

Koselugo® (Selumetinib): Initiierung und Therapiemanagement bei Patient:innen mit NF1 und plexiformen Neurofibromen^{1,2}



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

Inhaltsverzeichnis

Diagnosekriterien für Neurofibromatose Typ 1	3
Initiierung der Koselugo®-Behandlung	4
Wirkmechanismus von Koselugo®	5
Untersuchungen vor und während der Koselugo®-Therapie	6
Einnahme und Dosierung	7
Wer sollte an der Behandlung von Neurofibromatose Typ 1 beteiligt sein?	8
Nebenwirkungen im Überblick	10
Kardiale Nebenwirkungen	11
Okuläre Nebenwirkungen	12
Dermatologische Nebenwirkungen	13
Maßnahmen im Umgang mit dermatologischen Nebenwirkungen	14
Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK)	16
Gastrointestinale Nebenwirkungen	17
Psychologische Unterstützung bei der Behandlung	19
Empfohlene Dosisanpassungen	20
Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	22
Arzneimittelinteraktionen und sonstige Wechselwirkungen	24

• Die folgenden Empfehlungen beruhen auf dem aktuellen Konsens eines Gremiums europäischer Gesundheitsexpert:innen.²

• Ein modifizierter Delphi-Ansatz wurde verwendet, um einen Konsens zur Prävention und zum Umgang mit Nebenwirkungen zu entwickeln.²

Diagnosekriterien für Neurofibromatose Typ 1

Die Leitlinien des National Institutes of Health für die Diagnose von Neurofibromatose Typ 1 (NF1) wurden 2021 aktualisiert³:

A: Ein Kind, bei dem kein Elternteil eine NF1-Diagnose hat, erfüllt die Diagnosekriterien für eine NF1, wenn **≥2 der folgenden Merkmale vorliegen:**



≥6 Café-au-Lait-Flecken mit einem größten Durchmesser von >5 mm vor der Pubertät bzw. >15 mm nach der Pubertät*



Sommersprossenartige Pigmentierungen in der Achselhöhle oder in der Leistengegend (Freckling)*



≥2 Neurofibrome jeglichen Typs oder ein plexiformes Neurofibrom



Optikusgliom



≥2 Lisch-Knötchen[#] oder ≥2 choroidale Anomalien[§]



Eine charakteristische Knochenveränderung wie eine Keilbeindysplasie[†], eine anterolaterale Verkrümmung der Tibia oder eine Pseudarthrose eines langen Röhrenknochens



Heterozygote pathogene *NF1*-Genvariante (Varianten-Anteil von 50% in normalem Gewebe wie den Leukozyten)



B: Bei einem Kind, bei dem ein Elternteil die unter „A“ aufgeführten Diagnosekriterien erfüllt, kann die Diagnose NF1 gestellt werden, wenn **≥1 der unter A genannten Kriterien erfüllt sind.**

Modifiziert nach Legius E et al. Genet Med 2021.³

* Sind ausschließlich Café-au-Lait-Flecken und Freckling vorhanden, so handelt es sich sehr wahrscheinlich um eine NF1. Allerdings kann in Ausnahmefällen auch eine andere Erkrankung, wie beispielsweise das Legius-Syndrom vorliegen. Mindestens eine der beiden Pigmentveränderungen (Café-au-lait-Flecken oder Freckling) sollte bilateral vorhanden sein.³

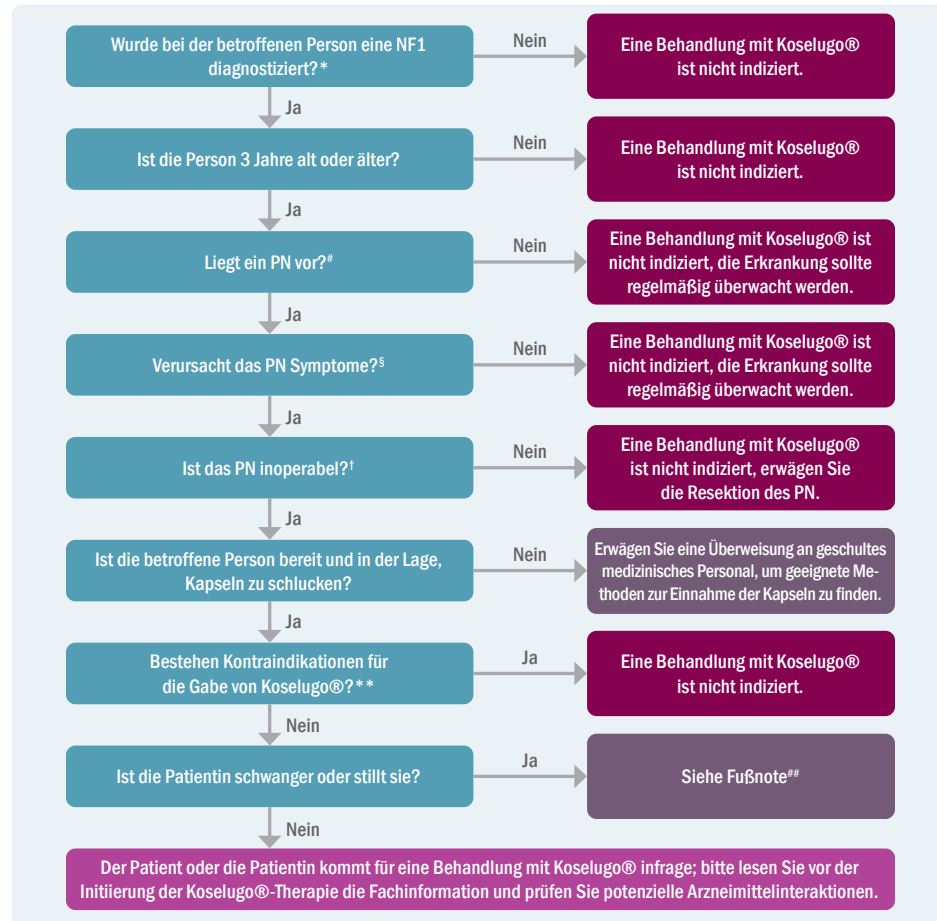
[#] Festgestellt per Spaltlampenuntersuchung.

