

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

KOSELUGO®

Selumetinib 10 mg, 25 mg
Viên nang cứng

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Koselugo 10 mg:

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nang cứng chứa Selumetinib (dưới dạng selumetinib hydrogen sulfate) 10 mg

Thành phần tá dược: D-Alpha Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinate, Hypromellose, Nước tinh khiết*, Ethanol Anhydrous*.

Vỏ nang có thành phần gồm Carrageenan E407, Potassium Chloride E508, Titanium Dioxide E171, Hypromellose E464, Nước tinh khiết. Mực in chứa Shellac glaze, Iron oxide black, Propylene glycol, Ammonium hydroxide 28%.

** bay hơi trong quá trình sản xuất*

Koselugo 25 mg:

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nang cứng chứa Selumetinib (dưới dạng selumetinib hydrogen sulfate) 25 mg

Thành phần tá dược: D-Alpha Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinate, Hypromellose, Nước tinh khiết*, Ethanol Anhydrous*.

Vỏ nang có thành phần gồm Carrageenan E407, Potassium Chloride E508, Indigo Carmine Aluminium E132, Yellow Iron Oxide E172, Titanium Dioxide E171, Hypromellose E464, Nước tinh khiết. Mực in chứa Ferric oxide red, Ferric oxide yellow, FD&C Blue 2 Aluminium lake, Carnauba wax, White shellac, Glyceryl monooleate.

** bay hơi trong quá trình sản xuất*

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng

- 10 mg: viên nang cứng màu trắng đến trắng ngà, mờ đục, được niêm phong bằng một dải trong suốt và được đánh dấu bằng mực đen "SEL 10".
- 25 mg: viên nang cứng màu xanh dương, mờ đục, được niêm phong bằng một dải trong suốt và được đánh dấu bằng mực đen "SEL 25".

CHỈ ĐỊNH

KOSELUGO đơn trị liệu được chỉ định để điều trị cho bệnh nhi từ 3 tuổi trở lên mắc bệnh u xơ thần kinh loại 1 (NF1) có dạng búi (plexiform neurofibromas - PN) có triệu chứng, không thể phẫu thuật.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Việc điều trị bằng Koselugo phải được thực hiện bởi chuyên gia y tế có kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhân mắc khối u liên quan đến NF1.

Liều dùng

Liều khuyến cáo của KOSELUGO là 25 mg/ m² diện tích bề mặt cơ thể (BSA), uống hai lần mỗi ngày (khoảng 12 giờ một lần).

Liều lượng được cá thể hóa dựa trên BSA (mg/m²) và làm tròn đến liều 5 mg hoặc 10 mg gần nhất có thể đạt được (lên đến một liều duy nhất tối đa là 50 mg). Có thể dùng kết hợp các hàm lượng khác nhau của viên nang Koselugo để đạt được liều mong muốn (Bảng 1).

Bảng 1. Liều dùng khuyến cáo dựa trên diện tích bề mặt cơ thể

| Diện tích bề mặt cơ thể (BSA)* | Liều dùng khuyến cáo |
|--------------------------------|---|
| 0,55 – 0,69 m ² | 20 mg vào buổi sáng và 10 mg vào buổi tối |
| 0,70 – 0,89 m ² | 20 mg hai lần mỗi ngày |
| 0,90 – 1,09 m ² | 25 mg hai lần mỗi ngày |
| 1,10 – 1,29 m ² | 30 mg hai lần mỗi ngày |
| 1,30 – 1,49 m ² | 35 mg hai lần mỗi ngày |
| 1,50 – 1,69 m ² | 40 mg hai lần mỗi ngày |
| 1,70 – 1,89 m ² | 45 mg hai lần mỗi ngày |
| ≥ 1,90 m ² | 50 mg hai lần mỗi ngày |

* Liều khuyến cáo cho bệnh nhân có BSA nhỏ hơn 0,55 m² chưa được thiết lập.

Nên tiếp tục điều trị bằng Koselugo nếu lợi ích lâm sàng được quan sát thấy, hoặc cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được. Dữ liệu ở những bệnh nhân trên 18 tuổi còn hạn chế, do đó, việc tiếp tục điều trị đến tuổi trưởng thành nên dựa trên lợi ích và nguy cơ đối với từng bệnh nhân theo đánh giá của chuyên gia y tế. Tuy nhiên, việc bắt đầu điều trị bằng Koselugo ở người lớn là không phù hợp.

Quên liều

Nếu quên 1 liều KOSELUGO, chỉ uống bù liều đã quên khi liều dự kiến tiếp theo còn hơn 6 giờ.

Nôn mửa

Nếu xảy ra nôn mửa sau khi dùng KOSELUGO, không uống lại. Bệnh nhân nên tiếp tục với liều kế tiếp theo lịch.

Điều chỉnh liều

Có thể cần phải ngừng và/hoặc giảm liều hoặc ngừng vĩnh viễn selumetinib dựa trên tính an toàn và khả năng dung nạp của từng cá nhân (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Khuyến cáo giảm liều được đưa ra trong Bảng 2 và có thể yêu cầu chia liều hàng ngày thành hai lần dùng với hàm lượng khác nhau hoặc điều trị với liều một lần mỗi ngày.

Bảng 2 Khuyến cáo giảm liều cho KOSELUGO đối với các phản ứng ngoại ý

| Diện tích bề mặt cơ thể (BSA) | Liều khởi trị Koselugo ^a (mg/ngày hai lần) | Giảm liều lần thứ nhất (mg/liều) | | Giảm liều lần thứ hai (mg/liều) ^b | |
|-------------------------------|---|----------------------------------|----------|--|----------|
| | | Buổi sáng | Buổi tối | Buổi sáng | Buổi tối |
| 0,55 – 0,69 m ² | 20 mg buổi sáng và 10 mg buổi tối | 10 | 10 | 10 mg một lần mỗi ngày | |
| 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 Dựa trên BSA thể hiện trong Bảng 1.

^b Ngừng vĩnh viễn ở những bệnh nhân không thể dung nạp KOSELUGO sau hai lần giảm liều.

Điều chỉnh liều lượng để quản lý các phản ứng ngoại ý liên quan đến thuốc được đề cập trong Bảng 3.

Bảng 3 Khuyến cáo điều chỉnh liều lượng đối với các phản ứng ngoại ý

| Phân loại CTCAE* | Khuyến cáo điều chỉnh liều lượng |
|---|--|
| Mức 1 hoặc 2 (chịu đựng được – có thể được kiểm soát bằng chăm sóc hỗ trợ) | Tiếp tục điều trị và theo dõi khi có chỉ định lâm sàng |

| | |
|--|--|
| Mức 2 (không thể chịu đựng được – không thể kiểm soát bằng chăm sóc hỗ trợ) hoặc Mức 3 | Ngừng điều trị cho đến khi độc tính ở mức 0 hoặc 1 và giảm một mức liều khi tiếp tục điều trị (xem Bảng 2) |
| Mức 4 | Ngừng điều trị cho đến khi độc tính ở mức 0 hoặc 1, giảm một mức liều khi tiếp tục điều trị (xem Bảng 2). Cân nhắc ngưng điều trị |

* Tiêu chí thuật ngữ chung cho các biến cố bất lợi (CTCAE)

Điều chỉnh liều cho tình trạng giảm phân suất tổng máu thất trái (LVEF)

Trong trường hợp giảm LVEF không triệu chứng $\geq 10\%$ so với mức nền và thấp hơn giới hạn dưới của mức bình thường (LLN), nên ngưng điều trị bằng selumetinib cho đến khi hồi phục. Sau khi hồi phục, nên giảm selumetinib một mức liều khi tiếp tục điều trị (xem Bảng 2).

