

**פרסום עדכון בעלוני התכשיר:**

**קוסליוגו 10 מ"ג, 25 מ"ג כמוסות קשיחות - Koselugo 10mg, 25 mg Hard Capsule**

חברת אסטרזהניקה ישראל מבקשת להודיע על עדכון עלון בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך אפריל 2024.

הרכב:

Selumetinib 10 mg  
Selumetinib 25 mg

**INDICATION:**

KOSELUGO is indicated for the treatment of pediatric patients 2 years of age and older with neurofibromatosis type 1 (NF1) who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN).

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

**Recommended Dosage**

The recommended dosage of KOSELUGO is 25 mg/m<sup>2</sup> orally twice daily (approximately every 12 hours) until disease progression or unacceptable toxicity.

Koselugo can be taken with or without food The recommended dose of KOSELUGO based on body surface area (BSA) is shown in Table 1.

**TABLE 1 RECOMMENDED DOSAGE BASED ON BODY SURFACE AREA**

Body Surface Area*	Recommended Dosage
0.55 – 0.69 m <sup>2</sup>	20 mg in the morning and 10 mg in the evening
0.70 – 0.89 m <sup>2</sup>	20 mg twice daily
0.90 – 1.09 m <sup>2</sup>	25 mg twice daily
1.10 – 1.29 m <sup>2</sup>	30 mg twice daily
1.30 – 1.49 m <sup>2</sup>	35 mg twice daily
1.50 – 1.69 m <sup>2</sup>	40 mg twice daily
1.70 – 1.89 m <sup>2</sup>	45 mg twice daily
≥ 1.90 m <sup>2</sup>	50 mg twice daily

\* The recommended dosage for patients with a BSA less than 0.55m<sup>2</sup> has not been established. Swallow KOSELUGO capsules whole with water. Do not chew, dissolve or open capsule.

Do not administer to patients who are unable to swallow a whole capsule.

Do not take a missed dose of KOSELUGO unless it is more than 6 hours until the next scheduled dose.

If vomiting occurs after KOSELUGO administration, do not take an additional dose, but continue with the next scheduled dose.

For opening and closing of the bottle, press the cap and turn simultaneously.

## העדכונים המהותיים בעלון לרופא הינם:

### 5. DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 5.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of KOSELUGO is 25 mg/m<sup>2</sup> orally twice daily (approximately every 12 hours) until disease progression or unacceptable toxicity.

~~Take KOSELUGO on an empty stomach. Do not consume food 2 hours before each dose or 1 hour after each dose [see Clinical Pharmacology (11)]. Koselugo can be taken with or without food~~ The recommended dose of KOSELUGO based on body surface area (BSA) is shown in Table 1.

**TABLE 1 RECOMMENDED DOSAGE BASED ON BODY SURFACE AREA**

Body Surface Area*	Recommended Dosage
0.55 – 0.69 m <sup>2</sup>	20 mg in the morning and 10 mg in the evening
0.70 – 0.89 m <sup>2</sup>	20 mg twice daily
0.90 – 1.09 m <sup>2</sup>	25 mg twice daily
1.10 – 1.29 m <sup>2</sup>	30 mg twice daily
1.30 – 1.49 m <sup>2</sup>	35 mg twice daily
1.50 – 1.69 m <sup>2</sup>	40 mg twice daily
1.70 – 1.89 m <sup>2</sup>	45 mg twice daily
≥ 1.90 m <sup>2</sup>	50 mg twice daily

\* The recommended dosage for patients with a BSA less than 0.55m<sup>2</sup> has not been established. Swallow KOSELUGO capsules whole with water. Do not chew, dissolve or open capsule.

Do not administer to patients who are unable to swallow a whole capsule.

Do not take a missed dose of KOSELUGO unless it is more than 6 hours until the next scheduled dose.

אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ, רח' עתירי ידע 1 כפר סבא 4464301  
טלפון 073-2226099 פקס 09-7406527

If vomiting occurs after KOSELUGO administration, do not take an additional dose, but continue with the next scheduled dose.

For opening and closing of the bottle, press the cap and turn simultaneously.

## 8. WARNINGS AND PRECAUTIONS

...

### 8.8 EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

Koselugo may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Fatigue, asthenia and visual disturbances have been reported during treatment with selumetinib and patients who experience these symptoms should observe caution when driving or using machines.

## 11. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

...

### 11.4 PEDIATRIC USE

~~Koselugo is not indicated for children under 2 years of age~~

The safety and effectiveness have been established in pediatric patients 2 years of age and older with NF1 who have inoperable PN and the information on this use is discussed throughout the labeling. The safety and effectiveness of KOSELUGO have not been established in pediatric patients younger than 2 years of age.

