

KOSELUGO[®]
sulfato de selumetinibe

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Cápsulas duras
10 mg e 25 mg

KOSELUGO®
sulfato de selumetinibe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KOSELUGO®
sulfato de selumetinibe

APRESENTAÇÕES

Cápsulas duras de 10 mg em uma embalagem com 1 frasco de 60 cápsulas duras

Cápsulas duras de 25 mg em uma embalagem com 1 frasco de 60 cápsulas duras

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de 10 mg de **KOSELUGO** contém 10 mg de selumetinibe (que equivalem a 12,10 mg de sulfato de selumetinibe);

Cada cápsula dura de 25 mg de **KOSELUGO** contém 25 mg de selumetinibe (que equivalem a 30,25 mg de sulfato de selumetinibe)

Excipientes das cápsulas duras de 10 mg: tocofersolana; hipromelose, carragenina, cloreto de potássio, dióxido de titânio, cera de carnaúba, goma laca, óxido de ferro preto, propilenoglicol, hidróxido de amônia 28%

Excipientes das cápsulas duras de 25 mg: tocofersolana; hipromelose, carragenina, cloreto de potássio, dióxido de titânio, azul de indigotina, óxido de ferro amarelo, cera de carnaúba e/ou amido de milho, óxido de ferro vermelho, azul de indigotina 132 laca de alumínio, goma laca, monoleato de glicerila

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

KOSELUGO é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos a partir de 2 anos de idade, com neurofibromatose tipo 1 (NF1) que apresentem neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

A eficácia do selumetinibe em pacientes pediátricos e adultos com NF1 NP foi avaliada em estudos conforme descrito abaixo.

SPRINT

A eficácia de **KOSELUGO** foi avaliada em um estudo aberto, multicêntrico, de braço único [Estrato 1 do SPRINT Fase II (NCT01362803; EudraCT: 2016-000847-16)] de 50 pacientes pediátricos com NF1 e NP inoperável que causava morbidade significativa. NP inoperável foi definido como um NP que não poderia ser completamente removido cirurgicamente sem risco de morbidade substancial devido ao envolvimento ou proximidade, de estruturas vitais, grau de invasão ou alta vascularização do NP. Pacientes receberam 25 mg/m² (ASC) duas vezes ao dia, por 28 dias (1 ciclo de tratamento) em um esquema posológico contínuo. O tratamento foi descontinuado se o paciente não estivesse mais obtendo benefício clínico, apresentasse toxicidade inaceitável ou progressão do NP ou a critério do investigador.

O NP alvo, o NP que causou sintomas clínicos ou complicações relevantes (morbidades relacionadas com NP) foi avaliado para taxa de resposta usando análise de ressonância magnética nuclear (RMN) volumétrica de leitura centralizada de acordo com os critérios de Avaliação de Resposta em Neurofibromatose e Schwannomatose (REiNS). A resposta do tumor foi avaliada no basal e durante o tratamento a cada 4 ciclos por 2 anos e então a cada 6 ciclos.

Os pacientes tiveram avaliações de RMN volumétrica no NP alvo e avaliações de resultado clínico, que incluíram avaliações funcionais e resultados relatados pelos pacientes.

No recrutamento, a mediana de idade dos pacientes foi de 10,2 anos (intervalo: 3,5 – 17,4 anos), 60% eram homens, 84% eram caucasianos.

As características da doença NF1 NP no basal são fornecidas na Tabela 1.

Tabela 1 Características Basais da Doença no estudo SPRINT

| Características | SPRINT (N = 50) |
|--|--------------------|
| Volume NP alvo (mL): | |
| Mediana (intervalo) | 487,5 (5,6 - 3820) |
| Número de morbidades relacionadas ao NP | |
| Mediana (intervalo) | 3 (1 - 4) |
| Morbidades relacionadas ao NP alvo (%): | |
| Desfiguração | 88% |
| Disfunção motora | 66% |
| Dor | 52% |
| Disfunção das vias aéreas | 32% |
| Comprometimento visual | 20% |
| Disfunção na bexiga/intestinal | 20% |

O desfecho primário de eficácia foi Taxa de Resposta Objetiva (TRO), definida como o percentual de pacientes com resposta completa (definida como desaparecimento do NP alvo) ou resposta parcial confirmada (definida como redução $\geq 20\%$ no volume do NP, confirmada por uma avaliação tumoral subsequente dentro de 3-6 meses), com base na avaliação centralizada do NCI (*National Cancer Institute*). A Duração da Resposta (DR) também foi avaliada.

Os resultados de eficácia são fornecidos com base no corte de dados de março de 2021, salvo indicação em contrário.

O desfecho primário, TRO foi de 68% (IC 95%, 53,3 – 80,5). O tempo para início da resposta para a maioria dos pacientes (24/34 [70,6%]) ocorreu dentro de 8 ciclos (intervalo 4 – 42 ciclos). A mediana do tempo para o início da resposta foi de 7,2 meses (intervalo de 3,3 meses a 3,2 anos).

A mediana da DR desde o início da resposta não foi atingida; no momento do corte de dados, a mediana do tempo de acompanhamento foi de 41,3 meses a partir da primeira dose. Dos 34 pacientes que tiveram respostas parciais

confirmadas, 31 (91,2%) permaneceram em resposta após 12 meses, 26 (76,5%) permaneceram em resposta após 24 meses e 21 (61,8%) permaneceram em resposta após 36 meses. A probabilidade de permanecer em resposta após 12, 24 e 36 meses, estimada usando o método de *Kaplan-Meier*, foi de 100% (IC 95% não estimado), 90,0% (IC 95% 72,1 – 96,7) e 86,3% (IC 95% 67,3 – 94,6), respectivamente. A mediana do tempo do início do tratamento até progressão da doença durante o tratamento não foi atingida.

Tabela 2 Resultados de eficácia NF1 NP do estudo SPRINT

| Parâmetro de Eficácia | SPRINT (N = 50) |
|--|--------------------|
| Taxa de Resposta Objetiva ^a | |
| Taxa de Resposta Objetiva, % (IC 95%) | 68,0 (53,3 – 80,5) |
| Melhor resposta objetiva, n (%) ^{b, c} | |
| Resposta Completa | 0 |
| Resposta Parcial Confirmada | 34 (68%) |
| Resposta Parcial Não Confirmada | 3(6%) |
| Doença Estável | 11 (22%) |
| Doença Progressiva | 0 |
| Duração da Resposta ^d | |
| Mediana (IC 95%) meses | NA (41,2 – NE) |
| Porcentagem estimada restante na resposta ^e | |
| ≥ 12 meses, % (IC 95%) | 100 (NE – NE) |
| ≥ 24 meses, % (IC 95%) | 90,0 (72,1 – 96,7) |
| ≥ 36 meses, % (IC 95%) | 86,3 (67,3 – 94,6) |
| Número e porcentagem de respostas restantes | |
| ≥ 12 meses, (n %) | 31 (91,2%) |
| ≥ 24 meses, (n %) | 26 (76,5%) |
| ≥ 36 meses, (n %) | 21 (61,8%) |

IC – intervalo de confiança, NE – não estimado, NA – não atingido

^a As respostas necessitaram de confirmação pelo menos 3 meses após os critérios para primeira resposta parcial terem sido preenchidos.

^b Resposta completa: desaparecimento da lesão alvo; Resposta Parcial: redução no volume do NP alvo em ≥20% em comparação com o basal; Doença Estável: alteração insuficiente do volume do basal para qualificar resposta parcial ou doença progressiva; Doença Progressiva: aumento no volume do NP alvo em ≥20% em comparação com o basal ou o tempo de melhor resposta documentada.

^c Dois pacientes não foram avaliáveis.

^d Duração da resposta desde o início da resposta, em pacientes com resposta parcial confirmada.

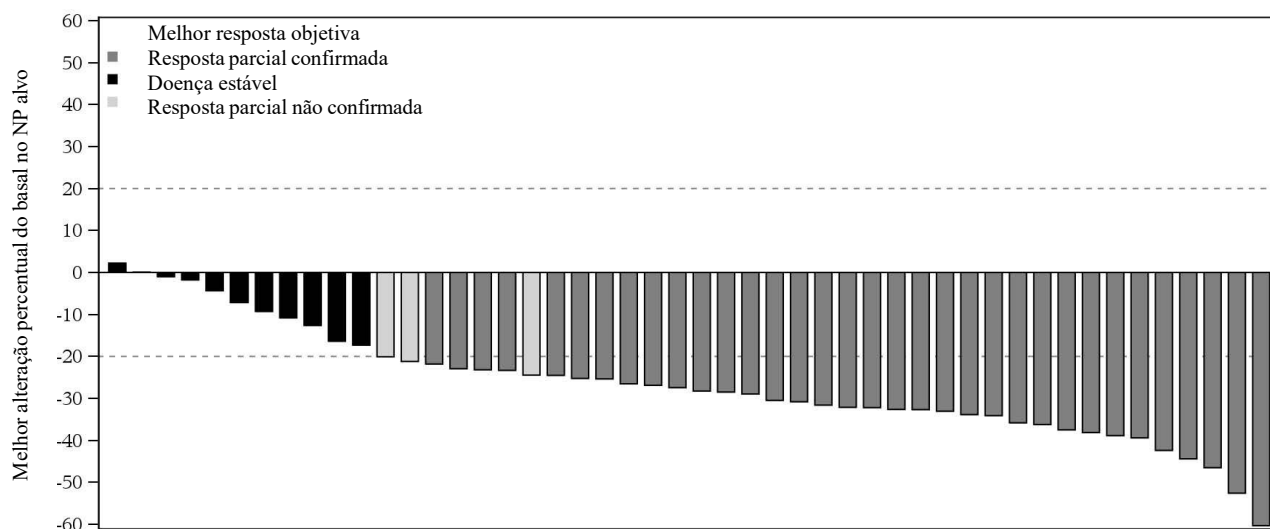
^e Calculado usando o método Kaplan-Meier.

No momento do corte de dados ou na última avaliação radiológica do tratamento para pacientes que interromperam o

tratamento, 25 (50%) pacientes permaneciam em resposta parcial confirmada, 1 (2%) apresentavam resposta parcial não confirmada, 12 (24%) tinham doença estável e 10 (20%) tinham doença progressiva.

A mediana da melhor alteração percentual no volume de NP do basal foi -27,85% (intervalo: -60,3% a 2,2%). A Figura 1 demonstra a melhor alteração percentual no volume de NP alvo para cada paciente.

Figura 1 Gráfico tipo cascata da melhor alteração percentual do basal no volume de NP-alvo^a



- a. Melhor alteração percentual no volume de NP alvo é a redução máxima do basal, ou aumento mínimo do basal na ausência de uma redução. Dois pacientes foram não avaliáveis.

Avaliações de Resultado Clínico

A intensidade da dor do NP alvo foi autorrelatada pelos pacientes ≥ 8 anos de idade usando uma Escala de Classificação Numérica de 11 pontos (NRS-11). Análise de medidas repetidas por meio de modelo misto (MMRM), uma redução clinicamente significativa na dor (definida como ≥ 2 pontos de diminuição do basal) foi observada no pré-ciclo 25 (alteração média ajustada do basal: -2,17, IC de 95%: -3,17; -1,17) e no pré-ciclo 49 (alteração média ajustada do basal: -2,43, IC de 95%: -3,47; -1,40).

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) reportada pelos pais (todos os pacientes) e reportada pelo paciente (≥ 8 anos de idade) foi avaliada usando o questionário Peds-QL. Com base em uma análise MMRM, uma melhora clinicamente significativa na QVRS (limiar clinicamente significativo 11,90) foi reportada pelos pais no pré-Ciclo 13 com uma alteração média do basal no escore total do Peds-QL de 12,82 (IC 95% 9,00 – 16,63) e foi sustentado em todos os ciclos de medição restantes. A melhora na QVRS também foi reportada pelos pacientes no pré-ciclo 13 com uma alteração média do basal de 6,17 (IC 95% 0,93– 11,40). A melhora na pontuação total do Peds-QL relatada pelo paciente foi clinicamente significativa (limiar clinicamente significativo 10,33) no pré-ciclo 37, com uma alteração média desde a linha de base na pontuação total do Peds- QL de 11,23 (IC 95% 6,81 - 15,65) e foi

sustentada no pré-ciclo 49.

KOMET

A eficácia de **KOSELUGO** em pacientes adultos foi avaliada em um estudo de Fase III, multicêntrico, internacional, que teve um desenho paralelo, randomizado 1:1, duplo-cego, controlado por placebo, com 2 braços [KOMET (NCT04924608; EudraCT:2023-507336-20)]. Um total de 145 pacientes foram randomizados para receber selumetinibe 25 mg/m² (BSA) ou placebo duas vezes ao dia a cada 12 ciclos (ciclos de 28 dias). Após o fim do Ciclo 12, os pacientes que receberam placebo passaram a receber selumetinibe em estudo aberto, ou mais cedo, se a progressão da doença fosse confirmada pela *Independent Central Review* (ICR). O tratamento era descontinuado se um paciente não apresentasse mais benefício clínico, experimentasse toxicidade inaceitável, por decisão do paciente, progressão do NP, ou a critério do investigador.

O NP alvo, o NP clinicamente mais relevante, que é mensurável por análise volumétrica MRI e, se relevante, um NP não alvo adicional, foi avaliado quanto à taxa de resposta usando análise volumétrica MRI lida centralmente, de acordo com os critérios REiNS. A resposta do tumor foi avaliada no basal e durante o tratamento a cada 4 ciclos por 2 anos, e depois a cada 6 ciclos. Os pacientes realizaram avaliações volumétricas MRI para os NP alvo e não alvo e avaliações de desfechos clínicos.

As características demográficas e de doença na linha de base estavam, de modo geral, bem equilibradas entre os braços de tratamento com selumetinibe e placebo. As características demográficas na linha de base nos grupos de selumetinibe e placebo foram as seguintes: a idade mediana no momento da inscrição foi de 29 anos (intervalo: 18 a 60 anos), masculino (51,7%), branco (55,9%) e asiático (31%). O volume mediano do NP alvo foi de 110,18 mL para o grupo de selumetinibe e 221,85 mL para o grupo placebo. O número mediano de morbidades relacionadas ao NP foi 2 em ambos os grupos de selumetinibe e placebo. As morbidades mais comuns relacionadas ao NP foram dor, disfunção motora e desfiguração, afetando 23% ou mais dos pacientes em ambos os grupos. As morbidades de vias aéreas, visão e intestino/bexiga foram menos frequentes, afetando 4,2% ou menos dos pacientes tanto nos grupos de selumetinibe quanto de placebo. As características da doença NF1 NP no basal são fornecidas na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3 Característica da doença na linha de base do estudo KOMET

| Características | Selumetinibe (N = 71) | Placebo (N = 74) |
|---|--------------------------|-----------------------|
| Volume NP alvo (mL): | | |
| Mediana (intervalo) | 110,18 (3,3 – 13574,9) | 221,85 (9,1 – 5621,9) |
| Número de morbidades relacionadas ao NP: | | |
| NP alvo mediana (intervalo) | 2 (1 - 5) | 2 (1 - 5) |

| Características | Selumetinibe (N = 71) | Placebo (N = 74) |
|--|----------------------------------|-----------------------------|
| Morbidades gerais relacionadas ao NP alvo (%) | | |
| Dor | 87,3% | 82,4% |
| Motora | 42,3% | 36,5% |
| Desfiguração | 32,4% | 23% |
| Vias aéreas | 4,2% | 4,1% |
| Visão | 4,2% | 4,1% |
| Intestino/Bexiga | 2,8% | 2,7% |
| Outros | 15,5% | 27% |

O desfecho primário de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (ORR) para selumetinibe até o final do Ciclo 16. ORR foi definida como a porcentagem de pacientes com resposta completa confirmada (desaparecimento do NP alvo, confirmado por exame consecutivo dentro de 3 a 6 meses após a primeira resposta) ou resposta parcial confirmada (diminuição do volume do NP alvo $\geq 20\%$, em comparação com o basal, confirmada por exame consecutivo dentro de 3 a 6 meses após a primeira resposta) até o final do Ciclo 16, conforme determinado pela ICR de acordo com os critérios REiNS. Desfechos secundários, incluindo ORR de braço único (ou seja, dentro do subconjunto de pacientes randomizados apenas para selumetinibe), tempo para resposta (TTR) e duração da resposta (DoR) também foram avaliados durante o tratamento com selumetinibe até a data de corte de dados (DCO) (05 de agosto de 2024).

Na análise primária planejada, o estudo alcançou seu desfecho primário, demonstrando uma ORR estatisticamente significativa e clinicamente relevante em comparação com o placebo. Até o final do Ciclo 16, a ORR para selumetinibe foi de 19,7% (IC 95%: 11,2; 30,9) em comparação com uma ORR para placebo de 5,4% (IC 95%: 1,5; 13,3). No momento da DCO, a duração mediana total de exposição foi de 554 dias (aproximadamente 18,2 meses) em pacientes randomizados para selumetinibe. O tempo mediano para resposta (TTR) foi de 3,7 meses (IC 95%: 3,61; 11,07) e a mediana DoR desde o início da resposta não foi alcançada. Dos 14 pacientes que tiveram resposta parcial confirmada no grupo de selumetinibe, 12 (85,7%) permaneceram em resposta após 6 meses. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4 Resultados de eficácia do NF1 NP no estudo KOMET

| Parâmetros de Eficácia^a | Selumetinibe (N = 71) | Placebo (N = 74) |
|--|------------------------------|-------------------------|
| Taxa de Resposta Objetiva (ORR) até o final do Ciclo 16^{b, c} | | |
| ORR % (IC 95%) | 19,7 (11,2, 30,9) | 5,4 (1,5, 13,3) |
| Valor-p ^d | 0,0112 | |
| Melhor resposta objetiva (BOR) até o final do Ciclo 16, n (%)^{b, c, e} | | |

| | | |
|--|-------------------|------------|
| Resposta Completa Confirmada | 0 | 0 |
| Resposta Parcial Confirmada | 14 (19,7%) | 4 (5,4%) |
| Doença Estável Geral | 50 (70,4%) | 63 (85,1%) |
| Resposta Completa Não Confirmada | 0 | 0 |
| Resposta Parcial Não Confirmada | 5 (7%) | 8 (10,8%) |
| Doença Estável | 45 (63,4%) | 55 (74,3%) |
| Doença Progressiva | 1 (1,4%) | 5 (6,8%) |
| Não Avaliável | 6 (8,5%) | 2 (2,7%) |
| ORR de braço único^h | | |
| ORR % (IC 95%) | 19,7 (11,2, 30,9) | ND |
| Tempo para Resposta (TTR)^h | | |
| Mediana (IC 95%) meses ^g | 3,7 (3,61, 11,07) | ND |
| Duração da Resposta (DOR)^{f, g, h} | | |
| Mediana (IC 95%) meses | NR (11,5, NE) | ND |
| Número e porcentagem permanecendo em resposta | | |
| ≥ 6 meses, n (%) | 12 (85,7%) | ND |

IC – intervalo de confiança, NE – não estimado, NR – não alcançado, ND – Não determinado para placebo no braço de tratamento.

^a Os resultados são baseados na análise primária planejada (DCO: 05 de agosto de 2024), que ocorreu 32 meses após o início do estudo. O número total de pacientes incluídos na análise primária foi de 145.

^b Cada ciclo de tratamento no estudo tem 28 dias corridos (Ciclo 16 corresponde a aproximadamente 15 meses).

^c Pacientes com resposta completa ou resposta parcial confirmada pela revisão central independente (ICR) de acordo com os critérios REiNS. A confirmação da resposta foi através de avaliação radiológica consecutiva dentro de 3 a 6 meses após a primeira resposta, conforme determinado pela ICR de acordo com os critérios REiNS.

^d Valor de p bicaudal calculado usando o método exato de Fisher (alfa de 0,047) pela comparação de Selumetinibe vs Placebo.

^e Resposta completa: desaparecimento da lesão alvo; Resposta Parcial: diminuição do volume do NP alvo em ≥ 20% em comparação com a linha de base; Doença Estável: mudança insuficiente no volume desde a linha de base para qualificar como resposta parcial ou doença progressiva; Doença Progressiva: aumento do volume do NP alvo em ≥ 20% em comparação com a linha de base ou o tempo documentado da melhor resposta.

^f Duração da Resposta desde a data da primeira resposta documentada (subsequentemente confirmada) até a data de progressão documentada pela ICR de acordo com os critérios REiNS.

^g Calculado usando o método de Kaplan-Meier.

^h Calculado para pacientes randomizados para o braço de selumetinibe, incluindo dados até a DCO (05 de agosto de 2024).

Avaliações de Desfechos Clínicos – Resultados Relatados pelo Paciente (PRO)

Os resultados relatados pelo paciente (PROs) foram avaliados ao final do Ciclo 12. As Pontuações de Intensidade da Dor (PAINS-pNF) são apresentadas na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5 Pontuação de Intensidade de Dor

| <u>Pontuação de Intensidade da Dor^a</u> | Selumetinibe | Placebo | Valor-p |
|--|--------------|---------|---------|
|--|--------------|---------|---------|

| | | | |
|---|-----------------------------------|----------------------|--------------------|
| Pontuação de Intensidade da Dor Crônica do NP Alvo (PAINS-pNF) ^{b, e} Mudança de LS média desde a linha de base (IC 95%), pacientes com pontuação de intensidade da dor ≥ 3 na linha de base | -2,0 ^c (-2,6, -1,4) | -1,3 (-1,8, -0,7) | 0,070 |
| Pontuação de Intensidade da Dor Crônica do NP Alvo (PAINS-pNF) ^{b, f} Mudança LS média desde a linha de base (IC 95%), todos os pacientes randomizados | -1,6 (-2,0, -1,1) | -0,9 (-1,3, -0,5) | 0,024 ^d |
| Pontuação de Intensidade da Dor no Aumento do NP Alvo (PAINS-pNF) ^{b, g} Mudança LS média desde a linha de base (IC 95%) | -2,5 (-3,1, -1,9) | -1,5 (-2,0, -0,9) | 0,009 ^d |

^a Relatado no Ciclo 12, cada ciclo de tratamento = 28 dias corridos; o Ciclo 12 corresponde a aproximadamente 11 meses).

^b A Escala PAINS-pNF (Escala NRS-11 adaptada) é projetada para avaliar separadamente a dor episódica e a dor crônica relacionada ao NF1 NP. Os participantes avaliaram sua dor em uma escala de 0 (sem dor) a 10 (pior dor possível), considerando os picos de dor e a dor crônica usual em uma localização tumoral alvo usando 2 escalas separadas.

^c Redução clinicamente significativa foi observada (diminuição de 2 pontos desde a linha de base).

^d Nominal.

^e n=42 para cada grupo, grupo de selumetinibe e grupo placebo.

^f n=57 para o grupo de selumetinibe e n=62 para o grupo placebo.

^g n=58 para o grupo de selumetinibe e n=64 para o grupo placebo.

Adicionalmente, o índice de interferência da dor (PII-pNF) e o uso de medicação para dor crônica no NP foram avaliados no Ciclo 12. Para a pontuação total do PII-pNF, a medida em que a dor no NP interfere na função diária dos participantes foi classificada em uma escala de Likert de 7 pontos, de 0 a 6. Uma diminuição numérica indicando melhora foi observada na pontuação total do PII-pNF (diferença LS média = -0,5; IC 95%: -0,9, -0,1; p nominal = 0,023) no grupo de selumetinibe (LS média = -0,9; IC 95%: -1,3, -0,6) em comparação com o grupo placebo (LS média = -0,5; IC 95%: -0,8, -0,1). O grupo de selumetinibe apresentou uma diminuição numérica desde a linha de base no uso de medicação para dor crônica no NP em comparação com o grupo placebo (*Odds Ratio* = 2,2; IC 95%: 0,9, 5,7; p nominal = 0,098).

Referências Bibliográficas

Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2550-2560.

Gross AM, Dombi E, Wolters PL, et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas (Supplementary). *Neuro-Oncol*. Published online April 28, 2023: noad086. doi:10.1093/neuonc/noad086.

Chen, A.P., Coyne, G.O., Wolters, P.L., Martin, S., Farschtschi, S., Blanco, I., et al (2025, June 21). Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): A multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study. *The*

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Selumetinibe é um potente e seletivo inibidor das proteínas quinases ativadas por mitógenos, quinases 1 e 2 (MEK1/2), não competitivo com relação ao ATP e disponível por via oral. As proteínas MEK1/2 são componentes críticos da via RAF-MEK-ERK regulada por *RAS*, que é frequentemente ativada em diferentes tipos de tumores. Selumetinibe bloqueia a atividade da MEK e inibe o crescimento de linhagens celulares ativadas pela via RAF-MEK-ERK. Portanto, a inibição de MEK pode bloquear a proliferação e sobrevivência das células tumorais, nas quais a via RAF-MEK-ERK está ativada.

Propriedades Farmacodinâmicas

Em modelos de camundongos geneticamente modificados de NF1 que geram neurofibromas que recapitulam o genótipo e fenótipo de neurofibromas humanos do tipo 1, a administração oral de selumetinibe inibe a fosforilação de ERK, reduz o volume, proliferação, número e crescimento de neurofibroma.

Eletrofisiologia cardíaca

Em um estudo positivo (moxifloxacino) controlado por placebo, o efeito de selumetinibe no intervalo QTc, em 48 adultos saudáveis, após uma dose única oral de 75 mg, não demonstrou ser clinicamente relevante (alteração <10 ms). Uma análise farmacocinética-farmacodinâmica previu uma alteração <10 ms com a dose de 150 mg (3 vezes maior do que a dose máxima recomendada de 50 mg em pacientes pediátricos com NF1).

Propriedades Farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos (PK) em pacientes pediátricos (3 a ≤ 18 anos) com NF1 NP e em pacientes adultos (≥ 18 anos) com NF1 NP são comparáveis.

No Estrato 1 do estudo de Fase II (SPRINT), na posologia recomendada de 25 mg/m² duas vezes ao dia em pacientes pediátricos (3 a ≤ 18 anos de idade), a média geométrica (coeficiente de variação [CV%]) da concentração plasmática máxima (C_{máx}) foi 731 (62%) ng/mL e a área sob a curva da concentração plasmática (AUC₀₋₁₂) após a primeira dose foi 2009 (35%) ng·h/mL. Acúmulo mínimo de ~1,1 vezes foi observado no estado estacionário com a administração

duas vezes ao dia.

No estudo KOMET, na dosagem recomendada de 25 mg/m² duas vezes ao dia em pacientes adultos (≥ 18 anos), a concentração plasmática máxima média geométrica ($C_{m\acute{a}x}$) (coeficiente de variação geométrico [gCV%]) foi de 789 (47%) ng/mL e a área sob a curva de concentração do fármaco no plasma (AUC_{0-12}) após a primeira dose foi de 2986 (43%) ng·h/mL.

Em todas as idades, o intervalo mínimo de acúmulo variou de 1,2 a 1,5 após a administração de selumetinibe.

Em pacientes pediátricos (3 a 18 anos), com uma dose de 25 mg/m², selumetinibe possui uma depuração oral aparente de 8,8 L/h, volume médio aparente de distribuição no estado de estacionário de 78 L e uma meia-vida média de eliminação de ~6,2 horas.

Em pacientes adultos (≥ 18 anos), com uma dose de 25 mg/m², selumetinibe possui uma depuração oral aparente de 14,1 L/h, um volume de distribuição aparente médio no estado de equilíbrio de 126,1 L e meia-vida de eliminação média de ~9,0 horas.

Absorção

Em indivíduos adultos saudáveis, a média da biodisponibilidade absoluta oral de selumetinibe foi 62%. Após a administração oral, selumetinibe é rapidamente absorvido, produzindo concentrações plasmáticas máximas no estado de estacionário ($T_{m\acute{a}x}$) entre 1-1,5 horas após a dose.

Efeito do alimento

Em estudos clínicos separados, em indivíduos adultos saudáveis e em pacientes adultos com malignidades sólidas avançadas, a administração concomitante de 75 mg de selumetinibe com uma refeição com alto teor de gordura resultou em uma redução média na $C_{m\acute{a}x}$ de 50% e 62%, respectivamente em comparação com a administração em jejum. A média da AUC de selumetinibe foi reduzida em 16% e 19%, respectivamente, e o tempo para atingir a concentração máxima ($T_{m\acute{a}x}$) foi retardado em aproximadamente 1,5 a 3 horas (consulte seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Em indivíduos adultos saudáveis, a administração concomitante de 50 mg de selumetinibe com uma refeição com baixo teor de gordura resultou em $C_{m\acute{a}x}$ 60% menor em comparação com a administração em jejum. A AUC de selumetinibe foi reduzida em 38% e $T_{m\acute{a}x}$ foi retardado em aproximadamente 0,9 horas (consulte seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Em pacientes adolescentes com NF-1 e NP inoperável tratados com doses múltiplas de 25 mg/m² bid, a administração concomitante de selumetinibe com uma refeição com baixo teor de gordura resultou em C_{máx} 24% menor quando comparada à administração em jejum. A AUC do selumetinibe foi reduzida em 8% e o T_{máx} foi retardado em aproximadamente 0,57 horas (consulte seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Uma análise farmacocinética populacional incluindo crianças e adolescentes com NF-1 e NP inoperável, pacientes adultos com malignidades sólidas avançadas e indivíduos adultos saudáveis extraídos de 18 estudos (N=591) fornece uma avaliação robusta da farmacologia clínica do selumetinibe e do seu metabólito N-desmetil. A farmacocinética do selumetinibe mostrou-se comparável entre adultos saudáveis, pacientes adultos com neoplasias sólidas avançadas e pacientes pediátricos com NF1 que apresentam PN, na faixa de doses investigada.

A análise de farmacocinética populacional (PopPK) também mostrou que a administração concomitante de uma refeição com baixo ou alto teor de gordura não teve efeito clinicamente relevante sobre a exposição (AUC) do selumetinibe.

Com base nos resultados acima, o efeito do alimento (hiperlipídico, hipolipídico ou independentemente da ingestão de alimentos) não deve resultar em impacto clinicamente relevante na AUC do selumetinibe, uma vez que a magnitude do efeito sobre a biodisponibilidade oral (F1) é inferior a 30%.

Efeito de agentes redutores de ácido gástrico no selumetinibe

As cápsulas de selumetinibe não apresentam dissolução dependente de pH. **KOSELUGO** pode ser usado concomitantemente com agentes modificadores do pH gástrico (ou seja, antagonistas do receptor H2 e inibidores da bomba de prótons) sem restrições, exceto com omeprazol, que é um inibidor de CYP2C19.

Distribuição

O volume médio aparente de distribuição de selumetinibe entre 20 a 30 mg/m² no estado estacionário variou de 78 a 171 L em pacientes pediátricos. Valores comparáveis foram observados em pacientes adultos na dose de 25 mg/m², variando de 40 a 3710 L. Esses valores indicam distribuição moderada no tecido.

A ligação *in vitro* à proteína plasmática é de 98,4% em humanos. Selumetinibe se liga principalmente à albumina sérica (96,1%) do que à α -1 glicoproteína ácida (<35%).

Biotransformação / Metabolismo

In vitro, selumetinibe passa por reações metabólicas de Fase 1 incluindo oxidação da cadeia lateral, N-desmetilação

e perda da cadeia lateral para formar metabólitos amido e ácido.

CYP3A4 é a isoforma predominante responsável pelo metabolismo oxidativo de selumetinibe com CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A5 envolvidas em menor extensão. Os estudos *in vitro* indicam que selumetinibe também passa por reações metabólicas diretas de Fase 2 para formar conjugados glicuronídeos envolvendo principalmente as enzimas UGT1A1 e UGT1A3. Glicuronidação é uma via significativa de eliminação para os metabólitos de Fase 1 de selumetinibe envolvendo diversas isoformas de UGT.

Após a administração oral de ¹⁴C-selumetinibe por indivíduos saudáveis do sexo masculino, o selumetinibe inalterado (~40% da radioatividade) e outros metabólitos, incluindo glicuronídeo do metabólito imidazoindazol (M2; 22%), glicuronídeo de selumetinibe (M4; 7%), N-desmetil selumetinibe (M8; 3%) e ácido N-desmetil carboxílico (M11; 4%), foram responsáveis pela maior parte da radioatividade circulante no plasma humano. N-desmetil selumetinibe representa menos que 10% dos níveis de selumetinibe no plasma humano, mas é aproximadamente 3 a 5 vezes mais potente que o composto original, contribuindo para cerca de 21% a 35% da atividade farmacológica geral.

Eliminação

Em voluntários adultos saudáveis, após uma dose única oral de 75 mg de selumetinibe radiomarcado, 59% foi recuperado nas fezes (19% inalterado) enquanto 33% da dose administrada (<1% como original) foi encontrada na urina 9 dias após a coleta da amostra.

Interações

In vitro, o selumetinibe não é um inibidor reversível de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4 ou CYP2E1 não é um indutor de CYP1A2 e CYP2B6, e não causou inibição dependente do tempo de CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4/5.

In vitro, o selumetinibe é um inibidor reversível de CYP2C9, CYP2B6, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 and UGT1A9, um indutor de CYP3A4 e um inibidor dependente do tempo de CYP1A2 e CYP2C19, mas não se espera que esses efeitos sejam clinicamente relevantes.

Interações com proteínas transportadoras

Com base nos estudos *in vitro*, o selumetinibe é um substrato para transportadores proteína de resistência do câncer de mama (BCRP) e Glico-proteína P (gp-P), mas é improvável que seja submetido a interações medicamentosas

cl clinicamente significativas na dose pediátrica recomendada. Baseado em estudos *in vitro* selumetinibe não é um substrato para OATP1B1, OATP1B3, ou transportadores OCT1. *In vitro*, o selumetinibe é um inibidor de BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 e MATE2K, mas não inibe gp-P ou OCT1. Não se espera que esses efeitos inibitórios *in vitro* sejam clinicamente relevantes, com exceção do OAT3, para o qual não se pode excluir um efeito clinicamente relevante na farmacocinética de substratos de OAT3 administrados concomitantemente.

Populações especiais

Insuficiência renal

A exposição de 50 mg de selumetinibe oral foi investigada em indivíduos adultos com função renal normal (N=11) e indivíduos com doença renal em estágio terminal (DRET) (N=12). O grupo DRET demonstrou $C_{máx}$ e AUC 16% e 28% menores, respectivamente, com a fração de selumetinibe não ligado sendo 35% maior em indivíduos DRET. Como resultado, as razões de $C_{máx}$ e AUC não ligado foram 0,97 e 1,13 no grupo DRET quando comparadas com o grupo com função renal normal. Um pequeno aumento, aproximadamente 20% da AUC, na razão do metabólito N-desmetil/original foi detectado no grupo DRET quando comparado com o grupo normal. Como a exposição em indivíduos DRET foi similar àquela com função renal normal, investigações em indivíduos com comprometimento renal leve, moderado e grave não foram realizadas. Não é esperado que a insuficiência renal tenha influência significativa na exposição de selumetinibe (consulte seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Insuficiência hepática

Indivíduos adultos com função hepática normal (N=8) e insuficiência hepática leve (*Child-Pugh* A, N=8) receberam uma dose de 50 mg de selumetinibe, indivíduos com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh* B, N=8) uma dose de 50 ou 25 mg e indivíduos com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* C, N=8) uma dose de 20 mg. A AUC da dose total normalizada de selumetinibe e AUC da dose não ligada foi 86% e 69% respectivamente, nos pacientes com insuficiência hepática leve em comparação com os valores de AUC dos indivíduos com função hepática normal. A exposição ao selumetinibe (AUC) foi maior em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh* B) e grave (*Child-Pugh* C); os valores de AUC total e AUC não ligada dos indivíduos com função hepática normal foram, respectivamente, 159% e 141% (*Child-Pugh* B) e 157% e 317% (*Child-Pugh* C), (consulte seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Etnicidade

Após dose única, a exposição ao selumetinibe parece ser maior em voluntários adultos sadios japoneses,

asiáticos não japoneses e indianos em comparação com voluntários adultos ocidentais. No entanto, há sobreposição considerável com indivíduos ocidentais quando corrigido para peso corporal ou ASC (consulte seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Outros pacientes adultos (>18 anos de idade)

Os parâmetros farmacocinéticos em voluntários sadios adultos e pacientes adultos com malignidades sólidas avançadas, são similares àqueles em pacientes pediátricos (3 a ≤18 anos de idade) com NF1.

Em pacientes adultos com malignidades sólidas, a uma dose única de 75 mg ao dia de selumetinibe, média geométrica (%CV) $C_{máx}$ e AUC foram 1307 (76%) ng/mL e 4736 (37%) ng·h/mL, respectivamente. As concentrações plasmáticas máximas de selumetinibe foram atingidas 1,5 horas após a dose com uma meia-vida média de eliminação de 7,8 horas. $C_{máx}$ e AUC aumentaram proporcionalmente ao longo de um intervalo de dose de 25 mg a 100 mg e a administração de 75 mg de selumetinibe duas vezes ao dia resultou em acúmulo mínimo de ~1,2 vezes.

Dados pré-clínicos de segurança

Mutagenicidade

Selumetinibe não demonstrou potencial mutagênico ou clastogênico *in vitro*, mas produziu um aumento nos eritrócitos imaturos micronucleados (aberrações cromossômicas) em estudos de micronúcleos em camundongo, predominantemente via um modo de ação aneugênico. A exposição média livre ($C_{máx}$) no Nível Sem Eventos Adversos Observados (NOEL) foi aproximadamente 27 vezes maior do que a exposição clínica livre na dose máxima recomendada para humanos (DMRH) de 25 mg/m².

Carcinogênese

Selumetinibe não foi carcinogênico em um estudo de 6 meses em camundongos transgênicos rasH2 em exposições livres 24 vezes (fêmeas) e 16 vezes (machos) a AUC clínica livre no DMRH e em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos em exposições livres 2,9 vezes (fêmeas) e 3,7 vezes (machos) a AUC clínica livre no DMRH.

Toxicidade de dose repetida

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em camundongos e ratos, os principais efeitos observados após a exposição de selumetinibe foram na pele, crostas de feridas associadas com erosões microscópicas e ulceração em

ratos em uma exposição livre similar à exposição clínica (AUC livre) no DMRH; achados inflamatórios e ulcerativos no trato GI de camundongos associados com alterações secundárias no fígado e sistema linforeticular nas exposições livres aproximadamente 28 vezes a exposição clínica livre no DMRH; displasia de placa de crescimento (fiseal) em ratos machos em uma exposição livre 11 vezes a exposição livre clínica no DMRH. Os achados GI demonstraram evidência de reversibilidade após um período de recuperação. A reversibilidade para toxicidades cutâneas e displasia fiseal não foram avaliadas.

Toxicologia Reprodutiva

Fertilidade

Em um estudo de 6 meses com camundongos, selumetinibe não afetou o desempenho de acasalamento de machos em qualquer dose até 20 mg/kg duas vezes ao dia correspondente a aproximadamente 22 vezes a exposição clínica humana com base no AUC livre no DMRH. Em camundongos fêmeas expostas a selumetinibe a 12,5 mg/kg duas vezes ao dia, o desempenho de acasalamento e fertilidade não foram afetados, mas o número de fetos vivos foi levemente reduzido. Após o período de descontinuação de tratamento de três semanas, nenhum efeito foi aparente em qualquer parâmetro. O Nível Sem Evento Adverso Observável (NOAEL) para a toxicidade materna e efeitos no desempenho reprodutivo foi 2,5 mg/kg duas vezes ao dia (aproximadamente, 3,5 vezes a exposição livre em humanos na DMRH).

Toxicidade embriofetal

Nos estudos de desenvolvimento embriofetal em camundongos, selumetinibe causou uma redução no número de fetos vivos devido a um aumento na perda pós-implantação, uma redução na média dos pesos fetais e da ninhada, ocorrência aumentada de olho aberto e fenda palatina em níveis de dose que não induziram toxicidade materna significativa. Estes efeitos foram observados a uma exposição >3,5 vezes a exposição clínica no DMRH com base no AUC livre e indicam que selumetinibe pode ter potencial para causar defeitos no feto.

Desenvolvimento pré e pós-natal

A administração de selumetinibe em camundongos prenhes a partir do Dia 6 da gestação até o Dia 20 da lactação resultou em pesos corporais reduzidos dos filhotes e menos filhotes dentro dos critérios de constrição de pupila no Dia 21 após o parto. A incidência de malformações (olhos prematuramente abertos e fenda palatina) foi aumentada em todos os níveis de dose. As malformações ocorreram em concentração materna ($C_{m\acute{a}x}$) 0,4 vezes abaixo da média de concentração clínica livre na DMRH.

Selumetinibe e seu metabólito ativo foram excretados no leite de camundongos amamentando em concentrações aproximadamente iguais às do plasma.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Redução de FEVE

Redução da FEVE foi relatada tanto em pacientes pediátricos quanto em adultos (consulte seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Pacientes com histórico de comprometimento da função ventricular esquerda ou uma FEVE basal abaixo do LIN não foram estudados. FEVE deve ser avaliado antes do início do tratamento para estabelecer valores basais. Antes do início do tratamento com selumetinibe, pacientes devem ter uma fração de ejeção acima do LIN institucional.

Avaliar FEVE em intervalos de aproximadamente 3 meses ou mais frequentemente conforme clinicamente indicado, durante o tratamento. A redução na FEVE pode ser controlada por meio de interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento (consulte seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Toxicidade ocular

Aconselhar pacientes a relatarem qualquer novo distúrbio visual. Os eventos adversos de visão turva foram reportados em pacientes recebendo KOSELUGO. Na população pediátrica com NF1-NP, foram identificados casos de fluido sub-retiniano assintomático e foi reportado um único caso de retinopatia (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Na experiência pós-comercialização, foram relatados casos de descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEPR) / retinopatia serosa central (RSC) (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Casos isolados de DEPR, RSC e oclusão da veia da retina (OVR) foram observados em pacientes adultos com múltiplos tipos de tumores, recebendo tratamento com **KOSELUGO** em monoterapia e em combinação com outros agentes oncológicos e em um único paciente pediátrico com astrocitoma pilocítico recebendo tratamento com **KOSELUGO** em monoterapia (consulte seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Em linha com a prática clínica, recomenda-se uma avaliação oftalmológica antes do início do tratamento e a qualquer momento em que o paciente relatar um novo distúrbio visual. Em pacientes diagnosticados com DEPR ou RSC sem acuidade visual reduzida, avaliação oftalmológica deve ser realizada a cada 3 semanas até a resolução. Se DEPR ou RSC for diagnosticado e houver redução da acuidade visual, a terapia com **KOSELUGO** deve ser interrompida e a dose reduzida quando o tratamento for retomado (consulte Tabela 7). Se OVR for diagnosticado, o tratamento com **KOSELUGO** deve ser permanentemente descontinuado (consulte seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Suplementação com Vitamina E

Aconselhar pacientes a não tomarem qualquer suplementação com vitamina E.

As cápsulas de 10 mg de **KOSELUGO** contêm 32 mg de vitamina E como excipiente, **tocofersolana**. As cápsulas de 25 mg de **KOSELUGO** contêm 36 mg de vitamina E como **tocofersolana**. Doses altas de vitamina E podem aumentar o risco de sangramento em pacientes recebendo concomitantemente medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários (por exemplo, varfarina ou aspirina). As avaliações anticoagulantes, incluindo relação internacional normalizada ou tempo de protrombina, devem ser realizadas mais frequentemente para detectar quando ajustes de dose do medicamento anticoagulante ou antiplaquetário são necessários (consulte seção 6. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Nenhum estudo sobre o efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. **KOSELUGO** pode ter um efeito menor na capacidade de dirigir e operar máquinas. Fadiga, astenia e distúrbios visuais foram reportados durante o tratamento com selumetinibe e pacientes que apresentam estes sintomas devem ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.

Risco de asfixia

KOSELUGO está disponível em cápsulas que devem ser engolidas inteiras. Alguns pacientes, especialmente crianças com menos de 6 anos de idade, podem correr o risco de engasgar-se com uma formulação de cápsula devido

a razões de desenvolvimento, anatômicas ou psicológicas. Portanto, **KOSELUGO** não deve ser administrado a pacientes que não conseguem ou não querem engolir a cápsula inteira.

Uso durante a gravidez e lactação

Contraceção em homens e mulheres

Mulheres férteis devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto estiverem recebendo **KOSELUGO**. Pacientes homens e mulheres (com potencial reprodutivo) devem ser aconselhados a usar contracepção efetiva durante e por pelo menos 1 semana após a conclusão do tratamento com **KOSELUGO**.

KOSELUGO não é recomendado em mulheres férteis que não estão usando métodos contraceptivos.

Gravidez

Não há dados sobre o uso de selumetinibe em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva incluindo morte embriofetal, defeitos estruturais e pesos fetais reduzidos (consulte seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). **KOSELUGO** não é recomendado durante a gravidez.

Recomenda-se que um teste de gravidez seja realizado em mulheres férteis antes do início do tratamento.

Mulheres férteis devem ser orientadas a evitar a gravidez enquanto estiverem recebendo selumetinibe. Se uma paciente ou a parceira de um paciente que estiver recebendo **KOSELUGO** engravidar, ela deve ser informada sobre os riscos potenciais para o feto.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Selumetinibe e seu metabólito ativo são excretados no leite de camundongos amamentando (consulte seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Não se sabe se selumetinibe, ou seus metabólitos ativos, são excretados no leite humano. Um risco para o lactente não pode ser descartado, portanto as mães amamentando devem ser aconselhadas a não amamentarem durante o tratamento com **KOSELUGO**.

Fertilidade

Não há dados sobre o efeito de **KOSELUGO** na fertilidade humana.

Selumetinibe não tem impacto na fertilidade e desempenho de acasalamento em camundongos machos e fêmeas, apesar de uma redução na sobrevivência embriônica ter sido observada em camundongos fêmeas (consulte seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

KOSELUGO 10 mg

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

KOSELUGO 25 mg

Atenção: Contém os corantes azul de indigotina, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos saudáveis (idade ≥ 18 anos).

Princípios ativos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de selumetinibe

A administração concomitante com um inibidor forte de CYP3A4 (200 mg de itraconazol duas vezes ao dia por 11 dias e 25 mg de selumetinibe, dose única oral, até o dia 8) aumentou a C_{max} de selumetinibe em 19% (IC 90% 4, 35) e AUC em 49% (IC 90% 40, 59) em voluntários adultos saudáveis.

A administração concomitante com um inibidor forte de CYP2C19/moderado de CYP3A4 (400 mg de fluconazol, dose única no dia 1 seguidos de 200 mg de fluconazol uma vez ao dia por 10 dias e 25 mg de selumetinibe, dose única oral, até o dia 8) aumentou a $C_{m\acute{a}x}$ de selumetinibe em 26% (IC 90% 10, 43) e AUC em 53% (IC 90% 44, 63) em voluntários adultos saudáveis.

É previsto que o uso concomitante de eritromicina (inibidor moderado de CYP3A4) ou fluoxetina (inibidor forte de CYP2C19/CYP2D6) aumente a AUC do selumetinibe em aproximadamente 30 a 40% e a $C_{m\acute{a}x}$ em aproximadamente 20%.

A coadministração com medicamentos que são inibidores fortes de CYP3A4 (por exemplo, claritromicina, suco de toranja (grapefruit), cetoconazol oral) ou CYP2C19 (por exemplo, ticlopidina) deve ser evitada. A coadministração com medicamentos que são inibidores moderados de CYP3A4 (por exemplo, eritromicina e fluconazol) ou CYP2C19 (por exemplo, omeprazol) deve ser evitada. Se a coadministração for inevitável, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a reações adversas e a dose de selumetinibe deve ser reduzida (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e Tabela 9).

Princípios ativos que podem reduzir as concentrações plasmáticas de selumetinibe

A administração concomitante com um indutor forte de CYP3A4 (600 mg de rifampicina diariamente por 8 dias) reduziu a $C_{\text{máx}}$ de selumetinibe em -26% (IC 90% -17, -34) e AUC em -51% (IC 90% -47, -54).

Evite a administração concomitante de **KOSELUGO** com indutores fortes de CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, rifampicina, carbamazepina, erva de São João) ou indutores moderados de CYP3A4.

Princípios ativos cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas pelo selumetinibe

In vitro, selumetinibe é um inibidor de OAT3, portanto um potencial efeito clinicamente relevante na farmacocinética de substratos de OAT3 administrados concomitantemente não pode ser excluído (consulte seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Vitamina E

As cápsulas de **KOSELUGO** contêm vitamina E como o excipiente tocofersolana. Portanto, pacientes devem evitar tomar suplementos de vitamina E e avaliações anticoagulantes devem ser realizadas mais frequentemente em pacientes recebendo concomitantemente medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários (consulte seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

KOSELUGO deve ser armazenado à temperatura ambiente (15° a 30°C). Armazene no frasco original para proteger da umidade e da luz. Mantenha o frasco bem fechado. Não remova o dessecante.

KOSELUGO tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

KOSELUGO é apresentado em frasco plástico HDPE com tampa resistente a crianças e sílica gel dessecante.

Após aberto, válido por 4 semanas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A terapia deve ser iniciada por um médico experiente no diagnóstico e tratamento de pacientes com tumores relacionados a NF1.

Posologia

A dose recomendada de **KOSELUGO** é 25 mg/m² da área de superfície corporal (ASC), administrada por via oral duas vezes ao dia (aproximadamente a cada 12 horas).

A dose em pacientes adultos e pediátricos é individualizada com base na ASC (mg/m²) e arredondada para a dose mais próxima que se consiga alcançar de 5 mg ou 10 mg (até uma dose única máxima de 50 mg). As diferentes concentrações de **KOSELUGO** podem ser combinadas para se obter a dose desejada (Tabela 6).

Tabela 6 Esquema posológico de **KOSELUGO** baseado na área de superfície corporal (ASC)

| Área de Superfície Corporal (ASC)^a | Dose recomendada |
|--|---------------------------------|
| 0,55 – 0,69 m ² | 20 mg de manhã e 10 mg de noite |
| 0,70 – 0,89 m ² | 20 mg duas vezes ao dia |
| 0,90 – 1,09 m ² | 25 mg duas vezes ao dia |
| 1,10 – 1,29 m ² | 30 mg duas vezes ao dia |
| 1,30 – 1,49 m ² | 35 mg duas vezes ao dia |
| 1,50 – 1,69 m ² | 40 mg duas vezes ao dia |

| | |
|----------------------------|-------------------------|
| 1,70 – 1,89 m ² | 45 mg duas vezes ao dia |
| ≥1,90 m ² | 50 mg duas vezes ao dia |

^a A dose recomendada para pacientes com ASC menor que 0,55 m² não foi estabelecida.

O tratamento com **KOSELUGO** deve continuar enquanto o benefício clínico for observado, ou até progressão do NP ou desenvolvimento de toxicidade inaceitável.

Modo de usar

KOSELUGO pode ser administrado com ou sem alimento (consulte a seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

As cápsulas de **KOSELUGO** devem ser engolidas por inteiro com água, e não devem ser mastigadas, dissolvidas ou abertas.

Dose esquecida

Se uma dose de selumetinibe for esquecida, ela deve ser administrada apenas se tiver mais de 6 horas até a próxima dose programada.

Vômitos

Não administrar uma dose adicional se ocorrer vômito após a administração de **KOSELUGO**, mas continuar com a próxima dose programada.

Ajustes de dose

Para eventos adversos

A interrupção e/ou redução da dose ou descontinuação permanente de selumetinibe pode ser necessária com base na segurança e tolerabilidade individual (consulte 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

As reduções recomendadas da dose são apresentadas na Tabela 7 e podem necessitar que as doses diárias sejam divididas em duas administrações de concentrações diferentes ou que o tratamento seja administrado uma vez ao dia.

Tabela 7 Reduções de dose de KOSELUGO recomendadas em caso de reações adversas

| Área de Superfície Corporal (ASC) | Dose inicial ^a (mg/duas vezes ao dia) | Primeira redução de dose (mg/dose) | | Segunda redução de dose (mg/dose) ^b | |
|-----------------------------------|--|------------------------------------|-------|--|-------|
| | | Manhã | Noite | Manhã | Noite |
| 0,55 – 0,69 m ² | 20 mg de manhã e 10 mg de noite | 10 | 10 | 10 mg uma vez ao dia | |
| 0,70 – 0,89 m ² | 20 | 20 | 10 | 10 | 10 |
| 0,90 – 1,09 m ² | 25 | 25 | 10 | 10 | 10 |
| 1,10 – 1,29 m ² | 30 | 25 | 20 | 20 | 10 |
| 1,30 – 1,49 m ² | 35 | 25 | 25 | 25 | 10 |
| 1,50 – 1,69 m ² | 40 | 30 | 30 | 25 | 20 |
| 1,70 – 1,89 m ² | 45 | 35 | 30 | 25 | 20 |
| ≥1,90 m ² | 50 | 35 | 35 | 25 | 25 |

^a Baseado na ASC conforme demonstrado na Tabela 6

^b Descontinuar o uso de **KOSELUGO** permanentemente em pacientes intolerantes ao produto após duas reduções de dose

Tabela 8 Modificações de dose de KOSELUGO recomendadas em caso de reações adversas

| Grau CTCAE * | Modificação de Dose Recomendada |
|--|--|
| Grau 1 ou 2 (tolerável) | Continuar o tratamento e monitorar conforme clinicamente indicado |
| Grau 2 (intolerável) ou Grau 3 | Interromper o tratamento até a toxicidade ser grau 0 ou 1 e reduzir em um nível de dose quando retomar a terapia (consulte Tabela 7) |
| Grau 4 | Interromper o tratamento até a toxicidade ser grau 0 ou 1, e reduzir em um nível de dose quando retomar a terapia (consulte Tabela 7). Considerar descontinuação |

*Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE)

Recomendação de modificação de dose em caso de redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)

Em casos de redução assintomática da FEVE de ≥ 10 pontos percentuais em relação ao basal e abaixo do limite inferior de normalidade (LIN) institucional, o tratamento com **KOSELUGO** deve ser interrompido até a resolução. Assim que resolvido, reduzir **KOSELUGO** em um nível de dose quando retomar a terapia (consulte Tabela 7).

Em pacientes que desenvolverem redução sintomática da FEVE ou uma redução da FEVE de grau 3 ou 4,

KOSELUGO deve ser descontinuado e um encaminhamento imediato para o cardiologista deve ser realizado (consulte seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Recomendação de modificação de dose em caso de toxicidades oculares

O tratamento com **KOSELUGO** deve ser interrompido em pacientes diagnosticados com descolamento epitelial de pigmento da retina (DEPR) ou retinopatia serosa central (RSC) com acuidade visual reduzida, até a resolução; reduzir **KOSELUGO** em um nível de dose quando retomar a terapia (consulte Tabela 7). Em pacientes diagnosticados com DEPR ou RSC sem acuidade visual reduzida, avaliação oftalmológica deve ser realizada a cada 3 semanas até a resolução. Em pacientes diagnosticados com oclusão da veia da retina (OVR), o tratamento com **KOSELUGO** deve ser descontinuado permanentemente (consulte seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Recomendação de modificação de dose em caso de coadministração com inibidores da CYP3A4 ou CYP2C19

O uso concomitante de inibidores fortes ou moderados da CYP3A4 ou CYP2C19 não é recomendado e agentes alternativos devem ser considerados. Se um inibidor forte ou moderado da CYP3A4 ou CYP2C19 tiver que ser coadministrado, a redução da dose de **KOSELUGO** recomendada é a seguinte: Se um paciente estiver tomando 25 mg/m² duas vezes ao dia, a dose deve ser reduzida para 20 mg/m² duas vezes ao dia. Se um paciente estiver tomando atualmente 20 mg/m² duas vezes ao dia, a dose deve ser reduzida para 15 mg/m² duas vezes ao dia (vide Tabela 9 e seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Tabela 9 Dosagem recomendada para atingir a dose total de 20 mg/m² ou 15 mg/m² duas vezes ao dia

| Área de Superfície Corporal (ASC) | 20 mg/m ² duas vezes ao dia (mg/dose) | | 15 mg/m ² duas vezes ao dia (mg/dose) | |
|-----------------------------------|--|-------|--|-------|
| | Manhã | Noite | Manhã | Noite |
| 0,55 – 0,69 m ² | 10 | 10 | 10 mg uma vez ao dia | |
| 0,70 – 0,89 m ² | 20 | 10 | 10 | 10 |
| 0,90 – 1,09 m ² | 20 | 20 | 20 | 10 |
| 1,10 – 1,29 m ² | 25 | 25 | 25 | 10 |
| 1,30 – 1,49 m ² | 30 | 25 | 25 | 20 |
| 1,50 – 1,69 m ² | 35 | 30 | 25 | 25 |
| 1,70 – 1,89 m ² | 35 | 35 | 30 | 25 |
| ≥ 1,90 m ² | 40 | 40 | 30 | 30 |

Populações especiais de pacientes

Insuficiência renal

Com base nos estudos clínicos, nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência renal leve, moderada, grave ou naqueles com doença renal em estágio terminal (DRET) (consulte seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiência hepática

Com base nos estudos clínicos, nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência hepática leve. A dose inicial deve ser reduzida em pacientes com insuficiência hepática moderada para 20 mg/m² ASC, duas vezes ao dia (vide Tabela 9). **KOSELUGO** não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave (consulte seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Etnia

Exposição sistêmica aumentada foi observada em indivíduos adultos asiáticos, apesar de haver sobreposição considerável com indivíduos ocidentais quando corrigido para peso corporal. Nenhum ajuste específico da dose inicial é recomendado para pacientes asiáticos, no entanto, estes pacientes devem ser monitorados de perto para eventos adversos (consulte seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de **KOSELUGO** em crianças menores de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados atualmente disponíveis.

População Idosa

A segurança e eficácia de **KOSELUGO** em adultos com NF1 NP com mais de 65 anos de idade não foram estabelecidas. Atualmente, não há dados disponíveis em pacientes com NF1 NP com 65 anos ou mais.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo geral do perfil de segurança

A segurança de selumetinibe em monoterapia foi avaliada em uma população agrupada de 126 pacientes pediátricos (20-30 mg/m² duas vezes ao dia, cápsulas) de 4 estudos em pacientes com NF1 e NP inoperável [Grupo Pediátrico NF1 NP, que inclui dados de segurança do SPRINT Fase I (D1532C00057, N=24), Estrato 1 do SPRINT Fase II, (D1532C00057, N=50), coorte pediátrica do estudo Fase I na China (D1346C00011, N=16), estudo Fase I no Japão (D1346C00013, N=12), e estudo Fase I de efeito da alimentação (D1346C00015, N=24)] e em uma população agrupada de segurança de 153 pacientes adultos com NF1 e NP inoperável (25 mg/m² duas vezes ao dia, cápsulas) de 2 estudos (Grupo Adulto NF1 NP, que inclui dados de segurança do estudo Fase III KOMET (D134BC00001, N=137) e coorte adulta do estudo Fase I na China; (D1346C00011, N=16).

A mediana total de duração total do tratamento com selumetinibe para o grupo pediátrico com NF1 NP foi de aproximadamente 27 meses (intervalo: <1 – 97 meses), 57% dos pacientes foram expostos ao tratamento com selumetinibe por > 24 meses e 40% por > 36 meses.

A mediana total de duração do tratamento com selumetinibe no grupo de adultos NF1 NP foi de aproximadamente 15 meses (intervalo: < 1 – 32 meses), 53,6% dos pacientes foram expostos ao tratamento com selumetinibe por ≥ 12 meses e 12% por > 24 meses.

No Grupo Pediátrico NF1 NP, as reações adversas mais comuns de qualquer grau (incidência ≥ 40%) foram vômito (61,9%), erupção acneiforme (60,3%), diarreia (56,3%), aumento da creatina fosfoquinase no sangue (54%), náusea (52,4%), paroníquia (50%), pele seca (44,4%), pirexia (43,7%) e estomatite (40,5%). Eventos adversos que levaram a interrupções e reduções de dose foram relatados em 61,9% e 27,8% dos pacientes, respectivamente. Um total de 47,6% dos pacientes teve reações adversas que levaram à modificação da dose de selumetinibe (seja interrupções ou reduções da dose). As reações adversas que levaram à modificação da dose (incidência ≥ 5%) de selumetinibe foram vômito (19,8%), paroníquia (15,9%), náusea (11,1%), diarreia (8,7%), pirexia (6,3%) e erupções (acneiformes e não-acneiformes; 5,6% cada). As reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento foram relatadas em 4,8% dos pacientes.

No Grupo Adulto NF1 NP, as reações adversas mais comuns de qualquer grau (incidência ≥ 20%) foram erupções acneiformes (58,2%), aumento da creatina fosfoquinase no sangue (36,6%), diarreia (28,1%) e erupções não-acneiformes (24,2%). Eventos adversos que levaram a interrupções e reduções de dose foram relatados em 32,7% e 11,8% dos pacientes, respectivamente. Um total de 24,2% dos pacientes teve reações adversas que levaram à modificação da dose de selumetinibe (seja interrupções ou reduções da dose). A reação adversa que levou à

modificação da dose (incidência $\geq 5\%$) de selumetinibe foi o aumento da creatina fosfoquinase no sangue (5,2%). As reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento foram relatadas em 1,3% dos pacientes.

Além disso, a segurança de selumetinibe em monoterapia foi avaliada em 347 pacientes adultos (75-100 mg duas vezes ao dia) com múltiplos tipos tumorais (consulte a subseção abaixo: Reações Adversas Identificadas em Outros Estudos Clínicos).

Com base na análise da altura e do crescimento dos pacientes no estudo SPRINT, nenhum efeito do tratamento com selumetinibe no crescimento estatura-ponderal foi observado. Não há dados do efeito do medicamento sobre o desenvolvimento neuro-psico-motor e maturação sexual dos pacientes.

Tabela das reações adversas

A Tabela 10 apresenta as reações adversas identificadas nos estudos pediátricos e adultos de selumetinibe em pacientes com NF1 NP. As RAMs estão organizadas pela Classe de Sistema de Órgãos (SOC – *System Organ Classes*) do MedDRA. Dentro de cada SOC, os termos preferidos estão organizados por ordem decrescente de frequência e então por ordem decrescente de gravidade. As frequências das reações adversas são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muito rara ($< 1/10000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis), incluindo relatos isolados.

Tabela 10 Reações Adversas reportadas nos estudos de selumetinibe NF1 NP

| SOC MedDRA e Termo MedDRA | Grupo Pediátrico ^a (N = 126) | | Grupo Adulto ^b (N = 153) | |
|--|--|---|--|---|
| | Frequência Geral (Todos os Graus CTCAE) ^c | Frequência de CTCAE Grau 3 e acima ^d | Frequência Geral (Todos os Graus CTCAE) ^c | Frequência de CTCAE Grau 3 e acima ^d |
| Distúrbios oculares | | | | |
| Visão Turva | Comum (9%) | - | Comum (3%) | - |
| Fluido sub-retiniano | Comum (6%) | - | - | - |
| Retinopatia Serosa Central (RSC)* | Incomum (0,8%) | - | - | - |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino | | | | |
| Dispneia* | Comum (6%) | - | Comum (3%) | Comum (1%) |
| Distúrbios gastrointestinais | | | | |
| Vômito | Muito Comum (62%) | Comum (7%) | Muito Comum (18%) | - |
| Diarreia | Muito Comum (56%) | Muito Comum (10%) | Muito Comum (28%) | - |

| SOC MedDRA e Termo MedDRA | Grupo Pediátrico ^a (N = 126) | | Grupo Adulto ^b (N = 153) | |
|---|--|---|--|---|
| | Frequência Geral (Todos os Graus CTCAE) ^c | Frequência de CTCAE Grau 3 e acima ^d | Frequência Geral (Todos os Graus CTCAE) ^c | Frequência de CTCAE Grau 3 e acima ^d |
| Náusea | Muito Comum (52%) | Comum (2%) | Muito Comum (16%) | - |
| Estomatite* | Muito Comum (41%) | Comum (1%) | Muito Comum (13%) | Comum (1%) |
| Constipação | Muito Comum (25%) | - | Comum (9%) | - |
| Boca seca | Comum (4%) | - | Comum (7%) | - |
| Distúrbios da pele e tecido subcutâneo | | | | |
| Erupções cutâneas (acneiforme)* | Muito Comum (60%) | Comum (2%) | Muito Comum (58%) | Comum (2%) |
| Paroníquia | Muito Comum (50%) | Muito Comum (10%) | Muito Comum (18%) | Comum (3%) |
| Pele Seca | Muito Comum (44%) | Comum (1%) | Muito Comum (13%) | - |
| Erupções cutâneas (não-acneiforme)* | Muito Comum (39%) | Comum (2%) | Muito Comum (24%) | Comum (1%) |
| Alterações no cabelo* | Muito Comum (29%) | - | Muito Comum (16%) | - |
| Distúrbios gerais | | | | |
| Pirexia | Muito Comum (44%) | Comum (5%) | Comum (5%) | Comum (1%) |
| Eventos astênicos* | Muito Comum (37%) | - | Muito Comum (13%) | - |
| Edema periférico* | Muito Comum (18%) | - | Muito Comum (16%) | - |
| Edema facial* | Comum (9%) | - | Comum (4%) | - |
| Laboratoriais^f | | | | |
| CPK aumentado no sangue | Muito Comum (54%) | Comum (6%) | Muito Comum (37%) | Comum (6%) |
| AST aumentado | Muito Comum (37%) | Comum (2%) | Muito Comum (18%) | Comum (1%) |
| Hemoglobina reduzida * | Muito Comum (35%) | Comum (2%) | Muito Comum (11%) | Comum (2%) |
| Hipoalbuminemia * | Muito Comum (35%) | - | Comum (4%) | - |
| ALT aumentado | Muito Comum (29%) | Comum (2%) | Muito Comum (14%) | Comum (1%) |
| Fração de ejeção reduzida | Muito Comum (21%) | Comum (1%) | Comum (7%) | Comum (1%) |

| SOC MedDRA | Termo MedDRA | Frequência Geral (Todos os Graus CTCAE) | Frequência de CTCAE Grau 3 e Acima [†] |
|---------------------|--|---|---|
| Distúrbios oculares | Descolamento do Epitélio Pigmentar da Retina (DEPR)/ Retinopatia Serosa Central (RSC)* | Incomum (0,6%) | - |
| | Oclusão da Veia da Retina (OVR)* | Incomum (0,3%) | - |

* RAMs baseadas no agrupamento de Termos Preferidos (PTs) individuais:

DEPR/RSC: Descolamento do epitélio pigmentar da retina, Coriorretinopatia

OVR: Oclusão de Veia da Retina, Trombose da veia da retina, Distúrbio vascular da retina

Além disso, um único evento de DEPR foi reportado em um paciente pediátrico recebendo selumetinibe em monoterapia (25 mg/m² duas vezes ao dia) para astrocitoma pilocítico envolvendo a via ótica em um estudo pediátrico com patrocínio externo, consulte seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Descrição das reações adversas selecionadas

Redução da FEVE

No Grupo Pediátrico NF1 NP (N = 126), a redução da FEVE (TP: fração de ejeção diminuída) foi reportada em 26 (20,6%) pacientes; entre eles, em 25 (19,8%) pacientes a reação adversa reportada foi de grau 2 conforme CTCAE, e em 1 (0,8%) paciente, a reação adversa reportada foi de grau 3 conforme CTCAE. Em 4 (3,2%) pacientes, a diminuição da FEVE levou à redução da dose e em 2 (1,6%) pacientes, a diminuição da FEVE levou à interrupção da dose. No momento da análise, 20 dos 26 pacientes haviam se recuperado. O tempo mediano para o primeiro aparecimento da redução da FEVE de grau máximo conforme CTCAE foi de 283 dias (aproximadamente 9 meses) [duração mediana de 110,5 dias (aproximadamente 4 meses)].

No Grupo Adulto NF1 NP (N = 153), a redução da FEVE (TP: fração de ejeção diminuída) foi reportada em 10 (6,5%) pacientes; entre eles, em 1 (0,7%) paciente, a reação adversa reportada foi de grau 3 conforme CTCAE. Em 2 (1,3%) pacientes, a diminuição da FEVE levou à interrupção da dose. No momento da análise, 7 dos 10 pacientes haviam se recuperado. O tempo mediano para o primeiro aparecimento da redução da FEVE de grau máximo conforme CTCAE foi de 169 dias (aproximadamente 6 meses) [duração mediana de 112,5 dias (aproximadamente 4 meses)].

Pacientes com FEVE menor que o LIN institucional basal não foram incluídos nos estudos pivotais.

A redução na FEVE deve ser tratada por meio de interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento (consulte seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Toxicidade Ocular

No Grupo Pediátrico NF1 NP (N = 126), eventos de visão turva de grau 1 e 2 conforme CTCAE foram reportados em 11 (8,7%) pacientes. Dois pacientes (1,6%) necessitaram de interrupção da dose. No momento da análise, 10 dos 11 pacientes haviam se recuperado. Eventos de fluido sub-retiniano assintomático e transitório de grau 1 (CTCAE) foram observados em 8 pacientes (6,3%); nenhum paciente desenvolveu retinopatia ou outros eventos adversos oculares. Nenhum paciente necessitou de modificação de dose e todos os eventos, exceto um, se resolveram. Outro paciente pediátrico (0,8%) apresentou um evento de retinopatia de grau 1 (CTCAE), que se resolveu sem necessidade de modificação de dose.

No Grupo Adulto NF1-NP (N = 153), evento de visão turva de grau 1 conforme CTCAE foi reportado em 5 (3,3%) pacientes. Um paciente (0,7%) necessitou de interrupção da dose. Todos os eventos foram manejados sem redução de dose e, no momento da análise, todos os 5 pacientes haviam se recuperado.

Na experiência pós-comercialização, foram relatados casos de DEPR/RSC, incluindo descolamento do epitélio pigmentar da retina, coriorretinopatia serosa central, descolamento seroso de retina, retinopatia serosa e descolamento de retina. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Se pacientes relatarem novos distúrbios visuais, recomenda-se uma avaliação oftalmológica completa. As toxicidades de retina podem ser controladas com interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento (consulte seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Paroníquia

No Grupo Pediátrico NF1 NP (N = 126), paroníquia foi reportado em 63 (50%) pacientes. O tempo mediano para o primeiro aparecimento do grau máximo de paroníquia segundo CTCAE foi de 375 dias (aproximadamente 12 meses) e a duração mediana do evento de grau máximo foi de 55 dias (aproximadamente 2 meses). Cinquenta e um pacientes (40,5%) tiveram um grau 1 ou 2 conforme CTCAE. Eventos de grau 3 ocorreram em 12 (9,5%) pacientes. Dezoito (14,3%) pacientes necessitaram de interrupção da dose devido a eventos adversos de paroníquia, e 9 (7,1%) pacientes tiveram um evento adverso de paroníquia que levou à redução da dose. Em um (0,8%) paciente, a paroníquia levou à descontinuação do tratamento. No momento da análise, 50 dos 63 pacientes haviam se

recuperado.

No Grupo Adulto NF1 NP (N = 153), paroníquia foi reportada em 27 (17,6%) pacientes. O tempo mediano para o primeiro aparecimento de grau máximo de paroníquia segundo CTCAE foi de 165 dias (aproximadamente 5 meses) e a duração mediana do evento foi de 63,5 dias (aproximadamente 2 meses). Vinte e dois (14,4%) pacientes tiveram um grau 1 ou 2 conforme CTCAE. Eventos de grau 3 ocorreram em 5 (3,3%) pacientes. Um paciente (0,7%) necessitou de interrupção da dose devido a um evento adverso de paroníquia, e 4 pacientes (2,6%) tiveram um evento de paroníquia que levou à redução da dose. A paroníquia não levou à descontinuação da dose em nenhum dos pacientes. No momento da análise, 14 dos 27 pacientes haviam se recuperado.

Aumento da creatina fosfoquinase (CPK) no sangue

No Grupo Pediátrico NF1 NP (N = 126), eventos adversos de aumento da CPK sanguínea foram reportados em 68 (54%) pacientes. O tempo mediano para o primeiro aparecimento de grau máximo de aumento da CPK sanguínea segundo CTCAE foi de 112 dias (aproximadamente 4 meses) e a duração mediana do evento de grau máximo segundo CTCAE foi de 126 dias (aproximadamente 4 meses). Sessenta e um (48,4%) pacientes tiveram grau 1 ou 2 conforme CTCAE. Eventos de grau 3 segundo CTCAE ocorreram em 5 (4%) pacientes, e eventos de grau 4 segundo CTCAE ocorreram em 2 (1,6%) pacientes. Cinco pacientes tiveram um evento de aumento de CPK sanguínea que levou à interrupção da dose e todos os 5 necessitaram de redução da dose. No momento da análise, 54 dos 68 pacientes haviam se recuperado.

No Grupo Adulto NF1 NP (N = 153), eventos adversos de aumento da CPK sanguínea ocorreram em 56 (36,6%) pacientes. O tempo mediano para o primeiro aparecimento de grau máximo de aumento da CPK sanguínea segundo CTCAE foi de 99 dias (aproximadamente 3 meses) e a duração mediana dos eventos foi de 116,5 dias (aproximadamente 4 meses). Quarenta e sete pacientes (30,7%) tiveram grau 1 ou 2 conforme CTCAE. Eventos de grau 3 segundo CTCAE ocorreram em 5 (3,3%) pacientes, e eventos de grau 4 segundo CTCAE ocorreram em 4 (2,6%) pacientes. Seis pacientes tiveram um evento de aumento de CPK sanguínea que levou à interrupção da dose e a redução da dose foi necessária em 3 pacientes. No momento da análise, 26 dos 56 pacientes haviam se recuperado.

Toxicidades gastrointestinais

No Grupo Pediátrico NF1 NP (N = 126), vômito (78 pacientes, 61,9%), diarreia (71 pacientes, 56,3%), náusea (66 pacientes, 52,4%), estomatite (51 pacientes, 40,5%) e constipação (31 pacientes, 24,6%) foram os eventos gastrointestinais (GI) mais reportados. A maioria desses eventos foi de grau 1 ou 2 segundo o CTCAE. Eventos de Grau 3 segundo o CTCAE foram relatados para diarreia (13 pacientes, 10,3%), vômito (9 pacientes, 7,1%), náusea (2 pacientes, 1,6%) e estomatite (1 paciente, 0,8%). Interrupção de dose foi necessária em 25 (19,8%) pacientes com

vômito, 14 (11,1%) com náusea, 11 (8,7%) com diarreia e 6 (4,8%) com estomatite. Redução de dose ocorreu em um paciente com RAM de diarreia e em 2 pacientes com RAM de estomatite. Um paciente (0,8%) relatou um evento de diarreia, náusea e estomatite que levou à descontinuação do tratamento.

No Grupo Adulto NF1 NP (N = 153), diarreia (43 pacientes, 28,1%), vômito (27 pacientes, 17,6%), náusea (24 pacientes, 15,7%) e estomatite (20 pacientes, 13,1%) foram os eventos gastrointestinais (GI) mais relatados. A maioria desses eventos foi de grau 1 ou 2 segundo o CTCAE. Em 1 paciente (0,7%), foi relatado um evento de Grau 3 segundo o CTCAE para estomatite. Interrupção de dose foi necessária em 2 pacientes (1,3%) com náusea e vômito, e em 1 paciente (0,7%) com diarreia e estomatite. Redução de dose ocorreu em um paciente (0,7%) com RAM de náusea e estomatite. Um paciente relatou um evento de náusea que levou à descontinuação do tratamento.

Toxicidades cutâneas

No Grupo Pediátrico NF1 NP (N = 126), erupções cutâneas (acneiformes) foram observadas em 76 (60,3%) pacientes [tempo mediano para início de 29 dias (aproximadamente 1 mês); duração mediana de 176 dias (aproximadamente 6 meses) para o evento de grau máximo segundo CTCAE]. Setenta e três (57,9%) pacientes relataram eventos adversos com grau 1 ou 2 segundo o CTCAE. Eventos de grau 3 segundo o CTCAE foram reportados em 3 (2,4%) pacientes. Em 4 pacientes (3,2%), erupções cutâneas (acneiformes) levaram à interrupção da dose e em 3 pacientes (2,4%), erupções acneiformes levaram à redução da dose. Erupções cutâneas (não-acneiformes) foram observadas em 49 (38,9%) pacientes e foram predominantemente (46 pacientes, 36,5%) de grau 1 ou 2 segundo o CTCAE.

No Grupo Adulto NF1 NP (N = 153), erupções cutâneas (acneiformes) foram observadas em 89 (58,2%) pacientes [tempo mediano para início de 12 dias; duração mediana de 178 dias (aproximadamente 6 meses) para o evento de grau máximo segundo CTCAE]. Oitenta e seis (56,2%) pacientes relataram eventos adversos com grau 1 ou 2 segundo o CTCAE. Eventos de grau 3 segundo o CTCAE foram reportados em 3 (2%) pacientes. Em 3 pacientes (2%), erupções acneiformes levaram à interrupção; e, em 2 (1,3%) pacientes cada, erupções acneiformes levaram à redução e descontinuação da dose. Erupções cutâneas (não-acneiformes) foram observadas em 37 (24,2%) pacientes e foram predominantemente (36 pacientes, 23,5%) de grau 1 ou 2 segundo o CTCAE.

Alterações do cabelo

No Grupo Pediátrico NF1 NP (N = 126), 37 (29,4%) pacientes experienciaram alterações no cabelo [relatadas como (PT: mudanças na cor do cabelo) em 21 (16,7%) pacientes e afinamento do cabelo (PT: alopecia) em 30 (23,8%) pacientes]. Todos os casos foram de grau 1 ou grau 2 segundo o CTCAE, e interrupção da dose foi relatada em 1 (0,8%) paciente.

No Grupo Adulto NF1 NP (N = 153), 24 (15,7%) pacientes relataram alterações no cabelo [relatadas como (PT: mudanças na cor do cabelo) em 6 (3,9%) pacientes e afinamento do cabelo (PT: alopecia) em 20 (13,1%) pacientes]. Todos os casos foram de grau 1 ou grau 2 segundo o CTCAE. Interrupção da dose foi relatada em 1 (0,7%) paciente e redução da dose em 2 (1,3%) pacientes.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há tratamento específico para superdose. Se ocorrer superdose, os pacientes devem ser tratados com terapia de suporte e monitorados de forma adequada, conforme necessário. A diálise é ineficaz no tratamento de superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1618.0285

Produzido por: Patheon Pharmaceuticals Inc – Cincinatti – EUA

Importado e Registrado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

KOS016

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/05/2026.



Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------------|--|--|----------------------|---|-------------------|---|------------------|----------------------------------|
| Data do expediente | Número do expediente | Assunto | Data do expediente | Número do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 19/08/2021 | 3260113215 | 10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/02/2020 | 0410912/20-1 | 11306 – MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo | 12/04/2021 | Bula Inicial | VP/VPS | Cápsulas duras de 10mg e 25mg |
| 10/03/2022 | 0987654225 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 10/03/2022 | 0987654225 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 10/03/2022 | 2. Resultados de Eficácia; 3. Características farmacológicas; 5. Advertências e Precauções; 6. Interações medicamentosas; 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas | VP/VPS | Cápsulas duras de 10mg e 25mg |
| 08/03/2023 | 0812144236 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/03/2023 | 0812144236 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/03/2023 | 2. Resultados de Eficácia; 3. Características farmacológicas; 5. Advertências e Precauções; 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas | VP/VPS | Cápsulas duras de 10mg e 25mg |

| | | | | | | | | | |
|------------|------------|--|------------|------------|--|------------|---|--------|----------------------------------|
| 11/03/2024 | 0296103241 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/03/2024 | 0296103241 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/03/2024 | 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicament o? | VP | Cápsulas duras de 10mg e 25mg |
| 06/09/2024 | 1228725241 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 10/08/2023 | 0838765236 | 11118 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de posologia | 02/09/2024 | 2. Resultados de Eficácia; 3. Características farmacológicas; 8. Posologia e modo de usar | VP/VPS | Cápsulas duras de 10mg e 25mg |
| 01/11/2024 | 1504568249 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 09/08/2022 | 4527853229 | 11118 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de posologia | 14/10/2024 | 3. Características Farmacológicas 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de usar | VP/VPS | Cápsulas duras de 10mg e 25mg |
| 13/05/2025 | 0646842251 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 13/05/2025 | 0646842251 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 13/05/2025 | 4. Contraindicações; 5. Advertências e Precauções; 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento Dizeres Legais | VP/VPS | Cápsulas duras de 10mg e 25mg |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|--|------------|---|--------|----------------------------------|
| 30/07/2025 | 0985180251 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 13/03/2025 | 0339000254 | 11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso | 30/06/2025 | 1. Indicações 2. Resultados de Eficácia; 3. Características farmacológicas; 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções; 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações Adversas | VP/VPS | Cápsulas duras de 10mg e 25mg |
| 13/11/2025 | 1494977/25-7 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 13/11/2025 | 1494977/25-7 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 13/11/2025 | 9. Reações Adversas | VP/VPS | Cápsulas duras de 10mg e 25mg |
| 10/03/2026 | 0235094/26-9 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 10/03/2026 | 0235094/26-9 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 10/03/2026 | 9. Reações Adversas | VPS | Cápsulas duras de 10mg e 25mg |
| -- | -- | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | -- | -- | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | -- | 3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções; 9. Reações Adversas | VP/VPS | Cápsulas duras de 10mg e 25mg |