

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KOSELUGO™ 10 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her sert kapsül 10 mg selumetinib (hidrojen sülfat olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:

Potasyum klorür	0,2278 mg/kapsül
Propilen glikol	0,0022 mg/kapsül

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Beyaz ila beyazımsı, opak, 4 boyutunda (yaklaşık 14 mm x 5 mm), orta bantlı ve siyah mürekkeple “SEL 10” baskılı sert kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

KOSELUGO™, 3 yaş ve üzeri nörofibromatozis tip 1 (NF1) pediyatrik hastalarda, ameliyat edilemeyen semptomatik pleksiform nörofibromların (PN) tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

KOSELUGO™ tedavisi, NF1-ilişkili tümörleri olan hastaların tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen KOSELUGO™ dozu, günde iki kez (yaklaşık 12 saatte bir) ağızdan alınan 25 mg/m² vücut yüzey alanıdır (VYA).

Dozaj, VYA'ya (mg/m²) göre her hastaya özeldir ve mümkün olan en yakın 5 mg veya 10 mg doza (maksimum tek doz 50 mg'a kadar) yuvarlanır. İstenilen doza ulaşmak için farklı KOSELUGO™ kapsül yitilikleri birleştirilebilir (Tablo 1).



Tablo 1. Vücut yüzey alanına göre önerilen doz

Vücut yüzey alanı (VYA) ^a	Önerilen doz
0,55 – 0,69 m ²	Sabah 20 mg ve akşam 10 mg
0,70 – 0,89 m ²	Günde iki kez 20 mg
0,90 – 1,09 m ²	Günde iki kez 25 mg
1,10 – 1,29 m ²	Günde iki kez 30 mg
1,30 – 1,49 m ²	Günde iki kez 35 mg
1,50 – 1,69 m ²	Günde iki kez 40 mg
1,70 – 1,89 m ²	Günde iki kez 45 mg
≥ 1,90 m ²	Günde iki kez 50 mg

^a 0,55 m²'den az VYA'sı olan hastalar için önerilen doz belirlenmemiştir.

KOSELUGO™ tedavisi, klinik yarar gözlemlendiği sürece veya PN progresyonuna veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar devam etmelidir. On sekiz yaşından büyük hastalarla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır, bu nedenle yetişkinlikte tedaviye devam edilmesi, hekim tarafından hastaya yönelik bireysel olarak yarar ve risklerin değerlendirilmesine göre belirlenmelidir. Ancak, yetişkinlerde KOSELUGO™ tedavisine başlanması uygun değildir.

Unutulan doz

Bir KOSELUGO™ dozu unutulursa, bu doz yalnızca bir sonraki planlanan doza 6 saatten fazla süre varsa alınmalıdır.

Kusma

KOSELUGO™ uygulandıktan sonra kusma meydana gelirse ilave doz alınmamalıdır. Hasta bir sonraki planlanmış doza devam etmelidir.

Doz ayarlamaları

Bireysel güvenlik ve tolerabiliteye bağlı olarak selumetinibe ara verilmesi ve/veya dozunun azaltılması ya da kalıcı olarak kesilmesi gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Önerilen doz azaltımları Tablo 2'de verilmiştir ve günlük dozun farklı doz yitiliğinin iki uygulamaya bölünmesini veya tedavi için günlük dozun günde bir kez verilmesini gerektirebilir.

Tablo 2. Advers reaksiyonlar için önerilen doz azaltımları

Vücut yüzey alanı (VYA)	Başlangıç KOSELUGO™ dozu ^a (mg/günde iki kez)	İlk doz azaltımı (mg/doz)		İkinci doz azaltımı (mg/doz) ^b	
		Sabah	Akşam	Sabah	Akşam
0,55 – 0,69 m ²	Sabah 20 mg ve akşam 10 mg	10	10	Günde bir kez 10 mg	
0,70 – 0,89 m ²	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m ²	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m ²	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m ²	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m ²	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m ²	50	35	35	25	25

^a Tablo 1'de gösterildiği gibi VYA'ya göredir.

^b İki doz azaltımından sonra KOSELUGO™'yu tolere edemeyen hastalarda tedaviyi kalıcı olarak kesiniz.



Bu tıbbi ürünle ilişkili advers reaksiyonların tedavisi için doz değişiklikleri Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Advers reaksiyonlar için önerilen doz değişiklikleri

CTCAE Derece*	Önerilen doz değişiklikleri
Derece 1 veya 2 (tolere edilebilir – destekleyici tedavi ile tedavi edilebilir)	Tedaviye devam ediniz ve klinik olarak endike olduğu şekilde izleyiniz.
Derece 2 (tolere edilememektedir – destekleyici tedavi ile tedavi edilememektedir) veya Derece 3	Toksisite Derece 0 veya 1 olana kadar tedaviye ara veriniz ve tedaviye devam edileceği zaman dozu bir seviye azaltınız (Bkz. Tablo 2).
Derece 4	Toksisite Derece 0 veya 1 olana kadar tedaviye ara veriniz, tedaviye devam edileceği zaman dozu bir seviye azaltınız (Bkz. Tablo 2). Tedaviyi kesmeyi düşününüz.

* Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE)

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) azalması durumunda doz değişikliği önerisi

Başlangıçtan itibaren SVEF'te asemptomatik $\geq$ yüzde 10'luk bir mutlak azalma ve ejeksiyon fraksiyonunun kurum tarafından belirlenmiş alt normal sınırın (ANS) altında olması durumunda, iyileşme oluncaya kadar selumetinib tedavisine ara verilmelidir. Bir kez iyileşme gerçekleştikten sonra, tedaviye devam edileceği zaman selumetinib bir doz seviyesi kadar azaltılmalıdır (Bkz. Tablo 2). Semptomatik SVEF azalması veya derece 3 veya 4 SVEF azalması gelişen hastalarda selumetinib kesilmeli ve derhal kardiyolojiye sevk edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Oküler toksisite gelişmesi durumunda doz değişikliği önerisi

Retina pigment epiteli dekolmanı (RPED) veya santral seröz retinopati (SSR) tanısı alan ve görme keskinliği azalmış hastalarda selumetinib tedavisine iyileşme oluncaya kadar ara verilmelidir; tedaviye devam edileceği zaman selumetinib bir doz seviyesi kadar azaltınız (Bkz. Tablo 2). Görme keskinliğinde azalma olmaksızın RPED veya SSR tanısı alan hastalarda, düzelme oluncaya kadar her 3 haftada bir oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. Retinal ven oklüzyonu (RVO) tanısı alan hastalarda selumetinib tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

CYP3A4 veya CYP2C19 inhibitörleri ile birlikte kullanılması gerektiğinde doz ayarlamaları

Güçlü veya orta şiddette CYP3A4 veya CYP2C19 inhibitörleriyle eş zamanlı kullanılması önerilmemektedir ve alternatif ajanlar düşünülmelidir. Güçlü veya orta derecede CYP3A4 veya CYP2C19 inhibitörleri ile birlikte uygulanması gerekiyorsa, önerilen KOSELUGO™ doz azaltımı aşağıdaki gibidir:

- Bir hasta halihazırda günde iki kez 25 mg/m² alıyorsa, doz günde iki kez 20 mg/m²'ye düşürülür.
- Bir hasta halihazırda günde iki kez 20 mg/m² alıyorsa, doz günde iki kez 15 mg/m²'ye düşürülür.