## ~~14.11.~~ CLINICAL PHARMACOLOGY

...

### ~~14.311.3~~ PHARMACOKINETICS

At the recommended dosage of 25 mg/m<sup>2</sup> twice daily in pediatric patients (2 to ≤ 18 years old), the mean maximum plasma concentration (C<sub>max</sub>) (coefficient of variation [CV%]) following the first dose and at steady state was 731 (62%) ng/mL and 798 (52%) ng/mL, respectively. The mean area under the plasma drug concentration curve (AUC<sub>0-12h</sub>) following the first dose was 2009 (35%) ng•h/mL and the AUC<sub>0-6h</sub> at steady state was 1958 (41%) ng•h/mL. Selumetinib AUC and C<sub>max</sub> increases proportionally over a dose range from 20 mg/m<sup>2</sup> to 30 mg/m<sup>2</sup> (0.8 to 1.2 times the recommended dose). The accumulation was 1.1-fold following administration of KOSELUGO 25 mg/m<sup>2</sup> twice daily.

#### Absorption

אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ, רח' עתירי ידע 1 כפר סבא 4464301  
טלפון 073-2226099 פקס 09-7406527

The mean absolute oral bioavailability of selumetinib was 62% in healthy adults. The median time to peak plasma concentrations ( $T_{max}$ ) at steady-state in pediatric patients was 1 to 1.5 hours.

#### *Effect of Food*

~~Mean  $C_{max}$  and AUC of selumetinib decreased by 50% and 16%, respectively, following a high-fat meal (1000 calories, 50% fat) in healthy adults administered a single dose of 75 mg (1.5 times the approved maximum recommended dosage).  $T_{max}$  was delayed by approximately 1.5 hours following a high-fat meal.~~

Selumetinib  $C_{max}$  and AUC decreased by ~~60~~24% and ~~38~~8%, respectively, following a low-fat meal (400 calories, 25% fat) in ~~healthy adults~~ adolescent patients with NF1 and inoperable PN administered ~~a single dose~~ multiple doses of 50-25 mg/m<sup>2</sup> twice daily and-.  $T_{max}$  was delayed by approximately 0.9 ~~6~~ hours ~~following a low-fat meal.~~

A population PK analysis including children and adolescent patients with NF1 and inoperable PN, adult patients with cancers, and healthy adults showed that a low or high-fat meal had no clinically relevant effect on the AUC of selumetinib.

...

## **16. ~~13.~~ CLINICAL STUDIES**

### **16.1 ——— ~~13.1~~ NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 (NF1) WITH INOPERABLE PLEXIFORM NEUROFIBROMAS (PN)**

The efficacy of KOSELUGO was evaluated in SPRINT Phase II Stratum 1, an open-label, multicenter, single arm trial (NCT01362803). Eligible patients were required to have NF1 with inoperable PN, defined as a PN that could not be completely removed without risk for substantial morbidity due to encasement of, or close proximity to, vital structures, invasiveness, or high vascularity of the PN. Patients were also required to have significant morbidity related to the target PN. Morbidities that were present in  $\geq 20\%$  of patients included disfigurement, motor dysfunction, pain, airway dysfunction, visual impairment, and bladder/bowel dysfunction. Patients received KOSELUGO 25 mg/m<sup>2</sup> orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity.

The major efficacy outcome measure was overall response rate (ORR), defined as the percentage of patients with complete response (defined as disappearance of the target PN) or confirmed partial response (defined as  $\geq 20\%$  reduction in PN volume confirmed at a subsequent tumor assessment within

3-6 months). The target PN, defined as the PN that caused relevant clinical symptoms or complications (PN-related morbidities), was evaluated for response rate using centrally read volumetric magnetic resonance imaging (MRI) analysis per Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS) criteria. Tumor response was evaluated at baseline and while on treatment after every 4 cycles for 2 years, and then every 6 cycles. An additional efficacy outcome measure was duration of response (DoR).

A total of 50 pediatric patients received KOSELUGO. The median age was 10.2 years (range 3.5 to

17.4 years); 60% were male; and 84% were White, 8% were Black and 2% were Asian.

Efficacy results are provided in Table 8. The median time to onset of response was 7.2 months (range: 3.3 months to 1.6 years).

**TABLE 8 EFFICACY RESULTS FROM SPRINT PHASE II STRATUM 1<sup>§</sup>**

Efficacy Parameter	SPRINT N = 50
<b>Overall Response Rate</b> <sup>*,§</sup>	
Overall Response Rate, n (%)	33 (66%)
95% CI	(51, 79)
Complete Response <sup>†</sup>	0
Confirmed Partial Response, n (%) <sup>†</sup>	33 (66%)
<b>Duration of Response<sup>‡</sup></b>	
<u>Median (95% CI) months</u>	<u>NR (41.2 – NE)</u>
DoR ≥ <del>12-24</del> months, n (%)	<u>27-26 (82/79%)</u>
<u>DoR ≥ 36 months, n (%)</u>	<u>21 (64%)</u>

CI – confidence interval, DoR – duration of response, NE – not evaluable, NR – not reached.

<sup>§</sup> The ORR assessment (data cut-off date [DCO]: June 2018) was conducted by a single National Cancer Institute reviewer who was a SPRINT investigator and who evaluated all PN imaging from patients enrolled at all trial sites.

\* Responses required confirmation at least 3 months after the criteria for first response were met.

<sup>†</sup> Complete response: disappearance of the target lesion; Partial response: decrease in target PN volume by ≥ 20% compared to baseline.

<sup>‡</sup> DCO: March 2021.

An independent centralized review of tumor response per REiNS criteria (data cut-off June 2018) resulted in an ORR of 44% (95% CI: 30, 59).

אסטרטגיה (ישראל) בע"מ, רח' עתירי ידע 1 כפר סבא 4464301  
טלפון 09-7406527 פקס 073-2226099

## עדכונים מהותיים בעלון לצרכן:

### 2. לפני השימוש בתרופה

...

#### **ילדים ומתבגרים:**

תרופה זו אינה מיועדת לילדים מתחת לגיל 2. לא קיים מידע לגבי בטיחות ויעילות השימוש בתרופה זאת בכשיר זה בילדים מתחת לגיל 2.

...

#### **שימוש בתרופה ומזון:**

ניתן ליטול קוסליוגו עם או בלי מזון יש ליטול את קוסליוגו על קיבה ריקה. אין לאכול שעתיים לפני נטילת המנה או שעה לאחר נטילת המנה. במהלך הטיפול בקוסליוגו, אין לשתות מיץ אשכוליות, או לאכול אשכוליות.

...

#### **נהיגה ושימוש במכונות:**

קוסליוגו עלול לגרום לתופעות לוואי אשר ישפיעו על היכולת שלך ושל ילדך לנהוג או להפעיל מכונות. אין לנהוג או להפעיל מכונות אם הנך או ילדך מרגישים עייפות או שיש לכם הפרעות בראייה (כגון ראייה מטושטשת). באשר לילדים, יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

...

- ליטול את התרופה בשעה קבועה מדי יום, בהפרש של 12 שעות בין מנה למנה.
- ניתן ליטול קוסליוגו עם או בלי מזון
- יש ליטול קוסליוגו על קיבה ריקה. אין לאכול שעתיים לפני נטילת המנה ושעה לאחר נטילת המנה.
- יש ליטול את הכמוסות בשלמותן עם מים. אין ללעוס, להמיס או לפתוח את הכמוסות. זאת כדי לא לפגוע בספיגה של קוסליוגו ובכך להפחית את יעילות התרופה.

...

#### **הוראות פתיחה:**

לפתיחת וסגירת הבקבוק יש ללחוץ על גבי הפקק ולסובבו.

### 4. תופעות לוואי

...

**תופעות לוואי שכיחות מאוד המופיעות ביותר ממשמשמש אחד מתוך מעשרה משתמשים:**

- הקאות
- כאבי בטן
- שלשול
- בחילות
- פצעים בפה (סטומטיטיס)
- עצירות
- פריחה
- דלקת סביב הציפורניים (פרוניכיה)

אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ, רח' עתירי ידע 1 כפר סבא 4464301  
טלפון 073-2226099 פקס 09-7406527

- גרד בעור
- דלקת בעור (דרמטיטיס)
- שינויים בשיער
- עור יבש
- תחושת עייפות, חולשה או חוסר אנרגיה
- כאבי שרירים ועצמות
- חום
- בצקת
- כאבי ראש
- דימום מהאף
- דם בשתן
- חלבון בשתן
- ירידה בתאבון
- ירידת בתפקודי הלב
- קצב לב מהיר
- זיהומים בעור
- הפרעות בראייה
- יובש בפה

**מקרא לעדכונים המסומנים:**

תוספת טקסט מהותי מסומנת בצבע.  
מחיקת טקסט מסומנת בקו חוצה בצבע.

העלונים מפורסמים במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום.

בכבוד רב,  
קארין קנבל דובסון  
רוקחת ממונה  
אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ

אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ, רח' עתירי ידע 1 כפר סבא 4464301  
טלפון 073-2226099 פקס 09-7406527