



## Lista ośrodków realizujących program lekowy B.155

Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1)

### Dolnośląskie

**Wrocław – Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego**  
ul. Borowska 213

### Kujawsko-Pomorskie

**Bydgoszcz – Szpital Uniwersytecki Nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza**  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9

**Bydgoszcz – Wojewódzki Szpital Dziecięcy im. J. Brudzińskiego**  
ul. Jana Karola Chodkiewicza 44

### Lubelskie

**Lublin – Uniwersytecki Szpital Dziecięcy**  
ul. Profesora Antoniego Gębali 6

### Łódzkie

**Łódź – Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego**  
ul. Pomorska 251

### Małopolskie

**Kraków – Uniwersytecki Szpital Dziecięcy**  
ul. Wielicka 265

### Mazowieckie

**Warszawa – Instytut Matki i Dziecka**  
ul. Marcina Kasprzaka 17a

**Warszawa – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**  
ul. Stefana Banacha 1a

**Warszawa – Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka**  
al. Dzieci Warszawy 20

### Podkarpackie

**Rzeszów – Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej**  
ul. Lwowska 60

### Podlaskie

**Białystok – Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. Ludwika Zamenhafa**  
ul. Jerzego Waszyngtona 17

### Pomorskie

**Gdańsk – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne**  
ul. Dębinki 7

### Śląskie

**Katowice – Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. Św. Jana Pawła II Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 6**  
ul. Medyków 16

### Świętokrzyskie

**Kielce – Wojewódzki Szpital Zespolony**  
ul. Grunwaldzka 45

### Warmińsko-Mazurskie

**Olsztyn – Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. prof. dr. Stanisława Popowskiego**  
ul. Żołnierska 18a

### Wielkopolskie

**Poznań – Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego**  
ul. Szpitalna 27/33

### Zachodniopomorskie

**Szczecin – Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM**  
ul. Unii Lubelskiej 1





**Koselugo<sup>®</sup>**

(selumetyrib)

10 mg & 25 mg kapsułki

**Koselugo<sup>®</sup> w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).<sup>1</sup>**

**LESS  
TUMOR**

**MORE  
living life!**

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

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

**Postać farmaceutyczna:** Kapsułka twarda. Koselugo 10 mg kapsułki twarde Kapsułka twarda barwy białej do białawej, nieprzezroczysta, w rozmiarze 4 (około 14 mm x 5 mm), która ma opaskę w części środkowej i jest oznaczona napisem „SEL 10” wydrukowanym czarnym tuszem. Koselugo 25 mg kapsułki twarde Kapsułka twarda barwy niebieskiej, nieprzezroczysta, w rozmiarze 4 (około 14 mm x 5 mm), która ma opaskę w części środkowej i jest oznaczona napisem „SEL 25” wydrukowanym czarnym tuszem. **Wskazania do stosowania:** Produkt Koselugo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PNF) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem Koselugo powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z nowotworami związanymi z NF1. **Dawkowanie** Zalecana dawka produktu leczniczego Koselugo wynosi 25 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.), przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (co około 12 godzin). Dawka u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest ustalana indywidualnie na podstawie powierzchni ciała (mg/m<sup>2</sup>) i zaokrąglana do najbliższej dostępnej wartości dawki 5 mg lub 10 mg (do maksymalnej pojedynczej dawki 50 mg). Można łączyć kapsułki Koselugo o różnej mocy, aby osiągnąć pożądaną dawkę (tabela 1).