Tablo 4. Günde iki kez 20 mg/m² veya 15 mg/m² doz seviyesine ulaşmak için önerilen doz

Vücut yüzey alanı	Günde iki kez 20 mg/m ² (mg/doz)		Günde iki kez 15 mg/m ² (mg/doz)	
	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam
0,55 – 0,69 m ²	10	10	Günde bir kez 10 mg	
0,70 – 0,89 m ²	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	20	20	20	10
1,10 – 1,29 m ²	25	25	25	10
1,30 – 1,49 m ²	30	25	25	20
1,50 – 1,69 m ²	35	30	25	25
1,70 – 1,89 m ²	35	35	30	25
≥ 1,90 m ²	40	40	30	30

Uygulama şekli:

KOSELUGO™ oral kullanım içindir. Aç veya tok karına alınabilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Kapsüller su ile bütün olarak yutulmalıdır. İlaç salınımı bozulabileceğinden ve selumetinib emilimi etkilenebileceğinden kapsüller çiğnenmemeli, çözülmemeli veya açılmamalıdır.

KOSELUGO™, kapsülü bütün olarak yutamayan veya yutmak istemeyen hastalara uygulanmamalıdır. Hastalar tedaviye başlamadan önce kapsül yutma yetenekleri açısından değerlendirilmelidir. Standart ilaç yutma yöntemlerinin selumetinib kapsüllerini yutmak için yeterli olması beklenir. Kapsülü yutmakta güçlük çeken hastalar için, belirli bir hastaya uyarlanabilecek uygun yöntemleri belirlemek için konuşma ve dil terapisti gibi uygun bir sağlık uzmanına sevk edilmesi düşünülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Klinik çalışmalara dayanarak hafif, orta, şiddetli böbrek yetmezliği olan veya son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Klinik çalışmalara dayanarak hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu günde iki kez 20 mg/m² VYA'ya düşürülmelidir (Bkz. Tablo 4). KOSELUGO™, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanım için kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Geriatrik popülasyon:

Selumetinibin geriatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Bu hastalar için kullanıma dair herhangi bir klinik veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

KOSELUGO™'nın 3 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir, bu hastalar için kullanıma dair herhangi bir klinik veri mevcut değildir.



Diğer:

Etnik köken

Yetişkin Asyalı hastalarda sistemik maruziyetin arttığı görülmüştür, ancak vücut ağırlığı için düzeltildiğinde Batılı hastalarla önemli ölçüde örtüşmektedir. Asyalı pediatrik hastalar için başlangıç dozunda özel bir ayarlama önerilmemektedir, ancak bu hastalar advers olaylar açısından yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Selumetinibe veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2) durumlarında KOSELUGO™ kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) azalması

Pivotal klinik çalışmada pediatrik hastaların %26'sında ejeksiyon fraksiyonunda asemptomatik düşüşler bildirilmiştir. Bu advers reaksiyonların başlangıcına kadar geçen medyan süre 232 gün idi. Genişletilmiş erişim programına katılan pediatrik hastalarda selumetinib ile ilişkili SVEF azalması ile ilgili az sayıda ciddi rapor bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu öyküsü olan veya kurumsal ANS'nin altında bir başlangıç SVEF'i olan pediatrik hastalar üzerinde çalışma yapılmamıştır. SVEF, başlangıç değerlerini belirlemek için tedaviye başlamadan önce ekokardiyogram ile değerlendirilmelidir. Selumetinib tedavisine başlamadan önce, hastaların ejeksiyon fraksiyonu kurumsal ANS'nin üzerinde olmalıdır.

Tedavi sırasında SVEF, yaklaşık 3 aylık aralıklarla veya klinik olarak endike olduğu takdirde daha sık aralıklarla değerlendirilmelidir. SVEF'deki azalma, tedaviye ara verilmesi, dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi ile yönetilebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Oküler toksisite

Hastalara yeni gelişen görme bozukluklarını bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Selumetinib alan pediatrik hastalarda bulanık görmeye dair advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Birden fazla tümör tipi olan, selumetinib monoterapisi ve diğer anti-kanser ajanlarla kombinasyon halinde tedavi gören yetişkin hastalarda ve selumetinib monoterapisi alan pilositik astrositomlu tek bir pediatrik hastada izole RPED, SSR ve RVO vakaları gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Klinik uygulamaya uygun olarak tedaviye başlamadan önce ve herhangi bir zamanda bir hasta yeni görme bozuklukları bildirdiğinde oftalmolojik bir değerlendirme önerilmektedir. Görme keskinliğinde azalma olmayan RPED veya SSR tanısı alan hastalarda, iyileşmeye kadar her 3 haftada bir oftalmik değerlendirme yapılmalıdır. RPED veya SSR tanısı konulursa ve görme keskinliği etkilenirse, iyileşme oluncaya kadar selumetinib tedavisine ara verilmeli ve tedaviye devam edileceği zaman doz azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). RVO tanısı konulursa, selumetinib tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer laboratuvar anormallikleri

Selumetinib ile karaciğer laboratuvar anormallikleri, özellikle AST ve ALT yükselmeleri, ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Karaciğer laboratuvar değerleri, selumetinib başlamadan önce ve tedavinin ilk 6 ayı boyunca en az ayda bir kez ve sonrasında klinik olarak endike olduğu şekilde



izlenmelidir. Karaciğer laboratuvar anormallikleri; doza ara verilmesi, azaltılması veya tedavinin kesilmesi ile yönetilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2'de Tablo 2).

Deri ve deri altı bozuklukları

Pivotal klinik çalışmada deri döküntüsü (makülopapüler döküntü ve akneiform döküntü dahil), paronişi ve saçta değişiklikler çok yaygın olarak bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Küçük çocuklarda (3-11 yaş) kuru cilt, saç rengi değişiklikleri, paronişi ve makülo-papüler döküntüler daha sık görülürken, ergenlik sonrası çocuklarda (12-16 yaş) akneiform döküntüler daha sık görülmüştür.

E vitamini takviyesi

Hastalara herhangi bir E vitamini takviyesi almamaları önerilmelidir. KOSELUGO™, yardımcı madde olarak, 32 mg E vitamini, D-alfa-tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat (TPGS) içerir. Yüksek dozda E vitamini, eşzamanlı antikoagülan veya antiplatelet ilaçları (ör., varfarin veya asetilsalisilik asit) alan hastalarda kanama riskini artırabilir. Antikoagülan veya antiplatelet tıbbi ürünlerin doz ayarlamalarının ne zaman gerekli olduğunu saptamak için uluslararası normalleştirilmiş oran veya protrombin zamanı da dahil olmak üzere antikoagülan değerlendirmeleri daha sık yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Boğulma riski

Selumetinib, bütün olarak yutulması gereken bir kapsül olarak mevcuttur. Bazı hastalar, özellikle 6 yaşından küçük çocuklar, gelişimsel, anatomik veya psikolojik nedenlerden dolayı kapsül formülasyonu nedeniyle boğulma riskiyle karşı karşıya kalabilir. Bu nedenle selumetinib, kapsülü bütün olarak yutamayan veya yutmak istemeyen hastalara uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Doğum kontrolü kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda KOSELUGO™ önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.6).

Potasyum içeriği

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (39 mg)’dan daha az potasyum ihtiva eder; yani aslında “potasyum içermez”.

Propilen glikol içeriği

Bu ilaç her bir kapsül başına 0,0022 mg propilen glikol içerir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece 18 yaşında ve 18 yaşından büyük sağlıklı yetişkinlerde yapılmıştır.

Selumetinib plazma konsantrasyonlarını artırabilecek etkin maddeler

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü (4 gün boyunca günde iki kez 200 mg itrakonazol) ile birlikte uygulama, sağlıklı yetişkin gönüllülerde selumetinib C_{maks}'ını %19 (%90 GA 4, 35) ve EAA'sını %49 (%90 GA 40, 59) artırmıştır.

Güçlü bir CYP2C19/orta derecede bir CYP3A4 inhibitörü (4 gün boyunca günde bir kez 200 mg flukonazol) ile birlikte uygulama, sağlıklı yetişkin gönüllülerde sırasıyla selumetinib C_{maks}'ını %26 (%90 GA 10, 43) ve EAA'sını %53 (%90 GA 44, 63) artırmıştır.



Eritromisin (orta derecede CYP3A4 inhibitörü) veya fluoksetinin (güçlü CYP2C19/CYP2D6 inhibitörü) selumetinib EAA'sını yaklaşık %30-40 ve C_{maks} 'ını yaklaşık %20 artıracak tahmin edilmektedir.

Güçlü CYP3A4 (ör., klaritromisin, greyfurt suyu, oral ketokonazol) veya CYP2C19 (ör., tiklopidin) inhibitörleri ile birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır. Orta derecede CYP3A4 (ör., eritromisin ve flukonazol) ve CYP2C19 (ör., omeprazol) inhibitörleri ile birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır.

Birlikte uygulamadan kaçınılamazsa, hastalar advers olaylar açısından dikkatle izlenmeli ve selumetinib dozu azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve Tablo 4).

Selumetinib plazma konsantrasyonlarını azaltabilecek etkin maddeler

Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi (8 gün boyunca günde 600 mg rifampisin) ile birlikte uygulama, selumetinib C_{maks} 'ını %-26 (%90 GA -17, -34) ve EAA'sını %-51 (%90 GA -47, -54) azaltmıştır.

KOSELUGO™ ile güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin (ör., fenitoin, rifampisin, karbamazepin, Sarı Kantaron Otu (St. John's Wort)) veya orta derecede CYP3A4 indükleyicilerinin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Selumetinib tarafından plazma konsantrasyonu değiştirilebilen etkin maddeler

In vitro, selumetinib OAT3'ün bir inhibitörüdür. Eşzamanlı uygulanan OAT3 substratlarının (örneğin, metotreksat ve furosemid) farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki potansiyeli göz ardı edilemez (Bkz. Bölüm 5.2).

TPGS, *in vitro* bir P-gp inhibitörüdür ve P-gp substratları (örneğin, digoksin veya feksofenadin) ile klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerine neden olabileceği göz ardı edilemez.

Selumetinibin oral kontraseptiflere maruziyet üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, hormonal kontraseptif kullanan kadınlara ek bir bariyer yönteminin kullanılması önerilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6).

Mide asidi azaltıcı ajanların selumetinib üzerine etkisi

Selumetinib kapsülleri pH'a bağımlı dissolüsyon göstermez. KOSELUGO™, bir CYP2C19 inhibitörü olan omeprazol hariç, gastrik pH değiştirici ajanlarla (yani, H₂-reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri) kısıtlama olmaksızın birlikte kullanılabilir.

Vitamin E

KOSELUGO™ kapsülleri, yardımcı madde TPGS olarak E vitamini içerir. Bu nedenle, hastalar E vitamini takviyesi almaktan kaçınmalı ve eşzamanlı antikoagülan veya antiplatelet tıbbi ürünler alan hastalarda antikoagülan değerlendirmeler daha sık yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.



4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Erkek ve Kadınlarda Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara KOSELUGO™ alırken gebe kalmaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Tedaviye başlamadan önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara gebelik testi yapılması önerilmektedir.

Üreme potansiyeli olan hem erkek hem de kadın hastalara KOSELUGO™ tedavisi sırasında ve tedavinin tamamlanmasından sonra en az 1 hafta boyunca etkili bir kontrasepsiyon kullanmaları tavsiye edilmelidir. Selumetinibin oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabileceği göz ardı edilemez, bu nedenle hormonal kontraseptif kullanan kadınlara bir bariyer yöntemi eklemeleri önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda selumetinib kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, embriyofetal ölüm, yapısal bozukluklar ve azalmış fetal ağırlıklar dahil olmak üzere üreme toksisitesini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). KOSELUGO™, gebelik sırasında ve doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

KOSELUGO™ alan bir kadın hasta veya bir erkek hastanın kadın partneri gebe kalırsa, fetüs için potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Selumetinib veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Selumetinib ve aktif metaboliti laktasyondaki farelerin sütüne geçmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Emzirilen çocuk için bir risk göz ardı edilememektedir, bu nedenle KOSELUGO™ tedavisi sırasında emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

KOSELUGO™'nün insan doğurganlığı üzerindeki etkisine dair veri bulunmamaktadır. Dişi farelerde embriyonik sağkalımda bir azalma gözlemlenmesine rağmen selumetinibin erkek ve dişi farelerde doğurganlık ve çiftleşme performansı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KOSELUGO™'nün araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde küçük bir etkisi olabilir. Selumetinib tedavisi sırasında yorgunluk, asteni ve görme bozuklukları bildirilmiştir ve bu semptomları yaşayan hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

Araç kullanımı için tehlikeli farmakodinamik etkiler, kişinin duyarlılığına göre değişkenlik gösterir. İlacın araç kullanımına uygunluğu olgu bazında değerlendirilmelidir. İlaç bazı durumlarda araç kullanma becerilerini etkileyebilir ve bir sağlık mesleği mensubuna danışılması gerekir.



4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Ameliyat edilemeyen PN'ye sahip NF1'li pediyatrik hastalarda selumetinib monoterapisinin güvenlik profili, 74 pediyatrik hastadan oluşan (günde iki kez 20-30 mg/m²) birleştirilmiş güvenlik popülasyonunun değerlendirilmesinden sonra belirlenmiştir. Bu pediyatrik hasta 'havuzu', SPRINT Faz II Katman 1'de günde iki kez selumetinib 25 mg/m² ile tedavi edilen 50 hastadan (pivotal veri seti) ve SPRINT Faz I'de günde iki kez selumetinib 20 ila 30 mg/m² ile tedavi edilen 24 hastadan (doz bulma çalışması) oluşmuştur. SPRINT Faz I ve SPRINT Faz II Katman 1 arasında güvenlik profilinde klinik olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu güvenlik profili, günde iki kez 75 ila 100 mg alan, birden fazla tümör tipine sahip yetişkin hastalarda (N = 347) AstraZeneca sponsorluğunda yapılan 7 çalışmadan elde edilen bir güvenlik verisi havuzu ile de doğrulanmıştır.

Pediyatrik havuzda, PN'li NF1'li pediyatrik hastalarda selumetinib tedavisinin medyan toplam süresi 55 ay (aralık: 1 aydan az ila 97 ay) idi, hastaların %61'i 48 aydan fazla ve %16'sı 72 aydan fazla selumetinib tedavisine maruz kalmıştır. Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonlarına (ADR'ler) ilişkin insidans 2 yaşında ve 2 yaşında büyük ile 11 yaş arası hastalarda (N = 45), 12 ila 18 yaş arası hastalara (N = 29) kıyasla daha yüksekti: hipoalbuminemi, kuru cilt, pireksi, saç rengi değişiklikleri, makülopapüler döküntü ve paronişi.

Pediyatrik havuzda (N = 74; pivotal SPRINT Faz II Katman 1 veri setinden 50 hasta ve destekleyici SPRINT Faz I veri setinden 24 hastadan oluşur), herhangi bir derecede en yaygın advers reaksiyonlar (insidans $\geq$ %45); kusma (%86), ishal (%81), kan kreatin fosfokinaz artışı (%77), bulantı (%77), kuru cilt (%65), pireksi (%61), akneiform dermatit (%61), astenik olaylar (%59), paronişi (%57), stomatit (%55), hemoglobin azalması (%54), akneiform olmayan döküntüler (%53), hipoalbuminemi (%51) ve aspartat aminotransferaz (%51) artışı olmuştur. Hastaların sırasıyla %82 ve %39'unda advers olaylara bağlı doz kesintileri ve azaltımları bildirilmiştir. Selumetinib tedavisinde doz değişikliğine (doza ara verilmesine veya dozun azaltılmasına) yol açan en sık bildirilen ADR'ler kusma (%32), paronişi (%23), bulantı (%19), ishal (%15) ve pireksi (%11) olmuştur. Hastaların %12'sinde advers olaylara bağlı kalıcı tedavi sonlandırılması bildirilmiştir. Aşağıdaki ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir: ishal (%3), anemi (%3), pireksi (%3), kan kreatin fosfokinaz enzimi (CPK) artışı (%3), kan kreatinin artışı (%1), periferik ödem (%1) ve kusma (%1).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 5, ameliyat edilemeyen PN'si olan NF1'li pediyatrik popülasyonda ve yetişkin hastalarda tanımlanan advers reaksiyonları göstermektedir (Tablo 5'in dipnotuna bakınız). Sıklık, pediyatrik havuzdan (N = 74; pivotal SPRINT Faz II Katman 1 veri setinden 50 hasta ve destekleyici SPRINT Faz I veri setinden 24 hastadan oluşur) belirlenmiştir. Advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler) MedDRA sistem organ sınıfı (SOC) tarafından düzenlenir. Her SOC'de, tercihli terimler sıklığı azaltılarak ve ardından ciddiyeti azaltılarak düzenlenir. Advers reaksiyonların ortaya çıkma sıklıkları şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ($\geq$ 1/10); yaygın ($\geq$ 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan ($\geq$ 1/1.000 ila $<$ 1/100); seyrek ($\geq$ 1/10.000 ila $<$ 1/1.000); çok seyrek ($<$ 1/10.000) ve izole raporlar dahil, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).



Tablo 5. Pediatrik havuzda (pivotal SPRINT Faz II Katman 1 [N = 50] ve destekleyici SPRINT Faz I [N = 24]) ve yetişkin hastalarda (N = 347) tanımlanmış diğer klinik çalışmalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonları^{††}

MedDRA SOC	MedDRA Terimi	Genel Sıklık (Tüm CTCAE dereceleri) NF1 pediatrik havuzu [‡] (N = 74)	CTCAE Derece 3 ve Üzeri sıklık [†] NF1 pediatrik havuzu [‡] (N = 74)
Göz hastalıkları	Bulanık görme [^]	Çok yaygın (%15)	-
	Retinal pigment epitel dekolmanı (RPED)/ Santral seröz retinopati (SSR)* ^{††}	Yaygın olmayan (%0,6)	-
	Retinal ven oklüzyonu (RVO)* ^{††}	Yaygın olmayan (%0,3)	-
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Nefes darlığı (dispne)*	Yaygın (%8)	-
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma [^]	Çok yaygın (%86)	Yaygın (%9)
	İshal [^]	Çok yaygın (%81)	Çok yaygın (%15)
	Mide bulantısı [^]	Çok yaygın (%77)	Yaygın (%3)
	Stomatit [^]	Çok yaygın (%55)	Yaygın (%1)
	Ağız kuruluğu	Yaygın (%5)	-
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kuru cilt	Çok yaygın (%65)	Yaygın (%1)
	Akneiform dermatit [^]	Çok yaygın (%61)	Yaygın (%4)
	Paronişi [^]	Çok yaygın (%57)	Çok yaygın (%14)
	Döküntüler (akneiform olmayan) ^{^*}	Çok yaygın (%53)	Yaygın (%3)
	Saçta değişiklikler ^{^*}	Çok yaygın (%39)	-
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Pireksi	Çok yaygın (%61)	Yaygın (%8)
	Astenik olaylar*	Çok yaygın (%59)	-
	Periferik ödem*	Çok yaygın (%31)	-
	Yüz ödemi*	Yaygın (%8)	-
Araştırmalar	Kan CPK artışı [^]	Çok yaygın (%77)	Yaygın (%9)
	Hemoglobin azalması*	Çok yaygın (%54)	Yaygın (%3)
	Hipoalbüminemi	Çok yaygın (%51)	-
	AST artışı	Çok yaygın (%51)	Yaygın (%1)
	ALT artışı	Çok yaygın (%39)	Yaygın (%3)
	Kan kreatinin artışı	Çok yaygın (%32)	Yaygın (%1)
	Ejeksiyon fraksiyonu azalması [^]	Çok yaygın (%28)	Yaygın (%1)
	Kan basıncı artışı*	Çok yaygın (%18)	-

Ulusal Kanser Enstitüsü CTCAE versiyon 4.03'e göre

CPK = kreatin fosfokinaz; AST = aspartat aminotransferaz; ALT = alanin aminotransferaz

[^] Seçilen advers reaksiyonların açıklamasına bakınız.



† Bir CTCAE Derece 4 kan CPK artışı olayı ve bir CTCAE Derece 4 kan kreatin artışı olayı hariç, tüm reaksiyonlar CTCAE Derece 3 olmuştur. Hiçbir hasta ölmemiştir.

†† Birden fazla tümör tipi olan, selumetinib (günde iki kez 75 mg) ile tedavi gören yetişkin hastalarda (N = 347) diğer klinik çalışma deneyimlerinden ADR'ler tanımlanmıştır. Bu ADR'ler, ameliyat edilemeyen PN'si olan NF1'li pediyatrik popülasyonda bildirilmemiştir.

‡ Pediyatrik havuz (N = 74) yüzdesi en yakın ondalık sayıya yuvarlanır.

*Tercih edilen terimlerin (PT) gruplandırılmasına göre ADR'ler:

Astenik olaylar: asteni, yorgunluk
SSR/RPED: Makula retinal pigment epitelinin dekolmanı, koryoretinopati
Nefes darlığı: eforda nefes darlığı, nefes darlığı, istirahatle nefes darlığı
Yüz ödemi: yüz ödemi, periorbital ödem
Hemoglobin azalması: anemi, hemoglobin azalması
Saçta değişiklikler: alopesi, saç rengi değişimi
Kan basıncı artışı: kan basıncı artışı, hipertansiyon
Periferik ödem: periferik ödem, ödem, lokalize ödem, periferik şişlik
Döküntüler (akneiform olmayan): kaşıntılı döküntü, makulo-papüler döküntü, papüler döküntü, döküntü, eritematöz döküntü, maküler döküntü
RVO: retina vasküler bozukluğu, retina ven oklüzyonu, retina ven trombozu

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) azalması

SPRINT, Faz II Katman 1'de, 13 (%26) hastada SVEF azalması (PT: ejeksiyon fraksiyonunda azalma) bildirilmiştir; tüm olgular Derece 2, asemptomatik idi ve tedavinin kesilmesine yol açmamıştır; bir (%2) olgu dozun ara verilmesine ve ardından azaltılmasına yol açmıştır. 13 hastanın 11'i iyileşmiş ve 2 hasta için sonuç bildirilmemiştir. LVEF azalmasının ilk ortaya çıkmasına kadar geçen medyan süre 232 gün idi (medyan süre 252 gün). SVEF azalması advers reaksiyonlarının çoğu, başlangıça göre azalma (%10 ve %10'dan fazla azalma) olarak bildirilmiştir, ancak normal aralıktaki kaldığı kabul edilmiştir. Başlangıçta kurumsal ANS'den daha düşük LVEF'si olan hastalar pivotal çalışmaya dahil edilmemiştir. Ek olarak, genişletilmiş bir erişim programına katılan pediyatrik hastalarda selumetinib ile ilişkili az sayıda ciddi SVEF azalması olgusu bildirilmiştir. LVEF azalmasının klinik tedavisi için (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Oküler toksisite

SPRINT, Faz II Katman 1'de, 7 (%14) hastada Derece 1 ve 2 bulanık görme advers reaksiyonları bildirilmiştir. İki hastada doza ara vermek gerekmiştir. Tüm advers reaksiyonlar doz azaltılmadan tedavi edilmiştir. Yeni görme bozukluklarının klinik tedavisi için (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Ek olarak, harici sponsorlu bir pediyatrik çalışmada optik yolu tutan pilositik astrositom için selumetinib monoterapisi (günde iki kez 25 mg/m²) alan bir pediyatrik hastada tek bir RPED olayı bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Paronişi

SPRINT, Faz II Katman 1'de 28 (%56) hastada paronişi bildirilmiştir, maksimum dereceli paronişi advers reaksiyonunun ilk başlangıcına kadar geçen medyan süre 423 gün ve advers reaksiyonların medyan süresi 51 gün idi. Bu advers reaksiyonların çoğu Derece 1 veya 2 idi ve destekleyici veya semptomatik tedavi ve/veya doz değişikliği ile tedavi edilmiştir. Derece 3 veya daha büyük olay, 4 (%8) hastada meydana gelmiştir. On (maksimum Derece 3 advers reaksiyonu olan 3 ve maksimum Derece 2 advers reaksiyonu olan 7) hastada paronişi advers reaksiyonları için selumetinib dozuna ara verilmiştir, bunlardan 5'inde doza ara verilmiş ve ardından doz azaltılmıştır (2 hastada ikinci kez dozu azaltmak gerekmiştir). Bir hastada (%2) olay nedeniyle tedavi kesilmiştir.



Kan kreatin fosfokinaz (CPK) artışı

SPRINT Faz II Katman 1'deki hastaların 39'unda (%78) kan CPK artışı advers reaksiyonları meydana gelmiştir. Maksimum dereceli CPK artışının ilk başlangıcına kadar geçen medyan süre 112 gün ve advers reaksiyonların medyan süresi 153 gün idi. Advers reaksiyonların çoğu Derece 1 idi ve selumetinib dozunda herhangi bir değişiklik olmadan iyileşmiştir. Derece 3 ve daha büyük advers reaksiyonlar 3 (%6) hastada meydana gelmiştir. Bir Derece 4 advers reaksiyon, tedaviye ara verilmesine ve ardından dozun azaltılmasına neden olmuştur.

Gastrointestinal toksisiteler

SPRINT, Faz II Katman 1'de kusma (43 hasta %86, medyan süre 3 gün), ishal (37 hasta %74, medyan süre 6 gün), bulantı (36 hasta %72, medyan süre 15 gün) ve stomatit (26 hasta %52, medyan süre 27 gün) en sık bildirilen gastrointestinal (GI) reaksiyonlar idi. Bu olguların çoğu Derece 1 veya 2 idi ve herhangi birinde doza ara verilmesine veya azaltılmasına gerek olmamıştır.

İshal (8 hasta, %16), bulantı (2 hasta, %4) ve kusma (4 hasta, %8) için Derece 3 advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bir hasta için ishal, dozun azaltılmasına ve ardından kesilmesine yol açmıştır. Bulantı, kusma veya stomatit advers reaksiyonları için dozun azaltılması veya kesilmesi gerekmemiştir.

Cilt toksisiteleri

SPRINT, Faz II Katman 1'de 28 (%56) hastada akneiform dermatit gözlemlenmiştir (başlangıca kadar geçen medyan süre 43 gün; maksimum CTCAE derece olay için medyan süre 202 gün). Bu olguların çoğu Derece 1 veya 2 olup ergenlik sonrası hastalarda (12 yaşından büyük) gözlemlenmiş ve herhangi bir doz kesintisi veya azaltılması gerekmemiştir. 3 (%6) hastada Derece 3 advers reaksiyon bildirilmiştir.

Pivotal çalışmada 27 (%54) hastada diğer (akneiform olmayan) döküntüler gözlemlendi ve ağırlıklı olarak Derece 1 veya 2 idi.

Saçta değişiklikler

SPRINT, Faz II Katman 1'de hastaların 16'sı (%32) saçta değişiklikler yaşamıştır (12 hastada (%24) saç renginde açılma [PT: saç rengi değişiklikleri] ve 12 hastada (%24) saç incilmesi [PT: alopesi] olarak bildirilmiştir); 8 hastada (%16) tedavi sırasında hem alopesi hem de saç rengi değişiklikleri bildirilmiştir. Tüm olgular Derece 1 idi ve herhangi bir doz kesintisine veya azaltılmasına gerek olmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı için spesifik bir tedavi yoktur. Doz aşımı meydana gelirse, hastalar advers reaksiyonların belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir ve gerektiğinde destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Doz aşımı tedavisinde diyaliz etkisizdir.



5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri, mitojenle aktive edilen protein kinaz (MEK) inhibitörleri

ATC kodu: L01EE04

Etki mekanizması

Selumetinib, mitojenle aktive edilen protein kinaz 1 ve 2'nin (MEK 1/2) seçici bir inhibitörüdür. Selumetinib, MEK aktivitesini ve RAF-MEK-ERK yolağını bloke eder. Bu nedenle, MEK inhibisyonu, RAF-MEK-ERK yolağının aktive edildiği tümör hücrelerinin çoğalmasını ve sağ kalımını engelleyebilir.

Klinik etkililik

Anlamli morbiditeye neden olan NF1 ameliyat edilemeyen PN'li 50 pediyatrik hastanın açık etiketli, çok merkezli, tek kollu Faz II Tabaka 1 bir çalışmasında (SPRINT) KOSELUGO™'nun etkililiği değerlendirilmiştir. Ameliyat edilemeyen PN, PN'nin hayati yapıları kapsaması veya yakınlığı, invazivliği veya yüksek vaskülaritesi nedeniyle önemli morbidite riski olmadan cerrahi olarak tamamen çıkarılamayan bir PN olarak tanımlanmıştır. Hastalar, aşağıdaki oküler toksisiteler için hariç tutulmuştur: herhangi bir mevcut veya geçmiş SSR öyküsü, mevcut veya geçmiş RVO öyküsü, 21 mmHg'dan fazla bilinen göz içi basıncı (veya yaşa göre ayarlanmış normalin üst sınırı) veya kontrolsüz glokom. Sürekli bir dozlama programında 28 gün (1 tedavi siklusu) boyunca hastalar, günde iki kez 25 mg/m² (VYA) almıştır. Bir hasta artık klinik yarar sağlamıyorsa, kabul edilemez toksisite veya PN progresyonu yaşıyorsa tedavi kesilmiştir veya araştırmacının takdirine bağlı olarak tedavi kesilmiştir.

Hedef PN, ilgili klinik semptomlara veya komplikasyonlara (PN ile ilişkili morbiditeler) neden olan PN, Nörofibromatozis ve Schwannomatozis Yanıt Değerlendirme (REiNS) kriterlerine göre merkezi olarak okunan hacimsel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) analizi kullanılarak yanıt oranı açısından değerlendirilmiştir. Tümör yanıtı başlangıçta ve tedavi sırasında 2 yıl boyunca her 4 siklustan sonra ve daha sonra her 6 siklusta bir değerlendirilmiştir.

Hastalara, fonksiyonel değerlendirmeleri ve hasta tarafından bildirilen sonuçları içeren hedef PN MRG hacimsel değerlendirmeleri ve klinik sonuç değerlendirmeleri yapılmıştır.

Kayıt sırasında hastaların medyan yaşı 10,2 (aralık: 3,5 ila 17,4 yıl) idi, %60'ı erkek idi ve %84'ü Kafkas ırkı idi.

Başlangıçta medyan hedef PN hacmi 487,5 mL (aralık: 5,6 - 3820 mL) idi. Hastaların %20'sinde ve %20'sinden fazlasında mevcut olan PN ile ilişkili morbiditeler şekil bozukluğu, motor disfonksiyon, ağrı, hava yolu disfonksiyonu, görme bozukluğu ve mesane/bağırsak disfonksiyonunu içermiştir.

Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) merkezi incelemesine göre birincil etkililik sonlanım noktası, tam yanıt (hedef PN'nin kaybolması olarak tanımlanır) veya doğrulanmış kısmi yanıt (PN hacminde %20'lik ve %20'den fazla azalma olarak tanımlanır, 3-6 ay içinde sonraki bir tümör değerlendirmesinde doğrulanır) olan hastaların yüzdesi olarak tanımlanan objektif yanıt oranı (ORR) idi. Ayrıca, yanıt süresi (DoR) değerlendirilmiştir.



Etkililik sonuçları, aksi belirtilmediği sürece, Mart 2021 tarihli son veri kesintisine dayalı olarak sağlanır.

Tablo 6. SPRINT Faz II Katman 1'den etkililik sonuçları

Etkililik parametresi	SPRINT (N = 50)
Objektif yanıt oranı^{a, b}	
Objektif yanıt oranı, % (%95 GA)	34 (%68) (53,3 - 80,5)
Tam yanıt	0
Onaylanmış kısmi yanıt, n (%) ^b	34 (%68)
Yanıt süresi	
DoR $\geq$ 12 ay, n (%)	31 (%91,2)
DoR $\geq$ 24 ay, n (%)	26 (%76,5)
DoR $\geq$ 36 ay, n (%)	21 (%61,8)

GA – Güven aralığı, DoR – yanıt süresi.

^a Yanıtların, ilk kısmi yanıt kriterlerinin karşılanmasından en az 3 ay sonra onaylanması gerekmiştir.

^b Tam yanıt: hedef lezyonun kaybolması; kısmi yanıt: hedef PN hacminde başlangıça kıyasla $\geq$ %20 azalma.

REiNS kriterlerine göre tümör yanıtının bağımsız bir merkezi incelemesi (Haziran 2018'de veri kesintisi) %44'lük (%95 GA: 30,0, 58,7) bir ORR ile sonuçlanmıştır.

Yanıtın başlamasına kadar geçen medyan süre 7,2 ay (aralık: 3,3 ay ila 3,2 yıl) idi. Başlangıçtan maksimum PN küçülmesine kadar geçen medyan (min-maks) süre 15,1 ay (aralık: 3,3 ay ila 5,2 yıl) idi. Yanıtın başlangıcından itibaren medyan DoR'a ulaşamamıştır; veri kesintisi sırasında medyan takip süresi 41,3 ay idi, Tedavi sırasında tedaviye başlanmasından hastalık progresyonuna kadar geçen medyan süreye ulaşamamıştır.

Tedaviyi bırakan hastalar için veri kesintisi veya tedaviyle ilgili son tarama sırasında, 25 (%50) hasta doğrulanmış kısmi yanıtta kaldı, 1 (%2) hasta doğrulanmamış kısmi yanıtta sahip, 12 (%24) hasta stabil hastalığa sahip ve 10 (%20) hasta progresif hastalığa sahipti.

Bu beşeri tıbbi ürün koşullu olarak ruhsatlandırılmıştır. Koşullu ruhsat, söz konusu beşeri tıbbi ürüne ilişkin ileri kanıtların ruhsatlandırma sonrası sunulacağı anlamına gelmektedir. Kurum tarafından beşeri tıbbi ürüne ilişkin yeni bilgiler her yıl gözden geçirilerek gerektiği durumlarda KÜB güncellemesi yapılır.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, selumetinibin ortalama mutlak oral biyoyararlanımı %62 idi. Oral dozlamayı takiben, selumetinib hızla emilir ve dozdan 1-1,5 saat sonra pik kararlı durum plazma konsantrasyonları (t_{maks}) üretir.

