

**Коселуго® (селуметиниб) – первый зарегистрированный препарат для лечения симптоматических неоперабельных плексиформных нейрофибром у детей в возрасте от 3 лет и старше с нейрофиброматозом 1 типа<sup>1</sup>**



**Коселуго®**  
(селуметиниб)  
капсулы 10 мг & 25 мг

**МЕНЬШЕ**  
объем  
опухоли

**БОЛЬШЕ**  
возможностей  
в жизни

**66% пациентов достигли уменьшения объема опухоли на  $\geq 20\%$ <sup>1</sup>**



НФ1 ПОРАЖАЕТ 1 ИЗ 3000 ЧЕЛОВЕК ВО ВСЕМ МИРЕ<sup>2-5</sup>



**Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1)** — это аутосомно-доминантное генетическое нарушение, характеризующееся различными проявлениями заболевания, в первую очередь развитием **нейрофибром** на коже или под кожей<sup>6</sup>



У приблизительно **30–50%** пациентов с НФ1 развиваются **плексиформные нейрофибромы (ПН)**, которые представляют собой доброкачественные опухоли оболочек периферических нервов<sup>7,8</sup>



В детском возрасте ПН могут очень быстро расти<sup>7</sup> и оказывать влияние на пациентов в течение всей их жизни<sup>6</sup>, **вызывая боль, двигательную дисфункцию, сдавление жизненно важных структур и риск злокачественной трансформации**<sup>9-11</sup>

## ПАТОГЕНЕЗ НФ1



**НФ1 вызывается мутациями гена NF1, кодирующего белок-супрессор опухолей нейрофибромин<sup>8,12-17</sup>**

Хотя НФ1 относится к аутосомно-доминантным заболеваниям, примерно **50 % случаев является наследственными, а 50 % связаны с новыми мутациями** у пациентов без семейного анамнеза заболевания

Врожденный<sup>17</sup>



*De novo*<sup>17</sup>



Мутации NF1 приводят к неспособности инактивировать RAS, что приводит к постоянной активации сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK, который участвует в пролиферации клеток и опухолевом росте<sup>18,19</sup>

# НФ1 — КОМПЛЕКСНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ У РАЗЛИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ<sup>20</sup>

НФ1 диагностируется у детей здоровых родителей при наличии двух или более признаков

НФ1 диагностируется у детей родителей с НФ1 при наличии одного и более признаков



## Пятна цвета «кофе с молоком»

6 и более светло-коричневых пигментных пятен:  
у пациентов препубертатного возраста – 5 мм и более  
у пациентов постпубертатного возраста – 15 мм и более



## Пятна Лиша

2 и более на радужной оболочке, выявленных при осмотре с помощью щелевой лампы, или 2 и более аномалии сосудистой оболочки глаза (хороидальные гамартомы), определяемые как высокорекфлексивные узелки на ОКТ (оптическая когерентная томография) или при проведении лазерной сканирующей офтальмоскопии



## Двухсторонние множественные мелкие пигментные пятна (веснушки), локализованные в крупных кожных складках (подмышечных и/или паховых)



## Дисплазия

Дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя длинных трубчатых костей с наличием псевдоартроза или без него (дисплазия крыла клиновидной кости не является самостоятельным диагностическим критерием в случае сочетания с ипсилотеральной плексиформной нейрофибромы орбиты)



## Нейрофибромы

2 или более нейрофибром любого типа или одна плексиформная нейрофиброма



## Гетерозиготный патогенный генетический вариант (мутация) в гене NF1 с частотой мутантного аллеля 50%

Выявляемая в нормальных тканях без видимых клинических признаков (лейкоциты периферической крови, клетки буккального эпителия)

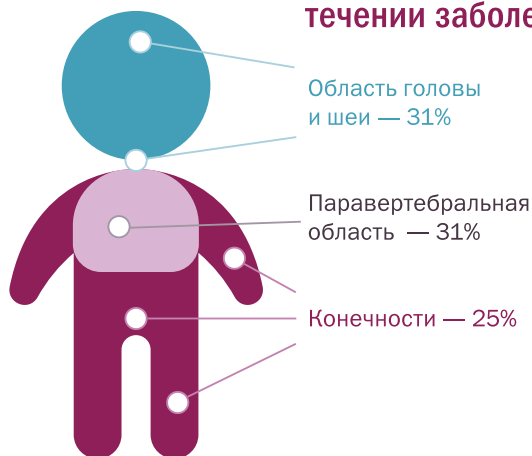


## Глиома зрительного нерва

## ПН – ЧАСТОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ НФ1, ПРИВОДЯЩЕЕ К ИНВАЛИДИЗАЦИИ<sup>21</sup>

Плексиформные нейрофибромы (ПН) – доброкачественные опухоли центральной и периферической нервной системы, которые могут возникать в младенческом возрасте и вызывать значимые осложнения на протяжении всей жизни пациента<sup>8,22,23</sup>

### Локализация ПН при естественном течении заболевания<sup>21</sup>



ПН возникают у **30–50%** пациентов с НФ1<sup>24</sup>



Выявляют с помощью  
волюметрической МРТ

## ПН – ЧАСТОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ НФ1, ПРИВОДЯЩЕЕ К ИНВАЛИДИЗАЦИИ<sup>21</sup>

В большинстве случаев ПН могут приводить к инвалидизации и нарушать жизненно важные функции, что делает их раннее выявление и лечение критически важным<sup>21</sup>

Анализ данных пациентов с НФ1 с ПН за период не менее 7 лет (N = 41, медиана возраста на момент включения в исследование 13 лет) показал рост частоты осложнений, связанных с ПН, в динамике и почти полное отсутствие случаев разрешения или спонтанного улучшения<sup>21</sup>



На исходном уровне  
**88%**

пациентов имели  $\geq 1$  осложнения, связанного с ПН, в виде боли, двигательной дисфункции, нарушения зрения, функции кишечника, мочевого пузыря или дыхательных путей<sup>21</sup>

# ПН МОГУТ ВЫЗВАТЬ СЕРЬЕЗНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ<sup>21,25-27</sup>

## Боль



Самое частое осложнение<sup>21</sup>



Ограничение диапазона движений<sup>21</sup>



Влияние на повседневную деятельность<sup>28</sup>

## Двигательная дисфункция



Может быть разной интенсивности<sup>29</sup>



Неврологический дефицит (при поражении периферических нервов и спинномозговых корешков)<sup>21</sup>



Моторная дисфункция (нарастает по мере роста ПН)<sup>21</sup>

## Обезображивание



Из-за своего размера ПН могут вызвать обезображивание. Обычно развиваются в возрасте до 1 года (лицо и шея) или до подросткового возраста (другие части тела). Самый неприятный симптом для многих пациентов с НФ1<sup>30</sup>

Негативное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем<sup>28</sup>

Тревога/  
депрессия

Социально-эмоциональные нарушения

Физическая активность

Влияние боли на повседневную деятельность

Утомляемость



## БОЛЬШИНСТВО ПН СЧИТАЮТСЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМИ

### Причины неоперабельности:

**Инвазивность и склонность к росту** внутри и вдоль оболочек нервов<sup>31,32</sup>

**Локализация в хирургически сложно доступных местах**, таких как голова, шея, позвоночник и туловище, а также близость к жизненно важным органам<sup>24,29,32,33</sup>

**Риск повреждения нервов** и функциональных нарушений при удалении опухоли<sup>33</sup>

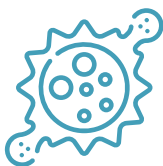
**Высокая частота рецидивов** после резекции опухолей в области головы и шеи<sup>33</sup>

**Хорошая васкуляризация** опухолей и высокая вероятность кровотечения во время операции<sup>24,33</sup>

# ОЖИДАЕМАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И РИСК ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НФ1

Средняя ожидаемая продолжительность жизни пациентов с НФ1 меньше приблизительно на 8–15 лет, в основном из-за злокачественных новообразований<sup>34,35</sup>

**Пациенты имеют повышенный риск развития некоторых форм злокачественных новообразований в течение жизни и более высокие показатели смертности от этих опухолей по сравнению с общей популяцией<sup>10,35,36</sup>**



## **Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (ЗООПН)**

ЗООПН — это агрессивные саркомы мягких тканей, возникающие в результате злокачественной трансформации доброкачественных ПН. Являются основной причиной смерти пациентов с НФ1.<sup>34</sup> Возможности лечения пациентов с ЗООПН ограничены, а выживаемость после злокачественной трансформации остается низкой<sup>34-38</sup>



## **Опухоли головного мозга**



## **Гастроинтестинальные стромальные опухоли**



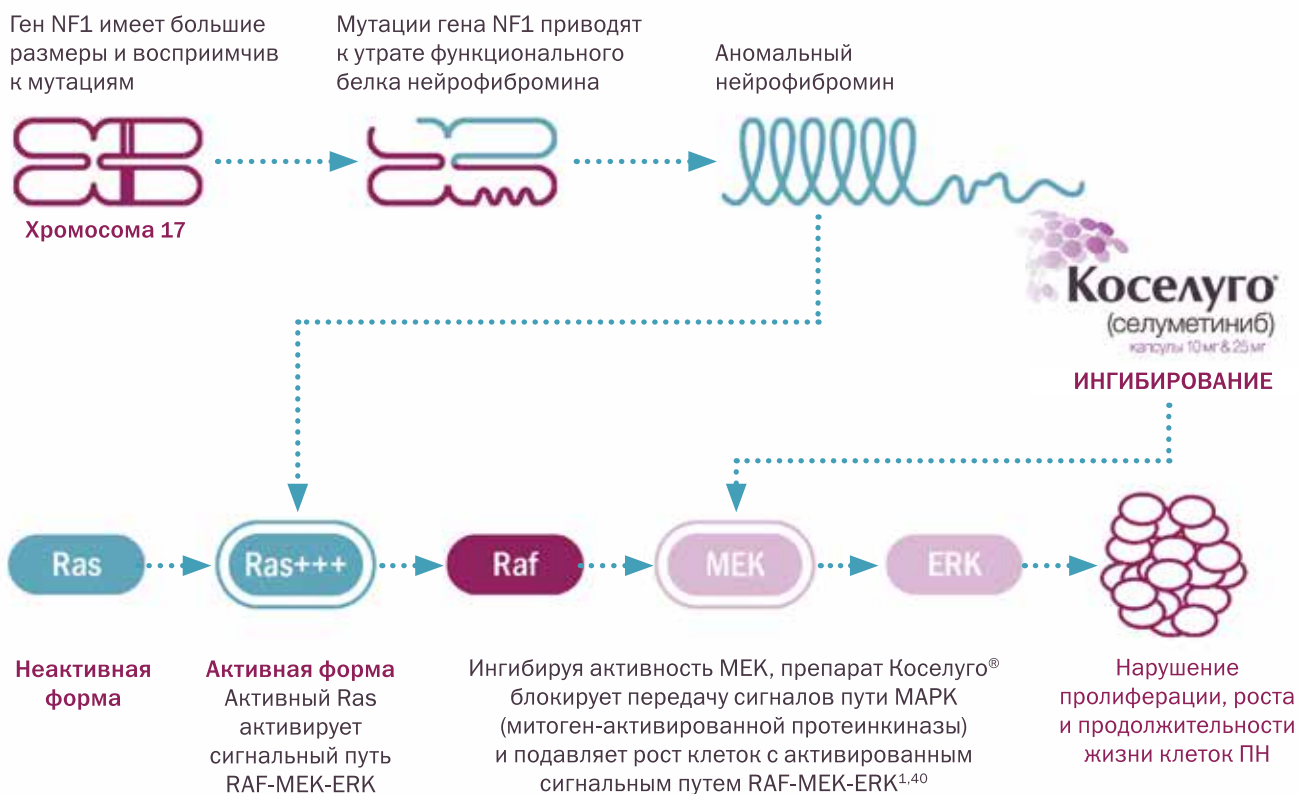
## **Рак молочной железы**



## **Лейкозы и лимфомы**

**ПРЕПАРАТ КОСЕЛУГО® ВЫЗЫВАЕТ ДЛИТЕЛЬНОЕ УМЕНЬШЕНИЕ РАЗМЕРОВ ОПУХОЛЕЙ, ЧТО ПОЗВОЛЯЕТ ПО-НОВОМУ ПОДОЙТИ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НФ1 С ПН<sup>1,39</sup>**

**Препарат Коселуго® представляет собой селективный ингибитор MEK 1/2, который блокирует пролиферацию, рост и продолжительность жизни опухолевых клеток с активным сигнальным путем RAF-MEK-ERK<sup>1</sup>**





# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ SPRINT – НОВАЯ ВЕХА В ЛЕЧЕНИИ НФ1 С ПН

## Критерии включения:<sup>1,39</sup>



Возраст от 2 до 18 лет



НФ1 с необоперабельными  
измеряемыми ПН



Минимум одно осложнение, связанное  
с нейрофибромой



Способность глотать капсулы целиком

## Основные критерии исключения:<sup>41</sup>

### Продолжающаяся:

- ▶ лучевая терапия
- ▶ химиотерапия
- ▶ гормональная терапия, направленная на опухоль
- ▶ иммунотерапия или
- ▶ биологическая терапия

### И любое из следующего:

- ▶ тяжелое или неконтролируемое системное заболевание
- ▶ активная инфекция
- ▶ активный геморрагический диатез или
- ▶ трансплантация почки или
- ▶ заболевания сердца и органа зрения

## Исходные характеристики<sup>39</sup>

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Возраст                               | Медиана возраста 10,2 года (диапазон: 3,5–17,4 года)  |
| Объем целевой ПН (мл)                 | Медиана 487 (диапазон: 5–3820)  |
| Количество осложнений, связанных с ПН | Медиана 3 (диапазон: 1–5)   |
| Целевые осложнения, связанные с ПН    | <ul style="list-style-type: none"><li>▶ Обезображивание: 88% (n = 44)</li><li>▶ Моторная дисфункция: 66% (n = 33)</li><li>▶ Боль: 52% (n = 26)</li><li>▶ Дисфункция дыхательных путей: 32% (n = 16)</li><li>▶ Нарушение зрения: 20% (n = 10)</li><li>▶ Дисфункция мочевого пузыря/кишечника: 20% (n = 10)</li></ul> |

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ SPRINT – НОВАЯ ВЕХА В ЛЕЧЕНИИ НФ1 С ПН

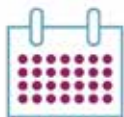
Эффективность и безопасность препарата Коселуго® оценивали в открытом многоцентровом одностороннем исследовании фазы 2 SPRINT с участием 50 детей с НФ1 с неоперабельными ПН, приводящими к значимым осложнениям<sup>39</sup>



50 пациентов



Коселуго®  
25 мг/м<sup>2</sup>  
(2 раза в сутки)



Непрерывный  
цикл лечения  
(28-дневные циклы)

Первичная конечная точка эффективности<sup>1,39</sup>  
Частота объективного ответа  
Определяется как процентная доля  
пациентов с:

**CR** Полным ответом  
(исчезновение целевой ПН)  
или

**PR** Подтвержденным частичным ответом  
(уменьшение объема ПН на ≥ 20% по сравнению  
с исходным уровнем, подтвержденное при  
повторном наблюдении через 3-6 месяцев)

Вторичные конечные точки<sup>1,39</sup>



Длительность ответа



Безопасность



Оценка, связана ли терапия препаратом  
Коселуго® с клинической пользой (КЖСЗ,  
PRO и функциональные исходы)

## Локализация ПН:<sup>39</sup>

- ▶ Шея и туловище (n = 12)
- ▶ Конечности и туловище (n = 12)
- ▶ Только голова (n = 9)
- ▶ Голова и шея (n = 8)
- ▶ Только туловище (n = 5)
- ▶ Только конечности (n = 4)

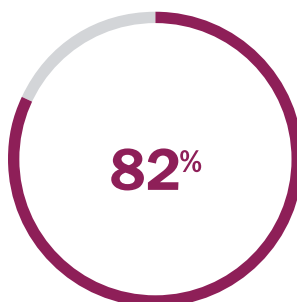
# КОСЕЛУГО — ПЕРВЫЙ ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ДЛИТЕЛЬНОЕ УМЕНЬШЕНИЕ ОБЪЕМА ПН<sup>1,39</sup>

Препарат Коселуго® вызывает значимый ответ с уменьшением объема опухолей на  $\geq 20\%$  у 66% пациентов<sup>1</sup>

## Частота объективного ответа



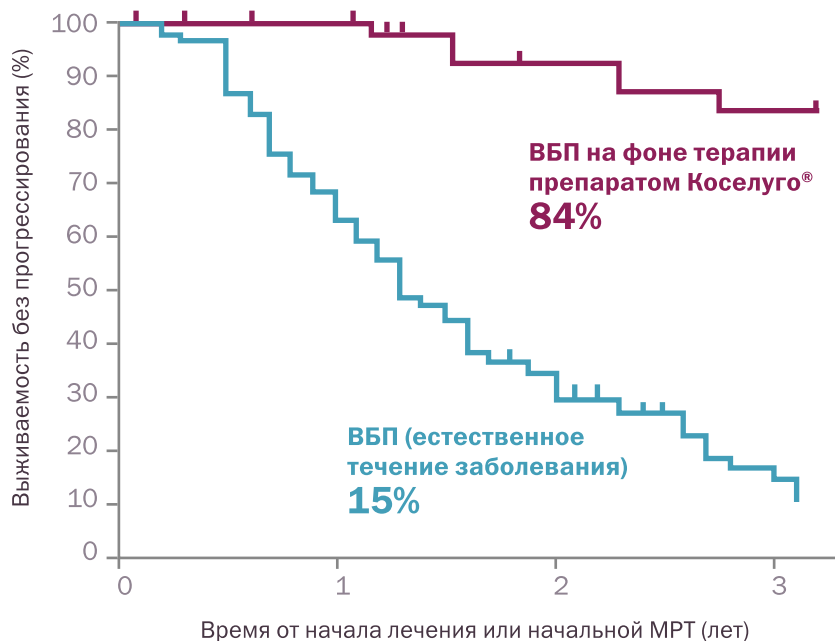
Из 33 пациентов с подтвержденным частичным ответом, у 27 (82%) пациентов ответ сохранялся через 12 месяцев<sup>1</sup>



\*ЧОО определяли как долю пациентов с полным ответом (исчезновение целевой ПН) или подтвержденным частичным ответом (уменьшение объема ПН на  $\geq 20\%$  по сравнению с исходным уровнем) при последовательных повторных оценках с интервалом не менее 3 месяцев.<sup>1,39</sup>

## КОСЕЛУГО® ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЗНАЧИМОЕ УЛУЧШЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

### Выживаемость без прогрессирования<sup>39</sup>



Через 3 года от начала лечения препаратом Коселуго®  
ВБП составила **84%** по сравнению с **15%** в группе естественного  
течения заболевания<sup>39</sup>

ВБП на момент 66 циклов терапии (5,5 лет) составила **68,1%**<sup>42</sup>



## МЕДИАНА ДЛИТЕЛЬНОСТИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ НЕ ДОСТИГНУТА<sup>39</sup>

Медиана времени  
до начала ответа  
на терапию



**7,2 месяца**

(от 3,3 месяцев до 1,6 лет)

Медиана времени  
до наилучшего ответа  
на терапию



**14,6 месяца**

(от 3,3 месяцев до 2,7 лет)



## SPRINT: ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

В исследовании SPRINT самыми частыми НЯ у пациентов, получавших препарат Коселуго® в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки, были:<sup>1,39</sup>



Симптомы со стороны ЖКТ:  
тошнота, рвота, диарея



Бессимптомное повышение уровня  
креатинфосфокиназы



Угреподобная  
и макулопапулезная сыпь



Паронихия

Ни у одного из пациентов не наблюдалось  
симптоматических изменений ФВЛЖ или эффектов,  
угрожающих функции органа зрения

# ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРВОГО ТАРГЕТНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С НФ1 С СИМПТОМАТИЧЕСКИМИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМИ ПН<sup>1</sup>

НЯ у детей (SPRINT, фаза 2, страта 1 [N = 50] и SPRINT, фаза 1 [N = 24])<sup>1</sup>

| Системно-органный класс  | Нежелательное явление               | Общая частота (любой степени тяжести, %) | Частота НЯ $\geq 3$ степени тяжести (%) <sup>*</sup> |
|--|-------------------------------------|--|--|
| Нарушения со стороны органа зрения   | Нечеткость зрения                   | 9  | —  |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Одышка                              | 5  | —  |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                | Рвота                               | 82                                       | 8  |
|  | Диарея                              | 77                                       | 15   |
|  | Тошнота                             | 73                                       | 1  |
|  | Стоматит                            | 38                                       | 1  |
|  | Сухость во рту                      | 5  | —  |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | Сыпь/угреподобная сыпь              | 80/54                                    | 5/3  |
|  | Сухость кожи                        | 58                                       | —  |
|  | Паронихия                           | 45                                       | 9  |
| Общие нарушения  | Изменение со стороны волос          | 39                                       | —  |
|  | Астенические явления                | 59                                       | —  |
|  | Лихорадка                           | 57                                       | 8  |
|  | Периорбитальный отек/отек лица      | 12/7                                     | —  |
| Лабораторные и инструментальные данные   | Повышение уровня КФК в крови        | 76                                       | 9  |
|  | Гипоальбуминемия                    | 50                                       | —  |
|  | Повышение уровня АСТ/АЛТ            | 50/36                                    | 1/3  |
|  | Снижение уровня гемоглобина         | 45                                       | 3  |
|  | Повышение уровня креатинина в крови | 28                                       | 1  |
|  | Уменьшение фракции выброса          | 23                                       | 1  |
|  | Повышение артериального давления    | 16                                       | —  |

<sup>\*</sup> Все реакции были 3 степени тяжести, за исключением одного явления повышения уровня КФК в крови 4 степени и одного явления повышения уровня креатинина в крови 4 степени. Случаев смерти не было.

# ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРВОГО ТАРГЕТНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С НФ1 С СИМПТОМАТИЧЕСКИМИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМИ ПН<sup>1</sup>

**НЯ обычно можно контролировать без необходимости прекращения  
терапии<sup>1,39</sup>**

В исследовании фазы 2  
SPRINT **28%** пациентов  
потребовалось  
снижение дозы  
вследствие НЯ<sup>39</sup>



**5** пациентов (10%) прекратили лечение  
вследствие НЯ, которые были расценены  
как возможно связанные с препаратом  
Коселуго®:<sup>39</sup>

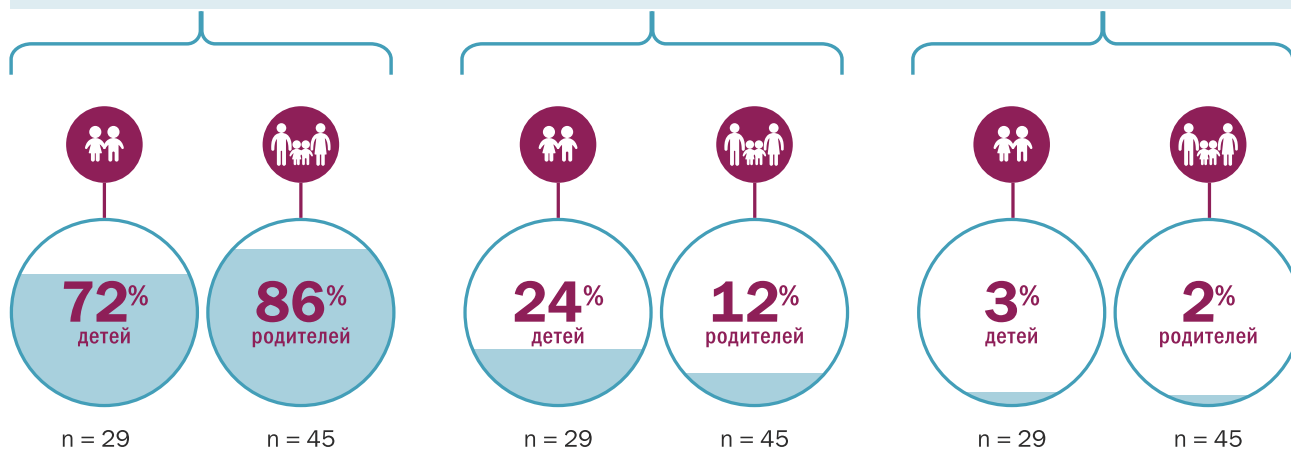
## Прекращение терапии вызвано:

|                                 |           |         |
|---------------------------------|-----------|---------|
| <b>Диарея</b>                   | Степень 3 | Цикл 3  |
| <b>Повышение<br/>уровня КФК</b> | Степень 4 | Цикл 8  |
| <b>Прибавка<br/>веса</b>        | Степень 3 | Цикл 9  |
| <b>Паронихии</b>                | Степень 3 | Цикл 15 |
| <b>Изъязвления<br/>кожи</b>     | Степень 4 | Цикл 19 |



# УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ, НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ КОСЕЛУГО®<sup>39</sup>

Большинство детей и родителей, заполнивших форму оценки, сообщили об улучшении проблем, связанных с опухолевым процессом, после 12 циклов терапии



Сообщили о некотором улучшении



Не сообщили об изменениях



Сообщили об ухудшении



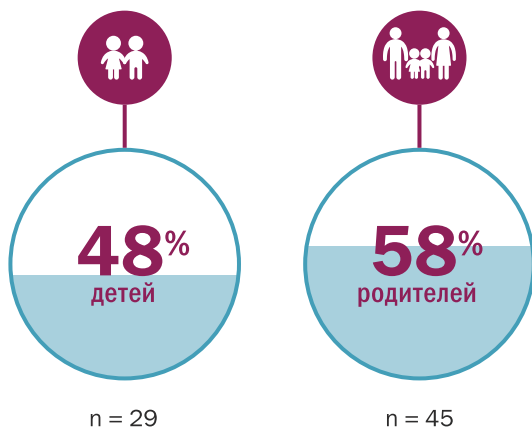
Сообщение детей



Сообщение родителей

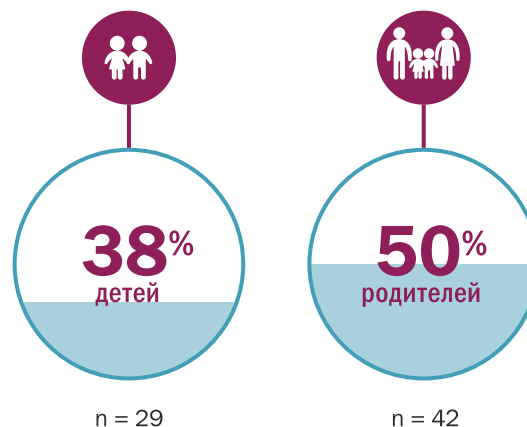
# УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ ПАЦИЕНТОВ (HRQoL) И БОЛИ ПОСЛЕ 1 ГОДА ЛЕЧЕНИЯ<sup>39</sup>

## Оценка качества жизни, связанного со здоровьем HRQoL



После одного года терапии, уровень качества жизни, связанного со здоровьем HRQoL улучшился на основании показателей, сообщаемых как детьми, так и родителями

## Влияние боли на повседневную деятельность



После одного года лечения интенсивность боли, о которой сообщали родители, а также болевые ощущения, сообщаемые детьми и родителями, **значительно снизилась**



Сообщение детей



Сообщение родителей



# УМЕНЬШЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ 1 ГОДА ЛЕЧЕНИЯ<sup>39</sup>

## Двигательные нарушения



**Сила мышц**

n = 18



**Диапазон движений**

n = 26



**Мобильность**

n = 28

После одного года лечения сила и диапазон движений пациента увеличились

После одного года лечения 54% родителей сообщили о клинически значимом увеличении мобильности ребенка (N = 28)



Сообщение детей



Сообщение родителей

# УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ ДЫХАНИЯ И УМЕНЬШЕНИЕ СТЕПЕНИ ОБЕЗОБРАЖИВАНИЯ ПОСЛЕ 1 ГОДА ЛЕЧЕНИЯ<sup>39</sup>

## Нарушение функции дыхания



n = 16

Имели клинически значимое улучшение функции дыхания (n = 16)



## Обезображивание



n = 44

Отметили субъективное улучшение внешнего вида (n = 44)



Сообщение детей



Сообщение родителей

# ПРЕПАРАТ КОСЕЛУГО® ПРИНИМАЮТ 2 РАЗА В СУТКИ В ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ДОЗЕ, ОПРЕДЕЛЯЕМОЙ НА ОСНОВАНИИ ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА ПАЦИЕНТА<sup>1</sup>



Препарат Коселуго® выпускается в виде капсул по 25 мг и 10 мг<sup>1</sup>

Доза подбирается индивидуально на основании площади поверхности тела ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) и округляется до ближайшей доступной дозы 5 мг или 10 мг (до максимальной однократной дозы 50 мг)<sup>1</sup>

**Препарат Коселуго® следует принимать внутрь 2 раза в сутки (приблизительно каждые 12 часов):<sup>1</sup>**

**Не следует** употреблять пищу за 2 часа до приема каждой дозы или в течение 1 часа после приема каждой дозы.

Капсулы необходимо глотать целиком, запивая водой; капсулы **не следует** разжевывать, растворять или открывать, так как это может нарушить высвобождение лекарственного препарата и повлиять на его всасывание.

Препарат Коселуго® **не следует** назначать пациентам, которые не могут или не хотят проглатывать капсулу целиком\*.

## Рекомендации по применению<sup>1</sup>



\* Пациентам, у которых могут возникнуть трудности с проглатыванием целых капсул, может потребоваться направление к соответствующему медицинскому специалисту для поиска оптимального способа приема препарата.

## СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КОСЕЛУГО® (СЕЛУМЕТИНИБ)<sup>1</sup>

Индивидуальный подбор дозы на основании площади поверхности тела (ППТ) (мг/м<sup>2</sup>)

Рекомендуемая доза препарата Коселуго® на основании ППТ

| ППТ*                     | Рекомендуемая утренняя доза | Рекомендуемая вечерняя доза |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 0,55–0,69 м <sup>2</sup> | 10 мг 10 мг                 | 10 мг                       |
| 0,70–0,89 м <sup>2</sup> | 10 мг 10 мг                 | 10 мг 10 мг                 |
| 0,90–1,09 м <sup>2</sup> | 25 мг                       | 25 мг                       |
| 1,10–1,29 м <sup>2</sup> | 10 мг 10 мг 10 мг           | 10 мг 10 мг 10 мг           |
| 1,30–1,49 м <sup>2</sup> | 10 мг 25 мг                 | 10 мг 25 мг                 |
| 1,50–1,69 м <sup>2</sup> | 10 мг 10 мг 10 мг 10 мг     | 10 мг 10 мг 10 мг 10 мг     |
| 1,70–1,89 м <sup>2</sup> | 10 мг 10 мг 25 мг           | 10 мг 10 мг 25 мг           |
| ≥1,90 м <sup>2</sup>     | 25 мг 25 мг                 | 25 мг 25 мг                 |

\* Рекомендуемая схема лечения для пациентов с ППТ менее 0,55 м<sup>2</sup> не установлена.

## СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КОСЕЛУГО® (СЕЛУМЕТИНИБ)<sup>1</sup>

В зависимости от **соображений безопасности и переносимости в каждом конкретном случае может потребоваться коррекция дозы, приостановка или полное прекращение лечения препаратом.**

Если требуется снижение дозы, суточную дозу можно разделить на два отдельных приема с разной дозировкой, или препарат можно принимать один раз в сутки в требуемой дозе.

| Рекомендации по снижению дозы при нежелательных реакциях |                                |                      |                                 |             |
|--|--------------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------|
| ППТ*   | Первое снижение дозы (мг/доза) |                      | Второе снижение дозы* (мг/доза) |             |
|  | утро                           | вечер                | утро                            | вечер       |
| 0,55–0,69 м <sup>2</sup>                                 | 10 мг                          | 10 мг                | 10 мг 1 раз в сутки             |             |
| 0,70–0,89 м <sup>2</sup>                                 | 10 мг 10 мг                    | 10 мг                | 10 мг                           | 10 мг       |
| 0,90–1,09 м <sup>2</sup>                                 | 25 мг                          | 10 мг                | 10 мг                           | 10 мг       |
| 1,10–1,29 м <sup>2</sup>                                 | 25 мг                          | 10 мг 10 мг          | 10 мг 10 мг                     | 10 мг       |
| 1,30–1,49 м <sup>2</sup>                                 | 25 мг                          | 25 мг                | 25 мг                           | 10 мг       |
| 1,50–1,69 м <sup>2</sup>                                 | 10 мг 10 мг<br>10 мг           | 10 мг 10 мг<br>10 мг | 25 мг                           | 10 мг       |
| 1,70–1,89 м <sup>2</sup>                                 | 10 мг 25 мг                    | 10 мг 10 мг<br>10 мг | 25 мг                           | 10 мг 10 мг |
| ≥1,90 м <sup>2</sup>                                     | 10 мг 25 мг                    | 10 мг 25 мг          | 25 мг                           | 25 мг       |

\* Окончательно прекратить терапию у пациентов с непереносимостью препарата Коселуго® после двух уменьшений дозы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коселуго® (селуметиниб). Регистрационное удостоверение ЛП-007563 от 01.11.2021
2. Uusitalo et al. *J Invest Dermatol* 2015;135:904–906
3. Lammert et al. *Arch Dermatol* 2005;141:71–74
4. Poyhonen et al. *J Med Genet* 2000;37:632–636
5. Evans et al. *Am J Med Genet A* 2010;152A:327–332
6. Jett et al. *Genetics in Medicine* 2010;12:1–11
7. Nguyen et al. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:75
8. Ferner et al. *J Med Genet* 2007;44:81–88
9. Gross et al. *N Engl J Med* 2020;382:1430–1442
10. Evans et al. *J Med Genet* 2002;39:311–314
11. Korf et al. *Neurofibromatosis: A handbook for patients, families, and health care professionals*. New York, NY: Thieme Medical Publishers 2005; p92
12. Cawthon et al. *Cell* 1990;62:193–201
13. Viskochil et al. *Cell* 1990;62:187–192
14. Wallace et al. *Science* 1990;249:181–186
15. Martin et al. *Cell* 1990;63:843–849
16. Ballester et al. *Cell* 1990;63:851–859
17. Kresak et al. *J Pediatr Genet* 2016;5:98–104
18. Cichowski et al. *Genes & Dev* 2003;17:449–454
19. Davies et al. *Mol Cancer Ther* 2007;6:2209–2219
20. Legius, E., Messiaen, L., Wolkenstein, P. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>
21. Gross AM., Singh G., Akshintala S. et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol*. 2018;20(12):1643–1651.
22. Korf et al. *Am J Med Gen* 1999;29:31–37
23. Nguyen et al. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:75
24. Anderson JL. and Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:75–86.
25. Korf BR. and Rubenstein AE. *Neurofibromas: A Handbook for patients, families, and health care professionals*. New York, NY: Thieme Medical Publishers; 2005.
26. Martin S., Wolters P., Baldwin A. et al. Social–emotional functioning of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: relationships with cognitive, disease, and environmental variables. *J Pediatr Psychol*. 2012;37(7):713–724.
27. Ferner RE., Huson SM., Thomas N. et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007;44:81–88.
28. Wolters et al. *Am J Med Genet A* 2015;167A:2103–2113
29. Blakeley JO. and Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumours associated with neurofibromatosis type 1, type 2 and schwannomatosis. *Neuro Oncol*. 2016;18(5):624–638.
30. Jett & Friedman. *Genetics in Medicine* 2010;12:1–11
31. Hirbe AC. and Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: A multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):834–843.
32. Fox CJ., Tomajian S., Kaye AJ. et al. Perioperative management of neurofibromatosis type I. *Ochsner J*. 2012;12:111–121.
33. Dogra BB. and Rana KS. Facial plexiform neurofibromatosis: A surgical challenge. *Indian Dermatol Online J*. 2013;4(3):195–198.
34. Evans et al. *Eur J Hum Genet* 2011;19:1187– 1191
35. Rasmussen et al. *Am J Hum Genet* 2001;68:1110–1118
36. Hirbe & Gutmann. *Lancet Neurol* 2014;13:834– 843
37. Korf. *Oncologist* 2000;5:477–485
38. Hwang et al. *Cancer Res Treat* 2017;49:717–726
39. Andrea M. Gross et al. “Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas.” *New England Journal of Medicine* 382.15 (2020): 1430-1442.
40. Yap Y-S., McPherson JR., Ong C-K. et al. The NF1 gene revisited – from bench to bedside. *Oncotarget*. 2014;5(15):5873–5892.
41. [ClinicalTrials.gov. AZD6244 Hydrogen sulfate for children with nervous system tumors](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01362803). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01362803> (Accessed December 2020).
42. Andrea M. Gross et al. 2021 CTF Congress, June 14–16, 2021 | Virtual, Pre-conference scientific review.

# КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОСЕЛУГО® (СЕЛУМЕТИНИБ).

**Регистрационный номер:** ЛП - 007563 от 01.11.2021. **Торговое наименование:** Коселуго®. **Международное непатентованное наименование:** селуметиниб. **Лекарственная форма:** капсулы. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство – протеинкиназы ингибитор. **Код АТХ:** L01EE04. **Показания к применению:** в качестве монотерапии для лечения симптоматических, неоперабельных плексиформных нейрофибром (ПН) у пациентов детского возраста от 3 лет и старше с нейрофиброматозом 1 типа (НФ1). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к селуметинибу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, нарушение функции печени тяжелой степени, беременность, детский возраст до 3 лет (безопасность и эффективность не установлены). **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза составляет 25 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела (ППТ) два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч), для приема внутрь. Доза подбирается индивидуально на основе ППТ (мг/м<sup>2</sup>) и округляется до ближайшей достижимой дозы 5 мг или 10 мг (до максимальной однократной дозы 50 мг). Для получения необходимой дозы можно комбинировать капсулы препарата Коселуго разной дозировки. Терапию следует продолжать, пока наблюдается клиническая польза, или до прогрессирования ПН или развития неприемлемой токсичности. Данные о пациентах старше 18 лет ограничены, поэтому продолжение терапии при достижении взрослого возраста должно основываться на оценке врачом соотношения пользы и рисков у конкретного пациента. **Пропуск приема дозы препарата.** При пропуске приема препарата Коселуго дозу следует принять только в том случае, если до следующего запланированного приема препарата осталось более 6 ч. **Коррекция дозы.** В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии и/или снижение дозы, или прекращение терапии селуметинибом (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания» полного варианта Инструкции). **Побочное действие.** Профиль безопасности монотерапии селуметинибом у пациентов детского возраста с НФ1 с неоперабельными ПН был установлен по данным оценки объединенной популяции для анализа безопасности, состоящей из 74 пациентов детского возраста. Этот пул пациентов включал 50 пациентов в страте 1 исследования II фазы SPRINT, получавших селуметиниб в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки (набор данных основного исследования), и 24 пациента в исследовании I фазы SPRINT, получавших селуметиниб в дозе от 20 до 30 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки (исследование по подбору дозы). Клинически значимых различий профиля безопасности в исследовании I фазы SPRINT и страте 1 исследования II фазы SPRINT не было выявлено. Наиболее частыми нежелательными реакциями любой степени тяжести (частота ≥ 45%) были рвота (82%), сыпь (80%), повышение активности креатинфосфокиназы в крови (76%), диарея (77%), тошнота (73%), астенические явления (59%), сухость кожи (58%), лихорадка (57%), акнеформная сыпь (54%), гипоальбуминемия (50%), повышение активности аспартатаминотрансферазы (50%) и паронихия (45%). Приостановка терапии и снижение дозы из-за развития нежелательных явлений были зарегистрированы у 78% и 32% пациентов соответственно. Наиболее частыми наблюдавшимися нежелательными реакциями, приводившими к изменению дозы селуметиниба (приостановке терапии или снижению дозы), были рвота (26%), паронихия (16%), диарея (15%) и тошнота (11%). У 12% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных явлений: диарея (3%), анемия (3%), лихорадка (3%), повышение активности креатинфосфокиназы в крови (3%), повышение концентрации креатинина в крови (1%). **Форма выпуска.** Капсулы, 10 мг, 25 мг. **Условия хранения.** При температуре не выше 30°C, в оригинальном флаконе для защиты от влаги и света. **Срок годности.** 3 года. Не применять по истечении срока годности. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту.

**Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.**

**Дальнейшая информация предоставляется по требованию:** ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98  
KOS\_RU-11851 Дата одобрения\_15.11.2021 Дата истечения\_15.11.2023.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

KOS-RU-11892 Дата одобрения 16.11.2021 Дата истечения 16.11.2023

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1

Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