**Tabela 1. Zalecana dawka na podstawie powierzchni ciała**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych

**Porady dotyczące modyfikacji dawki w przypadku zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)** W przypadku bezobjawowego zmniejszenia LVEF o ≥ 10 punktów procentowych względem wartości początkowej i poniżej dolnej granicy normy (DGN) stosowanej w danej instytucji, leczenie selumetyninem należy przerwać do ustąpienia objawów. Po ich ustąpieniu, wznowiając leczenie należy zmniejszyć dawkę selumetyninu o jeden poziom (patrz tabela 2). U pacjentów, u których wystąpi objawowe zmniejszenie LVEF lub zmniejszenie LVEF w stopniu 3. lub 4. należy zakończyć stosowanie selumetyninu oraz niezwłocznie skierować pacjenta na konsultację z kardiologiem (patrz punkt 4.4 w ChPL). **Porady dotyczące modyfikacji dawki w przypadku toksycznego działania na narząd wzroku** Leczenie selumetyninem należy przerwać u pacjentów z rozpoznaniem odwarstwienia nabłonka barwnikowej siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment, RPED) lub centralną siarowicą retinopatią (ang. central serous retinopathy, CSR) ze zmniejszoną ostrością widzenia do czasu ich ustąpienia; wznowiając leczenie należy zmniejszyć dawkę selumetyninu o jeden poziom (patrz tabela 2). U pacjentów z rozpoznaniem RPED lub CSR bez zmniejszonej ostrości widzenia badanie okulistyczne należy przeprowadzać co 3 tygodnie do czasu ustąpienia tych zaburzeń. U pacjentów z rozpoznaniem niedrożnością naczyń żylnych siatkówki (ang. retinal vein occlusion, RVO) leczenie selumetyninem należy przerwać i nie wznowiać (patrz punkt 4.4 w ChPL). **Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4 lub CYP2C19** Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub CYP2C19 i należy rozważyć stosowanie alternatywnych leków. Jeśli silny lub umiarkowany inhibitor CYP3A4 lub CYP2C19 musi być podawany jednocześnie, zaleca się następujące zmniejszenie dawki produktu leczniczego Koselugo: jeśli pacjent obecnie przyjmuje dawkę 25 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę, zmniejszyć dawkę do 20 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę; jeśli pacjent obecnie przyjmuje dawkę 20 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę, zmniejszyć dawkę do 15 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (patrz tabela 4 i punkt 4.5 w ChPL).

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

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

**Szczególne populacje pacjentów** **Zaburzenia czynności nerek** Na podstawie badań klinicznych nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end stage renal disease, ESRD) (patrz

punkt 5.2 w ChPL). **Zaburzenia czynności wątroby** Na podstawie badań klinicznych nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkę początkową należy zmniejszyć u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby do 20 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (patrz tabela 4). Produkt Koselugo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 w ChPL). **Pochodzenie etniczne** Obserwowano zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową u dorosłych Azjatów, chociaż zachodzi wyraźne nakładanie się z danymi pochodzącymi od osób z krajów zachodnich po skorygowaniu o masę ciała. Nie zaleca się szczególnie dostosowania dawki początkowej u pacjentów pochodzenia azjatyckiego, jednak pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych (patrz punkt 5.2 w ChPL). **Dzieci i młodzież** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Koselugo u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Dane nie są dostępne. **Pacjenci w podeszłym wieku** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Koselugo u dorosłych z PN w przebiegu NF1 w wieku powyżej 65 lat. Obecnie nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z PN w przebiegu NF1 w wieku 65 lat i starszych. **Sposób podawania** Produkt Koselugo jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2 w ChPL). Kapsułki należy połkać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ mogłyby to zaburzyć uwalnianie leku i wpłynąć na wchłanianie selumetyninu. Produkt Koselugo nie należy podawać pacjentom, którzy nie są w stanie lub nie chcą połknąć kapsułki w całości. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić zdolność pacjentów do połknięcia kapsułki. Standardowe techniki połknięcia leków powinny umożliwić połknięcie kapsułki selumetyninu. Pacjentom, którzy mają trudności z połknięciem kapsułki, może być potrzebne skierowanie do odpowiedniego pracownika służby zdrowia, takiego jak logopeda, w celu określenia metod wspomagających techniki połknięcia u danego pacjenta. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2 w ChPL). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)** Donosono o zmniejszeniu LVEF zarówno u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, jak i u pacjentów dorosłych. Zgłoszono niewielką liczbę poważnych przypadków zmniejszenia LVEF związanego z selumetyninem u dzieci i młodzieży, które uczestniczyły w programie rozszerzonego dostępu do leku (patrz punkt 4.8 w ChPL). Do badań nie włączono pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca w wywiadzie lub z początkową wartością LVEF poniżej DGN obowiązującą w danej instytucji. LVEF należy ocenić w echokardiografii przed rozpoczęciem leczenia, w celu ustalenia wartości początkowej. Przed rozpoczęciem leczenia selumetyninem frakcja wyrzutowa u pacjentów powinna być wyższa niż DGN obowiązująca w danej instytucji. Ocena LVEF należy przeprowadzać w odstępach około 3-miesięcznych lub częściej według wskaźników klinicznych w trakcie leczenia. Postępowanie w przypadku zmniejszenia LVEF może obejmować przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub trwałe zakończenie leczenia (patrz punkt 4.2 w ChPL). **Toksyczne działanie na narząd wzroku** Należy doradzić pacjentom, aby zgłaszały wszelkie nowe zaburzenia widzenia. Działania niepożądane polegające na niewyraźnym widzeniu były zgłaszane u pacjentów otrzymujących selumetynin. Obserwowano pojedyncze przypadki RPED, CSR i RVO u dorosłych pacjentów z licznymi rodzajami nowotworów, otrzymujących selumetynin w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz u jednego dziecka z gwiżdżkami wosowatokomórkowym otrzymującym selumetynin w monoterapii (patrz punkt 4.8 w ChPL). Zgodnie z praktyką kliniczną zaleca się ocenę okulistyczną przed rozpoczęciem leczenia i za każdym razem, gdy pacjent zgłosi nowe zaburzenia widzenia. U pacjentów z rozpoznaniem RPED lub CSR bez zmniejszonej ostrości widzenia, badanie okulistyczne należy przeprowadzać co 3 tygodnie do czasu ustąpienia objawów. Jeśli rozpoznane zostanie RPED lub CSR, a ostrość widzenia jest zmieniona, terapie selumetyninem należy przerwać, a dawkę zmniejszyć, gdy terapia będzie wznowiana (patrz punkt 4.2 w ChPL). Jeżeli rozpoznane zostanie RVO, leczenie selumetyninem należy trwałe zakończyć (patrz punkt 4.2 w ChPL). **Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby** Podczas leczenia selumetyninem mogą wystąpić odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby, takie jak zwiększenie aktywności AspAT i AlAT (patrz punkt 4.8 w ChPL). Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby należy monitorować przed włączeniem selumetyninu i przynajmniej raz na miesiąc w pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie w zależności od wskaźników klinicznych. Postępowanie z odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby obejmuje przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i trwałe zakończenie leczenia (patrz tabela 2 w punkcie 4.2 w ChPL). **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** W rejestracyjnym badaniu klinicznym bardzo często zgłaszano występowanie wysypki skórnej (w tym wysypki grudkowo-plamistej i wysypki trądzikopodobnej), zanokicy i zmian dotyczących włosów (patrz punkt 4.8 w ChPL). Suchość skóry, zmiany koloru włosów, zanokica i wysypka grudkowo-plamista były obserwowane częściej u młodszych dzieci (w wieku 3-11 lat), a wysypka trądzikopodobna była obserwowana częściej u dzieci w wieku popokwitaniowym (12-16 lat). **Suplementacja witaminy E** Pacjentom należy doradzić, aby nie przyjmowali żadnych suplementów witaminy E. Kapsułki Koselugo 10 mg zawierają 300 mg witaminy E jako substancji pomocniczej, w postaci bursztynianu glikolu polietylenowego 1000 mg-d-alfa-tokoferolu (TPGS). Kapsułki

Koselugo 25 mg zawierają 36 mg witaminy E w postaci TPGS. Duże dawki witaminy E mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia u pacjentów jednocześnie przyjmujących przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe produkty lecznicze (np. warfarynę lub kwas acetylosalicylowy). Ocena krzepliwości, w tym miedzynarodowy współczynnik normalizowany lub czas protrombinowy, należy przeprowadzać częściej, aby wykryć sytuacje, w których uzasadnione będzie dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych lub przeciwpłytkowych (patrz punkt 4.5 w ChPL). **Ryzyko zadławienia** Selumetynyb jest dostępny w postaci kapsułek, które należy połykać w całości. U niektórych pacjentów, zwłaszcza dzieci w wieku < 6 lat, istnieje ryzyko zadławienia się kapsułką z przyczyn rozwojowych, anatomicznych lub psychologicznych. Dlatego selumetynyb w postaci kapsułek nie należy podawać pacjentom, którzy nie są w stanie lub nie chcą połykać kapsułki w całości (patrz punkt 4.2 w ChPL). **Kobiety w wieku rozrodczym** Produkt Koselugo nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji (patrz punkt 4.6 w ChPL). **Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa** Profil bezpieczeństwa selumetynybu w monoterapii u dzieci i młodzieży z NF1 i nieoperacyjnym PN został określony po dokonaniu oceny połączonej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania, złożonej z 74 dzieci i młodzieży (20-30 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę). Ta grupa dzieci i młodzieży obejmowała 50 pacjentów z I podgrupą badania II fazy SPRINT, leczonych selumetynybem w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (zbiór danych w badaniu rejestracyjnym) i 24 pacjentów z II fazy badania SPRINT leczonych selumetynybem w dawce 20 do 30 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (badanie w celu ustalenia dawki). Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy I fazą badania SPRINT a I podgrupą w II fazie badania SPRINT. Bezpieczeństwo stosowania selumetynybu w monoterapii u dorosłych pacjentów oceniano u 137 dorosłych pacjentów z NF1 i nieoperacyjnym PN (25 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę, kapsułki) uczęszczających w III fazie badania klinicznego KOMET. W grupie dzieci i młodzieży mediana całkowitego czasu trwania leczenia selumetynybem u dzieci i młodzieży z NF1, u których występują PN wyniosła 55 miesięcy (zakres: < 1 do 97 miesięcy), u 61% pacjentów ekspozycja na leczenie selumetynybem wyniosła > 48 miesięcy, a u 16% ekspozycja ta wyniosła > 72 miesiące. U pacjentów w wieku od ≥ 2 do 11 lat (N = 45) następujące działania niepożądane występowały częściej w porównaniu z pacjentami w wieku od 12 do 18 lat (N = 29): hipalbuminemia, suchość skóry, gorączka, zmiany koloru włosów, wysypka grudkowo-plamista i zanokcica. Mediana całkowitego czasu trwania leczenia selumetynybem u dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 wyniosła około 12 miesięcy (zakres: < 1 – 32 miesięcy). U 50,4% z tych pacjentów ekspozycja na leczenie selumetynybem wyniosła < 12 miesięcy, a u pozostałych 49,6% pacjentów ekspozycja na leczenie selumetynybem wyniosła > 12 miesięcy. W grupie dzieci i młodzieży (N = 74; obejmującej 50 pacjentów z podgrupą I głównego badania rejestracyjnego SPRINT II fazy i 24 pacjentów ze wspomagającego badania SPRINT I fazy), najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (częstość ≥ 45%) były wymioty (86%), biegunka (81%), zwiększona aktywność kinazy kreatynowej (77%), nudności (77%), suchość skóry (65%), gorączka (61%), trądzikopodobne zapalenie skóry (61%), zdarzenia astenii (59%), zanokcica (57%), zapalenie jamy ustnej (55%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (54%), wysypki inne niż trądzikopodobne (53%), hipalbuminemia (51%) i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (51%). Czasowe wstrzymanie podawania produktu i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono odpowiednio u 82% i 39% pacjentów. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania (czasowe wstrzymanie podawania lub zmniejszenie dawki) selumetynybu to wymioty (32%), zanokcica (23%), nudności (19%), biegunka (15%) i gorączka (11%). Trwałe zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zgłoszono u 12% pacjentów. Zgłaszano następujące ciężkie działania niepożądane: biegunkę (3%), niedokrwistość (3%), gorączkę (3%), zwiększenie aktywności CPK we krwi (3%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (1%), obrzęk obwodowy (1%) i wymioty (1%). W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (częstość występowania ≥ 20%) były wysypki trądzikopodobne (55%), zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi (37%), biegunka (30%), wysypki inne niż trądzikopodobne (27%) i wymioty (20%). Łącznie u 25,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania selumetynybu (czasowe wstrzymanie podawania lub zmniejszenie dawki). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmiany dawkowania (częstość występowania ≥ 5%) selumetynybu była zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi (5,8%). Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia zgłoszono u 1,5% pacjentów. Profil bezpieczeństwa jest również poparty łączącymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania, pochodzącymi z 7 badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z wieloma typami guzów (N = 347), którzy otrzymywali selumetynyb w dawce od 75 do 100 mg dwa razy na dobę. **Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych** W tabeli 5 przedstawiono działania niepożądane stwierdzone w populacji dzieci i młodzieży oraz u dorosłych z NF1 i nieoperacyjnym PN, jak również u dorosłych pacjentów z wieloma typami guzów (patrz przypis do tabeli 5). Częstość jest określana na podstawie grupy dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów (odpowiednio N = 74 i N = 137) przedstawionych wyżej. Działania niepożądane leku uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (SOC). W każdej klasie układów i narządów preferowane terminy przedstawiono według zmniejszającej się częstości, a następnie według malejącego

stopnia ciężkości. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000) i częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych), w tym pojedyncze zgłoszenia.

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

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA	Połączona populacja dzieci i młodzieży <sup>a</sup> (N = 74)		Badanie KOMET <sup>b</sup> (N = 137)	
	Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) <sup>c</sup>	Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE <sup>d</sup>	Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) <sup>e</sup>	Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE <sup>e</sup>
<b>Zaburzenia oka</b>				
Niewyraźne widzenie <sup>†</sup>	Bardzo często (15%)	-	Często (4%)	-
Odwartwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED)/Centralna surowicza retinopatia (CSR) <sup>††</sup>	-	-	Niezbyt często (0,6%)	-
Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) <sup>†††</sup>	-	-	Niezbyt często (0,3%)	-
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Duszność <sup>*</sup>	Często (8%)	-	Często (3%)	Często (1%)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Wymioty <sup>^</sup>	Bardzo często (86%)	Często (9%)	Bardzo często (20%)	-
Biegunka <sup>^</sup>	Bardzo często (81%)	Bardzo często (15%)	Bardzo często (30%)	-
Nudności <sup>^</sup>	Bardzo często (77%)	Często (3%)	Bardzo często (17%)	-
Zapalenie jamy ustnej <sup>**</sup>	Bardzo często (55%) <sup>§</sup>	Często (1%) <sup>§</sup>	Bardzo często (14%) <sup>§</sup>	Często (1%) <sup>§</sup>
Zaparcie	-	-	Bardzo często (10%)	-
Suchość w jamie ustnej	Często (5%)	-	Często (6%)	-
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
Suchość skóry	Bardzo często (65%)	Często (1%)	Bardzo często (13%)	-
Trądzikopodobne zapalenie skóry	Bardzo często (61%)	Często (4%)	-	-
Wysypki (trądzikopodobne) <sup>**</sup>	-	-	Bardzo często (55%)	Często (2%)
Zanokcica <sup>^</sup>	Bardzo często (57%)	Bardzo często (14%)	Bardzo często (17%)	Często (3%)
Wysypki (inne niż trądzikopodobne) <sup>**</sup>	Bardzo często (53%)	Często (3%)	Bardzo często (27%)	Często (1%)

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA	Połączona populacja dzieci i młodzieży <sup>a</sup> (N = 74)		Badanie KOMET <sup>b</sup> (N = 137)	
	Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) <sup>c</sup>	Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE <sup>d</sup>	Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE) <sup>e</sup>	Częstość występowania działań o nasileniu stopnia 3. i wyższego według CTCAE <sup>e</sup>
Zmiany dotyczące włosów <sup>**</sup>	Bardzo często (39%)	-	Bardzo często (18%)	-
<b>Zaburzenia ogólne</b>				
Gorączka	Bardzo często (61%)	Często (8%)	Często (5%)	Często (1%)
Zdarzenia astenii <sup>*</sup>	Bardzo często (59%)	-	Bardzo często (15%)	-
Obrzęk obwodowy <sup>*</sup>	Bardzo często (31%)	-	Bardzo często (16%)	-
Obrzęk twarzy <sup>*</sup>	Często (8%) <sup>§</sup>	-	Często (4%) <sup>§</sup>	-
<b>Badania diagnostyczne<sup>f</sup></b>				
Zwiększenie aktywności CPK we krwi <sup>†</sup>	Bardzo często (77%)	Często (9%)	Bardzo często (37%)	Często (7%)
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny <sup>*</sup>	Bardzo często (54%)	Często (3%)	Bardzo często (11%)	Często (2%)
Zwiększenie aktywności AspAT	Bardzo często (51%)	Często (1%)	Bardzo często (12%)	Często (1%)
Zmniejszenie stężenia albumin we krwi <sup>*</sup>	Bardzo często (51%)	-	Często (2%)	-
Zwiększenie aktywności AIAT	Bardzo często (39%)	Często (3%)	Bardzo często (11%)	Często (1%)
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Bardzo często (32%)	Często (1%)	Często (2%)	-
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej <sup>^</sup>	Bardzo często (28%)	Często (1%)	Często (7%)	Często (1%)
Wzrost ciśnienia krwi <sup>*</sup>	Bardzo często (18%)	-	Często (4%)	Często (2%)

<sup>a</sup> Dane z połączonej populacji dzieci i młodzieży z PN w przebiegu NF1 (N = 74) pochodzą z I fazy badania SPRINT (N = 24), podgrupą I w II fazie badania SPRINT (N = 50). Odsetki częstości zostały zaokrąglone do najbliższej liczby całkowitej.

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

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

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

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

<sup>1</sup> W badaniu SPRINT wszystkie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych zgłaszano jako zdarzenia niepożądane (ang. adverse event, AE). W innych badaniach w populacji dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych były zgłaszane jako AE tylko, jeśli spełniały kryteria ciężkiego zdarzenia niepożądanego (ang. serious adverse event, SAE), powodowały zakończenie leczenia lub miały znaczenie kliniczne w ocenie badacza.

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

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

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

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

Zdarzenia astenii: zmęczenie, astenia

Zmniejszenie stężenia albumin w krwi: hipalbuminemia, zmniejszenie stężenia albumin w krwi CSR/RPED: odstawienie nabłonka barwnikowego siatkówki w płamce, chorioretinopatia

Duszność: duszność wysiłkowa, duszność, duszność spoczynkowa

Obrzęk twarzy: obrzęk okołoczodołowy, obrzęk twarzy (<sup>†</sup> grupowanie dotyczy wyłącznie populacji dzieci i młodzieży)

Obrzęk twarzy: obrzęk okołoczodołowy, obrzęk twarzy, opuchlizna warg, obrzęk powiek, opuchlizna twarzy (<sup>†</sup> grupowanie dotyczy wyłącznie badania klinicznego KOMET)

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Zmiany dotyczące włosów: łysienie, zmiana koloru włosów

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

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

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

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

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

Zapalenie jamy ustnej: zapalenie jamy ustnej, owrozdzenie jamy ustnej (<sup>†</sup> grupowanie dotyczy wyłącznie populacji dzieci i młodzieży)

Zapalenie jamy ustnej: zapalenie jamy ustnej, owrozdzenie jamy ustnej, aftowe owrozdzenia, opuchlizna dziąseł (<sup>†</sup> grupowanie dotyczy wyłącznie badania klinicznego KOMET)

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

W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I zmniejszenie LVEF (preferowany termin: zmniejszona frakcja wyrzutowa) zgłoszono u 13 (26%) pacjentów; wszystkie przypadki miały nasilenie stopnia 2., przebiegały bezobjawowo i nie prowadziły do zakończenia leczenia; w jednym przypadku (2%) konieczne było przerwanie podawania leku, a następnie zmniejszenie dawki. Spośród 13 pacjentów, u 11 działanie ustąpiło, a u 2 pacjentów nie zgłoszono wyników leczenia. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zmniejszenia LVEF wyniosła 232 dni (mediana czasu trwania 252 dni). Większość działań niepożądanych polegających na zmniejszeniu LVEF zgłaszano jako zmniejszenie LVEF względem wartości początkowej (zmniejszenie o  $\geq 10\%$ ), ale uznano, że mieszczą się one w zakresie normy. W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137), zmniejszenie LVEF (preferowany termin: zmniejszona frakcja wyrzutowa) zgłoszono u 10 (7%) pacjentów; wśród nich u 1 (0,7%) pacjenta zgłoszone działanie niepożądane miało nasilenie stopnia 3. według CTCAE. U 2 (1,5%) pacjentów zmniejszenie LVEF spowodowało przerwanie podawania leku. W chwili przeprowadzania analizy u 7 z 10 pacjentów działanie ustąpiło. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zmniejszenia LVEF wyniosła 342 dni (około 11 miesięcy) [mediana czasu trwania 112,5 dnia (około 4 miesięcy)]. Pacjenci z wartością początkową LVEF poniżej DGN stosowanej w danej instytucji nie zostali włączeni do badań rejestracyjnych. Ponadto zgłoszono małą liczbę ciężkich przypadków zmniejszenia LVEF, które związane były z przyjmowaniem selumetynibu u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, którzy uczestniczyli w programie rozszerzonego dostępu do leku. Postępowanie kliniczne w przypadku zmniejszenia LVEF (patrz punkty 4.2 i 4.4 w ChPL). Toksyczne działanie na narząd wzroku W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I działania niepożądane polegające na niewyraźnym widzeniu stopnia 1. i 2. zgłoszono u 7 (14%) pacjentów. U dwóch pacjentów konieczne było wstrzymanie podawania leku. Postępowanie we wszystkich tych działaniach niepożądanych nie obejmowało zmniejszenia dawki. W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) zdarzenie niepożądane polegające na niewyraźnym widzeniu stopnia 1. według CTCAE zgłoszono u 5 (4%) pacjentów. Jeden pacjent (0,7%) wymagał przerwania podawania leku. Postępowanie we wszystkich tych zdarzeniach nie obejmowało zmniejszenia dawki, a w chwili przeprowadzania analizy u wszystkich 5 pacjentów zdarzenie ustąpiło. Postępowanie klin-

iczne w przypadku nowych zaburzeń widzenia (patrz punkty 4.2 i 4.4 w ChPL). Ponadto, pojedyncze zdarzenie RPED zgłoszono u pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego selumetynibu w monoterapii (25 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę) z powodu gwałtownego pilocymatycznego z zajęciem drogi nerwu wzrokowego w sponzorowanym zewnętrznie badaniu pediatrycznym (patrz punkty 4.2 i 4.4 w ChPL). Zanokcica W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I zanokcicę zgłoszono u 28 (56%) pacjentów, mediana czasu do pierwszego wystąpienia działania niepożądanego zanokcica w najwyższym stopniu nasilenia wyniosła 423 dni, a mediana czasu trwania działań niepożądanych wyniosła 51 dni. Większość tych działań niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia; zastosowano leczenie wspomagające lub objawowe i (lub) modyfikację dawki. Działania niepożądane stopnia  $\geq 3$ . wystąpiły u 4 (8%) pacjentów. U dziesięciu pacjentów (3 pacjentów z działaniem niepożądanym o maksymalnym nasileniu stopnia 3. i 7 pacjentów z działaniem niepożądanym o maksymalnym nasileniu stopnia 2.) doszło do czasowego wstrzymania podawania selumetynibu z powodu działania niepożądanego zanokcica, spośród których u 5 wstrzymano podawanie leku, a następnie zmniejszono dawkę (u 2 pacjentów konieczne było drugie zmniejszenie dawki). U jednego pacjenta (2%) działanie niepożądane doprowadziło do zakończenia leczenia. W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) zanokcicę zgłoszono u 23 (17%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zanokcicy w maksymalnym stopniu nasilenia wyniosła 390 dni (około 13 miesięcy), a mediana czasu trwania zdarzenia w maksymalnym stopniu nasilenia wyniosła 63 dni (około 2 miesięcy). U 19 (13,9%) pacjentów zdarzenie miało maksymalne nasilenie 1. lub 2. stopnia według CTCAE. Zdarzenia o nasileniu 3. stopnia wystąpiły u 4 (3%) pacjentów. Jeden pacjent (0,7%) wymagał wstrzymania podawania dawki z powodu zanokcicy jako zdarzenia niepożądanego, a u 3 pacjentów (2,2%) zanokcica doprowadziła do zmniejszenia dawki. Zanokcica nie doprowadziła do zakończenia leczenia u żadnego pacjenta. W chwili przeprowadzania analizy zdarzenie ustąpiło u 11 z 23 pacjentów. Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK we krwi) Działania niepożądane polegające na zwiększeniu aktywności CPK we krwi wystąpiły u 39 (78%) pacjentów w badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności CPK w maksymalnym stopniu nasilenia wyniosła 112 dni, a mediana czasu trwania działań niepożądanych wyniosła 153 dni. Większość działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. oraz ustąpiła bez zmiany dawki selumetynibu. Działania niepożądane w stopniu  $\geq 3$ . wystąpiły u 3 (6%) pacjentów. Działanie niepożądane w stopniu 4. doprowadziło do wstrzymania leczenia, a następnie zmniejszenia dawki. W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) działania niepożądane dotyczące zwiększenia aktywności CPK we krwi zgłoszono u 51 (37%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności CPK we krwi w maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE wyniosła 167 dni (około 6 miesięcy), a mediana czasu trwania zdarzenia w maksymalnym stopniu nasilenia wyniosła 122 dni (około 4 miesięcy). U 42 pacjentów (30,7%) zdarzenie miało maksymalne nasilenie 1. lub 2. stopnia według CTCAE. Zdarzenia o maksymalnym nasileniu 3. stopnia według CTCAE wystąpiły u 5 (3,6%) pacjentów, a zdarzenia o nasileniu 4. stopnia według CTCAE wystąpiły u 4 (2,9%) pacjentów. U 6 pacjentów zdarzenie zwiększenia aktywności CPK we krwi spowodowało wstrzymanie podawania leku, a zmniejszenie dawki było konieczne u 3 pacjentów. W chwili przeprowadzania analizy zdarzenie ustąpiło u 21 z 51 pacjentów. Toksyczne działanie na żołądek i jelita W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I wymioty (43 pacjentów, 86%, mediana czasu trwania 3 dni), biegunka (37 pacjentów, 74%, mediana czasu trwania 6 dni), nudności (36 pacjentów, 72%, mediana czasu trwania 15 dni) i zapalenie jamy ustnej (26 pacjentów, 52%, mediana czasu trwania 27 dni) były najczęściej zgłaszanymi działaniami dotyczącymi żołądka i jelit. Większość tych przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i nie wymagała wstrzymania podawania leku lub zmniejszenia dawki. Działania niepożądane stopnia 3. zgłaszano w przypadku biegunki (8 pacjentów, 16%), nudności (2 pacjentów, 4%) i wymiotów (4 pacjentów, 8%). U jednego pacjenta biegunka doprowadziła do zmniejszenia dawki, a następnie do zakończenia leczenia. Zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia nie były konieczne w przypadku takich działań niepożądanych, jak nudności, wymioty i zapalenie jamy ustnej. W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami dotyczącymi żołądka i jelit były: biegunka (41 pacjentów, 30%), wymioty (27 pacjentów, 20%), nudności (23 pacjentów, 17%), zapalenie jamy ustnej (19 pacjentów, 14%) i zaparcie (13 pacjentów, 10%). Większość z tych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. lub 2. według CTCAE. U 1 pacjenta (0,7%) zgłoszonym zdarzeniem o nasileniu 3. stopnia według CTCAE było zapalenie jamy ustnej. Przerwanie podawania leku było konieczne u 2 pacjentów (1,5%) z nudnościami i wymiotami występującymi u każdego z nich oraz u 1 pacjenta (0,7%) z biegunką i zapaleniem jamy ustnej. U 1 pacjenta (0,7%) z działaniami niepożądanymi w postaci nudności i zapalenia jamy ustnej zmniejszono dawkę. Jeden pacjent zgłosił nudności, które były przyczyną zakończenia leczenia. Toksyczne działania na skórę W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I trądzikopodobne zapalenie skóry zaobserwowano u 28 (56%) pacjentów (mediana czasu do wystąpienia działania wyniosła 43 dni; mediana czasu trwania wyniosła 202 dni dla zdarzenia o maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE). Większość tych przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2., obserwowano je u pacjentów w wieku po pokwitaniu (> 12 lat) i nie wymagały one wstrzymania podawania leku ani zmniejszenia dawki. Działania niepożądane stopnia 3. zgłoszono u 3

(6%) pacjentów. Inne (nietrądzikopodobne) wysypki obserwowano u 27 (54%) pacjentów w badaniu rejestracyjnym i miały one nasilenie głównie stopnia 1. i 2. W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) wysypki trądzikopodobne zaobserwowano u 75 (55%) pacjentów [mediana czasu do wystąpienia wyniosła 19 dni; mediana czasu trwania wyniosła 124 dni (około 4 miesięcy) w odniesieniu do zdarzenia w maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE]. Siedemdziesięciu dwóch (53%) pacjentów zgłosiło działanie niepożądane o maksymalnym nasileniu 1. lub 2. stopnia według CTCAE. Zdarzenia o nasileniu 3. stopnia według CTCAE zgłoszono u 3 (2,2%) pacjentów. U 3 pacjentów (2,2%) wysypki trądzikopodobne były przyczyną przerwania podawania leku, a u 2 pacjentów (1,5%) doprowadziły do zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia. Wysypki (inne niż trądzikopodobne) zaobserwowano u 37 (27%) pacjentów i miały one w większości (36 pacjentów, 26,3%) nasilenie stopnia 1. lub 2. według CTCAE. Zmiany dotyczące włosów W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I u 16 (32%) pacjentów wystąpiły zmiany dotyczące włosów (zgłaszane jako rozjaśnienie włosów [preferowany termin: zmiana koloru włosów] u 12 pacjentów (24%) i przerzedzenie włosów [preferowany termin: łysienie] u 12 pacjentów (24%)); u 8 pacjentów (16%) zgłoszono zarówno łysienie, jak i zmianę koloru włosów w trakcie leczenia. Wszystkie przypadki miały nasilenie 1. stopnia i nie wymagały wstrzymania podawania leku lub zmniejszenia dawki. W populacji dorosłych pacjentów z PN w przebiegu NF1 (N = 137) u 24 (18%) pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane polegające na zmianach dotyczących włosów (zgłaszane jako preferowany termin: zmiana koloru włosów u 6 (4,4%) pacjentów i przerzedzenie włosów [preferowany termin: łysienie] u 20 (14,6%) pacjentów). Wszystkie przypadki miały nasilenie stopnia 1. lub 2. według CTCAE. Wstrzymanie podawania leku zgłoszono u 1 (0,7%) pacjenta, a zmniejszenie dawki u 2 (1,5%) pacjentów.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Polska, Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, Pl. 02-227 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.uzdrowie.gov.pl>

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

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

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

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

**Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:** AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 254 73 00, fax. +48 22 485 30 07, [www.astrazeneca.pl](http://www.astrazeneca.pl)