Ở những bệnh nhân bị giảm LVEF có triệu chứng hoặc giảm LVEF độ 3 hoặc 4, nên ngưng dùng selumetinib và nên chuyển ngay đến bác sĩ tim mạch (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Điều chỉnh liều cho độc tính ở mắt

Nên ngưng điều trị bằng selumetinib ở những bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh bong biểu mô sắc tố võng mạc (RPED) hoặc bệnh võng mạc huyết thanh trung tâm (CSR) với thị lực giảm cho đến khi hồi phục; giảm liều selumetinib xuống một mức liều khi tiếp tục điều trị (xem Bảng 2). Ở những bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh RPED hoặc CSR mà không bị giảm thị lực, nên đánh giá nhãn khoa 3 tuần một lần cho đến khi hồi phục. Ở những bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO), nên ngưng điều trị bằng selumetinib vĩnh viễn (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Điều chỉnh liều khi dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 hoặc CYP2C19

Không khuyến cáo dùng đồng thời thuốc ức chế CYP3A4 hoặc CYP2C19 mạnh hoặc trung bình và nên cân nhắc dùng đồng thời với các thuốc thay thế. Nếu phải dùng đồng thời thuốc ức chế CYP3A4 hoặc CYP2C19 mạnh hoặc trung bình, thì liều dùng Koselugo được khuyến cáo giảm như sau:

- Nếu bệnh nhân hiện đang dùng 25 mg/m² hai lần mỗi ngày, giảm liều xuống 20 mg/m² hai lần mỗi ngày.
- Nếu bệnh nhân hiện đang dùng 20 mg/m² hai lần mỗi ngày, giảm liều xuống 15 mg/m² hai lần mỗi ngày (xem Bảng 4 và phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Bảng 4 Liều khuyến cáo để đạt được mức liều 20 mg/m² hoặc 15 mg/m² hai lần mỗi ngày

| Diện tích bề mặt cơ thể | 20 mg/m ² hai lần mỗi ngày (mg/liều) | | 15 mg/m ² hai lần mỗi ngày (mg/liều) | |
|----------------------------|---|----------|---|----------|
| | Buổi sáng | Buổi tối | Buổi sáng | Buổi tối |
| 0,55 – 0,69 m ² | 10 | 10 | 10 mg một lần mỗi ngày | |
| 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 |

Sử dụng cho các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Dựa trên các thử nghiệm lâm sàng, không khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình, nặng hoặc bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Suy gan

Dựa trên các thử nghiệm lâm sàng, không khuyến cáo điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ. Liều khởi đầu nên được giảm ở những bệnh nhân suy gan trung bình xuống 20 mg/m² BSA, hai lần mỗi ngày (xem Bảng 4). Chống chỉ định sử dụng Koselugo ở những bệnh nhân suy gan nặng (xem phần *Chống chỉ định* và *Đặc tính dược động học*).

Chủng tộc

Tăng nồng độ trong toàn thân đã được ghi nhận ở những người trưởng thành châu Á, mặc dù có sự chông chéo đáng kể với những người phương Tây khi điều chỉnh theo cân nặng cơ thể. Không có khuyến cáo cụ thể về điều chỉnh liều khởi đầu cho bệnh nhân nhi châu Á, tuy nhiên, những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ để phát hiện các tác dụng không mong muốn (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của KOSELUGO chưa được thiết lập ở bệnh nhi dưới 3 tuổi.

Cách dùng

Koselugo dùng đường uống. Có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Nên nuốt toàn bộ viên nang với nước. Không được nhai, hòa tan hoặc mở viên nang vì điều này có thể làm giảm khả năng giải phóng thuốc và ảnh hưởng đến quá trình hấp thu selumetinib.

Không nên dùng Koselugo cho những bệnh nhân không thể hoặc không muốn nuốt toàn bộ viên nang. Bệnh nhân nên được đánh giá khả năng nuốt viên nang trước khi bắt đầu điều trị. Các kỹ thuật nuốt thuốc thông thường được cho là đủ để nuốt viên nang selumetinib. Đối với những bệnh nhân gặp khó khăn khi nuốt viên nang, có thể cân nhắc giới thiệu đến một chuyên gia y tế phù hợp như chuyên gia trị liệu ngôn ngữ và giọng nói để xác định các phương pháp phù hợp có thể được điều chỉnh cho từng bệnh nhân cụ thể.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong *Thành phần công thức thuốc*.

Suy gan nặng (xem phần *Cách dùng, liều dùng* và *Đặc tính dược động học*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Giảm phân suất tổng máu thất trái (LVEF)

Giảm phân suất tổng máu không triệu chứng đã được báo cáo ở 26% bệnh nhân nhi trong thử nghiệm lâm sàng then chốt. Thời gian trung bình đến khi khởi phát các phản ứng ngoại ý này là 232 ngày. Một số ít báo cáo nghiêm trọng về giảm LVEF liên quan đến selumetinib đã được báo cáo ở bệnh nhân nhi tham gia chương trình tiếp cận mở rộng (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Bệnh nhân nhi có tiền sử suy giảm chức năng thất trái hoặc LVEF ban đầu dưới LLN chưa được nghiên cứu. LVEF nên được đánh giá bằng siêu âm tim trước khi bắt đầu điều trị để thiết lập các giá trị ban đầu. Trước khi bắt đầu điều trị bằng selumetinib, bệnh nhân nên có phân suất tổng máu cao hơn LLN.

LVEF nên được đánh giá sau khoảng 3 tháng hoặc thường xuyên hơn theo chỉ định lâm sàng trong quá trình điều trị. Giảm LVEF có thể được kiểm soát bằng cách gián đoạn điều trị, giảm liều hoặc ngừng điều trị (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Độc tính đối với mắt

Bệnh nhân nên báo cáo bất kỳ rối loạn thị giác mới nào. Các phản ứng ngoại ý về nhìn mờ đã được báo cáo ở bệnh nhân nhi dùng selumetinib. Các trường hợp riêng lẻ của RPED, CSR và RVO đã được quan sát thấy ở bệnh nhân người lớn có nhiều loại khối u, đang được điều trị bằng liệu pháp đơn trị selumetinib và kết hợp với các thuốc điều trị ung thư khác, và ở một bệnh nhân nhi duy nhất bị u sao bào lông đang dùng liệu pháp đơn trị selumetinib (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Theo thực hành lâm sàng, nên đánh giá nhãn khoa trước khi bắt đầu điều trị và bất kỳ lúc nào bệnh nhân báo cáo về các rối loạn thị giác mới. Ở những bệnh nhân được chẩn đoán mắc RPED hoặc CSR mà không giảm thị lực, nên đánh giá nhãn khoa 3 tuần một lần cho đến khi hồi phục. Nếu được chẩn đoán mắc RPED hoặc CSR và thị lực bị ảnh hưởng, nên ngừng điều trị bằng selumetinib và giảm liều khi tiếp tục điều trị (xem phần