Yiyeceklerin etkisi

Ayrı klinik çalışmalarda, sağlıklı yetişkin gönüllülerde ve 75 mg'lık bir dozda ileri evre solid maligniteleri olan yetişkin hastalarda, selumetinibin yüksek kalorili bir yemekle birlikte uygulanması, açlık uygulamasına kıyasla C_{maks} 'da sırasıyla ortalama %50 ve %62'lik bir azalma ile sonuçlanmıştır. Selumetinib ortalama EAA'sı sırasıyla %16 ve %19 oranında azalmış ve



maksimum konsantrasyona (t_{maks}) ulaşma süresi yaklaşık 1,5 ila 3 saat gecikmiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, selumetinibin 50 mg'lık bir dozda düşük kalorili bir yemekle birlikte uygulanması, açlık uygulamasına kıyasla %60 daha düşük C_{maks} ile sonuçlanmıştır. Selumetinib EAA'sı %38 oranında azalmış ve maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (t_{maks}) yaklaşık 0,9 saat gecikmiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

Günde iki kez 25 mg/m²'lik çoklu dozlarla tedavi edilen NF1 ve ameliyat edilemeyen PN'li adolesan hastalarda, selumetinibin düşük kalorili bir yemekle birlikte uygulanması, açlık uygulamasına kıyasla %24 daha düşük C_{maks} ile sonuçlanmıştır. Selumetinib EAA'sı %8 oranında azalmış ve t_{maks} yaklaşık 0,57 saat gecikmiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

15 çalışmadan alınan NF1 ve ameliyat edilemeyen PN'li çocuk ve adolesan hastaları, ileri evre solid maligniteleri olan yetişkin hastaları ve sağlıklı yetişkin gönüllüleri içeren bir popülasyon farmakokinetik analizi, düşük veya yüksek kalorili bir yemeğin birlikte uygulanmasının, açlık uygulamasına kıyasla selumetinib maruziyetinde (EAA) klinik olarak anlamlı kabul edilmeyen ortalama bir azalma (sırasıyla %23,1 ve %20,7) ile sonuçlanmıştır.

Dağılım:

20 ila 30 mg/m² arasında selumetinibin kararlı durumda ortalama görünür dağılım hacmi, pediatrik hastalarda 78 ila 171 L arasında değişmekte olup, dokuya orta derecede dağılım göstermektedir.

In vitro plazma protein bağlanması insanlarda %98,4'tür. Selumetinib, α -1 asit glikoproteine (%35'ten az) kıyasla çoğunlukla serum albüminine (%96,1) bağlanır.

Biyotransformasyon:

In vitro, selumetinib, amid ve asit metabolitleri oluşturmak için yan zincirin oksidasyonu, N-demetilasyonu ve yan zincirin kaybı dahil olmak üzere faz 1 metabolik reaksiyonlarına girer. CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 ve CYP3A5'in daha az ölçüde dahil olduğu selumetinib oksidatif metabolizmasından sorumlu baskın izoform CYP3A4'tür. *In vitro* çalışmalar, selumetinibin ayrıca, esas olarak UGT1A1 ve UGT1A3 enzimlerini içeren glukuronid konjugatları oluşturmak için doğrudan faz 2 metabolik reaksiyonlarına girdiğini göstermektedir. Glukuronidasyon, çeşitli UGT izoformlarını içeren selumetinib faz 1 metabolitleri için anlamlı bir eliminasyon yoludur.

Sağlıklı erkek gönüllülere ¹⁴C-selumetinib'in oral dozunu takiben, imidazol metabolitinin glukuronidi (M2; %22), selumetinib glukuronid (M4; %7), N-desmetil selumetinib (M8; %3) ve N-desmetil karboksilik asit (M11; %4) dahil olmak üzere diğer metabolitlerle birlikte değişmemiş selumetinib (radyoaktivitenin yaklaşık %40'ı) insan plazmasında dolaşan radyoaktivitenin çoğunluğunu oluşturmuştur. N-desmetil selumetinib, insan plazmasındaki selumetinib seviyelerinin %10'undan daha azını temsil eder, ancak ana bileşikten yaklaşık 3 ila 5 kat daha güçlüdür ve genel farmakolojik aktivitenin yaklaşık %21 ila %35'ine katkıda bulunur.

Eliminasyon:

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, tek bir oral 75 mg radyoaktif işaretli selumetinib dozunun ardından, dozun %59'u dışkıda (%19'u değişmeden) atılırken, uygulanan dozun %33'ü (ana metabolit olarak %1'inden azı) 9 günlük numune toplama ile idrarda bulunmuştur.



Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Pediyatrik hastalarda (3 ila 18 yaşında ve 18 yaşından küçük) önerilen günde iki kez 25 mg/m² dozda, geometrik ortalama (varyasyon katsayısı [%CV]) maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) 731 (%62) ng/mL ve ilk dozu takiben plazma ilaç konsantrasyon eğrisi altındaki alanın (EAA₀₋₁₂) geometrik ortalaması 2009 (%35) ng·saat/mL idi. Günde iki kez dozlamada kararlı durumda yaklaşık 1,1 kat minimum birikim gözlemlenmiştir.

Pediyatrik hastalarda, selumetinibin 25 mg/m²'lik bir doz seviyesinde, 8,8 L/saat'lik belirgin bir oral klerensi, kararlı durumda 78 L'lik ortalama görünür dağılım hacmi ve yaklaşık 6,2 saatlik ortalama eliminasyon yarılanma ömrü vardır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Oral 50 mg selumetinib maruziyeti, normal böbrek fonksiyonu olan yetişkin hastalarda (n = 11) ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında (n = 12) araştırılmıştır. SDBY grubu sırasıyla %16 ve %28 daha düşük C_{maks} ve EAA göstermiştir ve bağlanmamış selumetinib oranı SDBY hastalarında %35 daha yüksektir. Sonuç olarak, bağlanmamış C_{maks} ve EAA oranları, normal böbrek fonksiyonuna sahip gruba kıyasla SDBY grubunda 0,97 ve 1,13 idi. Normal gruba kıyasla SDBY grubunda N-desmetil metabolit-ana metabolit oranında yaklaşık %20 EAA gibi küçük bir artış tespit edilmiştir. SDBY hastalarında maruziyet normal böbrek fonksiyonuna sahip olanlara benzer olduğundan, hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırmalar yapılmamıştır. Böbrek yetmezliğinin selumetinib maruziyeti üzerinde anlamlı bir etkisi olması beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Normal karaciğer fonksiyonu (n = 8) ve hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A, n = 8) olan yetişkin gönüllüler 50 mg selumetinib ile dozlanmış, orta derecede karaciğer yetmezliği olan gönüllülere (Child-Pugh B, n = 8) 50 veya 25 mg doz uygulanmış ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllülere (Child-Pugh C, n = 8) 20 mg doz uygulanmıştır. Selumetinib toplam dozun normalize edilmiş EAA ve bağlanmamış EAA'sı, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda, normal karaciğer fonksiyonu olan hastaların EAA değerlerine kıyasla sırasıyla %86 ve %69 idi. Selumetinib maruziyeti (EAA) orta (Child-Pugh B) ve şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha yüksek idi; karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara göre toplam EAA ve bağlanmamış EAA değerleri sırasıyla %159 ve %141 (Child-Pugh B) ve %157 ve %317 (Child-Pugh C) idi (Bkz. Bölüm 4.2). Protein bağlanması %99'dan daha fazla kalmasına rağmen, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha düşük protein bağlanma eğilimi görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.3).

Etnik köken

Tek dozu takiben, selumetinib maruziyeti Japon, Japon olmayan Asyalı ve Hintli sağlıklı yetişkin gönüllülerde, Batılı yetişkin gönüllülere göre daha yüksek görünmektedir, ancak vücut ağırlığı veya VYA için düzeltilindiğinde Batılı gönüllülerle önemli ölçüde örtüşmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Yetişkin hastalar (18 yaşından büyük)

Yetişkin sağlıklı gönüllülerde ve ileri evre solid maligniteleri olan yetişkin hastalarda farmakokinetik parametreler, NF1'li pediyatrik hastalardakilere (3 ila 18 yaşında ve 18 yaşından küçük) benzerdir.



Yetişkin hastalarda, C_{maks} ve EAA, 25 mg ila 100 mg doz aralığında dozla orantılı olarak artmıştır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Etkileşimler

In vitro selumetinib, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ve CYP2E1'in bir inhibitörü değildir. *In vitro*, selumetinib CYP1A2 ve CYP2B6'nın bir indükleyicisi değildir. Selumetinib, *in vitro* olarak bir CYP3A4 indükleyicisidir, ancak bunun klinik olarak anlamlı olması beklenmemektedir.

In vitro selumetinib UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 ve UGT1A9'u inhibe eder, ancak bu etkilerin klinik olarak anlamlı olması beklenmemektedir.

Taşıma proteinleri ile etkileşimler

In vitro çalışmalara göre, BCRP ve P-gp taşıyıcıları için selumetinib bir substrattır, ancak klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerine maruz kalması olası değildir. *In vitro* çalışmalar, selumetinibin meme kanseri direnç proteini (BCRP), P-glikoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 ve MATE2K'yi önerilen pediyatrik dozda inhibe etmediğini göstermektedir. Eşzamanlı olarak uygulanan OAT3 substratlarının farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir etki göz ardı edilemez.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Genotoksisite

Selumetinib, fare mikronükleus çalışmasında anöjenik bir etki şekli ile pozitif bulunmuştur. Gözlenmeyen etki seviyesinde (NOEL) serbest ortalama maruziyet (C_{maks}), 25 mg/m²'lik önerilen maksimum insan dozunda (MRHD) klinik serbest maruziyetten yaklaşık 27 kat daha fazla idi.

Karsinojenisite

Selumetinib, sıçanlarda veya transgenik farelerde kanserojen değildir.

Tekrarlanan doz toksisitesi

Farelerde, sıçanlarda ve maymunlarda tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında, selumetinib maruziyetinden sonra ana etkiler deri, GI yolu ve kemiklerde görülmüştür. Sıçanlarda, MRHD'deki klinik maruziyete (serbest EAA) benzer bir serbest maruziyette mikroskobik erozyonlar ve ülserasyon ile ilişkili yara kabukları görülmüştür. MRHD'de klinik serbest maruziyetin yaklaşık 28 katı serbest maruziyette karaciğer ve lenforetiküler sistemdeki ikincil değişikliklerle ilişkili inflamatuvar ve ülseratif GI yolu bulguları farelerde gözlemlenmiştir. MRHD'de klinik serbest maruziyetin 11 katı serbest maruziyette selumetinib ile 3 aya kadar dozlanan erkek sıçanlarda büyüme plağı (epifizyal) displazisi görülmüştür. GI bulguları, bir iyileşme dönemini takiben geri dönüşümlü olduğuna dair kanıtlar göstermiştir. Deri toksisiteleri ve epifizyal plak displazisi için geri dönüşümlülük değerlendirilmemiştir. Erkek farelerde 26 haftalık bir çalışmada 40 mg/kg/gün dozunda (MRHD'de insanlarda serbest EAA'nın 28 katı) bulbokavernoz kasının korpus kavernozumunun vasküler tıkanması gözlemlenmiştir ve bu olay erkek farelerde anlamlı idrar yolu tıkanıklığının yanı sıra erken ölüme yol açan üretra inflamasyonuna ve lümen kanamasına yol açmıştır.



Üreme toksikolojisi

Farelerde gelişimsel ve üreme toksisitesi çalışmaları yapılmıştır. Erkek farelerde fertilite 40 mg/kg/gün'e kadar (MRHD'de insanlarda serbest EAA'nın 22 katına karşılık gelir) etkilenmemiştir. Dişilerde çiftleşme performansı ve fertilite 75 mg/kg/gün'e kadar etkilenmemiştir, ancak bu doz seviyesinde canlı fetüs sayısında geri dönüşümlü bir azalma gözlemlenmiştir; üreme performansı üzerindeki etkiler için NOAEL 5 mg/kg/gün (MRHD'de insanlarda serbest EAA'nın yaklaşık 3,5 katı) idi. Embriyofetal gelişim çalışmalarında 5 mg/kg/gün'den fazla ve doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmasında 1 mg/kg/gün ve 1 mg/kg/gün'den fazla (MRHD'de insanlarda serbest C_{maks}'ın 0,4 katına karşılık gelir) maternal toksisite yokluğunda dış malformasyonların (açık göz, yarık damak) insidansında tedaviye bağlı bir artış bildirilmiştir. Bu çalışmalarda maternotoksik olmayan doz seviyelerinde gözlemlenen diğer tedaviye bağlı etkiler, 25 mg/kg/gün'de ve daha fazlasında (MRHD'de insanlarda serbest EAA'nın 22 katına karşılık gelir) embriyo-letalite ve fetal ağırlığın azalmasından, 15 mg/kg/gün'de (MRHD'de insanlarda serbest C_{maks}'ın 3,6 katına karşılık gelir) doğum sonrası yavru büyümesinde azalma ve süten kesme sırasında göz bebeği daralma kriterini karşılayan daha az sayıda yavrudan oluşmuştur. Selumetinib ve aktif metaboliti, emziren farelerin sütüne, plazmadakilerle yaklaşık olarak aynı konsantrasyonlarda geçmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Tokofersolan (E vitamini polietilen glikol süksinat /D α-tokoferil polietilen glikol süksinat).

Kapsül kabuğu

Hipromelloz (E464)

Karragenan (E407)

Potasyum klorür (E508)

Titanyum dioksit (E171)

Karnauba balmumu (E903)

Mürekkep baskısı

Şelak (böcek kaynaklı) glaze, standart (E904)

Siyah demir oksit (E172)

Propilen glikol (E1520)

Amonyum hidroksit (E527)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf Ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nem ve ışıktan korumak için orijinal şişesinde saklayınız. Şişeyi sıkıca kapalı tutunuz.



6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriği

ocuk korumalı beyaz polipropilen kapaklı yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) plastik şişe.

Her řiře 60 sert kapsül ve bir silika jel nem çekici içerir. Her kartonda bir řiře bulunur.

6.6 Beři tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Hastalara silika jel nem çekiciyi şişeden çıkarmamaları talimatı verilmelidir.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ALEXİON İLAÇ TİCARET LİMİTED şİRKETİ
İçerenköy Mah. Umut Sok.
Quick Tower No:10-12/73 34752
Atařehir /İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025-KSR/3

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.10.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ

