▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Koselugo® 5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel
Koselugo® 7,5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Koselugo 5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel

Jede Kapsel enthält 5 mg Selumetinib (als Hydrogensulfat).

Koselugo 7,5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel

Jede Kapsel enthält 7,5 mg Selumetinib (als Hydrogensulfat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel (Granulat).

Koselugo 5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel

Hypromellose-Hartkapsel der Größe 0 mit einem gelben Oberteil und einem weißen Unterteil. Das Oberteil ist mit „sel 5“ gekennzeichnet, und das Unterteil mit einem Aufdruck, der das Öffnen der Kapsel illustriert.

Koselugo 7,5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel

Hypromellose-Hartkapsel der Größe 0 mit einem pinken Oberteil und einem weißen Unterteil. Das Oberteil ist mit „sel 7.5“ gekennzeichnet, und das Unterteil mit einem Aufdruck, der das Öffnen der Kapsel illustriert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die Koselugo-Monotherapie ist bei Patienten im Alter von 1 Jahr bis unter 7 Jahren und bei älteren Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit Koselugo sollte durch einen in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit NF1-bedingten Tumoren erfahrenen Arzt veranlasst werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis des Koselugo-Granulats entspricht 25 mg/m² Körperoberfläche (*body surface area*, BSA), zweimal täglich eingenommen (alle 12 Stunden).

Die Dosierung wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten auf den einzelnen Patienten, basierend auf der BSA (mg/m²), individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 2,5 mg-, 5 mg- oder 10 mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet. Es können unterschiedliche Stärken des Koselugo-Granulats kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen (Tabelle 1).

Siehe Tabelle 1

Die Behandlung mit Koselugo sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird bzw. bis zum Auftreten einer Progression der plexiformen Neurofibrome oder einer inakzeptablen Toxizität.

Versäumte Dosis

Wenn die Einnahme einer Koselugo-Dosis versäumt wurde, sollte sie nur dann eingenommen werden, wenn der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Dosis mehr als 6 Stunden beträgt.

Erbrechen

Falls nach der Einnahme von Koselugo Erbrechen auftritt, ist keine zusätzliche Dosis einzunehmen. Der Patient sollte mit der nächsten geplanten Dosis fortfahren.

Dosisanpassungen

Eine Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Selumetinib-Therapie könnten je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Empfohlene Dosisreduktionen für das Granulat sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Siehe Tabelle 2

Dosisanpassungen für die Behandlung von Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel stehen, sind in Tabelle 3 dargestellt**.**

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Tabelle 1. Empfohlene Granulat-Dosis basierend auf der Körperoberfläche

Körperoberfläche (BSA) [a]	Empfohlene Dosis
0,40 – 0,49 [b] m²	10 mg zweimal täglich
0,50 – 0,59 m²	12,5 mg zweimal täglich
0,60 – 0,69 m²	15 mg zweimal täglich
0,70 – 0,89 [c] m²	20 mg zweimal täglich
0,90 – 1,09 m²	25 mg zweimal täglich
1,10 – 1,29 [d] m²	30 mg zweimal täglich
1,30 – 1,49 m²	35 mg zweimal täglich
1,50 – 1,69 m²	40 mg zweimal täglich
1,70 – 1,89 m²	45 mg zweimal täglich
≥ 1,90 m²	50 mg zweimal täglich

[a] Die empfohlene Granulat-Dosis für Patienten mit einer BSA von weniger als 0,40 m² wurde nicht ermittelt.
[b] Eine schrittweise Erhöhung von einer Anfangsdosis von 10 mg auf 12,5 mg zweimal täglich kann bei Patienten, die die zweimal tägliche Dosis von 10 mg vertragen, unter Berücksichtigung der Sicherheit vorgenommen werden.
[c] Bei Patienten mit einer BSA von 0,70 m² und mehr entsprechen die empfohlenen Granulat-Dosierungen den empfohlenen Kapsel-Dosierungen.
[d] Wenn ein Patient bei Erreichen einer BSA von ≥ 1,29 m² nicht auf Kapseln umgestellt werden kann, kann der Patient das Granulat weiter einnehmen.

Tabelle 2. Empfohlene Dosisreduktionen des Granulats aufgrund von Nebenwirkungen

Körper-oberfläche (BSA)	Anfangsdosis [a] (mg/zweimal täglich)	Erste Dosisreduktion (mg/Dosis)		Zweite Dosisreduktion (mg/Dosis) [b]	
		morgens	abends	morgens	abends
0,40 – 0,49 m²	10	7,5	7,5	5	5
0,50 – 0,59 m²	12,5	10	10	7,5	7,5
0,60 – 0,69 m²	15,0	12,5	12,5	10	10
0,70 – 0,89 m²	20	15	15	12,5	12,5
0,90 – 1,09 m²	25	20	20	15	15
1,10 – 1,29 [c] m²	30	22,5	22,5	15	15
1,30 – 1,49 m²	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m²	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m²	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m²	50	35	35	25	25

[a] Basierend auf der BSA, wie in Tabelle 1 dargestellt.
[b] Koselugo dauerhaft absetzen bei Patienten, die Koselugo nach zwei Dosisreduzierungen nicht vertragen.
[c] Wenn ein Patient bei Erreichen einer BSA von ≥ 1,29 m² nicht auf Kapseln umgestellt werden kann, kann der Patient das Granulat weiter einnehmen.

Empfehlung zur Dosisanpassung bei Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)
In Fällen einer asymptomatischen Reduktion der LVEF von ≥ 10 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert und unterhalb der institutionellen Untergrenze des Normbereichs (*Lower level of normal,* LLN) sollte die Behandlung mit Selumetinib bis zum Abklingen unterbrochen werden. Nach dem Abklingen sollte bei Wiederaufnahme der Therapie die Selumetinib-Dosis um eine Stufe reduziert werden (siehe Tabelle 2).

Bei Patienten, die eine symptomatische LVEF-Reduktion oder eine LVEF-Reduktion vom Grad 3 oder 4 entwickelt haben, sollte Selumetinib abgesetzt und ein sofortiges kardiologisches Konsil einberufen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Empfehlung zur Dosisanpassung bei okulären Toxizitäten
Eine Behandlung mit Selumetinib sollte bei Patienten mit einer diagnostizierten retinalen Pigmentepithelablösung (*retinal pigment epithelial detachment,* RPED) oder einer zentral-serösen Retinopathie (*central serous retinopathy,* CSR) mit reduzierter Sehschärfe bis zum Abklingen der Symptome unterbrochen werden. Die Selumetinib-Dosis ist bei Wiederaufnahme der Therapie um eine Dosisstufe zu reduzieren (siehe Tabelle 2). Bei Patienten mit einer diagnostizierten RPED oder CSR ohne reduzierte Sehschärfe sollte bis zum Abklingen der Symptome alle 3 Wochen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Bei Patienten mit einem retinalen Venenverschluss (*retinal vein occlusion*, RVO) sollte eine Behandlung mit Selumetinib dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren wird nicht empfohlen und es sollten alternative Wirkstoffe in Betracht gezogen werden. Wenn ein starker oder mäßiger CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, wird eine Dosisreduzierung von Koselugo wie folgt empfohlen:

- Wenn ein Patient aktuell eine entsprechende Dosis von 25 mg/m² zweimal täglich einnimmt, sollte die Dosis auf 20 mg/m² zweimal täglich reduziert werden.
- Wenn ein Patient aktuell eine entsprechende Dosis von 20 mg/m² zweimal täglich einnimmt, sollte die Dosis auf 15 mg/m² zweimal täglich reduziert werden (siehe Tabelle 4 und Abschnitt 4.5).

Siehe Tabelle 4

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Basierend auf klinischen Studien wird bei Patienten mit einer leichten, mäßigen oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (*end stage renal disease*, ESRD) keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 3. Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

CTCAE-Grad*	Empfohlene Dosisanpassung
Grad 1 oder 2 (tolerierbar – kann mit unterstützender Behandlung kontrolliert werden)	Fortsetzung der Therapie und Überwachung wie klinisch indiziert.
Grad 2 (nicht tolerierbar – kann nicht mit unterstützender Behandlung kontrolliert werden) oder **Grad 3**	Unterbrechung der Behandlung bis zur Toxizität Grad 0 oder 1 und Reduktion um eine Dosisstufe bei Wiederaufnahme der Therapie (siehe Tabelle 2).
Grad 4	Unterbrechung der Behandlung bis zur Toxizität Grad 0 oder 1 und Reduktion um eine Dosisstufe bei Wiederaufnahme der Therapie (siehe Tabelle 2). Erwägung eines Therapieabbruchs.

* *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)

Tabelle 4. Empfohlene Granulat-Dosis zum Erreichen eines Dosierungsniveaus von 20 mg/m² oder 15 mg/m² zweimal täglich

Körperoberfläche	20 mg/m² zweimal täglich (mg/Dosis)		15 mg/m² zweimal täglich (mg/Dosis)	
	morgens	abends	morgens	abends
0,40 – 0,49 m²	7,5	7,5	7,5	5
0,50 – 0,59 m²	10	10	7,5	7,5
0,60 – 0,69 m²	12,5	12,5	10	7,5
0,70 – 0,89 m²	15	15	10	10
0,90 – 1,09 m²	20	20	15	15
1,10 – 1,29 m²	25	25	25	10
1,30 – 1,49 m²	30	25	25	20
1,50 – 1,69 m²	35	30	25	25
1,70 – 1,89 m²	35	35	30	25
≥ 1,90 m²	40	40	30	30

Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf klinischen Studien wird bei Patienten mit einer leichten Einschränkung der Leberfunktion keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Leberfunktion muss die Anfangsdosis von Koselugo auf 20 mg/m² BSA zweimal täglich reduziert werden (siehe Tabelle 4). Koselugo ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ethnische Abstammung

Eine erhöhte systemische Exposition wurde bei erwachsenen asiatischen Probanden beobachtet. Es gibt jedoch erhebliche Überlappungen mit westlichen Probanden nach Korrektur im Hinblick auf das Körpergewicht. Es werden keine spezifischen Anpassungen der Anfangsdosis bei asiatischen Patienten empfohlen, jedoch sollten diese Patienten engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit des Koselugo-Granulats bei Kindern unter 1 Jahr ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Koselugo-Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel ist zum Einnehmen.

Koselugo-Granulat wird angewendet, indem die Kapseln vorsichtig geöffnet werden und der gesamte Inhalt auf eine kleine Menge (ungefähr 1 bis 3 Teelöffel) weicher Nahrung gestreut wird (z. B. weicher Joghurt, Fruchtsauce, Fruchtpüree oder Fruchtmarmelade). Das Granulat darf nicht mit Wasser, Milch, Gemüsepüree, Grapefruit gemischt werden oder mit Säften, Fruchtpüree oder Marmelade, die Sevilla-Orange (Bitterorange) enthalten.

Das auf der Nahrung verteilte oder mit der Nahrung vermischte Arzneimittel muss innerhalb von 30 Minuten geschluckt werden und darf nicht zur späteren Anwendung aufbewahrt werden.

Nach der Anwendung müssen die leeren Koselugo-Kapselhüllen entsorgt werden. Sie dürfen nicht geschluckt, gekaut oder aufgelöst werden.

Detaillierte Piktogramme zur Anwendung des Granulats sind in der Packungsbeilage enthalten.

Koselugo ist auch als Kapseln erhältlich. Pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren, die in der Lage sind, Kapseln zu schlucken, können entsprechende Dosen der Koselugo-Kapseln verschrieben werden (siehe Fachinformation der Koselugo-Kapseln).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Schwere Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

In der klinischen Studie SPRINT entwickelten 26 % der pädiatrischen Patienten asymptomatische Reduktionen der Ejektionsfraktion, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten des maximalen CTCAE-Grades 232 Tage betrug. LVEF-Reduktionen wurden sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patienten berichtet. Eine geringe Anzahl schwerwiegender Fälle einer LVEF-Reduktion im Zusammenhang mit Selumetinib wurde bei pädiatrischen Patienten gemeldet, die an einem *Expanded Access Program* teilnahmen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion in der Anamnese oder einer bei Studienbeginn unterhalb des institutionellen LLN liegenden LVEF wurden nicht untersucht. Um Ausgangswerte zu ermitteln, sollte die LVEF vor Beginn der Behandlung mittels Echokardiogramm bestimmt werden. Vor Beginn der Behandlung mit Selumetinib sollten die Patienten eine Ejektionsfraktion oberhalb des institutionellen LLN haben.

Die LVEF sollte während der Behandlung in ca. 3-monatlichen Intervallen oder häufiger, falls klinisch angezeigt, bestimmt werden. Eine Reduktion der LVEF kann mittels Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Behandlungsabbruch gehandhabt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Okuläre Toxizität

Patienten sollten angewiesen werden, alle neu auftretenden Sehstörungen zu melden. Verschwommenes Sehen wurde als Nebenwirkung bei Patienten berichtet, die Selumetinib erhielten. In der pädiatrischen NF1-PN-Population wurden Fälle von asymptomatischer subretinaler Flüssigkeit identifiziert und es wurde ein Einzelfall einer Retinopathie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Nach Markteinführung wurden Fälle von RPED/CSR berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden einzelne Fälle von RPED, CSR und RVO bei erwachsenen Patienten mit multiplen Tumorarten beobachtet, die eine Behandlung mit Selumetinib als Monotherapie und in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebserkrankungen erhielten, sowie bei einem einzelnen pädiatrischen Patienten mit pilozytischem Astrozytom unter einer Monotherapie mit Selumetinib (siehe Abschnitt 4.8).

Im Einklang mit der klinischen Praxis wird eine augenärztliche Untersuchung vor Behandlungsbeginn und zu jedem Zeitpunkt, an dem ein Patient von neu aufgetretenen Sehstörungen berichtet, empfohlen. Bei Patienten mit einem diagnostizierten RPED oder CSR ohne reduzierte Sehschärfe sollte bis zum Abklingen der Symptome alle 3 Wochen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Falls RPED oder CSR diagnostiziert wurden und die Sehschärfe beeinträchtigt ist, sollte die Behandlung mit Selumetinib zunächst unterbrochen und die Dosis, wenn die Therapie fortgesetzt wird, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einem diagnostizierten RVO sollte die Behandlung mit Selumetinib dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anomalien der Laborwerte der Leber

Unter Selumetinib können Anomalien der Laborwerte der Leber, insbesondere Aspartataminotransferase (AST)- und Alaninaminotransferase (ALT)-Erhöhungen, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberlaborwerte sollten vor Beginn der Selumetinib-Behandlung und während der ersten 6 Behandlungsmonate mindestens einmal pro Monat und danach nach klinischem Bedarf überwacht werden. Bei Anomalien der Laborwerte der Leber sollte eine Dosisunterbrechung oder -reduktion erfolgen oder die Behandlung sollte abgebrochen werden (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).

Haut- und subkutane Erkrankungen

Hautausschlag (einschließlich makulopapulöser Hautausschlag und akneähnlicher Hautausschlag), Paronychie und Haarveränderungen wurden in den pivotalen klinischen Studien sehr häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Trockene Haut, Veränderungen der Haarfarbe, Paronychie und makulopapulöser Hautausschlag wurden in der klinischen Studie SPRINT häufiger bei jüngeren Kindern (im Alter von 3 – 11 Jahren) und akneähnlicher Hautausschlag häufiger bei post-pubertären Kindern (im Alter von 12 – 16 Jahren) beobachtet.

Frauen im gebärfähigen Alter

Koselugo wird für Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei gesunden Erwachsenen durchgeführt (Alter ≥ 18 Jahre).

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentrationen von Selumetinib erhöhen könnten

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors (200 mg Itraconazol zweimal täglich über 4 Tage) erhöhte bei gesunden erwachsenen Probanden die C_{max} von Selumetinib um 19 % (90 %-KI 4; 35) und die AUC um 49 % (90 %-KI 40; 59).

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP2C19-/moderaten CYP3A4-Inhibitors (200 mg Fluconazol einmal täglich über 4 Tage) erhöhte bei gesunden erwachsenen Probanden die C_{max} von Selumetinib um 26 % (90 %-KI 10; 43) bzw. die AUC um 53 % (90 %-KI 44; 63).

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (moderater CYP3A4-Inhibitor) oder Fluoxetin (ein starker CYP2C19/CYP2D6-Inhibitor) erhöht voraussichtlich die AUC von Selumetinib um ~ 30 – 40 % und die C_{max} um ~ 20 %.

Eine gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Clarithromycin, Grapefruitsaft, orales Ketoconazol) oder CYP2C19 (z. B. Ticlopidin) sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung mit moderaten Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Erythromycin und Fluconazol) und CYP2C19 (z. B. Omeprazol) sollte ebenfalls vermieden werden.

Wenn die zeitgleiche Anwendung unvermeidbar ist, sollten die Patienten sorgfältig auf unerwünschte Ereignisse überwacht und die Selumetinib-Dosis sollte reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 und Tabelle 4).

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentrationen von Selumetinib senken können

Eine gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A4-Induktor (600 mg Rifampicin täglich über 8 Tage) senkte die C_{max} von Selumetinib um 26 % (90 %-KI –17; –34) und die AUC um 51 % (90 %-KI –47; –54).

Eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut) oder moderater CYP3A4-Induktoren mit Koselugo sollte vermieden werden.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Selumetinib verändert werden können

In vitro ist Selumetinib ein Inhibitor von OAT3. Das Potenzial für einen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Substraten von OAT3 (z. B. Methotrexat und Furosemid) kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Der Effekt von Selumetinib auf die Exposition oraler Kontrazeptiva wurde nicht untersucht. Daher sollte Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, die Anwendung einer zusätzlichen Barrieremethode empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Wirkung von magensäurereduzierenden Mitteln auf Selumetinib

Selumetinib-Granulat zeigt keine pH-abhängige Auflösung. Koselugo kann ohne Einschränkungen gleichzeitig mit magensäureverändernden Mitteln (d. h. H2-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmern) angewendet werden, mit Ausnahme von Omeprazol, bei dem es sich um einen CYP2C19-Inhibitor handelt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Therapie mit Koselugo nicht schwanger zu werden. Es wird empfohlen, dass bei allen Frauen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftstest durchgeführt wird.

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten (mit Fortpflanzungspotenzial) sollten darauf hingewiesen werden, während und noch mindestens 1 Woche nach der letzten Einnahme von Koselugo eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Selumetinib die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva reduzieren kann. Daher sollte Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, eine zusätzliche Barrieremethode empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Selumetinib bei schwangeren Frauen. Tier-

experimentelle Studien haben eine reproduktive Toxizität gezeigt, darunter embryofetalen Tod, strukturelle Defekte und reduziertes fetales Gewicht (siehe Abschnitt 5.3). Koselugo wird während der Schwangerschaft und bei nicht verhütenden Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Patientin oder eine Partnerin eines männlichen Patienten, der Koselugo erhält, schwanger wird, sollte sie auf das potenzielle Risiko für den Fetus hingewiesen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Selumetinib oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übertreten. Selumetinib und sein aktiver Metabolit gehen in die Milch laktierender Mäuse über (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund sollte während der Behandlung mit Koselugo abgestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Koselugo auf die Fertilität beim Menschen vor. Selumetinib hatte keinen Einfluss auf die Fertilität und Paarungsleistung bei männlichen und weiblichen Mäusen, obgleich eine Reduktion des embryonalen Überlebens bei weiblichen Mäusen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Koselugo kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Während der Behandlung mit Selumetinib wurde über Fatigue, Asthenie und Sehstörungen berichtet. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit der Selumetinib-Monotherapie wurde in einer gepoolten Sicherheitspopulation von 126 pädiatrischen Patienten (20 – 30 mg/m^2 zweimal täglich, Kapseln) aus 4 Studien an Patienten mit NF1 und inoperablem PN (NF1-PN pädiatrischer Pool, der Sicherheitsdaten der SPRINT Phase-I-Studie [N = 24], der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 [N = 50], der pädiatrischen Kohorte der chinesischen Phase-I-Studie [N = 16], der japanischen Phase-I-Studie [N = 12] und der Phase-I-Nahrungsmitteleffektstudie [Studie 15, N = 24] umfasst) untersucht.

Darüber hinaus wurde die Sicherheit von Selumetinib in der Granulatformulierung an 36 pädiatrischen Patienten (Dosis äquivalent zu 25 mg/m^2 zweimal täglich, Granulat) mit NF1 und symptomatischem, inoperablem PN in der SPRINKLE Phase-I/II-Studie untersucht.
Die Sicherheit der Selumetinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten wurde an 137 erwachsenen Patienten mit NF1 und inoperablem PN (25 mg/m^2 zweimal täglich, Kapseln) in der KOMET Phase-III-Studie untersucht.

Die mediane Gesamtdauer einer Selumetinib-Behandlung im NF1-PN pädiatrischen Pool betrug 27 Monate (Bereich: < 1 – 97 Monate), 57 % der Patienten erhielten eine Selumetinib-Behandlung über > 24 Monate und 40 % der Patienten über > 36 Monate. Die mediane Gesamtdauer einer Selumetinib-Behandlung bei erwachsenen NF1-PN-Patienten betrug etwa 12 Monate (Bereich: < 1 – 32 Monate). Von diesen Patienten erhielten 50,4 % der Patienten eine Selumetinib-Behandlung über < 12 Monate und die verbleibenden 49,6 % der Patienten erhielten Selumetinib über > 12 Monate.

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool waren die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade (Inzidenz ≥ 40 %) Erbrechen (62 %), akneähnliche Hautausschläge (60 %), Diarrhö (56 %), Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut (54 %), Übelkeit (52 %), Paronychie (50 %), trockene Haut und Fieber (jeweils 44 %). Unterbrechungen und Reduktionen der Dosierung aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurden bei 61,9 % bzw. 27,8 % der Patienten berichtet. Bei insgesamt 47,6 % der Patienten kam es zu Nebenwirkungen (UAWs), die zu einer Dosisanpassung (Unterbrechung oder Dosisreduktion) von Selumetinib führten. Die UAWs, die zu einer Dosisanpassung von Selumetinib führten (Inzidenz ≥ 5 %), waren Erbrechen (19,8 %), Paronychie (15,9 %), Übelkeit (11,1 %), Diarrhö (8,7 %), Fieber (6,3 %) und Hautausschläge (akneähnlich und nicht-akneähnlich, jeweils 5,6 %). Ein Behandlungsabbruch aufgrund von UAWs wurde bei 4,8 % der Patienten gemeldet.

In der SPRINKLE-Studie betrug die mediane Gesamtdauer der Selumetinib-Behandlung zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes (*data cut-off*, DCO1) 11 Monate (Bereich: < 3 – < 26 Monate). Sechsunddreißig pädiatrische Patienten wurden mit Selumetinib-Granulat in einer Dosis äquivalent zu 25 mg/m^2 zweimal täglich behandelt. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade (Inzidenz ≥ 40 %) waren Fieber und trockene Haut (jeweils 47 % der Patienten) sowie Paronychie (44 %). Unterbrechungen der Dosierung aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurden bei 30,6 % der Patienten berichtet, während bei keinem Patienten unerwünschte Ereignisse auftraten, die zu einer Dosisreduktion führten. Bei insgesamt 22,2 % der Patienten kam es zu UAWs, die zu einer Dosisanpassung (Unterbrechung oder Dosisreduktion) von Selumetinib führten. Die UAWs, die zu einer Dosisanpassung von Selumetinib führten (Inzidenz ≥ 5 %), waren Erbrechen und Fieber (jeweils 11,1 % der Patienten) sowie Diarrhö (5,6 %). Ein Behandlungsabbruch aufgrund von UAWs trat bei keinem Patienten auf.

Das in der SPRINKLE-Studie beobachtete Sicherheitsprofil des Selumetinib-Granulats war vergleichbar mit den gepoolten Sicherheitsdaten bei pädiatrischen Patienten, die mit Selumetinib-Kapseln behandelt wurden (NF1-PN pädiatrischer Pool).

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten waren die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade (Inzidenz ≥ 20 %) akneähnliche Hautausschläge (55 %), Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut (37 %), Diarrhö (30 %), nicht-akneähnliche Hautausschläge (27 %) und Erbrechen (20 %). Bei insgesamt 25,5 % der Patienten kam es zu Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung (Unterbrechung oder Dosisreduktion) von Selumetinib führten. Die UAW, die zu einer Dosisanpassung von Selumetinib führte (Inzidenz ≥ 5 %), war Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut (5,8 %). Ein Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen wurde bei 1,5 % der Patienten gemeldet.

Das Sicherheitsprofil wurde außerdem durch einen Pool von Sicherheitsdaten aus 7 Studien an erwachsenen Patienten mit multiplen Tumorarten (N = 347) untermauert, die zweimal täglich 75 bis 100 mg Selumetinib erhielten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 5 zeigt die Nebenwirkungen, die bei der pädiatrischen und erwachsenen Patientenpopulation mit NF1 und einem inoperablem PN sowie bei erwachsenen Patienten mit multiplen Tumorarten (siehe Fußnote zu Tabelle 5) festgestellt wurden. Die Häufigkeit wurde aus den oben definierten Daten des pädiatrischen Datenpools (N = 126) und der erwachsenen Patienten (N = 137) ermittelt. Die UAWs sind nach MedDRA-Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) aufgeführt. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar), einschließlich Einzelfälle.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool (N = 126) wurde eine Reduktion der LVEF (PT: Auswurffraktion verkleinert) bei 26 (21 %) Patienten berichtet; unter diesen waren bei 25 (19,8 %) Patienten die berichteten UAWs vom CTCAE-Grad 2, bei 1 (0,8 %) Patienten war die berichtete UAW vom CTCAE-Grad 3. Bei 4 (3,2 %) Patienten führte die LVEF-Abnahme zu einer Dosisreduktion und bei 2 (1,6 %) Patienten führte die LVEF-Abnahme zu einer Behandlungsunterbrechung. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 20 der 26 Patienten genesen. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Reduktion der LVEF von maximalem CTCAE-Grad betrug 283 Tage (mediane Dauer 110,5 Tage).

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten (N = 137) wurde eine Reduktion der LVEF (PT: Auswurffraktion verkleinert) bei 10 (7 %) Patienten berichtet; unter diesen war bei 1 (0,7 %) Patienten die berichtete UAW vom CTCAE-Grad 3. Bei 2 (1,5 %) Patienten führte die LVEF-Abnahme zu einer Behandlungsunterbrechung. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 7 der 10 Patienten genesen. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Reduktion der LVEF von maximalem CTCAE-

Tabelle 5. Nebenwirkungen berichtet in den Selumetinib NF1-PN-Studien und in weiteren identifizierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit multiplen Tumorarten

MedDRA-SOC und MedDRA-Begriff	Pädiatrischer Pool [a] (N = 126)		KOMET-Studie [b] (N = 137)	
	Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade) [c]	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3 oder höher [d]	Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade) [c]	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3 oder höher [e]
Augenerkrankungen				
Verschwommenes Sehen ^	Häufig (9 %)	-	Häufig (4 %)	-
Subretinale Flüssigkeit ^	Häufig (6 %)	-	-	-
Retinale Pigmentepithelablösung (RPED) / Zentrale seröse Retinopathie (CSR) ^ *	Gelegentlich (0,8 %)	-	Gelegentlich (0,6 %) ††	-
Retinaler Venenverschluss (RVO) * ††	-	-	Gelegentlich (0,3 %)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Dyspnoe *	Häufig (6 %)	-	Häufig (3 %)	Häufig (1 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Erbrechen ^	Sehr häufig (62 %)	Häufig (7 %)	Sehr häufig (20 %)	-
Diarrhö ^	Sehr häufig (56 %)	Sehr häufig (10 %)	Sehr häufig (30 %)	-
Übelkeit ^	Sehr häufig (52 %)	Häufig (2 %)	Sehr häufig (17 %)	-
Stomatitis ^*	Sehr häufig (40 %)	Häufig (1 %)	Sehr häufig (14 %)	Häufig (1 %)
Obstipation	-	-	Sehr häufig (10 %)	-
Mundtrockenheit	Häufig (4 %)	-	Häufig (6 %)	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Hautausschläge (akneähnlich) ^*	Sehr häufig (60 %)	Häufig (2 %)	Sehr häufig (55 %)	Häufig (2 %)
Paronychie ^	Sehr häufig (50 %)	Sehr häufig (10 %)	Sehr häufig (17 %)	Häufig (3 %)
Trockene Haut	Sehr häufig (44 %)	Häufig (1 %)	Sehr häufig (13 %)	-
Hautausschläge (nicht-akneähnlich) ^*	Sehr häufig (39 %)	Häufig (2 %)	Sehr häufig (27 %)	Häufig (1 %)
Haarveränderungen ^*	Sehr häufig (29 %)	-	Sehr häufig (18 %)	-
Allgemeine Erkrankungen				
Fieber	Sehr häufig (44 %)	Häufig (5 %)	Häufig (5 %)	Häufig (1 %)
Asthenie-bedingte Ereignisse *	Sehr häufig (37 %)	-	Sehr häufig (15 %)	-
Peripheres Ödem *	Sehr häufig (18 %)	-	Sehr häufig (16 %)	-
Gesichtsödem *	Häufig (8 %)	-	Häufig (4 %)	-
Untersuchungen [f]				
CPK im Blut erhöht ^	Sehr häufig (54 %)	Häufig (6 %)	Sehr häufig (37 %)	Häufig (7 %)
AST erhöht	Sehr häufig (37 %)	Häufig (2 %)	Sehr häufig (12 %)	Häufig (1 %)
Hämoglobin erniedrigt *	Sehr häufig (35 %)	Häufig (2 %)	Sehr häufig (11 %)	Häufig (2 %)
Albumin im Blut erniedrigt *	Sehr häufig (35 %)	-	Häufig (2 %)	-
ALT erhöht	Sehr häufig (29 %)	Häufig (2 %)	Sehr häufig (11 %)	Häufig (1 %)
Auswurffraktion verkleinert ^	Sehr häufig (21 %)	Häufig (1 %)	Häufig (7 %)	Häufig (1 %)
Erhöhter Kreatininwert im Blut	Sehr häufig (19 %)	Häufig (1 %)	Häufig (2 %)	-
Erhöhter Blutdruck *	Sehr häufig (11 %)	-	Häufig (4 %)	Häufig (2 %)

[a] Die Daten des NF1-PN pädiatrischen Pools (N = 126) wurden aus der SPRINT Phase-I-Studie (N = 24), der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 (N = 50), der pädiatrischen Kohorte der chinesischen Phase-I-Studie (N = 16), der japanischen Phase-I-Studie (N = 12) und der Phase-I-Nahrungsmitteleffektstudie (N = 24) gepoolt. Die Prozentsätze der Häufigkeit sind auf die nächste ganze Zahl gerundet.

[b] Die Daten der erwachsenen NF1-PN-Patienten wurden in der KOMET-Studie (N = 137) erhoben. Die Prozentsätze der Häufigkeit sind auf die nächste ganze Zahl gerundet.

[c] Gemäß der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des *National Cancer Institutes* wurde in allen Studien CTCAE v5.0 verwendet, mit Ausnahme der pädiatrischen SPRINT-Studie, bei der CTCAE v4.03 verwendet wurde.

[d] Alle Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 3, mit Ausnahme zweier CTCAE-Ereignisse vom Grad 4 eines erhöhten CPK-Wertes im Blut und eines CTCAE-Ereignisses vom Grad 4 eines erhöhten Kreatininwertes im Blut. Es gab keine Todesfälle.

[e] Alle Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 3, mit Ausnahme eines CTCAE-Ereignisses vom Grad 4 mit Fieber und vier CTCAE-Ereignissen vom Grad 4 eines erhöhten CPK-Wertes im Blut. Es gab keine Todesfälle.

[f] In der SPRINT-Studie wurden alle Laborwert-Anomalien als UEs gemeldet. In anderen Studien, die Daten für pädiatrische und erwachsene Patienten mit NF1-PN umfassten, wurden Laborwert-Anomalien nur als UEs gemeldet, wenn sie die SUE-Kriterien erfüllten, zum Absetzen führten oder gemäß der Einschätzung des Prüfarztes klinisch relevant waren.

CPK = Kreatinphosphokinase; AST = Aspartataminotransferase; ALT = Alaninaminotransferase

^ Siehe Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

†† UAWs, die in anderen klinischen Studien mit erwachsenen Patienten (N = 347) mit multiplen Tumorarten unter einer Behandlung mit Selumetinib (75 mg zweimal täglich) festgestellt wurden. Diese UAWs sind nicht in der pädiatrischen und erwachsenen Population mit NF1 und inoperablen PN berichtet worden.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

* UAWs basierend auf der Gruppierung von individuellen bevorzugten Begriffen (*Preferred Terms*, PT):
Asthenie-bedingte Ereignisse: Fatigue, Asthenie
Albumin im Blut erniedrigt: Hypoalbuminämie, Albumin im Blut erniedrigt
CSR/RPED: Ablösung des makuloretinalen Pigmentepithels, Chorioretinopathie und Retinopathie
Dyspnoe: Belastungsdyspnoe, Dyspnoe, Ruhedyspnoe
Gesichtsödem: Periorbitalödem, Gesichtsödem, Lippenschwellung, Augenlidödem, Gesichtsschwellung
Hämoglobin erniedrigt: Anämie, Hämoglobin erniedrigt
Haarveränderungen: Alopezie, Änderung der Haarfarbe
Erhöhter Blutdruck: Blutdruck erhöht, Hypertonie
Peripheres Ödem: Ödem peripher, Ödem, lokalisiertes Ödem, periphere Schwellung
Hautausschläge (akneähnlich): akneähnliche Dermatitis, Akne, Follikulitis
Hautausschläge (nicht-akneähnlich): pruritischer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, makulärer Hautausschlag
RVO: Retinale Gefäßstörung, retinaler Venenverschluss, retinale Venenthrombose
Stomatitis: Stomatitis, Mundulzeration, aphthöses Ulkus, Zahnfleischschwellung

Grad betrug 169 Tage (ungefähr 6 Monate) (mediane Dauer 112,5 Tage [ungefähr 4 Monate]).

Patienten mit einer LVEF unterhalb des institutionellen LLN bei Studienbeginn wurden nicht in die pivotalen Studien aufgenommen. Darüber hinaus wurde eine kleine Anzahl von schwerwiegenden Fällen einer Reduktion der LVEF im Zusammenhang mit Selumetinib bei pädiatrischen Patienten berichtet, die an einem *Expanded Access Program* teilnahmen. Zur klinischen Behandlung einer LVEF-Reduktion, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Okuläre Toxizität

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool (N = 126) wurden bei 11 (9 %) Patienten Ereignisse von verschwommenem Sehen der CTCAE-Grade 1 und 2 berichtet. Bei zwei Patienten (1,6 %) war eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 10 der 11 Patienten genesen. CTCAE-Grad-1-Ereignisse von asymptomatischer transienter subretinaler Flüssigkeit wurden bei 8 (6,3 %) Patienten beobachtet. Keiner der Patienten entwickelte eine Retinopathie oder andere okuläre unerwünschte Ereignisse. Bei keinem Patienten war eine Dosisanpassung erforderlich und alle Ereignisse bis auf eines klangen ab. Bei einem weiteren pädiatrischen Patienten (0,8 %) trat das Ereignis Retinopathie des CTCAE-Grades 1 auf; das Ereignis klang ohne Dosisanpassung ab.

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten (N = 137) wurde bei 5 (4 %) Patienten das Ereignis verschwommenes Sehen des CTCAE-Grades 1 berichtet. Bei einem Patienten (0,7 %) war eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich. Alle Ereignisse wurden ohne Dosisreduktion behandelt und zum Zeitpunkt der Analyse waren alle 5 Patienten genesen.

Nach Markteinführung wurden Fälle von RPED/CSR berichtet, einschließlich Ablösung des retinalen Pigmentepithels, zentrale seröse Chorioretinopathie, seröse Netzhautablösung, seröse Retinopathie und Netzhautablösung. Da diese Reaktionen freiwillig von einer Population unbestimmter Größe berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder einen Kausalzusammenhang zur Arzneimittelexposition herzustellen.

Zur klinischen Behandlung von neu auftretenden Sehstörungen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Zusätzlich wurde ein einzelnes Ereignis einer RPED bei einem pädiatrischen Patienten gemeldet, der eine Selumetinib-Monotherapie (25 mg/m^2 zweimal täglich) im Rahmen einer extern gesponserten pädiatrischen Studie zur Behandlung eines pilozytischen Astrozytoms mit Beteiligung der Sehbahn erhielt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Paronychie

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool (N = 126) wurde eine Paronychie bei 63 (50 %) Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses Paronychie von maximalem CTCAE-Grad betrug 375 Tage (ungefähr 12 Monate) und die mediane Dauer der Ereignisse betrug 55 Tage (ungefähr 2 Monate). Die Mehrzahl (51 Patienten, 40,5 % des NF1-PN pädiatrischen Pools) hatte einen CTCAE-Grad von maximal 1 oder 2. Ereignisse des Grades ≥ 3 traten bei 12 (10 %) Patienten auf. Bei achtzehn (14,3 %) Patienten war aufgrund des unerwünschten Ereignisses Paronychie eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich und bei 9 (7,1 %) Patienten führte das unerwünschte Ereignis Paronychie zur Dosisreduktion. Bei einem Patienten (0,8 %) führte das Ereignis zu einem Behandlungsabbruch.

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten (N = 137) wurde eine Paronychie bei 23 (17 %) Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Paronychie von maximalem CTCAE-Grad betrug 206 Tage (ungefähr 7 Monate) und die mediane Dauer des Ereignisses von maximalem Grad betrug 63 Tage (ungefähr 2 Monate). Neunzehn (13,9 %) Patienten hatten einen CTCAE-Grad von maximal 1 oder 2. Ereignisse des Grades 3 traten bei 4 (3 %) Patienten auf. Bei einem Patienten (0,7 %) war aufgrund des unerwünschten Ereignisses Paronychie eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich und bei 3 (2,2 %) Patienten führte das Ereignis Paronychie zur Dosisreduktion. Bei keinem Patienten führte die Paronychie zu einem Behandlungsabbruch. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 11 der 23 Patienten genesen.

Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK)

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool (N = 126) traten CPK-Erhöhungen bei 68 (54 %) Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der CPK-Erhöhung von maximalem CTCAE-Grad betrug 112 Tage (ungefähr 4 Monate) und die mediane Dauer des Ereignisses von maximalem CTCAE-Grad betrug 126 Tage (ungefähr 4 Monate). Die Mehrzahl (61 Fälle, 48,4 % des NF1-PN pädiatrischen Pools) hatte ein Ereignis mit CTCAE-Grad von maximal 1 oder 2. Ereignisse des CTCAE-Grades von maximal 3 traten bei 5 (4 %) Patienten auf und CTCAE-Ereignisse des Grades 4 traten bei 2 (1,6 %) Patienten auf. Bei fünf Patienten führte das unerwünschte Ereignis CPK-Erhöhung zu einer Behandlungsunterbrechung und es war eine Dosisreduktion erforderlich.

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten (N = 137) traten UAWs einer CPK-Erhöhung bei 51 (37 %) Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der CPK-Erhöhung von maximalem CTCAE-Grad betrug 103 Tage (ungefähr 3 Monate) und die mediane Dauer des Ereignisses von maximalem Grad betrug 122 Tage (ungefähr 4 Monate). Zweiundvierzig (30,7 %) Patienten hatten einen CTCAE-Grad von maximal 1 oder 2. Ereignisse des CTCAE-Grades von maximal 3 traten bei 5 (3,6 %) Patienten auf und CTCAE-Ereignisse des Grades 4 traten bei 4 (2,9 %) Patienten auf. Bei sechs Patienten führte das Ereignis CPK-Erhöhung zu einer Behandlungsunterbrechung und bei 3 Patienten war eine Dosisreduktion erforderlich. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 21 der 51 Patienten genesen.

Gastrointestinale Toxizitäten

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool (N = 126) waren Erbrechen (78 Patienten, 62 %), Diarrhö (71 Patienten, 56 %), Übelkeit (66 Patienten, 52 %) und Stomatitis (50 Patienten, 40 %) die am häufigsten berichteten gastrointestinalen (GI) Ereignisse. Die Mehrzahl dieser Fälle war vom CTCAE-Grad 1 oder 2. CTCAE-Ereignisse des Grades ≥ 3 wurden für Diarrhö (10 %), Erbrechen (7 %), Übelkeit (2 %), und Stomatitis (1 %) berichtet. Eine Dosisanpassung war bei 25 (19,8 %) Patienten mit Erbrechen, 14 (11,1 %) mit Übelkeit, 11 (8,7 %) mit Diarrhö und 6 (4,8 %) mit Stomatitis erforderlich. Je ein Patient berichtete ein Ereignis von Diarrhö, Übelkeit und Stomatitis, das zum Behandlungsabbruch führte. Bei einem Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Diarrhö und bei 2 Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Stomatitis kam es zu einer Dosisreduktion. Es wurden keine CTCAE-Ereignisse des Grades ≥ 4 berichtet.

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten (N = 137) waren Diarrhö (41 Patienten, 30 %), Erbrechen (27 Patienten, 20 %), Übelkeit (23 Patienten, 17 %), Stomatitis (19 Patienten, 14 %) und Obstipation (13 Patienten, 10 %) die am häufigsten berichteten gastrointestinalen (GI) Ereignisse. Die meisten dieser Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Bei 1 Patienten (0,7 %) wurde ein CTCAE-Ereignis des Grades 3 für Stomatitis berichtet. Eine Behandlungsunterbrechung war bei 2 Patienten (1,5 %) jeweils mit Übelkeit und Erbrechen und bei 1 Patienten (0,7 %) mit jeweils Diarrhö und Stomatitis erforderlich. Bei 1 Patienten (0,7 %) mit jeweils der UAW Übelkeit und Stomatitis kam es zu einer Dosisreduktion. Ein Patient berichtete das Ereignis Übelkeit, das zum Behandlungsabbruch führte.

Dermatologische Toxizität

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool (N = 126) wurden akneähnliche Hautausschläge bei 76 (60 %) Patienten beobachtet (mediane Zeit bis zum Einsetzen 29 Tage; mediane Dauer 176 Tage [ungefähr 6 Monate] beim CTCAE-Ereignis maximalen Grades). Die Mehrzahl dieser berichteten UAWs (73 Patienten, 58 % des NF1-PN pädiatrischen Pools) war von einem CTCAE-Grad von maximal 1 oder 2. Bei 4 Patienten (3,2 %) führten akneähnliche Hautausschläge zu einer Behandlungsunterbrechung und bei 3 Patienten (2,4 %) führten akneähnliche Hautausschläge zu einer Dosisreduktion. CTCAE-Ereignisse des Grades 3 wurden bei 3 (2,4 %) Patienten berichtet. Andere (nicht-akneähnliche) Hautausschläge wurden bei 49 (39 %) Patienten im NF1-PN pädiatrischen Pool beobachtet und waren vorwiegend (46 Patienten, 36,5 % des NF1-PN pädiatrischen Pools) vom CTCAE-Grad 1 oder 2.

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten (N = 137) wurden akneähnliche Hautausschläge bei 75 (55 %) Patienten beobachtet (mediane Zeit bis zum Einsetzen 12 Tage; mediane Dauer 124 Tage [ungefähr 4 Monate] beim CTCAE-Ereignis maximalen Grades). Zweiundsiebzig (53 %) Patienten berichteten UAWs mit einem CTCAE-Grad von maximal 1 oder 2. Ereignisse des Grades 3 wurden bei 3 (2,2 %) Patienten berichtet. Bei 3 Patienten (2,2 %) führten akneähnliche Hautausschläge zu einer Behandlungsunterbrechung und bei 2 Patienten (1,5 %) führten die jeweiligen akneähnlichen Hautausschläge zu einer Dosisreduktion bzw. zu einem Behandlungsabbruch. Hautausschläge (nicht-akneähnlich) wurden bei 37 (27 %) Patienten beobachtet und waren vorwiegend (36 Patienten, 26,3 %) vom CTCAE-Grad 1 oder 2.

Haarveränderungen

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool (N = 126) trat bei 37 (29 %) Patienten das unerwünschte Ereignis Veränderungen der Haare auf (berichtet als [PT: Änderungen der Haarfarbe] bei 21 Patienten (16,7 %) und dünner werdendes Haar [PT: Alopezie] bei 30 Patienten (23,8 %)). Alle Fälle waren vom CTCAE-Grad 1 (33 Patienten; 26,2 %) oder 2 (4 Patienten; 3,2 %). Eine Behandlungsunterbrechung wurde bei 1 (0,8 %) Patienten berichtet.

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten (N = 137) trat bei 24 (18 %) Patienten das unerwünschte Ereignis Veränderungen der Haare auf (berichtet als [PT: Änderungen der Haarfarbe] bei 6 (4,4 %) Patienten und dünner werdendes Haar [PT: Alopezie] bei 20 (14,6 %) Patienten). Alle Fälle waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Eine Behandlungsunterbrechung wurde bei 1 (0,7 %) Patienten berichtet und eine Dosisreduktion bei 2 (1,5 %) Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung. Bei einer Überdosierung sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und bei Bedarf unterstützend behandelt und angemessen überwacht werden. Bei einer Überdosis ist eine Dialyse nicht wirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EE04

Wirkmechanismus

Selumetinib ist ein selektiver Inhibitor der Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kinase 1 und 2 (MEK1/2). Selumetinib blockiert die MEK-Aktivität und den RAF-MEK-ERK-Signalweg. Eine MEK-Inhibition kann folglich die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen, bei denen der RAF-MEK-ERK-Signalweg aktiviert ist, hemmen.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Selumetinib bei pädiatrischen und erwachsenen NF1-PN-Patienten wurde in den unten beschriebenen Studien untersucht.

SPRINT-Studie

Die Wirksamkeit von Koselugo wurde in einer unverblindeten, multizentrischen, einarmigen Studie (SPRINT) Phase II Stratum 1 an 50 pädiatrischen NF1-Patienten mit inoperablem PN und erheblicher Morbidität untersucht. Das inoperable PN wurde definiert als chirurgisch nicht vollständig resezierbar ohne erhebliches Morbiditäts-Risiko durch Beteiligung von oder großer Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, Invasivität oder hohe Vaskularität des PN. Aufgrund der folgenden okulären Toxizitäten wurden Patienten ausgeschlossen: Jegliche aktuelle CSR oder Vorgeschichte einer CSR, ein aktueller RVO oder Vorgeschichte eines RVO, bekannter intraokularer Druck > 21 mmHg (oder die Obergrenze für den Normwert an das Alter angepasst) oder unkontrolliertes Glaukom. Die Patienten erhielten zweimal täglich 25 mg/m^2 (BSA) Selumetinib-Kapseln für 28 Tage (1 Behandlungszyklus) im Rahmen eines kontinuierlichen Behandlungsschemas. Die Behandlung wurde abgebrochen, wenn der Patient keinen klinischen Nutzen mehr hatte, bei inakzeptabler Toxizität, Fortschreiten des PN bzw. gemäß Ermessen des Prüfarztes.

Das Ziel-PN, das relevante klinische Symptome oder Komplikationen (PN-bedingte Morbidität) verursachende PN, wurde mittels zentraler Auswertung einer MRT-Volumetrie (Magnetresonanztomografie) auf die Ansprechrate gemäß REiNS-Kriterien (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*) untersucht. Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte zu Studienbeginn und während der Behandlung für 2 Jahre nach jeweils 4 Zyklen und anschließend nach jeweils 6 Zyklen.

Die Patienten erhielten MRT-Volumetrien des Ziel-PN und Beurteilungen des klinischen Verlaufs, die die Bewertungen der Funktionsfähigkeit und die von Patienten berichteten Ergebnisse umfassten.

Bei Studienaufnahme betrug das mediane Alter der Patienten 10,2 Jahre (Bereich: 3,5 bis 17,4 Jahre). 60 % der Patienten waren männlich und 84 % Kaukasier.

Das mediane Volumen des Ziel-PN bei Studienbeginn betrug 487,5 ml (Bereich: 5,6 – 3820 ml). Zu den PN-bedingten Morbiditäten, die bei ≥ 20 % der Patienten vorlagen, gehörten Entstellung, motorische Dysfunktion, Schmerzen, Atemwegsdysfunktion, Sehbehinderung und Blasen-/Darmdysfunktion.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR), definiert als Prozentsatz der Patienten mit vollständigem Ansprechen (d. h. einer vollständigen Rückbildung des Ziel-PN) oder bestätigtem partiellem Ansprechen (d. h. einer Verringerung des PN-Volumens um ≥ 20 % mit Bestätigung bei einer anschließenden Tumorbeurteilung innerhalb von 3 – 6 Monaten) gemäß zentralisierter Prüfung durch das *National Cancer Institute* (NCI). Die Dauer des Ansprechens (*duration of response,* DoR) wurde ebenfalls bewertet.

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Wirksamkeitsergebnisse auf einem Datenschnitt vom März 2021.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 8

Eine unabhängige zentralisierte Überprüfung des Tumoransprechens nach REiNS-Kriterien (Datenschnitt Juni 2018) ergab eine ORR von 44 % (95 %-KI: 30,0; 58,7).

Die mediane Zeit bis zum Beginn des Ansprechens betrug 7,2 Monate (Bereich: 3,3 Monate bis 3,2 Jahre). Die mediane (min – max) Zeit bis zur maximalen PN-Verkleinerung im Vergleich zum Ausgangswert betrug 15,1 Monate (Bereich: 3,3 Monate bis 5,2 Jahre). Die mediane DoR ab dem Beginn des Ansprechens wurde nicht er-

Tabelle 6. Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie SPRINT, Phase II, Stratum 1

Wirksamkeitsparameter	SPRINT (N = 50)
Objektive Ansprechrate[a, b]	
Objektive Ansprechrate, n (%) (95 %-KI)	34 (68 %) (53,3 – 80,5)
Vollständiges Ansprechen	0
Bestätigtes partielles Ansprechen, n (%)[b]	34 (68 %)
Dauer des Ansprechens	
DoR ≥ 12 Monate, n (%)	31 (91,2 %)
DoR ≥ 24 Monate, n (%)	26 (76,5 %)
DoR ≥ 36 Monate, n (%)	21 (61,8 %)

KI – Konfidenzintervall, DoR – Dauer des Ansprechens.

[a] Das Ansprechen musste mindestens 3 Monate nach dem Erfüllen der Kriterien für das erste partielle Ansprechen bestätigt werden.

[b] Vollständiges Ansprechen: vollständige Rückbildung der Ziel-Läsion; partielles Ansprechen: Verringerung des Ziel-PN-Volumens um ≥ 20 % im Vergleich zum Ausgangswert.

reicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 41,3 Monate. Die mediane Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit unter der Therapie wurde nicht erreicht.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder des letzten Scans während der Behandlung bei Patienten, die die Behandlung abgebrochen hatten, hatten 25 Patienten (50 %) nach wie vor ein bestätigtes partielles Ansprechen. 1 Patient (2 %) wies ein unbestätigtes partielles Ansprechen auf, 12 Patienten (24 %) wiesen eine stabile Erkrankung und 10 Patienten (20 %) eine Krankheitsprogression auf.

KOMET-Studie

Die Wirksamkeit von Koselugo bei erwachsenen Patienten wurde in einer multizentrischen, internationalen Phase III-Studie untersucht, die in einem parallelen, randomisierten 1:1-, doppelblinden, Placebo-kontrollierten 2-Arm-Design durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 145 erwachsene Patienten randomisiert und erhielten über 12 Zyklen (28-Tage-Zyklen) entweder zweimal täglich Selumetinib 25 mg/m^2 (BSA) oder Placebo. Nach dem Abschluss von Zyklus 12 wechselten die Placebopatienten auf unverblindetes Selumetinib. Dies fand zu einem früheren Zeitpunkt statt, wenn ein Fortschreiten der Erkrankung durch die unabhängige zentrale Überprüfung (*Independant Central Review*, ICR) bestätigt wurde. Die Behandlung wurde abgebrochen, wenn der Patient keinen klinischen Nutzen mehr hatte, bei inakzeptabler Toxizität, aufgrund der Entscheidung des Patienten, bei Fortschreiten des PN bzw. gemäß Ermessen des Prüfarztes.

In die KOMET-Studie wurden männliche und weibliche erwachsene Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren bei Studienaufnahme) mit einer NF1-Diagnose eingeschlossen, die symptomatische, inoperable PN haben; mindestens ein Ziel-PN, das durch eine volumetrische MRT-Analyse messbar ist; einen Score zur Erfassung chronischer Schmerzen im Ziel-PN, der für einen Mindestzeitraum dokumentiert ist (an mindestens 4 von 7 Tagen für mindestens 2 Wochen während des Screening-Zeitraums) sowie eine stabil eingestellte Medikation gegen chronische PN-Schmerzen zum Zeitpunkt der Studienaufnahme.

Das Ziel-PN, das klinisch relevanteste PN, welches mittels MRT-Volumetrie messbar ist, sowie, falls erforderlich, ein zusätzliches Nicht-Ziel-PN, wurden mittels zentraler Auswertung einer MRT-Volumetrie auf die Ansprechrate gemäß REiNS-Kriterien untersucht. Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte zu Studienbeginn und während der Behandlung für 2 Jahre nach jeweils 4 Zyklen und anschließend nach jeweils 6 Zyklen. Die Patienten erhielten MRT-Volumetrien des Ziel- sowie des Nicht-Ziel-PN und Beurteilungen des klinischen Verlaufs.

Demografische sowie krankheitsbezogene Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen dem Selumetinib- und dem Placebo-Studienarm gut ausgewogen. Die demografischen Baseline- Charakteristika in der Selumetinib- und in der Placebo-Gruppe waren wie folgt: medianes Alter bei Studienaufnahme 29 Jahre (Bereich: 18 bis 60 Jahre), männlich (51,7 %), Weiße (55,9 %) und Asiaten (31 %). Das mediane Volumen des Ziel-PN betrug 110,18 ml für die Selumetinib-Gruppe und 221,85 ml für die Placebo-Gruppe. Die häufigsten PN-bedingten Morbiditäten, die bei mindestens 23 % der Patienten in beiden Gruppen auftraten, waren Schmerzen, motorische Dysfunktion und Entstellung. Erkrankungen der Atemwege, des Sehvermögens sowie des Darms/der Blase traten weniger häufig auf und betrafen sowohl in der Selumetinib- als auch in der Placebogruppe höchstens 4,2 % der Patienten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die ORR für Selumetinib bis zum Ende von Zyklus 16. Die ORR war definiert als Prozentsatz der Patienten mit bestätigtem vollständigem Ansprechen (vollständige Rückbildung des Ziel-PN, bestätigt durch einen nachfolgenden Scan innerhalb von 3 – 6 Monaten nach dem ersten Ansprechen) oder bestätigtem partiellem Ansprechen (eine Verringerung des Ziel-PN-Volumens um ≥ 20 % im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt durch einen nachfolgenden Scan innerhalb von 3 – 6 Monaten nach dem ersten Ansprechen) bis zum Ende von Zyklus 16, bestimmt durch ICR gemäß REiNS-Kriterien.

Bei der geplanten primären Analyse erreichte die Studie ihren primären Endpunkt und zeigte eine statistisch signifikante ORR versus Placebo. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (*data cut-off*, DCO) betrug die mediane Gesamtdauer der Exposition 749 Tage (ungefähr 25 Monate) bei Patienten, die auf Selumetinib randomisiert waren; die mediane DoR ab dem Beginn des Ansprechens wurde nicht erreicht. Die Wirksamkeitsergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 7 dargestellt.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 9

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen(PK)-Parameter bei pädiatrischen Patienten (3 bis ≤ 18 Jahre) mit NF1-PN und bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit NF1-PN sind vergleichbar.

Nach Einnahme der Selumetinib-Kapseln in der empfohlenen Dosis von 25 mg/m^2 zweimal täglich bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 3 bis ≤ 18 Jahren) betrug der geometrische Mittelwert (Variationskoeffizient, CV%) der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) 731 (62 %) ng/ml und die Fläche unter der Kurve der Wirkstoffkonzentration im Plasma (AUC_{0-12}) nach der ersten Dosis lag bei 2009 (35 %) ng·h/ml. Bei zweimal täglicher Dosierung wurde im *steady state* eine minimale Akkumulation ungefähr um das 1,1-fache beobachtet.

In der KOMET-Studie betrug bei der empfohlenen Dosis von 25 mg/m^2 zweimal täglich bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) der geometrische Mittelwert (geometrischer Variationskoeffizient, gCV%) der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) 789 (47 %) ng/ml. Die Fläche unter der Kurve der Wirkstoffkonzentration im Plasma (AUC_{0-12}) betrug 2986 (43 %) ng·h/ml im *steady state*.

Nach der Gabe von Selumetinib betrug der minimale Bereich der Akkumulation für alle Altersstufen 1,2 bis 1,5.

Bei pädiatrischen Patienten (3 bis ≤ 18 Jahre) hat Selumetinib bei einer Dosisstufe von 25 mg/m^2 eine apparente orale Clearance von 8,8 l/h, ein mittleres apparentes Verteilungsvolumen im *steady state* von 78 l und eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von ca. 6,2 Stunden.

Bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) hat Selumetinib bei einer Dosisstufe von 25 mg/m^2 eine apparente orale Clearance von 14,1 l/h, ein mittleres apparentes Verteilungsvolumen im *steady state* von 126,1 l und eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von ca. 9,0 Stunden.

Nach Anwendung des Selumetinib-Granulats in der empfohlenen Dosis von 25 mg/m^2

Tabelle 7. Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie KOMET

Wirksamkeitsparameter	Selumetinib (N = 71)	Placebo (N = 74)
Objektive Ansprechrate bis zum Ende von Zyklus 16 (ORR) [a, b, c]		
ORR in % (95 %-KI)	19,7 (11,2; 30,9)	5,4 (1,5; 13,3)
p-Wert [d]	0,0112	
Bestes objektives Ansprechen (*Best objective response*, BOR) bis zum Ende von Zyklus 16, n (%) [a, b, c, e]		
Bestätigtes vollständiges Ansprechen	0	0
Bestätigtes partielles Ansprechen	14 (19,7 %)	4 (5,4 %)
Zeit bis zum Ansprechen (*Time to response*, TTR) [a]		
Median (95 %-KI) Monate	3,7 (3,61; 11,07)	NB
Dauer des Ansprechens (DOR) [f, g, h]		
Median (95 %-KI) Monate	NE (11,5; NG)	NB
Anzahl und Prozentsatz mit anhaltendem Ansprechen		
≥ 6 Monate, n (%)	14 (100 %)	NB
≥ 12 Monate, n (%)	9 (64,3 %)	NB

KI – Konfidenzintervall, NG – nicht geschätzt, NE – nicht erreicht, NB – Für den Placebo-Arm nicht bestimmt.

[a] Die Ergebnisse basieren auf der geplanten Primäranalyse (DCO: 05. August 2024), die erfolgte, als alle Patienten die Möglichkeit hatten, Zyklus 16 abzuschließen.

[b] Jeder Behandlungszyklus in der Studie dauert 28 Kalendertage (Zyklus 16 entspricht ungefähr 15 Monaten).

[c] Patienten mit durch unabhängige zentrale Überprüfung (ICR) gemäß REiNS-Kriterien bestätigtem vollständigem Ansprechen oder partiellem Ansprechen. Die Bestätigung des Ansprechens erfolgte durch einen nachfolgenden Scan innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach dem ersten Ansprechen, bestimmt durch ICR gemäß REiNS-Kriterien.

[d] 2-seitiger p-Wert, berechnet mittels der exakten Methode von Fisher (Alpha von 0,047) durch Vergleich von Selumetinib vs. Placebo.

[e] Vollständiges Ansprechen: Vollständige Rückbildung der Ziel-Läsion; Partielles Ansprechen: Verringerung des Ziel-PN-Volumens um ≥ 20 % im Vergleich zum Ausgangswert; Stabile Erkrankung: Unzureichende Volumenänderung vom Ausgangswert, um entweder als partielles Ansprechen oder als Krankheitsprogression zu gelten; Krankheitsprogression: Erhöhung des Ziel-PN-Volumens um ≥ 20 % im Vergleich zum Ausgangswert oder zum dokumentierten Zeitpunkt des besten Ansprechens.

[f] Dauer des Ansprechens ist definiert vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (anschließend bestätigt) bis zum Datum der dokumentierten Progression, bestimmt durch ICR gemäß REiNS-Kriterien.

[g] Berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode.

[h] Berechnet für Patienten, die in den Selumetinib-Arm randomisiert wurden und bis zum Ende von Zyklus 16 ein bestätigtes partielles Ansprechen (*confirmed partial response*, cPR) erreichten, einschließlich Daten bis zum finalen DCO (17. März 2025, der erfolgte, als alle Patienten die Möglichkeit hatten, Zyklus 24 abzuschließen).

zweimal täglich bei Kindern (im Alter von 1 bis ≤ 7 Jahren) betrugen die geometrischen Mittelwerte (gCV%) von C_{max} nach der ersten Dosis und im *steady state* 503 (49 %) ng/ml bzw. 657 (58 %) ng/ml. Die geometrischen Mittelwerte (gCV%) der $AUC_{0-12\,h}$ nach der ersten Dosis und im *steady state* betrugen 1790 (28 %) ng·h/ml bzw. 2575 (52 %) ng·h/ml. Bei zweimal täglicher Dosierung betrug im *steady state* die Akkumulation für C_{max} das 1,3-fache und für $AUC_{0-12\,h}$ das 1,46-fache. Insgesamt erreichte die Granulatformulierung vergleichbare AUC-Werte für die systemische Exposition und wies eine etwa 30 % niedrigere C_{max} gegenüber der Kapselformulierung auf.

Resorption

Bei gesunden erwachsenen Probanden betrug die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit von Selumetinib 62 %.
Nach oraler Dosierung wird Selumetinib rasch resorbiert. Der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration im *steady state* (t_{max}) wird 2 Stunden nach der Dosierung erreicht.

Einfluss von Nahrungsmitteln

In separaten klinischen Studien mit gesunden erwachsenen Probanden und erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen soliden Malignomen, die eine Dosis von 75 mg erhielten, führte eine gleichzeitige Gabe von Selumetinib-Kapseln und einer fettreichen Mahlzeit zu einer mittleren Verringerung der C_{max} um jeweils 50 % bzw. 62 % im Vergleich zur Gabe im nüchternen Zustand. Die mittlere AUC von Selumetinib verringerte sich um jeweils 16 % bzw. 19 % und die Zeit bis zum Erreichen der Höchstkonzentration (t_{max}) verlängerte sich um etwa 1,5 bis 3 Stunden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei gesunden erwachsenen Probanden führte die gleichzeitige Gabe von 50 mg Selumetinib-Kapseln und einer fettarmen Mahlzeit zu einer um 60 % niedrigeren C_{max} im Vergleich zur Gabe im nüchternen Zustand. Die AUC von Selumetinib verringerte sich um 38 % und die Zeit bis zum Erreichen der Höchstkonzentration (t_{max}) verlängerte sich um etwa 0,9 Stunden (siehe Abschnitt 4.2). In ähnlicher Weise verringerten sich die C_{max} und AUC des Selumetinib-Granulats bei gesunden männlichen Probanden nach einer fettarmen Mahlzeit (400 bis 500 Kalorien, 25 % Fett) um 39 % bzw. 4 %, und die t_{max} verzögerte sich um etwa 1,3 Stunden.

Bei jugendlichen Patienten mit NF1 und inoperablen PN, die mit mehreren Dosen von 25 mg/m² zweimal täglich behandelt wurden, führte die gleichzeitige Gabe von Selumetinib-Kapseln und einer fettarmen Mahlzeit zu einer um 24 % niedrigeren C_{max} im Vergleich zur Gabe im nüchternen Zustand. Die AUC von Selumetinib verringerte sich um 8 % und t_{max} verlängerte sich um etwa 0,57 Stunden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine PopPK-Analyse zeigte ebenfalls, dass die gleichzeitige Gabe einer fettarmen oder fettreichen Mahlzeit zu einer mittleren Verringerung der Exposition (AUC) von Selumetinib führte im Vergleich zur Gabe im nüchternen Zustand, die nicht als klinisch relevant angesehen wurde.

Auf Grundlage der obigen Ergebnisse ist nicht davon auszugehen, dass der Einfluss von Nahrungsmitteln (fettreich, fettarm und unabhängig von Mahlzeiten) bei beiden Formulierungen (Kapseln und Granulat) einen klinisch relevanten Einfluss auf die AUC von Selumetinib hat, da das Ausmaß der Wirkung auf die Bioverfügbarkeit (F1) nach oraler Gabe weniger als 30 % beträgt.

Verteilung

Das mittlere apparente Verteilungsvolumen im *steady state* von Selumetinib im Bereich von 20 bis 30 mg/m² lag bei pädiatrischen Patienten zwischen 78 und 171 Litern, was auf eine mäßig starke Verteilung ins Gewebe hinweist. Vergleichbare Werte wurden bei erwachsenen Patienten bei 25 mg/m² beobachtet und lagen zwischen 40 bis 3710 Litern. Diese Werte lassen auf eine mäßig starke Verteilung ins Gewebe schließen.

Die *in-vitro*-Plasmaproteinbindung beim Menschen beträgt 98,4 %. Selumetinib bindet hauptsächlich an Serumalbumin (96,1 %) und in geringerem Maße an saures alpha-1-Glykoprotein (< 35 %).

Biotransformation

In vitro durchläuft Selumetinib in der ersten Phase der Biotransformation eine Oxidation der Seitenkette, N-Demethylierung und Verlust der Seitenkette mit Bildung von Amiden und sauren Metaboliten. CYP3A4 ist die hauptsächlich für den oxidativen Metabolismus von Selumetinib verantwortliche Isoform. CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 und CYP3A5 sind in geringerem Maße beteiligt. *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Selumetinib auch unmittelbare Stoffwechselreaktionen der Phase 2 durchläuft, wobei sich, hauptsächlich unter Beteiligung der Enzyme UGT1A1 and UGT1A3, Glucuronid-Konjugate bilden. Die Glucuronidierung ist ein wichtiger Eliminationsweg für Metabolite der Phase 1 von Selumetinib, an der mehrere UGT-Isoformen beteiligt sind.

Nach oraler Dosierung von ^{14}C-Selumetinib an gesunde männliche Probanden machte unverändertes Selumetinib (etwa 40 % der Radioaktivität) zusammen mit anderen Metaboliten, einschließlich Glucuronid des Imidazoindazol-Metaboliten (M2, 22 %), Selumetinib-Glucuronid (M4, 7 %), N-Des-

methyl-Selumetinib (M8, 3 %) und N-Desmethyl-Carboxylsäure (M11, 4 %) den größten Teil der zirkulierenden Radioaktivität im menschlichen Plasma aus. N-Desmethyl-Selumetinib macht weniger als 10 % der Selumetinib-Konzentration im menschlichen Plasma aus, ist jedoch etwa 3 – 5 Mal so potent wie die Muttersubstanz und für etwa 21 % bis 35 % der pharmakologischen Gesamtaktivität verantwortlich.

Wechselwirkungen

In vitro ist Selumetinib kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 und CYP2E1. *In vitro* ist Selumetinib kein Induktor von CYP1A2 und CYP2B6. Selumetinib ist *in vitro* ein Induktor von CYP3A4, dies ist jedoch voraussichtlich nicht klinisch relevant.

In vitro hemmt Selumetinib UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 und UGT1A9. Es wird jedoch nicht erwartet, dass diese Effekte klinisch relevant sind.

Wechselwirkungen mit Transportproteinen

Laut *in-vitro*-Studien ist Selumetinib ein Substrat der Transporter BCRP und P-gp. Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen sind jedoch unwahrscheinlich. *In-vitro*-Studien lassen darauf schließen, dass Selumetinib in der bei Kindern und Jugendlichen empfohlenen Dosis kein Inhibitor von BCRP (*breast cancer resistance protein*), P-Glykoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 und MATE2K ist. Klinisch relevante Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig eingenommenen OAT3-Substraten können nicht ausgeschlossen werden.

Elimination

Bei gesunden erwachsenen Probanden wurden nach einer oralen Einzeldosis von 75 mg radioaktiv markiertem Selumetinib nach 9-tägiger Probenahme 59 % der Dosis in den Fäzes (19 % unverändert) und 33 % der eingenommenen Dosis (< 1 % als Muttersubstanz) im Urin wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Die Exposition gegenüber 50 mg Selumetinib peroral wurde bei erwachsenen Probanden mit normaler Nierenfunktion (N = 11) und Probanden mit ESRD (N = 12) untersucht. In der ESRD-Gruppe zeigte sich eine um 16 % bzw. 28 % niedrigere C_{max} bzw. AUC. Die Fraktion des ungebundenen Selumetinibs war bei Probanden mit ESRD 35 % höher. Dadurch betrug das Verhältnis zwischen C_{max} und AUC des ungebundenen Wirkstoffs 0,97 bzw. 1,13 in der ESRD-Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit normaler Nierenfunktion. Ein geringer Anstieg (ca. 20 % AUC) des Verhältnisses zwischen N-Desmethyl-Metaboliten und Muttersubstanz wurde in der ESRD-Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit normaler Nierenfunktion festgestellt. Da die Exposition bei Teilnehmern mit ESRD ähnlich war wie bei Probanden mit normaler Nierenfunktion, wurden keine Untersuchungen bei Teilnehmern mit leichter, moderater und schwerer Niereninsuffizienz durchgeführt. Es wird keine bedeutsame Auswirkung einer Niereninsuffizienz auf die Exposition gegenüber Selumetinib erwartet (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Erwachsene Probanden mit normaler Leberfunktion (N = 8) und leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Stadium A, N = 8) erhielten 50 mg Selumetinib, Probanden mit mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Stadium B, N = 8) eine Dosis mit 50 mg oder 25 mg und Probanden mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Stadium C, N = 8) eine 20-mg-Dosis. Die auf die Selumetinib-Gesamtdosis normalisierte AUC und ungebundene AUC betrugen bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz jeweils 86 % bzw. 69 %, im Vergleich zu den AUC-Werten bei Probanden mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Stadium B) und schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Stadium C) wurde eine höhere Selumetinib-Exposition (AUC) festgestellt. Bei Patienten im Child-Pugh-Stadium B lagen Gesamt-AUC und ungebundene AUC bei jeweils 159 % bzw. 141 % und bei Patienten im Child-Pugh-Stadium C bei jeweils 157 % bzw. 317 % im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Es gab einen Trend zu einer geringeren Proteinbindung bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung, obwohl die Proteinbindung > 99 % blieb (siehe Abschnitt 4.3).

Ethnische Abstammung

Nach einer Einzeldosis scheint die Selumetinib-Exposition bei japanischen, nicht japanischen asiatischen und indischen gesunden erwachsenen Probanden höher zu sein als bei westlichen erwachsenen Probanden. Nach Korrektur in Bezug auf Körpergewicht oder BSA gibt es jedoch erhebliche Überlappungen mit westlichen Probanden (siehe Abschnitt 4.2).

Weitere erwachsene Patienten (Alter > 18 Jahre)

Die PK-Parameter erwachsener gesunder Probanden und erwachsener Patienten mit soliden Malignomen im fortgeschrittenen Stadium sind ähnlich wie bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 1 bis ≤ 18 Jahren) mit NF1.

Bei erwachsenen Patienten erhöhten sich C_{max} und AUC dosisproportional im Dosisbereich von 25 mg bis 100 mg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität

Die Maus-Mikronukleus-Studie fiel für Selumetinib durch einen aneugenen Wirkmechanismus positiv aus. Die freie mittlere Exposition (C_{max}) beim *no observed effect level* (NOEL) war etwa 27-mal höher als die klinische freie Exposition bei der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen (*maximum recommended human dose*, MRHD) von 25 mg/m^2.

Karzinogenität

Selumetinib war bei Ratten und transgenen Mäusen nicht karzinogen.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Mäusen, Ratten und Affen wurden nach Selumetinib-Exposition hauptsächlich Auswirkungen auf die Haut, den GI-Trakt und die Knochen beobachtet. Bei Ratten wurde Wundschorf im Zusammenhang mit mikroskopischen Erosionen und Ulzeration bei einer freien Exposition ähnlich der klinischen Exposition (freie AUC) bei der MRHD beobachtet. Bei Mäusen wurden bei einer freien Exposition mit ungefähr dem 28-fachen der klinischen freien Exposition bei der MRHD inflammatorische und ulzerative Befunde im GI-Trakt verbunden mit sekundären Veränderungen in der Leber und im lympho-retikulären System beobachtet. Dysplasien der Epiphysenfuge (Wachstumsfuge) wurden bei männlichen Ratten festgestellt, die bis zu 3 Monate lang mit Selumetinib behandelt wurden, bei einer freien Exposition mit dem 11-fachen der klinischen freien Exposition bei der MRHD. GI-Befunde zeigten Hinweise auf Reversibilität nach einer Erholungsphase. Hauttoxizität und Dysplasien der Epiphysenfuge wurden nicht auf Reversibilität untersucht. In einer 26-wöchigen Studie wurde bei männlichen Mäusen bei einer Dosis von 40 mg/kg/Tag (das 28-fache der freien AUC beim Menschen bei der MRHD) eine vaskuläre Stauung der Schwellkörper des Bulbocavernosus-Muskels beobachtet. Dies führte zu einer signifikanten Obstruktion der Harnwege sowie zu Entzündung und luminaler Blutung der Harnröhre, was bei männlichen Mäusen zu einem vorzeitigen Tod führte.

Reproduktionstoxikologie

Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität wurden an Mäusen durchgeführt. Die Fertilität war bei männlichen Mäusen mit bis zu 40 mg/kg/Tag (entsprechend etwa dem 22-fachen der freien AUC beim Menschen bei der MRHD) nicht beeinträchtigt. Bei weiblichen Mäusen, die bis zu 75 mg/kg/Tag erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die Paarungsleistung und Fertilität festgestellt, aber bei diesem Dosisspiegel wurde eine reversible Verringerung der Anzahl lebender Feten beobachtet. Der NOAEL für Effekte auf die Paarungsleistung lag bei 5 mg/kg/Tag (etwa das 3,5-fache der freien AUC beim Menschen bei der MRHD). Ein behandlungsbedingter Anstieg der Inzidenz äußerer Fehlbildungen (Lidfehlbildungen, Gaumenspalte) wurde ohne mütterliche Toxizität in Studien zur embryofetalen Entwicklung bei > 5 mg/kg/Tag und in einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei ≥ 1 mg/kg/Tag (entsprechend dem 0,4-fachen der freien C_{max} beim Menschen bei der MRHD) berichtet. Die anderen behandlungsbedingten Effekte, die bei Dosisspiegeln ohne mütterliche Toxizität in diesen Studien beobachtet wurden, waren embryonale Letalität und reduziertes fetales Gewicht bei ≥ 25 mg/kg/Tag (entsprechend dem 22-fachen der freien AUC beim Menschen bei der MRHD), Reduktionen des postnatalen Wachstums der Jungtiere und zum Zeitpunkt der Entwöhnung erfüllten weniger Jungtiere die Kriterien der Pupillenkonstriktion bei 15 mg/kg/Tag (entsprechend dem 3,6-fachen der freien C_{max} beim Menschen bei der MRHD). Selumetinib und sein aktiver Metabolit wurden bei Konzentrationen, die etwa denjenigen im Plasma entsprachen, in der Milch laktierender Mäuse ausgeschieden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Koselugo 5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel

Inhalt des Granulats

Glyceroldibehenat
Macrogolglycerolstearate
Hypromelloseacetatsuccinat
Stearinsäure

Kapselhülle

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)

Drucktinte

Schellack (E 904)
Propylenglycol (E 1520)
Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E 527)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Kaliumhydroxid (E 525)

Koselugo 7,5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel

Inhalt des Granulats

Glyceroldibehenat
Macrogolglycerolstearate
Hypromelloseacetatsuccinat
Stearinsäure

Kapselhülle

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Drucktinte

Schellack (E 904)
Propylenglycol (E 1520)
Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E 527)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Kaliumhydroxid (E 525)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

High-density-Polyethylen-(HDPE)-Kunststoffflasche mit einem kindergesicherten Polypropylen-Schraubverschluss.

Jede Flasche enthält 60 Kapseln und ein Silicagel-Trockenmittel. Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Patienten sollten angewiesen werden, das Trockenmittel nicht aus der Flasche zu entfernen und nicht zu schlucken.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1552/003, 5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel
EU/1/21/1552/004, 7,5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Juni 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. April 2026

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen mit 60 Kapseln N 2.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt