

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Коселуго, 10 мг, капсулы

Коселуго, 25 мг, капсулы

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: селуметиниб.

Коселуго, 10 мг, капсулы

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

Коселуго, 25 мг, капсулы

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Коселуго, 10 мг, капсулы

Твердая капсула размера 4, от белого до почти белого цвета с ободком и надписью «SEL 10», нанесенной черными чернилами.

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

Коселуго, 25 мг, капсулы

Твердая капсула размера 4, голубого цвета с ободком и надписью «SEL 25», нанесенной черными чернилами.

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

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

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

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

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

##### Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Коселуго составляет 25 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела (ППТ) два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч), для приема внутрь.

Дозу подбирают индивидуально на основе ППТ (мг/м<sup>2</sup>) и округляют до ближайшей достижимой дозы 5 мг или 10 мг (до максимальной однократной дозы 50 мг). Для получения необходимой дозы можно комбинировать капсулы препарата Коселуго разной дозировки (таблица 1).

**Таблица 1. Рекомендуемая доза в зависимости от площади поверхности тела**

Площадь поверхности тела <sup>а</sup>	Рекомендуемая доза
0,55–0,69 м <sup>2</sup>	20 мг утром и 10 мг вечером
0,70–0,89 м <sup>2</sup>	20 мг два раза в сутки
0,90–1,09 м <sup>2</sup>	25 мг два раза в сутки
1,10–1,29 м <sup>2</sup>	30 мг два раза в сутки
1,30–1,49 м <sup>2</sup>	35 мг два раза в сутки
1,50–1,69 м <sup>2</sup>	40 мг два раза в сутки
1,70–1,89 м <sup>2</sup>	45 мг два раза в сутки
≥ 1,90 м <sup>2</sup>	50 мг два раза в сутки

<sup>а</sup> Рекомендуемая доза для пациентов с ППТ менее 0,55 м<sup>2</sup> не определена.

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

##### *Пропуск дозы*

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

##### *Рвота*

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

*Коррекция дозы*

В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии и/или снижение дозы, или прекращение терапии селуметинибом (см. разделы 4.4 и 4.8).

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

**Таблица 2. Рекомендации по снижению дозы препарата при нежелательных реакциях**

Площадь поверхности тела	Начальная доза препарата Коселуго <sup>а</sup> (мг/два раза в сутки)	Первое снижение дозы (мг/доза)		Второе снижение дозы (мг/доза) <sup>б</sup>	
		Утро	Вечер	Утро	Вечер
0,55–0,69 м <sup>2</sup>	20 мг утром и 10 мг вечером	10	10	10 мг один раз в сутки	
0,70–0,89 м <sup>2</sup>	20	20	10	10	10
0,90–1,09 м <sup>2</sup>	25	25	10	10	10
1,10–1,29 м <sup>2</sup>	30	25	20	20	10
1,30–1,49 м <sup>2</sup>	35	25	25	25	10
1,50–1,69 м <sup>2</sup>	40	30	30	25	20
1,70–1,89 м <sup>2</sup>	45	35	30	25	20
≥ 1,90 м <sup>2</sup>	50	35	35	25	25

<sup>а</sup> На основе ППТ, как указано в таблице 2.

<sup>б</sup> Прекратить терапию у пациентов, у которых наблюдается непереносимость препарата Коселуго после двух снижений дозы.

Рекомендации по изменению дозы при развитии нежелательных реакций, связанных с применением данного лекарственного препарата, приведены в таблице 3.

**Таблица 3. Рекомендации по изменению дозы препарата при нежелательных реакциях**

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

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

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

В случаях бессимптомного снижения ФВЛЖ на  $\geq 10$  процентных пунктов от исходного значения и ниже установленной нижней границы нормы (НГН) терапию селуметинибом следует приостановить до разрешения явления. При возобновлении терапии дозу селуметиниба следует снизить на один уровень (см. таблицу 2).

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

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

У пациентов с диагностированной отслойкой пигментного эпителия сетчатки или центральной серозной ретинопатией со снижением остроты зрения терапию селуметинибом следует приостановить до разрешения явления; при возобновлении терапии дозу селуметиниба следует снизить на один уровень (см. таблицу 2). В случае

диагностирования у пациента отслойки пигментного эпителия сетчатки или центральной серозной ретинопатии без снижения остроты зрения офтальмологическое обследование следует проводить каждые 3 недели до разрешения явления. Если у пациента диагностирована окклюзия вены сетчатки, терапию селуметинибом следует прекратить (см. раздел 4.4).

*Коррекция дозы при одновременном применении с ингибиторами изофермента СУР3А4 или СУР2С19*

Не рекомендуется одновременное применение с мощными или умеренными ингибиторами изофермента СУР3А4 или СУР2С19, следует рассмотреть возможность альтернативной терапии. В случае необходимости одновременного применения мощного или умеренного ингибитора изофермента СУР3А4 или СУР2С19 рекомендуется следующее снижение дозы препарата Коселуго:

- если пациент в настоящее время принимает 25 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки, дозу снижают до 20 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки;
- если пациент в настоящее время принимает 20 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки, дозу снижают до 15 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки (см. таблицу 4 и раздел 4.5).

**Таблица 4. Рекомендуемая доза для достижения уровня дозы 20 мг/м<sup>2</sup> или 15 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки**

Площадь поверхности тела	20 мг/м <sup>2</sup> два раза в сутки (мг/доза)		15 мг/м <sup>2</sup> два раза в сутки (мг/доза)	
	Утро	Вечер	Утро	Вечер
0,55–0,69 м <sup>2</sup>	10	10	10 мг один раз в сутки	
0,70–0,89 м <sup>2</sup>	20	10	10	10
0,90–1,09 м <sup>2</sup>	20	20	20	10
1,10–1,29 м <sup>2</sup>	25	25	25	10
1,30–1,49 м <sup>2</sup>	30	25	25	20
1,50–1,69 м <sup>2</sup>	35	30	25	25
1,70–1,89 м <sup>2</sup>	35	35	30	25
≥ 1,90 м <sup>2</sup>	40	40	30	30

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

На основании данных клинических исследований пациентам с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести, а также пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

На основании данных клинических исследований пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести начальную дозу препарата следует снизить до 20 мг/м<sup>2</sup> ППТ два раза в сутки (см. таблицу 4). Применение препарата Коселуго противопоказано у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. разделы 4.3 и 5.2).

#### *Этническая принадлежность*

У взрослых добровольцев азиатского происхождения отмечалась повышенная системная экспозиция, однако при поправке на массу тела наблюдается значительное совпадение со значениями экспозиции у добровольцев-европеоидов. Не требуется специальной коррекции начальной дозы у пациентов детского возраста азиатского происхождения, однако эти пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением для выявления нежелательных явлений (см. раздел 5.2).

### Дети

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

### Способ применения

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

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

Препарат Коселуго не следует применять у пациентов, которые не могут или не хотят проглатывать капсулу целиком. Перед началом терапии необходимо оценить способность

пациента проглотить капсулу. Ожидается, что для проглатывания капсулы селуметиниба будет достаточно стандартного способа проглатывания лекарственного препарата.

У пациентов с затруднением проглатывания капсулы следует рассмотреть возможность обращения к соответствующему медицинскому работнику, например, к ларингологу, чтобы установить подходящие методы, применимые к конкретному пациенту.

### 4.3. Противопоказания

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

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

Беременность.

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

### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

#### Снижение ФВЛЖ

Бессимптомное снижение фракции выброса было зарегистрировано у 26 % пациентов детского возраста в ходе основного клинического исследования. Медиана времени до развития явлений составила 232 дня. Небольшое число серьезных случаев снижения ФВЛЖ, связанного с применением селуметиниба, было зарегистрировано у пациентов детского возраста, которые участвовали в программе расширенного доступа (см. раздел 4.8).

Пациенты детского возраста с нарушением функции левого желудочка в анамнезе или исходным значением ФВЛЖ, ниже установленной НГН, не исследовались. ФВЛЖ следует оценить методом эхокардиографии до начала терапии для определения исходного значения.

Перед началом терапии селуметинибом значение фракции выброса у пациентов должно быть выше установленной НГН.

Во время терапии, ФВЛЖ следует оценивать приблизительно каждые 3 месяца или чаще, при наличии клинических показаний. Снижение ФВЛЖ можно контролировать посредством приостановки терапии, снижения дозы или прекращения терапии (см. раздел 4.2).

#### Проявления токсичности со стороны органа зрения

Следует рекомендовать пациентам сообщать о любых новых нарушениях зрения. Явления в виде нечеткости зрения были отмечены у пациентов детского возраста, получавших

селуметиниб. Единичные случаи отслойки пигментного эпителия сетчатки, центральной серозной ретинопатии и окклюзии вены сетчатки отмечались у взрослых пациентов с множественными типами опухолей, получавших селуметиниб в качестве монотерапии и в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, а также у одного пациента детского возраста с пилоцитарной астроцитомой при монотерапии селуметинибом (см. раздел 4.8).

В соответствии с клинической практикой рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до начала терапии и при получении информации от пациента о новых нарушениях зрения. У пациентов с диагностированной отслойкой пигментного эпителия сетчатки или центральной серозной ретинопатией без снижения остроты зрения офтальмологическое обследование следует проводить каждые 3 недели до разрешения явлений. В случае диагностирования отслойки пигментного эпителия сетчатки или центральной серозной ретинопатии с нарушением остроты зрения, терапию селуметинибом следует приостановить, при возобновлении терапии дозу следует снизить (см. раздел 4.2). Если у пациента диагностирована окклюзия вены сетчатки, терапию селуметинибом следует полностью прекратить (см. раздел 4.2).

#### Отклонения лабораторных показателей функции печени

При применении селуметиниба могут отмечаться отклонения лабораторных показателей функции печени, в частности повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел 4.8). Лабораторные показатели функции печени следует определять до начала терапии селуметинибом и не реже одного раза в месяц в течение первых 6 месяцев терапии, и затем – по клиническим показаниям. Отклонения лабораторных показателей функции печени следует контролировать посредством приостановки терапии, снижения дозы или прекращения терапии (см. таблицу 2 в разделе 4.2).

#### Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

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

#### Дополнительный прием витамина Е

Пациентам следует рекомендовать не принимать витамин Е дополнительно.

Капсулы препарата Коселуго по 10 мг содержат 32 мг витамина Е в виде вспомогательного вещества альфа-токоферола макрогола сукцината (витамин Е полиэтиленгликоль 1000 сукцинат), а капсулы по 25 мг содержат 36 мг витамина Е в виде альфа-токоферола макрогола сукцината (витамин Е полиэтиленгликоль 1000 сукцинат). Высокие дозы витамина Е могут увеличить риск кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты или антитромбоцитарные средства (например, варфарин или ацетилсалициловая кислота). Контроль антикоагулянтной терапии, включая международное нормализованное отношение или протромбиновое время, следует проводить более часто для того, чтобы определить необходимость коррекции дозы антикоагулянта или антитромбоцитарного средства (см. раздел 4.5).

#### Риск удушья

Селуметиниб выпускается в форме капсул, которые необходимо проглатывать целиком. Некоторые пациенты, особенно дети младше 6 лет, могут быть подвержены риску удушья при проглатывании капсулы в связи с особенностями развития, анатомии или психики. Поэтому селуметиниб не следует применять у пациентов, которые не могут или не хотят проглатывать капсулы целиком (см. раздел 4.2).

#### Женщины репродуктивного возраста

Препарат Коселуго не рекомендуется женщинам репродуктивного возраста, не использующим средства контрацепции (см. раздел 4.6).

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Исследования взаимодействий проводились только у здоровых взрослых добровольцев (в возрасте  $\geq 18$  лет).

#### Действующие вещества, способные повысить концентрацию селуметиниба в плазме

При совместном применении с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 (200 мг итраконазола два раза в сутки в течение 11 дней и 25 мг селуметиниба однократно внутрь на 8 день) здоровыми взрослыми добровольцами среднее значение максимальной

плазменной концентрации ( $C_{\max}$ ) селуметиниба повышалось на 19 % (90 % ДИ 4, 35), а значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) — на 49 % (90 % ДИ 40, 59).

При совместном применении с мощным ингибитором изофермента CYP2C19/умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (400 мг флуконазола однократно в 1 день с последующим приемом 200 мг флуконазола один раз в сутки в течение 10 дней и 25 мг селуметиниба однократно внутрь на 8 день) здоровыми взрослыми добровольцами  $C_{\max}$  селуметиниба увеличивалась на 26 % (90 % ДИ 10, 43), а AUC — на 53 % (90 % ДИ 44, 63).

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

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

В случае, если избежать данной комбинации невозможно, следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для выявления возможных нежелательных явлений и снизить дозу селуметиниба (см. раздел 4.2 и таблицу 4).

#### Действующие вещества, способные снизить концентрацию селуметиниба в плазме

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

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

#### Действующие вещества, на концентрацию которых в плазме может повлиять селуметиниб

*In vitro* селуметиниб является ингибитором OAT3. Нельзя исключить возможность клинически значимого влияния на фармакокинетику одновременно принимаемых субстратов OAT3 (например, метотрексат и фуросемид) (см. раздел 5.2).

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

лекарственных взаимодействий с субстратами P-gp (например, дигоксин или фексофенадин) нельзя исключить.

Влияние селуметиниба на экспозицию пероральных контрацептивных средств не оценивалось. Поэтому женщинам, применяющим гормональные контрацептивные средства, следует рекомендовать использование дополнительного барьерного метода контрацепции (см. раздел 4.6).

#### Влияние средств, снижающих кислотность желудочного сока, на селуметиниб

Растворение капсул селуметиниба не зависит от pH. Препарат Коселуго без каких-либо ограничений можно принимать одновременно со средствами, регулирующими pH желудочного сока (т.е. антагонистами H<sub>2</sub>-рецепторов и ингибиторами протонной помпы), за исключением омепразола, который является ингибитором изофермента CYP2C19.

#### Витамин E

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

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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

Пациентам мужского и женского пола (репродуктивного возраста) следует использовать эффективную контрацепцию во время терапии препаратом Коселуго и в течение не менее 1 недели после завершения терапии. Не исключено, что селуметиниб может снижать эффективность пероральных контрацептивных средств, поэтому женщинам, использующим гормональные контрацептивные средства, следует рекомендовать дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (см. раздел 4.5).

#### Беременность

Данные о применении селуметиниба у беременных женщин отсутствуют. Исследования у животных показали наличие репродуктивной токсичности, включая эмбриофетальную смерть, структурные пороки развития и снижение массы плода. Препарат Коселуго противопоказан в период беременности и не рекомендован женщинам репродуктивного возраста, не использующим средства контрацепции (см. разделы 4.3 и 4.4).

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

#### Лактация

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

#### Фертильность

Данные о влиянии препарата Коселуго на фертильность человека отсутствуют. Селуметиниб не влиял на фертильность и способность к спариванию у самцов и самок мышей, хотя у самок мышей наблюдалось снижение выживаемости эмбрионов.

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

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

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности монотерапии селуметинибом у пациентов детского возраста с НФ1 с неоперабельными ПН был установлен по данным оценки объединенной популяции для анализа безопасности, состоящей из 74 пациентов детского возраста (20–30 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки). Этот пул пациентов детского возраста включал 50 пациентов в страте 1

исследования II фазы SPRINT, получавших селуметиниб в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки (набор данных основного исследования), и 24 пациента в исследовании I фазы SPRINT, получавших селуметиниб в дозе от 20 до 30 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки (исследование по подбору дозы). Клинически значимых различий профиля безопасности в исследовании I фазы SPRINT и страте 1 исследования II фазы SPRINT не было выявлено. Данный профиль безопасности также был подтвержден объединенными данными по безопасности 7 исследований, спонсируемых компанией АстраЗенека, у взрослых пациентов с различными типами опухолей (n=347), которые получали селуметиниб в дозе от 75 до 100 мг два раза в сутки.

В пуле пациентов детского возраста с НФ1 с ПН медиана общей продолжительности терапии селуметинибом составила 55 месяцев (диапазон: от <1 до 97 месяцев), 61 % пациентов получали терапию селуметинибом в течение > 48 месяцев и 16 % — в течение > 72 месяцев. У пациентов в возрасте ≥ 2 до 11 лет (n=45) частота таких нежелательных реакций, как гипоальбуминемия, сухость кожи, лихорадка, изменение цвета волос, макулопапулезная сыпь и паронихия, была выше таковой у пациентов в возрасте от 12 до 18 лет (n=29).

В пуле пациентов детского возраста (n=74, включающем набор данных 50 пациентов из страты 1 основного исследования II фазы SPRINT и 24 пациентов из поддерживающего исследования I фазы SPRINT) наиболее частыми нежелательными реакциями любой степени тяжести (частота ≥ 45 %) были рвота (86 %), диарея (81 %), повышение активности креатинфосфокиназы в крови (77 %), тошнота (77 %), сухость кожи (65 %), лихорадка (61 %), акнеформный дерматит (61 %), астенические явления (59 %), паронихия (57 %), стоматит (55 %), снижение уровня гемоглобина (54 %), не акнеформные высыпания (53 %), гипоальбуминемия (51 %) и повышение активности аспартатаминотрансферазы (51 %). Приостановка терапии и снижение дозы из-за развития нежелательных явлений были зарегистрированы у 82 % и 39 % пациентов соответственно. Наиболее частыми наблюдавшимися нежелательными реакциями, приводившими к изменению дозы селуметиниба (приостановке терапии или снижению дозы), были рвота (32 %), паронихия (23 %), тошнота (19 %), диарея (15 %) и лихорадка (11 %). У 12 % пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных явлений. Сообщалось о развитии следующих серьезных нежелательных реакций: диарея (3 %), анемия (3 %), лихорадка (3 %), повышение активности креатинфосфокиназы в крови (3 %), повышение концентрации креатинина в крови (1 %), периферический отек (1 %) и рвота (1 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 5 представлены нежелательные реакции, выявленные в популяции пациентов детского возраста с НФ1 с неоперабельными ПН и у взрослых пациентов (см. сноску к таблице 5). Частота определена на основании пула данных пациентов детского возраста (n=74), включающего набор данных 50 пациентов из страты 1 основного исследования II фазы SPRINT и 24 пациентов из поддерживающего исследования I фазы SPRINT. Нежелательные лекарственные реакции сгруппированы по системно-органным классам MedDRA. Внутри каждого класса предпочтительные термины перечислены в порядке убывания частоты и затем в порядке убывания серьезности. Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно), включая отдельные сообщения.

**Таблица 5. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в пуле данных пациентов детского возраста (основное исследование II фазы SPRINT, страта 1 (n=50), и поддерживающее исследование I фазы SPRINT (n=24)), а также в других известных клинических исследованиях у взрослых пациентов (n=347)<sup>3</sup>**

<b>Системно-органный класс в соответствии с MedDRA</b>	<b>Термин в соответствии с MedDRA</b>	<b>Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ)  Пул пациентов детского возраста с НФ1<sup>4</sup> (n=74)</b>	<b>Частота реакций 3 степени тяжести и выше по СТСАЕ<sup>2</sup>  Пул пациентов детского возраста с НФ1<sup>4</sup> (n=74)</b>
Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткость зрения <sup>1</sup>	Очень часто (15 %)	-
	Отслойка пигментного эпителия сетчатки/ центральная серозная ретинопатия <sup>3,5</sup>	Нечасто (0,6 %)	-

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Термин в соответствии с MedDRA	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ)  Пул пациентов детского возраста с НФ1 <sup>4</sup> (n=74)	Частота реакций  3 степени тяжести и выше по СТСАЕ <sup>2</sup>  Пул пациентов детского возраста с НФ1 <sup>4</sup> (n=74)
	Окклюзия вены сетчатки <sup>3,5</sup>	Нечасто (0,3 %)	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка <sup>5</sup>	Часто (8 %)	-
Желудочно-кишечные нарушения	Рвота <sup>1</sup>	Очень часто (86 %)	Часто (9 %)
	Диарея <sup>1</sup>	Очень часто (81 %)	Очень часто (15 %)
	Тошнота <sup>1</sup>	Очень часто (77 %)	Часто (3 %)
	Стоматит <sup>1</sup>	Очень часто (55 %)	Часто (1 %)
	Сухость во рту	Часто (5 %)	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сухость кожи	Очень часто (65 %)	Часто (1 %)
	Акнеформный дерматит <sup>1</sup>	Очень часто (61 %)	Часто (4 %)
	Паронихия <sup>1</sup>	Очень часто (57 %)	Очень часто (14 %)
	Высыпания (не акнеформные) <sup>1,5</sup>	Очень часто (53 %)	Часто (3 %)
	Изменения состояния волос <sup>1,5</sup>	Очень часто (39 %)	-
Общие нарушения	Лихорадка	Очень часто (61 %)	Часто (8 %)

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Термин в соответствии с MedDRA	Общая частота (реакции всех степеней тяжести по СТСАЕ)  Пул пациентов детского возраста с НФ1 <sup>4</sup> (n=74)	Частота реакций  3 степени тяжести и выше по СТСАЕ <sup>2</sup>  Пул пациентов детского возраста с НФ1 <sup>4</sup> (n=74)
	Астенические явления <sup>5</sup>	Очень часто (59 %)	-
	Периферический отек <sup>5</sup>	Очень часто (31 %)	-
	Отек лица <sup>5</sup>	Часто (8 %)	-
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности КФК в крови <sup>1</sup>	Очень часто (77 %)	Часто (9 %)
	Снижение уровня гемоглобина <sup>5</sup>	Очень часто (54 %)	Часто (3 %)
	Гипоальбуминемия	Очень часто (51 %)	-
	Повышение активности АСТ	Очень часто (51 %)	Часто (1 %)
	Повышение активности АЛТ	Очень часто (39 %)	Часто (3 %)
	Повышение концентрации креатинина в крови	Очень часто (32 %)	Часто (1 %)
	Снижение фракции выброса <sup>1</sup>	Очень часто (28 %)	Часто (1 %)
	Повышение артериального давления <sup>5</sup>	Очень часто (18 %)	-

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

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

<sup>1</sup> См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

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

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

<sup>4</sup> Процент в пуле данных пациентов детского возраста (n=74) с округлением до ближайшего десятичного числа.

<sup>5</sup> Нежелательные лекарственные реакции на основании группирования отдельных предпочтительных терминов:

Астенические явления: астения, утомляемость.

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

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

Отек лица: отек лица, периорбитальный отек.

Снижение уровня гемоглобина: анемия, снижение уровня гемоглобина.

Изменения состояния волос: алопеция, изменение цвета волос.

Повышение артериального давления: повышение артериального давления, артериальная гипертензия.

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

Высыпания (не акнеформные): сыпь, сопровождающаяся зудом, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, сыпь, эритематозная сыпь, макулезная сыпь.

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

### Описание отдельных нежелательных реакций

#### *Снижение ФВЛЖ*

В страте 1 исследования II фазы SPRINT снижение ФВЛЖ (предпочтительный термин: снижение фракции выброса) было зарегистрировано у 13 (26 %) пациентов; все случаи были 2 степени тяжести, бессимптомными и не приводили к прекращению терапии; один (2 %) случай привел к приостановке терапии с последующим снижением дозы. У 11 из 13 пациентов ФВЛЖ восстановилась, а для 2 пациентов исход не сообщался. Медиана времени до первого снижения ФВЛЖ составила 232 дня (медиана продолжительности составила

252 дня). Большинство нежелательных реакций в виде снижения ФВЛЖ регистрировались как снижение относительно исходного значения (снижение на  $\geq 10\%$ ), но считалось, что данное значение оставалось в пределах нормы. Пациенты с ФВЛЖ, ниже установленной НГН, при исходной оценке не включались в основное исследование. Кроме того, у пациентов детского возраста, принимавших участие в программе расширенного доступа, было зарегистрировано небольшое количество серьезных случаев снижения ФВЛЖ, связанных с применением селуметиниба. Информация в отношении ведения пациентов при снижении ФВЛЖ приведена в разделах 4.2 и 4.4.

#### *Проявления токсичности со стороны органа зрения*

В страте 1 исследования II фазы SPRINT нежелательные реакции в виде нечеткости зрения 1 и 2 степени тяжести были зарегистрированы у 7 (14 %) пациентов. Приостановка терапии потребовалась 2 пациентам. Все нежелательные реакции купировались без снижения дозы. Информация в отношении ведения пациентов при новых нарушениях зрения приведена в разделах 4.2 и 4.4.

Кроме того, в исследовании у пациентов детского возраста (с внешним источником спонсорской поддержки) у одного пациента, получавшего монотерапию селуметинибом (25 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки) по поводу пилоцитарной астроцитомы с вовлечением зрительного пути, был зарегистрирован единичный случай отслойки пигментного эпителия сетчатки (см. разделы 4.2 и 4.4).

#### *Паронихия*

В страте 1 исследования II фазы SPRINT паронихия была зарегистрирована у 28 (56 %) пациентов, медиана времени до первого случая развития нежелательной реакции в виде паронихии максимальной степени тяжести составила 423 дня, медиана продолжительности нежелательных явлений составила 51 день. Большинство этих нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести и купировались поддерживающей или симптоматической терапией и/или изменением дозы препарата. Явления 3 степени тяжести и выше зарегистрированы у 4 (8 %) пациентов. Из-за развития паронихии у 10 пациентов (у 3 пациентов максимальная степень тяжести нежелательной реакции была 3, у 7 пациентов максимальная степень тяжести нежелательной реакции была 2) терапия селуметинибом была приостановлена, при этом у 5 из них терапия была приостановлена с последующим снижением дозы препарата (2 пациентам потребовалось второе снижение дозы). У 1 (2 %) пациента явление привело к прекращению терапии.

#### *Повышение активности КФК в крови*

В страте 1 исследования II фазы SPRINT нежелательные реакции в виде повышения активности КФК в крови отмечались у 39 (78 %) пациентов. Медиана времени до первого случая повышения активности КФК максимальной степени тяжести составила 112 дней, а медиана продолжительности нежелательных реакций составила 153 дня. Большинство нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести и разрешались без изменения дозы селуметиниба. Реакции 3 степени тяжести и выше зарегистрированы у 3 (6 %) пациентов. Нежелательная реакция 4 степени тяжести привела к приостановке терапии с последующим снижением дозы препарата.

#### *Проявления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта*

В страте 1 исследования II фазы SPRINT наиболее часто регистрируемыми реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта были рвота (43 пациента, 86 %; медиана продолжительности – 3 дня), диарея (37 пациентов, 74 %; медиана продолжительности – 6 дней), тошнота (36 пациентов, 72 %; медиана продолжительности – 15 дней) и стоматит (26 пациентов, 52 %, медиана продолжительности – 27 дней). Большинство из них были 1 или 2 степени тяжести и не требовали приостановки терапии или снижения дозы.

Нежелательные реакции 3 степени тяжести отмечались в виде диареи (8 пациентов, 16 %), тошноты (2 пациента, 4 %) и рвоты (4 пациента, 8 %). У одного пациента развитие диареи привело к снижению дозы и последующему прекращению терапии. При развитии тошноты, рвоты или стоматита снижение дозы или прекращение терапии не потребовалось.

#### *Проявления токсичности со стороны кожи*

В страте 1 исследования II фазы SPRINT акнеформный дерматит наблюдался у 28 (56 %) пациентов (медиана времени до начала явления составила 43 дня; медиана продолжительности явления максимальной степени тяжести по СТСАЕ составила 202 дня). Большинство случаев были 1 или 2 степени тяжести, наблюдались у постпубертатных пациентов (> 12 лет) и не требовали приостановки терапии или снижения дозы. Нежелательные реакции 3 степени тяжести были зарегистрированы у 3 (6 %) пациентов. Другие (не акнеформные) высыпания наблюдались у 27 (54 %) пациентов в основном исследовании и были преимущественно 1 или 2 степени тяжести.

#### *Изменения состояния волос*

В страте 1 исследования II фазы SPRINT у 16 (32 %) пациентов наблюдались изменения состояния волос (зарегистрированы как осветление волос (предпочтительный термин: изменение цвета волос) у 12 (24 %) пациентов и поредение волос (предпочтительный термин: алопеция) у 12 (24 %) пациентов); у 8 (16 %) пациентов во время терапии отмечались и алопеция, и изменение цвета волос. Все случаи были 1 степени тяжести и не требовали приостановки терапии или снижения дозы препарата.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан

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

Сайт: <https://www.ndda.kz>

#### **4.9. Передозировка**

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01EE04.

#### Механизм действия

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

#### Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Коселуго оценивали в открытом многоцентровом исследовании (SPRINT) II фазы, страте 1, проводившемся в одной группе, с участием 50 пациентов детского возраста с НФ1 с неоперабельными ПН, характеризующимися значительными поражениями. Неоперабельная ПН определялась как ПН, которую хирургически невозможно полностью удалить без риска развития значительных осложнений в связи с прорастанием или непосредственной близостью к жизненно важным структурам, инвазивности или высокой васкуляризации ПН. Из исследования были исключены пациенты с наличием следующих проявлений токсичности со стороны органа зрения: наличие центральной серозной ретинопатии в настоящее время или в анамнезе, наличие окклюзии вены сетчатки в настоящее время или в анамнезе, внутриглазное давление > 21 мм рт. ст. (или верхняя граница нормы с поправкой на возраст), либо неконтролируемая глаукома. Пациенты получали препарат в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> ППТ два раза в сутки в течение 28 дней (1 цикл терапии) по схеме непрерывного приема. Терапию прекращали при отсутствии клинической пользы у пациента, развитии неприемлемой токсичности или прогрессировании ПН, или по усмотрению исследователя.

Целевыми ПН считались те ПН, которые приводили к развитию соответствующих клинических симптомов или осложнений (поражений, связанных с ПН). Оценка производилась по частоте объективного ответа на основе централизованного анализа объема опухоли по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) согласно критериям оценки ответа при нейрофиброматозе и шванноматозе (REiNS). Ответ опухоли оценивали

исходно и в ходе терапии через каждые 4 цикла на протяжении 2 лет, а затем через каждые 6 циклов.

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

На момент включения в исследование медиана возраста пациентов составила 10,2 года (диапазон: 3,5–17,4 года), 60 % пациентов были мужского пола, 84 % — представителями европеоидной расы.

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

Первичной конечной точкой эффективности была частота объективного ответа (ЧОО), определяемая как процент пациентов с полным ответом (исчезновение целевой ПН) или с подтвержденным частичным ответом (уменьшение объема ПН на  $\geq 20$  %, подтвержденное при последующей оценке опухоли в течение 3–6 месяцев), на основании централизованной оценки Национального института онкологии. Также оценивалась продолжительность ответа. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 6 по состоянию на март 2021 г. (дата среза данных), если не указано иное.

**Таблица 6. Результаты оценки эффективности в исследовании II фазы SPRINT, страта 1**

Параметр эффективности	Исследование SPRINT (n=50)
<b>Частота объективного ответа<sup>a,б</sup></b>	
Частота объективного ответа, % (95 % ДИ)	34 (68 %) (53,3–80,5)
Полный ответ	0
Подтвержденный частичный ответ, n (%) <sup>б</sup>	34 (68 %)
<b>Продолжительность ответа</b>	
ПО $\geq 12$ месяцев, n (%)	31 (91,2 %)
ПО $\geq 24$ месяцев, n (%)	26 (76,5 %)

Параметр эффективности	(n=50)
ПО $\geq$ 36 месяцев, n (%)	21 (61,8 %)

ДИ – доверительный интервал; ПО – продолжительность ответа.

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

<sup>b</sup> Полный ответ: исчезновение целевого очага поражения; частичный ответ: уменьшение объема целевой ПН на  $\geq$  20 % по сравнению с исходной оценкой.

По результатам независимого централизованного анализа ответа опухоли по критериям REiNS (дата среза данных – июнь 2018 г.) ЧОО составила 44 % (95 % ДИ: 30,0, 58,7).

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

На момент прекращения сбора данных или последнего обследования пациентов перед прекращением терапии, у 25 (50 %) пациентов сохранялся подтвержденный частичный ответ, у 1 (2 %) пациента отмечался неподтвержденный частичный ответ, у 12 (24 %) пациентов отмечалась стабилизация заболевания, а у 10 (20 %) пациентов — прогрессирование заболевания.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

При приеме препарата в рекомендуемой дозе 25 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки у пациентов детского возраста (от 3 до  $\leq$  18 лет) среднее геометрическое (коэффициент вариации (CV%)) максимальной концентрации в плазме (C<sub>max</sub>) составило 731 (62 %) нг/мл, площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC<sub>0-12</sub>) после приема первой дозы составило 2009 (35 %) нг × ч/мл. Минимальная приблизительно 1,1-кратная кумуляция наблюдалась в равновесном состоянии после приема препарата два раза в сутки.

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

### Абсорбция

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

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

### *Влияние пищи*

В отдельных клинических исследованиях у здоровых взрослых добровольцев и у взрослых пациентов с распространенными солидными опухолями прием селуметиниба в дозе 75 мг и пищи с высоким содержанием жиров приводил к среднему снижению  $C_{\max}$  на 50 % и 62 % соответственно, по сравнению с приемом натощак. Среднее значение AUC селуметиниба снижалось на 16 % и 19 % соответственно, а  $t_{\max}$  увеличивалось примерно на 1,5–3 ч (см. раздел 4.2).

У здоровых взрослых добровольцев совместный прием селуметиниба в дозе 50 мг и пищи с низким содержанием жиров приводил к снижению  $C_{\max}$  на 60 % по сравнению с приемом натощак. AUC селуметиниба снижалась на 38 %, а  $t_{\max}$  увеличивалось примерно на 0,9 ч (см. раздел 4.2).

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

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

### Распределение

Средний кажущийся объем распределения селуметиниба в равновесном состоянии при приеме в дозе от 20 мг/м<sup>2</sup> до 30 мг/м<sup>2</sup> у пациентов детского возраста варьировал от 78 л до 171 л, указывая на умеренное распределение препарата в тканях.

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

### Биотрансформация

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

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

### *Взаимодействия*

*In vitro* селуметиниб не является обратимым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4 или CYP2E1, не является индуктором изоферментов CYP1A2 и CYP2B6 и не вызывает время-зависимого ингибирования изоферментов CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4/5.

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

### *Взаимодействие с транспортными белками*

По данным исследований *in vitro* селуметиниб является субстратом транспортеров белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и P-gp, однако участие в клинически значимых лекарственных взаимодействиях маловероятно. Согласно исследованиям *in vitro* селуметиниб не является субстратом транспортеров OATP1B1, OATP1B3 или OCT1. *In vitro* селуметиниб является ингибитором BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 и MATE2K, но не ингибирует P-gp или OCT1. По результатам *in vitro*

исследований не предполагается, что ингибирующий эффект является клинически значимым за исключением изофермента ОАТЗ, для которого клинически значимое влияние на фармакокинетику одновременно принимаемых субстратов ОАТЗ не может быть исключено.

### Элиминация

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

### Почечная недостаточность

Экспозиция селуметиниба при приеме внутрь в дозе 50 мг оценивалась у взрослых пациентов с нормальной функцией почек (n=11) и с терминальной стадией почечной недостаточности (n=12). В группе пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности наблюдалось снижение  $C_{max}$  на 16 %, а АUC – на 28 %, при этом фракция несвязанного селуметиниба была на 35 % выше. Вследствие чего соотношения несвязанных  $C_{max}$  и АUC составили 0,97 и 1,13 в группе пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности по сравнению с группой пациентов с нормальной функцией почек. Было отмечено небольшое увеличение АUC (приблизительно на 20 %) для соотношения N-десметилового метаболита к исходному веществу в группе пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности по сравнению с группой пациентов с нормальной функцией почек. Поскольку экспозиция у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и у пациентов с нормальной функцией почек была схожей, исследования у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени не проводились. Предполагается, что нарушение функции почек не окажет значимого влияния на экспозицию селуметиниба (см. раздел 4.2).

### Печеночная недостаточность

Взрослые пациенты с нормальной функцией печени (n=8) и нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по Чайлд-Пью, n=8) принимали селуметиниб в дозе 50 мг, пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью, n=8) – в дозе 50 мг или 25 мг, а пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью, n=8) – в дозе 20 мг. У пациентов с нарушением функции печени

легкой степени тяжести значения общей нормализованной к дозе селуметиниба AUC и несвязанной AUC составили соответственно 86 % и 69 % относительно значений AUC у добровольцев с нормальной функцией печени. Экспозиция (AUC) селуметиниба была выше у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) и тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью); значения общей AUC и несвязанной AUC составили соответственно 159 % и 141 % (класс В по Чайлд-Пью) и 157 % и 317 % (класс С по Чайлд-Пью) относительно значений у добровольцев с нормальной функцией печени (см. раздел 4.2). У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени наблюдалась тенденция к снижению степени связывания с белками, хотя связывание с белками оставалось на уровне > 99 % (см. раздел 4.3).

#### Этническая принадлежность

Экспозиция селуметиниба после приема однократной дозы, по-видимому, была выше у здоровых взрослых добровольцев японцев, азиатов не японского происхождения и индийцев по сравнению со взрослыми добровольцами-европеоидами, однако при поправке на массу тела или ППТ наблюдается значительное совпадение со значениями экспозиции у представителей европеоидной расы (см. раздел 4.2).

#### Взрослые пациенты (> 18 лет)

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### Коселуго, 10 мг, капсулы

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

*Оболочка капсулы*

Гипромеллоза

Каррагинан

Калия хлорид

Титана диоксид

Воск карнаубский

Вода очищенная

*Чернила*

Шеллак

Краситель железа оксид черный (E172)

Пропиленгликоль

Аммония гидроксид 28 %

Коселуго, 25 мг, капсулы

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

*Оболочка капсулы*

Гипромеллоза

Каррагинан

Калия хлорид

Титана диоксид

Краситель индигокармин (E132)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Вода очищенная

Воск карнаубский

Крахмал кукурузный

*Чернила*

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Индигокармина алюминиевый лак (E132)

Воск карнаубский

Шеллак

Глицерила моноолеат

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

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

#### **6.5. Характер и содержимое первичной упаковки**

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

1 флакон с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Швеция

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция / AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

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

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

Электронная почта: [Safety.Russia@astrazeneca.com](mailto:Safety.Russia@astrazeneca.com)

[ProductQuality.ru@astrazeneca.com](mailto:ProductQuality.ru@astrazeneca.com)

*Республика Казахстан*

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед»

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

Тел.: +7 727 232 14 15; +7 701 0326745

Электронная почта: [adverse.events.kz@astrazeneca.com](mailto:adverse.events.kz@astrazeneca.com)

Сайт: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(005053)-(РГ-RU)

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 01 апреля 2024.

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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