Cách dùng, liều dùng). Nếu được chẩn đoán mắc RVO, nên ngừng điều trị bằng selumetinib vĩnh viễn (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Bất thường xét nghiệm chức năng gan

Bất thường xét nghiệm chức năng gan, cụ thể là tăng AST và ALT, có thể xảy ra khi dùng selumetinib (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Cần theo dõi giá trị xét nghiệm gan trước khi bắt đầu dùng selumetinib và ít nhất hàng tháng trong 6 tháng đầu điều trị, và sau đó theo chỉ định lâm sàng. Bất thường xét nghiệm chức năng gan cần được kiểm soát bằng cách ngắt liều, giảm liều hoặc ngừng điều trị (xem Bảng 2 trong phần *Cách dùng, liều dùng*).

Rối loạn da và dưới da

Phát ban da (bao gồm phát ban dạng dát sần và phát ban dạng trứng cá), viêm quanh móng và thay đổi tóc đã được báo cáo rất phổ biến trong nghiên cứu lâm sàng then chốt (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Da khô, thay đổi màu tóc, viêm quanh móng và phát ban dạng dát sần thường gặp hơn ở trẻ nhỏ (3-11 tuổi) và phát ban dạng trứng cá thường gặp hơn ở trẻ sau tuổi dậy thì (12-16 tuổi).

Bổ sung vitamin E

Bệnh nhân không nên dùng bất kỳ loại vitamin E bổ sung nào. Viên nang Koselugo 10 mg chứa 32 mg vitamin E dưới dạng tá dược, D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS). Viên nang Koselugo 25 mg chứa 36 mg vitamin E dưới dạng TPGS. Liều cao vitamin E có thể làm tăng nguy cơ chảy máu ở những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc kháng đông hoặc thuốc kháng kết tập tiểu cầu (ví dụ: warfarin hoặc acid acetylsalicylic). Đánh giá thuốc kháng đông, bao gồm tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế hoặc thời gian prothrombin, nên được tiến hành thường xuyên hơn để phát hiện thời điểm cần điều chỉnh liều thuốc kháng đông hoặc thuốc kháng kết tập tiểu cầu (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Nguy cơ nghẹn

Selumetinib có dạng viên nang phải nuốt nguyên viên. Một số bệnh nhân, đặc biệt là trẻ em < 6 tuổi, có thể có nguy cơ nghẹn khi uống viên nang do các lý do về phát triển, giải phẫu hoặc tâm lý. Do đó, không nên dùng selumetinib cho những bệnh nhân không thể hoặc không muốn nuốt nguyên viên nang (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Phụ nữ có khả năng mang thai

Không khuyến cáo dùng Koselugo cho phụ nữ có khả năng mang thai không sử dụng biện pháp tránh thai (xem phần *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng mang thai/Tránh thai ở nam và nữ

Phụ nữ có khả năng mang thai nên được khuyên tránh thai trong khi dùng Koselugo. Nên tiến hành thử thai đối với phụ nữ có khả năng mang thai trước khi bắt đầu điều trị.

Cả bệnh nhân nam và nữ (có khả năng sinh sản) nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong và ít nhất 1 tuần sau khi hoàn tất điều trị bằng Koselugo. Không thể loại trừ khả năng selumetinib có thể làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống, do đó, phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai nội tiết tố nên được khuyến cáo sử dụng thêm biện pháp rào cản (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Mang thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng selumetinib ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra độc tính sinh sản bao gồm chết phôi thai, dị tật cấu trúc và giảm cân nặng thai nhi. Không khuyến cáo dùng Koselugo trong thời kỳ mang thai và ở phụ nữ có khả năng mang thai không sử dụng biện pháp tránh thai (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Nếu bệnh nhân nữ hoặc bạn tình nữ của bệnh nhân nam đang dùng Koselugo có thai, phụ nữ nên được thông báo về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Cho con bú

Không rõ liệu selumetinib hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Selumetinib và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó được bài tiết qua sữa của chuột đang cho con bú. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ, do đó nên ngừng cho con bú trong khi điều trị bằng Koselugo.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về ảnh hưởng của Koselugo đối với khả năng sinh sản của con người. Selumetinib không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và hiệu suất giao phối ở chuột đực và chuột cái, mặc dù đã quan sát thấy sự giảm khả năng sống sót của phôi ở chuột cái.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Koselugo có thể có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Một môi, suy nhược và rối loạn thị giác đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng selumetinib và những bệnh nhân gặp các triệu chứng này nên thận trọng quan sát khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

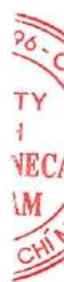
TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Các nghiên cứu về tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn khỏe mạnh (≥ 18 tuổi).

Các thuốc có thể làm tăng nồng độ selumetinib trong huyết tương

Dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 mạnh (200 mg itraconazole hai lần mỗi ngày trong 4 ngày) làm tăng C_{max} của selumetinib lên 19% (90% CI 4, 35) và AUC lên 49% (90% CI 40, 59) ở những người lớn khỏe mạnh.



Dùng đồng thời với chất ức chế CYP2C19 mạnh/CYP3A4 trung bình (200 mg fluconazole một lần mỗi ngày trong 4 ngày) làm tăng C_{max} của selumetinib lên 26% (90% CI 10, 43) và AUC lên 53% (90% CI 44, 63) ở những người lớn khỏe mạnh.

Sử dụng đồng thời erythromycin (chất ức chế CYP3A4 trung bình) hoặc fluoxetine (chất ức chế CYP2C19/CYP2D6 mạnh) được dự đoán sẽ làm tăng AUC của selumetinib khoảng 30-40% và C_{max} khoảng 20%.

Nên tránh dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 mạnh (như clarithromycin, nước ép bưởi chùm, ketoconazole uống) hoặc CYP2C19 (như ticlopidine). Nên tránh dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 trung bình (như erythromycin và fluconazole) và CYP2C19 (như omeprazole).

Nếu không thể tránh dùng đồng thời, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận các tác dụng ngoại ý và nên giảm liều selumetinib (xem phần *Cách dùng, liều dùng* và Bảng 4).

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ selumetinib trong huyết tương

Dùng đồng thời với chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh (600 mg rifampicin mỗi ngày trong 8 ngày) làm giảm C_{max} của selumetinib xuống -26% (90% CI -17, -34) và AUC xuống -51% (90% CI -47, -54).

Nên tránh dùng đồng thời Koselugo với các chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh (như phenytoin, rifampicin, carbamazepine, St. John's Wort) hoặc các chất gây cảm ứng CYP3A4 trung bình.

Các thuốc có nồng độ trong huyết tương có thể bị thay đổi bởi selumetinib

In vitro, selumetinib là chất ức chế OAT3. Không thể loại trừ khả năng có ảnh hưởng liên quan lâm sàng đối với dược động học của các chất nền của OAT3 được dùng đồng thời (như methotrexate và furosemide) (xem phần *Đặc tính dược động học*).

TPGS là chất ức chế P-gp *in vitro* và không thể loại trừ khả năng nó có thể gây ra tương tác thuốc có liên quan lâm sàng với các chất nền của P-gp (như digoxin hoặc fexofenadine).

Ảnh hưởng của selumetinib đối với nồng độ với thuốc tránh thai đường uống chưa được đánh giá. Do đó, nên sử dụng thêm phương pháp rào cản cho phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai nội tiết tố (xem phần *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Ảnh hưởng của thuốc giảm acid dạ dày đối với selumetinib

Viên nang selumetinib không cho thấy sự hòa tan phụ thuộc vào pH. Koselugo có thể được sử dụng đồng thời với các thuốc điều chỉnh pH dạ dày (như thuốc đối kháng thụ thể H₂ và thuốc ức chế bơm proton) mà không có hạn chế, ngoại trừ omeprazole là chất ức chế CYP2C19.

Vitamin E

Viên nang Koselugo chứa vitamin E làm tá dược TPGS. Do đó, bệnh nhân nên tránh dùng vitamin E bổ sung và nên đánh giá thuốc kháng đông thường xuyên hơn ở những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc kháng đông hoặc thuốc kháng kết tập tiểu cầu (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Hồ sơ an toàn của selumetinib đơn trị liệu ở bệnh nhi mắc NF1 có PN không thể phẫu thuật đã được xác định sau khi đánh giá một quần thể an toàn kết hợp gồm 74 bệnh nhi (20-30 mg/m² hai lần mỗi ngày). 'Nhóm' bệnh nhi này bao gồm 50 bệnh nhân trong nghiên cứu SPRINT Giai đoạn II Stratum 1, được điều trị bằng selumetinib 25 mg/m² hai lần mỗi ngày (bộ dữ liệu then chốt) và 24 bệnh nhân trong nghiên cứu SPRINT Giai đoạn I được điều trị bằng selumetinib 20 đến 30 mg/m² hai lần mỗi ngày (nghiên cứu dò liều). Không có sự khác biệt liên quan về mặt lâm sàng trong hồ sơ an toàn giữa nghiên cứu SPRINT Giai đoạn I và SPRINT Giai đoạn II Stratum 1. Hồ sơ an toàn này cũng được chứng minh bằng một nhóm dữ liệu an toàn từ 7 nghiên cứu do AstraZeneca tài trợ ở bệnh nhân trưởng thành có nhiều loại khối u (N = 347) đã dùng 75 đến 100 mg hai lần mỗi ngày).

Trong nhóm bệnh nhi, trung vị tổng thời gian điều trị bằng selumetinib ở bệnh nhi mắc NF1 có PN là 55 tháng (khoảng: < 1 đến 97 tháng), 61% bệnh nhân được điều trị bằng selumetinib trong vòng >48 tháng và 16% trong vòng >72 tháng. Bệnh nhân từ 2 đến 11 tuổi (N = 45) có tỷ lệ gặp phải các phản ứng ngoại ý của thuốc (ADR) sau đây cao hơn so với bệnh nhân từ 12 đến 18 tuổi (N = 29): giảm albumin máu, khô da, sốt, thay đổi màu tóc, ban dát sẩn và viêm quanh móng.

Trong nhóm bệnh nhi (N = 74; bao gồm 50 bệnh nhân từ bộ dữ liệu then chốt nghiên cứu SPRINT giai đoạn II Stratum 1 và 24 bệnh nhân từ bộ dữ liệu hỗ trợ nghiên cứu SPRINT giai đoạn I), các phản ứng ngoại ý ở bất kỳ mức độ nào phổ biến nhất (tỷ lệ mắc phải ≥ 45%) là nôn mửa (86%), tiêu chảy (81%), tăng creatine phosphokinase trong máu (77%), buồn nôn (77%), khô da (65%), sốt (61%), viêm da dạng mụn trứng cá (61%), suy nhược (59%), viêm quanh móng (57%), viêm miệng (55%), giảm huyết sắc tố (54%), phát ban không phải mụn trứng cá (53%), giảm albumin máu (51%) và tăng aspartate aminotransferase (51%). Việc gián đoạn và giảm liều do tác dụng ngoại ý đã được báo cáo lần lượt ở 82% và 39% bệnh nhân. Các ADR được báo cáo phổ biến nhất dẫn đến việc điều chỉnh liều (ngắt liều hoặc giảm liều) của selumetinib là nôn (32%), viêm quanh móng (23%), buồn nôn (19%), tiêu chảy (15%) và sốt (11%). Ngừng vĩnh viễn do các tác dụng ngoại ý đã được báo cáo ở 12% bệnh nhân. Các phản ứng ngoại

ý nghiêm trọng sau đây đã được báo cáo: tiêu chảy (3%), thiếu máu (3%), sốt (3%), tăng CPK máu (3%), tăng creatinine máu (1%), phù ngoại biên (1%) và nôn (1%).

Bảng liệt kê các phản ứng ngoại ý

Bảng 5 trình bày các phản ứng ngoại ý được ghi nhận ở nhóm trẻ em mắc NF1 có PN không thể phẫu thuật và ở bệnh nhân người lớn (xem chú thích của Bảng 5). Tần suất được xác định từ nhóm bệnh nhi (N = 74); bao gồm 50 bệnh nhân từ bộ dữ liệu then chốt nghiên cứu SPRINT Giai đoạn II Stratum 1 và 24 bệnh nhân từ bộ dữ liệu hỗ trợ nghiên cứu SPRINT Giai đoạn I. Phản ứng ngoại ý của thuốc (ADR) được liệt kê theo phân loại hệ cơ quan (SOC) theo MedDRA. Trong mỗi hệ cơ quan, các phản ứng ngoại ý được sắp xếp theo tần suất giảm dần và sau đó giảm dần mức độ nghiêm trọng. Tần suất xảy ra các phản ứng ngoại ý được định nghĩa là: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và không được biết đến (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn), bao gồm các báo cáo riêng lẻ.

Bảng 5. Các phản ứng ngoại ý của thuốc được báo cáo trong nhóm bệnh nhi (SPRINT Giai đoạn II Stratum 1 [N = 50] và SPRINT Giai đoạn I hỗ trợ [N = 24]) và trong các thử nghiệm lâm sàng được xác định khác ở bệnh nhân người lớn (N = 347) ††

| Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA | Thuật ngữ MedDRA | Tần suất chung (Tất cả mức độ theo CTCAE) Nhóm nhi NF1 † (N = 74) | Tần suất của cấp độ ≥ 3 theo CTCAE † Nhóm nhi NF1 † (N = 74) |
|---|--|---|---|
| Rối loạn mắt | Mắt mờ ^ | Rất thường gặp (15%) | - |
| | Bong biểu mô sắc tố võng mạc (RPED)/ Bệnh võng mạc huyết thanh trung tâm (CSR)* †† | Ít gặp (0,6%) | - |
| | Tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO)* †† | Ít gặp (0,3%) | - |
| Rối loạn hô hấp, lồng ngực & trung thất | Khó thở * | Thường gặp (8%) | - |

| Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA | Thuật ngữ MedDRA | Tần suất chung (Tất cả mức độ theo CTCAE) Nhóm nhi NF1 ‡ (N = 74) | Tần suất của cấp độ ≥ 3 theo CTCAE † Nhóm nhi NF1 ‡ (N = 74) |
|----------------------------------|--|---|--|
| Rối loạn tiêu hóa | Nôn [^] | Rất thường gặp (86%) | Thường gặp (9%) |
| | Tiêu chảy [^] | Rất thường gặp (81%) | Rất thường gặp (15%) |
| | Buồn nôn [^] | Rất thường gặp (77%) | Thường gặp (3%) |
| | Viêm miệng [^] | Rất thường gặp (55%) | Thường gặp (1%) |
| | Khô miệng | Thường gặp (5%) | - |
| Rối loạn da và mô dưới da | Da khô | Rất thường gặp (65%) | Thường gặp (1%) |
| | Viêm da dạng trứng cá [^] | Rất thường gặp (61%) | Thường gặp (4%) |
| | Viêm quanh móng [^] | Rất thường gặp (57%) | Rất thường gặp (14%) |
| | Phát ban (không phải dạng mụn) [^] * | Rất thường gặp (53%) | Thường gặp (3%) |
| | Thay đổi ở tóc [^] * | Rất thường gặp (39%) | - |
| Rối loạn chung | Sốt | Rất thường gặp (61%) | Thường gặp (8%) |
| | Các biểu hiện suy nhược* | Rất thường gặp (59%) | - |
| | Phù ngoại biên* | Rất thường gặp (31%) | - |
| | Phù mắt* | Thường gặp (8%) | - |
| Cận lâm sàng | Tăng CPK máu [^] | Rất thường gặp (77%) | Thường gặp (9%) |
| | Giảm Hemoglobin [*] | Rất thường gặp (54%) | Thường gặp (3%) |

96-
TY
+
VEC
AM
CHI

| Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA | Thuật ngữ MedDRA | Tần suất chung (Tất cả mức độ theo CTCAE) Nhóm nhi NF1 † (N = 74) | Tần suất của cấp độ ≥ 3 theo CTCAE † Nhóm nhi NF1 † (N = 74) |
|----------------------------------|---------------------------|---|--|
| | Hạ albumin máu | Rất thường gặp (51%) | - |
| | AST tăng | Rất thường gặp (51%) | Thường gặp (1%) |
| | ALT tăng | Rất thường gặp (39%) | Thường gặp (3%) |
| | Tăng creatinine máu | Rất thường gặp (32%) | Thường gặp (1%) |
| | Giảm phân suất tổng máu ^ | Rất thường gặp (28%) | Thường gặp (1%) |
| | Tăng huyết áp* | Rất thường gặp (18%) | - |

Theo Viện Ung thư Quốc gia CTCAE phiên bản 4.03

CPK = creatine phosphokinase; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase

^ Xem Mô tả các phản ứng ngoại ý được lựa chọn

† Tất cả các phản ứng đều là CTCAE độ 3, ngoại trừ một trường hợp CTCAE độ 4 là tăng CPK máu và một trường hợp CTCAE độ 4 là tăng creatinine máu. Không có trường hợp tử vong.

†† Các ADR được xác định từ kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng khác ở bệnh nhân người lớn (N = 347), với nhiều loại khối u, được điều trị bằng selumetinib (75 mg hai lần mỗi ngày). Những ADR này chưa được báo cáo ở trẻ em mắc NF1 có PN không thể phẫu thuật.

‡ Tỷ lệ phần trăm nhóm trẻ em (N = 74) được làm tròn đến số thập phân gần nhất.

*ADR dựa trên việc nhóm các thuật ngữ ưu tiên riêng lẻ (PT):

Các biểu hiện suy nhược: suy nhược, mệt mỏi

CSR/RPED: Bong biểu mô sắc tố võng mạc điểm vàng, bệnh hắc võng mạc

Khó thở: khó thở khi gắng sức, khó thở, khó thở khi nghỉ ngơi

Phù mắt: phù mắt, phù quanh hốc mắt

Huyết sắc tố giảm: thiếu máu, huyết sắc tố giảm

Thay đổi tóc: rụng tóc, thay đổi màu tóc

Tăng huyết áp: huyết áp tăng, cao huyết áp

Phù ngoại vi: phù ngoại vi, phù, phù nề cục bộ, sưng ngoại biên

Phát ban (không phải dạng mụn): phát ban ngứa, phát ban dát sần, phát ban sần, phát ban, phát ban ban đỏ, phát ban dát

RVO: rối loạn mạch máu võng mạc, tắc tĩnh mạch võng mạc, huyết khối tĩnh mạch võng mạc

Mô tả các phản ứng ngoại ý được lựa chọn

Giảm phân suất tổng máu thất trái (LVEF)

Trong nghiên cứu SPRINT giai đoạn II Stratum 1, giảm LVEF (PT: phân suất tổng máu giảm) đã được báo cáo ở 13 (26%) bệnh nhân; tất cả các trường hợp đều là độ 2, không có triệu chứng và không dẫn đến việc ngừng điều trị; một (2%) trường hợp dẫn đến gián đoạn sau đó giảm liều. Trong số 13 bệnh nhân, 11 bệnh nhân đã hồi phục và 2 bệnh nhân không được báo cáo kết cục. Trung vị thời gian đến khi giảm LVEF lần đầu là 232 ngày (khoảng thời gian trung vị là 252 ngày). Phần lớn các phản ứng ngoại ý làm giảm LVEF được báo cáo là giảm so với ban đầu (giảm $\geq 10\%$) nhưng được coi là vẫn ở trong mức bình thường. Bệnh nhân có LVEF thấp hơn LLN ban đầu không được đưa vào nghiên cứu then chốt. Ngoài ra, một số ít trường hợp giảm LVEF nghiêm trọng liên quan đến selumetinib đã được báo cáo ở những bệnh nhi tham gia chương trình tiếp cận mở rộng. Để quản lý lâm sàng giảm LVEF [xem phần *Cách dùng, liều dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*].

Độc tính trên mắt

Trong nghiên cứu SPRINT giai đoạn II Stratum 1, phản ứng ngoại ý độ 1 và 2 về nhìn mờ đã được báo cáo ở 7 (14%) bệnh nhân. Hai bệnh nhân cần gián đoạn liều. Tất cả các phản ứng ngoại ý đã được kiểm soát mà không cần giảm liều. Để quản lý lâm sàng các rối loạn thị giác mới, xem phần *Cách dùng, liều dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.

Ngoài ra, một biến cố RPED đơn lẻ đã được báo cáo ở một bệnh nhi được điều trị bằng selumetinib đơn trị liệu (25 mg/m² hai lần mỗi ngày) đối với u tế bào thần kinh đệm hình sao thể lỏng liên quan đến đường thị giác trong một nghiên cứu nhi khoa được tài trợ (xem phần *Cách dùng, liều dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Viêm quanh móng

Trong nghiên cứu SPRINT giai đoạn II Stratum 1, viêm quanh móng được báo cáo ở 28 (56%) bệnh nhân, trung vị thời gian đến khi khởi phát lần đầu phản ứng ngoại ý ở mức độ tối đa của viêm quanh móng là 423 ngày và thời gian trung vị của các phản ứng ngoại ý là 51 ngày. Phần lớn các phản ứng ngoại ý này là độ 1 hoặc 2 và được điều trị bằng liệu pháp hỗ trợ hoặc điều trị triệu chứng và/hoặc điều chỉnh liều. Phản ứng độ 3 trở lên xảy ra ở 4 (8%) bệnh nhân. Mười bệnh nhân (3 người có phản ứng ngoại ý cao nhất cấp độ 3 và 7 người có phản ứng ngoại ý cao nhất cấp độ 2) đã bị gián đoạn liều selumetinib đối với các phản ứng ngoại ý của viêm quanh móng, trong đó 5 bệnh nhân bị gián đoạn liều sau đó giảm liều (2 bệnh nhân cần giảm liều lần thứ hai). Ở một bệnh nhân (2%) biến cố dẫn đến việc ngừng điều trị.

Tăng creatine phosphokinase (CPK) trong máu

Các phản ứng ngoại ý do tăng CPK máu xảy ra ở 39 (78%) bệnh nhân trong nghiên cứu SPRINT giai đoạn II Stratum 1. Trung vị thời gian đến khi tăng CPK cấp độ tối đa lần đầu là 112 ngày và thời gian trung vị của các phản ứng ngoại ý là 153 ngày. Phần lớn các phản ứng ngoại ý là độ 1 hoặc 2 và được giải quyết mà không thay đổi liều

selumetinib. Phản ứng ngoại ý độ 3 trở lên xảy ra ở 3 (6%) bệnh nhân. Một trường hợp phản ứng ngoại ý cấp độ 4 dẫn đến ngừng điều trị sau đó giảm liều.

Độc tính đường tiêu hóa

Trong nghiên cứu SPRINT giai đoạn II Stratum 1, nôn (43 bệnh nhân, 86%, thời gian trung vị 3 ngày), tiêu chảy (37 bệnh nhân, 74%, thời gian trung vị 6 ngày), buồn nôn (36 bệnh nhân, 72%, thời gian trung vị 15 ngày), và viêm miệng (26 bệnh nhân, 52%, thời gian trung vị 27 ngày) là những phản ứng đường tiêu hóa (GI) được báo cáo phổ biến nhất. Phần lớn các trường hợp này là độ 1 hoặc 2 và không yêu cầu bất kỳ sự gián đoạn hoặc giảm liều nào.

Phản ứng ngoại ý độ 3 đã được báo cáo về tiêu chảy (8 bệnh nhân, 16%), buồn nôn (2 bệnh nhân, 4%) và nôn (4 bệnh nhân, 8%). Đối với một bệnh nhân bị tiêu chảy dẫn đến giảm liều và ngừng thuốc sau đó. Không cần giảm liều hoặc ngừng thuốc đối với các phản ứng ngoại ý như buồn nôn, nôn hoặc viêm miệng.

Độc tính trên da

Trong nghiên cứu SPRINT giai đoạn II Stratum 1, viêm da dạng mụn được quan sát thấy ở 28 bệnh nhân (56%) (trung vị thời gian để khởi phát là 43 ngày; thời gian trung vị là 202 ngày đối với biến cố cấp độ CTCAE cao nhất). Phần lớn các trường hợp này là độ 1 hoặc 2, được quan sát thấy ở những bệnh nhân sau tuổi dậy thì (> 12 tuổi) và không cần phải gián đoạn hoặc giảm liều. Phản ứng ngoại ý độ 3 đã được báo cáo ở 3 (6%) bệnh nhân.

Phát ban khác (không phải dạng mụn) được quan sát thấy ở 27 (54%) bệnh nhân trong nghiên cứu then chốt và chủ yếu là độ 1 hoặc độ 2.

Thay đổi tóc

Trong nghiên cứu SPRINT giai đoạn II Stratum 1, 16 (32%) bệnh nhân bị thay đổi tóc (được báo cáo là tóc sáng hơn [PT: thay đổi màu tóc] ở 12 bệnh nhân (24%) và tóc mỏng [PT: rụng tóc] ở 12 bệnh nhân (24%); ở 8 bệnh nhân (16%) cả rụng tóc và thay đổi màu tóc đều được báo cáo trong quá trình điều trị. Tất cả các trường hợp đều là độ 1 và không cần gián đoạn liều hoặc giảm liều.

Báo cáo các phản ứng ngoại ý nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng ngoại ý nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép lưu hành là rất quan trọng. Điều đó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Thông báo cho bác sĩ, dược sĩ đối với các phản ứng có hại có thể gặp phải khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có điều trị đặc hiệu đối với quá liều. Nếu xảy ra quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng ngoại ý và được điều trị hỗ

trợ cùng với theo dõi thích hợp khi cần thiết. Lọc máu không có hiệu quả trong điều trị quá liều.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế protein kinase.

Mã ATC: L01EE04

Cơ chế tác dụng

Selumetinib là chất ức chế chọn lọc protein kinase kinase 1 và 2 (MEK1/2) được kích hoạt bằng mitogen. Selumetinib ngăn chặn hoạt động của MEK và con đường RAF-MEK-ERK. Do đó, ức chế MEK có thể ngăn chặn sự tăng sinh và sự sống của các tế bào khối u mà con đường RAF-MEK-ERK được kích hoạt.

Hiệu quả lâm sàng

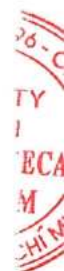
Hiệu quả của Koselugo đã được đánh giá trong một nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm, đơn nhánh (SPRINT) Giai đoạn II Stratum 1 trên 50 bệnh nhi mắc NF1 PN không thể phẫu thuật gây ra bệnh tật đáng kể. PN không thể phẫu thuật được định nghĩa là PN không thể phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn mà không có nguy cơ mắc bệnh tật đáng kể do được bao bọc hoặc gần các cấu trúc quan trọng, xâm lấn hoặc mạch máu cao của PN. Bệnh nhân bị loại trừ vì các độc tính về mắt sau: bất kỳ tiền sử hiện tại hoặc trước đây nào về CSR, tiền sử hiện tại hoặc trước đây về RVO, nhãn áp đã biết > 21 mmHg (hoặc giới hạn trên của mức bình thường được điều chỉnh theo độ tuổi) hoặc bệnh tăng nhãn áp không kiểm soát được. Bệnh nhân được dùng 25 mg/m² (BSA) hai lần mỗi ngày, trong 28 ngày (1 chu kỳ điều trị), theo lịch trình dùng thuốc liên tục. Ngưng điều trị nếu bệnh nhân không còn nhận được lợi ích lâm sàng, gặp phải độc tính không thể chấp nhận được hoặc bệnh tiến triển, hoặc theo quyết định của nghiên cứu viên.

PN mục tiêu, PN gây ra các triệu chứng hoặc biến chứng lâm sàng có liên quan (bệnh liên quan đến PN), đã được đánh giá về tỷ lệ đáp ứng bằng cách sử dụng phân tích hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) về thể tích PN được thực hiện tập trung, theo tiêu chí Đánh giá đáp ứng trong bệnh u xơ thần kinh và u bao sợi thần kinh (REiNS). Đáp ứng của khối u được đánh giá lúc ban đầu và trong khi điều trị sau mỗi 4 chu kỳ trong 2 năm, sau đó là mỗi 6 chu kỳ.

Bệnh nhân đã được đánh giá thể tích MRI PN mục tiêu và đánh giá kết quả lâm sàng, bao gồm các đánh giá về chức năng và các kết quả được báo cáo bởi bệnh nhân.

Khi thu tuyển, độ tuổi trung vị của bệnh nhân là 10,2 tuổi (khoảng: 3,5 đến 17,4 tuổi), 60% là nam và 84% là người da trắng.

Thể tích PN mục tiêu trung vị lúc ban đầu là 487,5 mL (khoảng: 5,6 - 3820 mL). Các bệnh liên quan đến PN có ở ≥ 20% bệnh nhân bao gồm biến dạng, rối loạn vận động, đau, rối loạn đường thở, suy giảm thị lực và rối loạn bàng quang/ruột.



Tiêu chí chính về hiệu quả là tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR), được định nghĩa là tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn (được định nghĩa là sự biến mất PN mục tiêu) hoặc đáp ứng một phần được xác nhận (được định nghĩa là giảm $\geq 20\%$ thể tích PN, được xác nhận tại lần đánh giá khối u tiếp theo trong vòng 3-6 tháng), dựa trên đánh giá tập trung của Viện Ung thư Quốc gia (NCI). Thời gian đáp ứng (DoR) cũng được đánh giá.

Kết quả về hiệu lực được cung cấp dựa trên dữ liệu cắt vào tháng 3/2021, trừ khi có quy định khác.

Bảng 6 Kết quả hiệu lực từ nghiên cứu SPRINT Giai đoạn II Stratum 1^S

| Thông số hiệu lực | SPRINT N = 50 |
|--|---------------------------|
| Tỷ lệ đáp ứng khách quan^{a, b} | |
| Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR), % (95% CI) | 34 (68%) (53,3 – 80,5) |
| Đáp ứng hoàn toàn [†] | 0 |
| Đã xác nhận đáp ứng một phần, n (%) ^b | 34 (68%) |
| Thời gian đáp ứng | |
| DoR ≥ 12 tháng, n (%) | 31 (91,2%) |
| DoR ≥ 24 tháng, n (%) | 26 (76,5%) |
| DoR ≥ 36 tháng, n (%) | 21 (61,8%) |

CI – khoảng tin cậy, DoR – thời gian đáp ứng.

^a Đáp ứng yêu cầu xác nhận ít nhất 3 tháng sau khi các tiêu chí cho đáp ứng một phần đầu tiên đạt được.

^b Đáp ứng hoàn toàn: sang thương mục tiêu biến mất; Đáp ứng một phần: giảm thể tích PN mục tiêu $\geq 20\%$ so với ban đầu.

Một đánh giá tập trung độc lập về đáp ứng của khối u theo tiêu chí REiNS (dữ liệu cắt tháng 6/2018) có kết quả ORR là 44% (95% CI: 30,0; 58,7).

Thời gian trung vị để bắt đầu có đáp ứng là 7,2 tháng (khoảng: 3,3 tháng đến 3,2 năm). Thời gian trung vị (tối thiểu-tối đa) để đạt được thu nhỏ kích thước PN tối đa so với ban đầu là 15,1 tháng (khoảng: 3,3 tháng đến 5,2 năm). DoR trung bình từ khi bắt đầu có đáp ứng chưa đạt được; tại thời điểm cắt dữ liệu, thời gian theo dõi trung vị là 41,3 tháng. Thời gian trung vị từ khi bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển trong khi đang điều trị chưa đạt được.

Tại thời điểm cắt dữ liệu hoặc lần quét cuối cùng khi điều trị đối với những bệnh nhân đã ngừng điều trị, 25 (50%) bệnh nhân vẫn được xác nhận là có đáp ứng một phần, 1 (2%) có đáp ứng một phần chưa được xác nhận, 12 (24%) có bệnh ổn định và 10 (20%) có bệnh tiến triển.

Dân số trẻ em

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã hoãn nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu với Koselugo ở một hoặc nhiều phân nhóm dân số trẻ em trong NF1 PN (xem phần *Cách dùng, liều dùng* để biết thông tin về việc sử dụng ở trẻ em).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở liều khuyến cáo 25 mg/m² hai lần mỗi ngày ở bệnh nhi (3 đến ≤ 18 tuổi), trung bình nhân nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) (hệ số biến thiên [CV%]) là 731 (62%) ng/mL và diện tích trung bình dưới đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương (AUC_{0-12h}) sau liều đầu tiên là 2009 (35%) ng·giờ/mL. Sự tích lũy tối thiểu ~1,1 lần được quan sát thấy ở trạng thái ổn định khi dùng liều hai lần mỗi ngày.

Ở bệnh nhi, ở mức liều 25 mg/m², selumetinib có độ thanh thải biểu kiến qua đường uống là 8,8 L/giờ, thể tích phân bố biểu kiến trung bình ở trạng thái ổn định là 78 L và thời gian bán thải trung bình là ~6,2 giờ.

Hấp thu

Ở người lớn khỏe mạnh, sinh khả dụng tuyệt đối trung bình đường uống của selumetinib là 62%. Sau khi uống, selumetinib được hấp thu nhanh chóng, nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định (t_{max}) trong khoảng 1-1,5 giờ sau khi dùng thuốc.

Ảnh hưởng của thức ăn

Trong các nghiên cứu lâm sàng riêng biệt, ở người lớn khỏe mạnh và ở bệnh nhân người lớn bị khối u đặc ác tính tiến triển ở liều 75 mg, việc dùng đồng thời selumetinib với bữa ăn nhiều chất béo dẫn đến trung bình C_{max} giảm lần lượt là 50% và 62%, so với việc dùng thuốc khi đói. AUC trung bình của selumetinib giảm lần lượt là 16% và 19%, và thời gian đạt nồng độ tối đa (t_{max}) bị trì hoãn khoảng 1,5 đến 3 giờ (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Ở người lớn khỏe mạnh dùng liều 50 mg, việc dùng đồng thời selumetinib với bữa ăn ít chất béo dẫn đến giảm 60% C_{max} khi so sánh với việc dùng thuốc khi đói. AUC của selumetinib giảm 38%, và thời gian đạt nồng độ tối đa (t_{max}) bị trì hoãn khoảng 0,9 giờ (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Ở những bệnh nhân trẻ vị thành niên mắc NF1 và PN không thể phẫu thuật được điều trị bằng nhiều liều 25 mg/m² hai lần mỗi ngày, việc dùng đồng thời selumetinib với bữa ăn ít chất béo dẫn đến C_{max} thấp hơn 24% khi so sánh với việc dùng thuốc lúc đói. AUC của selumetinib giảm 8% và t_{max} bị trì hoãn khoảng 0,57 giờ (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Phân tích PK quần thể bao gồm bệnh nhân trẻ em và trẻ vị thành niên mắc NF1 và PN không thể phẫu thuật, bệnh nhân người lớn bị khối u đặc ác tính tiến triển và đối tượng người lớn khỏe mạnh được lấy từ 15 nghiên cứu cho thấy việc dùng đồng thời bữa ăn ít chất béo hoặc nhiều chất béo dẫn đến giảm trung bình mức độ phơi nhiễm (AUC) của selumetinib khi so sánh với dùng thuốc lúc đói (lần lượt là 23,1% và 20,7%) và điều này không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng.

Phân bố

Thể tích phân bố khả dụng trung bình ở trạng thái ổn định (V_{ss}) của selumetinib trong khoảng liều từ 20 đến 30 mg/m² nằm trong khoảng từ 78 đến 171L ở bệnh nhân nhi, cho thấy mức độ phân bố trung bình ở các mô.

In vitro, tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương là 98,4% ở người lớn. Selumetinib hầu như gắn kết với albumin huyết thanh (96%) và glycoprotein axit α -1 (<35%).

Sinh chuyển hóa

In vitro, selumetinib trải qua các phản ứng chuyển hóa giai đoạn 1 bao gồm quá trình oxy hóa chuỗi bên, N-demethyl hóa và mất chuỗi bên để tạo thành các chất chuyển hóa amide và acid. CYP3A4 là dạng đồng phân chiếm ưu thế chịu trách nhiệm cho quá trình chuyển hóa oxy hóa selumetinib với CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 và CYP3A5 tham gia ở mức độ ít hơn. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng selumetinib cũng trải qua các phản ứng chuyển hóa giai đoạn 2 trực tiếp để tạo thành liên hợp glucuronide chủ yếu liên quan đến các enzyme UGT1A1 và UGT1A3. Glucuronid hóa là một con đường đào thải quan trọng đối với các chất chuyển hóa giai đoạn 1 của selumetinib liên quan đến một số dạng đồng phân UGT.

Sau khi uống liều ¹⁴C-selumetinib cho các đối tượng nam khỏe mạnh, selumetinib ở dạng không đổi (~40% hoạt tính phóng xạ) với các chất chuyển hóa khác bao gồm glucuronide của chất chuyển hóa imidazoindazole (M2; 22%), glucuronide selumetinib (M4; 7%), N-desmethyl selumetinib (M8; 3%) và acid N-desmethyl carboxylic (M11; 4%) chiếm phần lớn hoạt tính phóng xạ lưu thông trong huyết tương người. N-desmethyl selumetinib chiếm ít hơn 10% nồng độ selumetinib trong huyết tương người nhưng mạnh hơn khoảng 3 đến 5 lần so với hợp chất gốc, đóng góp khoảng 21% đến 35% hoạt tính dược lý tổng thể.

Tương tác

In vitro, selumetinib không phải là chất ức chế CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 và CYP2E1. *In vitro*, selumetinib không phải là chất cảm ứng CYP1A2 và CYP2B6. Selumetinib là chất cảm ứng CYP3A4 *in vitro*, tuy nhiên điều này không được xem là có liên quan về mặt lâm sàng.

In vitro, selumetinib ức chế UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 và UGT1A9, tuy nhiên những ảnh hưởng này không được xem là có liên quan về mặt lâm sàng.

Tương tác với protein vận chuyển

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, selumetinib là chất nền cho các chất vận chuyển BCRP và P-gp nhưng không có khả năng bị tương tác thuốc có liên quan về mặt lâm sàng. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy selumetinib không ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP), P-glycoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 và MATE2K ở liều khuyến cáo cho trẻ em. Không thể loại trừ ảnh hưởng có liên quan về mặt lâm sàng đối với dược động học của các chất nền của OAT3 được dùng đồng thời.



Thải trừ

Ở những đối tượng người lớn khỏe mạnh, sau khi uống một liều 75 mg selumetinib có gắn nhãn phóng xạ, 59% liều được tìm thấy trong phân (19% không thay đổi) trong khi 33% liều dùng (< 1% dưới dạng thuốc gốc) được tìm thấy trong nước tiểu sau 9 ngày lấy mẫu.

Các nhóm đối tượng đặc biệt

Suy thận

Nồng độ tiếp xúc của selumetinib 50 mg dùng đường uống đã được nghiên cứu ở những đối tượng người lớn có chức năng thận bình thường (n = 11) và những đối tượng mắc ESRD (n = 12). Nhóm ESRD cho thấy C_{max} và AUC thấp hơn lần lượt là 16% và 28%, với tỷ lệ selumetinib không liên kết cao hơn 35% ở những đối tượng mắc ESRD. Do đó, tỷ lệ C_{max} và AUC không liên kết là 0,97 và 1,13 ở nhóm ESRD khi so sánh với nhóm có chức năng thận bình thường. Một sự gia tăng nhẹ, khoảng 20% AUC, trong tỷ lệ chất chuyển hóa N-desmethyl so với chất gốc đã được phát hiện ở nhóm ESRD khi so sánh với nhóm chức năng thận bình thường. Vì nồng độ tiếp xúc ở những đối tượng mắc ESRD tương tự như những đối tượng có chức năng thận bình thường, nên các nghiên cứu ở những đối tượng suy thận nhẹ, trung bình và nặng đã không được thực hiện. Suy thận được dự kiến sẽ không có ảnh hưởng có ý nghĩa nào đến nồng độ tiếp xúc của selumetinib (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Suy gan

Ở người lớn có chức năng gan bình thường (n = 8) và suy gan nhẹ (Child-Pugh A, n = 8) được dùng liều 50 mg selumetinib, đối tượng suy gan trung bình (Child-Pugh B, n = 8) được dùng liều 50 hoặc 25 mg và đối tượng suy gan nặng (Child-Pugh C, n = 8) được dùng liều 20 mg. Tổng liều selumetinib được chuẩn hóa AUC và AUC không liên kết lần lượt là 86% và 69% ở bệnh nhân suy gan nhẹ, so với giá trị AUC ở đối tượng có chức năng gan bình thường. Nồng độ selumetinib (AUC) cao hơn ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh B) và suy gan nặng (Child-Pugh C); tổng AUC và giá trị AUC không liên kết lần lượt là 159% và 141% (Child-Pugh B) và 157% và 317% (Child-Pugh C) của những đối tượng có chức năng gan bình thường (xem phần *Cách dùng, liều dùng*). Có xu hướng gắn kết protein thấp hơn ở những đối tượng bị suy gan nặng mặc dù gắn kết protein vẫn > 99% (xem phần *Chống chỉ định*).

Chủng tộc

Sau khi dùng một liều duy nhất, phơi nhiễm selumetinib dường như cao hơn ở những đối tượng người lớn khỏe mạnh là người Nhật Bản, người châu Á không phải người Nhật Bản và người Ấn Độ so với người lớn phương Tây, tuy nhiên, có sự chồng chéo đáng kể với những đối tượng phương Tây khi điều chỉnh theo cân nặng cơ thể hoặc BSA (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Bệnh nhân người lớn (> 18 tuổi)

