CPK we krwi w maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE wyniosła 112 dni (około 4 miesięcy), a mediana czasu trwania zdarzenia w maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE wyniosła 126 dni (około 4 miesięcy). U większości (61 przypadków, 48,4% populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1) zdarzenie wystąpiło maksymalnie w 1. lub 2. stopniu nasilenia według CTCAE. Zdarzenia w maksymalnie 3. stopniu nasilenia według CTCAE wystąpiły u 5 (4%) pacjentów, a zdarzenie w 4. stopniu nasilenia według CTCAE wystąpiło u 2 (1,6%) pacjentów. U 5 pacjentów zdarzenie zwiększenia aktywności CPK we krwi spowodowało wstrzymanie podawania leku i wymagało zmniejszenia dawki. W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) działania niepożądane dotyczące zwiększenia aktywności CPK we krwi zgłoszono u 51 (37%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności CPK we krwi w maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE wyniosła 167 dni (około 6 miesięcy), a mediana czasu trwania zdarzenia w maksymalnym stopniu nasilenia wyniosła 122 dni (około 4 miesięcy). U 42 pacjentów (30,7%) zdarzenie miało maksymalnie nasilenie 1. lub 2. stopnia według CTCAE. Zdarzenia o maksymalnym nasileniu 3. stopnia według CTCAE wystąpiły u 5 (3,6%) pacjentów, a zdarzenia o nasileniu 4. stopnia według CTCAE wystąpiły u 4 (2,9%) pacjentów. U 6 pacjentów zdarzenie zwiększenia aktywności CPK we krwi spowodowało wstrzymanie podawania leku, a zmniejszenie dawki było konieczne u 3 pacjentów. W chwili przeprowadzania analizy zdarzenie to ustąpiło u 21 z 51 pacjentów. Toksyczne działanie na żołądek i jelita W połączonych danych pochodzących z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) wymioty (78 pacjentów, 62%), biegunka (71 pacjentów, 56%), nudności (66 pacjentów, 52%) i zapalenie jamy ustnej (50 pacjentów, 40%) były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami dotyczącymi żołądka i jelit. Większość z tych przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. według CTCAE. Zdarzenia w  $\geq 3$ . stopniu nasilenia według CTCAE zgłaszano w odniesieniu do biegunki (10%), wymiotów (7%), nudności (2%) i zapalenia jamy ustnej (1%). Modyfikacje dawkowania były konieczne u 25 (19,8%) pacjentów z wymiotami, u 14 (11,1%) pacjentów z nudnościami, u 11 (8,7%) pacjentów z biegunką i u 6 (4,8%) pacjentów z zapaleniem jamy ustnej. Po jednym pacjencie zgłosiło biegunkę, nudności i zapalenie jamy ustnej, które były przyczyną zakończenia leczenia. Zmniejszenie dawki wystąpiło u 1 pacjenta z biegunką będącą działaniem niepożądanym oraz u 2 pacjentów z działaniem niepożądanym polegającym na zapaleniu jamy ustnej. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń w  $\geq 4$ . stopniu nasilenia według CTCAE. W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami dotyczącymi żołądka i jelit były: biegunka (41 pacjentów, 30%), wymioty (27 pacjentów, 20%), nudności (23 pacjentów, 17%), zapalenie jamy ustnej (19 pacjentów, 14%) i zaparcie (13 pacjentów, 10%). Większość z tych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. lub 2. według CTCAE. U 1 pacjenta (0,7%) zgłoszonym zdarzeniem o nasileniu 3. stopnia według CTCAE było zapalenie jamy ustnej. Przerwanie podawania leku było konieczne u 2 pacjentów (1,5%) z nudnościami i wymiotami występującymi u każdego z nich oraz u 1 pacjenta (0,7%) z biegunką i zapaleniem jamy ustnej. U 1 pacjenta (0,7%) z działaniami niepożądanymi w postaci nudności i zapalenia jamy ustnej zmniejszono dawkę. Jeden pacjent zgłosił nudności, które były przyczyną zakończenia leczenia. Toksyczne działania na skórę W połączonych danych pochodzących z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) wysypki trądzikopodobne obserwowano u 76 (60%) pacjentów [mediana czasu do wystąpienia wyniosła 29 dni; mediana czasu trwania wyniosła 176 dni (około 6 miesięcy) w odniesieniu do zdarzenia w maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE]. Większość (73 pacjentów, 58% z połączonej populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1) zgłosiło działania niepożądane w maksymalnie 1. lub 2. stopniu nasilenia według CTCAE. U 4 pacjentów (3,2%) wysypki trądzikopodobne były przyczyną przerwania podawania leku, a u 3 pacjentów (2,4%) wysypki trądzikopodobne spowodowały zmniejszenie dawki. Zdarzenia w 3. stopniu nasilenia według CTCAE zgłoszono u 3 (2,4%) pacjentów. Wysypki (inne niż trądzikopodobne) obserwowano u 49 (39%) pacjentów z połączonej populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 i miały one w większości (46 pacjentów, 36,5% połączonej populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1) nasilenie stopnia 1. lub 2. według CTCAE. W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) wysypki trądzikopodobne zaobserwowano u 75 (55%) pacjentów [mediana czasu do wystąpienia wyniosła 19 dni; mediana czasu trwania wyniosła 124 dni (około 4 miesięcy) w odniesieniu do zdarzenia w maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE)]. Siedemdziesięciu dwóch (53%) pacjentów zgłosiło działania niepożądane o maksymalnym nasileniu 1. lub 2. stopnia według CTCAE. Zdarzenia o nasileniu 3. stopnia według CTCAE

zgłoszono u 3 (2,2%) pacjentów. U 3 pacjentów (2,2%) wysypki trądzikopodobne były przyczyną przerwania podawania leku, a u 2 pacjentów (1,5%) doprowadziły do zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia. Wysypki (inne niż trądzikopodobne) zaobserwowano u 37 (27%) pacjentów i miały one w większości (36 pacjentów, 26,3%) nasilenie stopnia 1. lub 2. według CTCAE. Zmiany dotyczące włosów W połączonych danych pochodzących z populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 126) u 37 (29%) pacjentów wystąpiły zmiany dotyczące włosów (zgłaszane jako preferowany termin: zmiana koloru włosów u 21 (16,7%) pacjentów i przerzedzenie włosów [preferowany termin: łysienie] u 30 pacjentów (23,8%)). Wszystkie przypadki miały nasilenie stopnia 1. (33 pacjentów, 26,2%) lub 2. (4 pacjentów, 3,2%) według CTCAE, a wstrzymanie podawania leku zgłoszono u 1 (0,8%) pacjenta. W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) u 24 (18%) pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane polegające na zmianach dotyczących włosów [zgłaszane jako preferowany termin: zmiana koloru włosów u 6 (4,4%) pacjentów i przerzedzenie włosów (preferowany termin: łysienie) u 20 (14,6%) pacjentów]. Wszystkie przypadki miały nasilenie stopnia 1. lub 2. według CTCAE. Wstrzymanie podawania leku zgłoszono u 1 (0,7%) pacjenta, a zmniejszenie dawki u 2 (1,5%) pacjentów.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8 w ChPL.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Polska, Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

**Podmiot odpowiedzialny:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Szwecja

**Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer:** EU/1/21/1552/001-002

**Kategoria dostępności:** Rpz – Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

**Przed zastosowaniem należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.**

**Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:** AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, [www.astrazeneca.pl](http://www.astrazeneca.pl)