[§] Festgestellt per optischer Kohärenztomographie (OCT) oder Nah-Infrarot-Bildgebung (NIR imaging).

[†] Bei Vorliegen eines gleichseitigen plexiformen Neurofibroms der Orbita wird die Keilbeindysplasie nicht als separates Kriterium gewertet.³

Initiierung der Koselugo®-Behandlung

Die Koselugo®-Hartkapseln (Selumetinib) sind zugelassen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei NF1 bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen.¹ Seit Oktober 2025 sind die Koselugo®-Hartkapseln zudem auch für erwachsene Patient:innen in der gleichen Indikation zugelassen.¹



* Unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien des National Institutes of Health aus dem Jahr 2021.³

Bewertung anhand von Bildgebung (z. B. MRT) oder Biopsie.⁴

§ Zu den Symptomen können Sehstörungen, Atemwegsobstruktion, Schmerzen, körperliche Entstellungen, motorische Störungen sowie Darm- oder Blasenfunktionsstörungen gehören (PN-bezogene Komplikationen, die in SPRINT Phase-II-Studie, Stratum 1 bewertet wurden).⁵

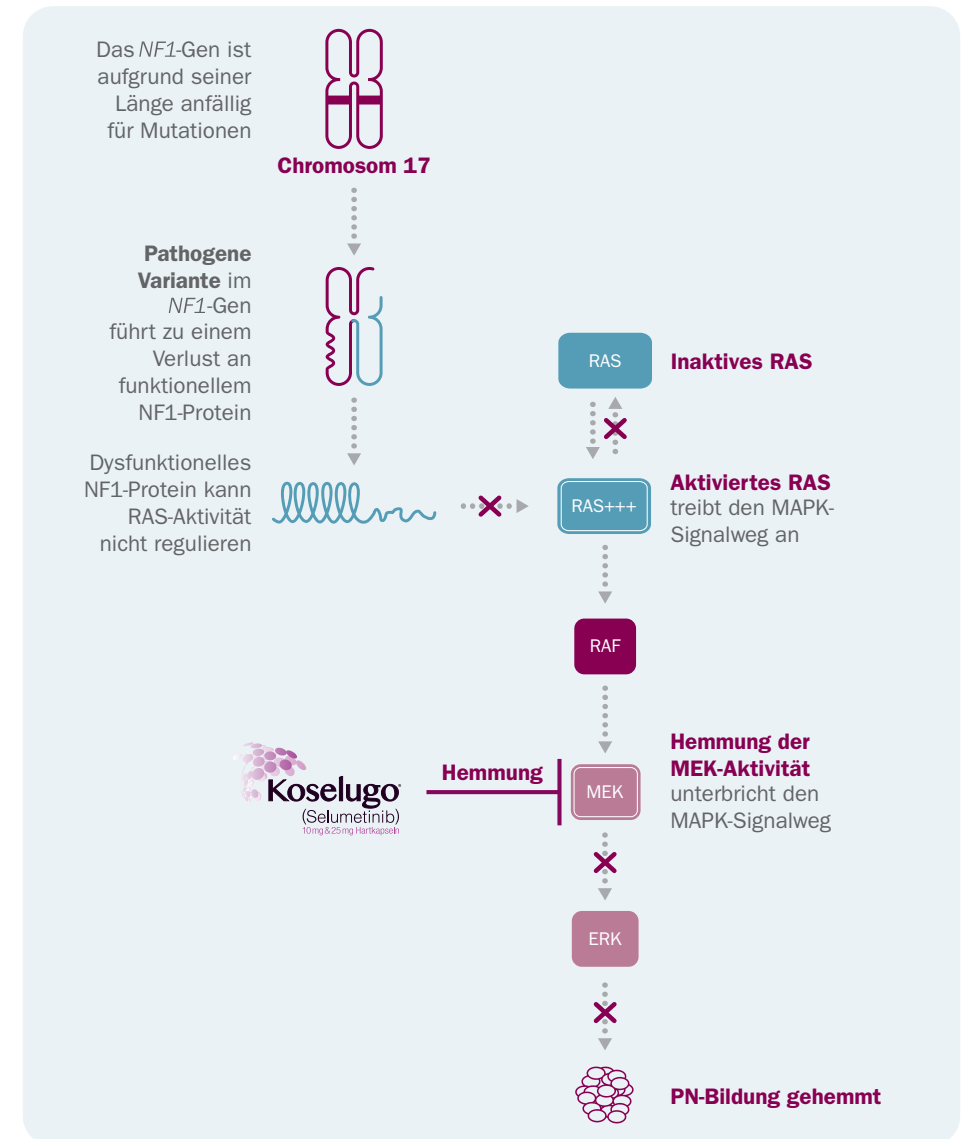
† In der SPRINT Phase-II-Studie, Stratum 1 wurde ein inoperables PN definiert als chirurgisch nicht vollständig resezierbar ohne erhebliches Morbiditäts-Risiko durch Beteiligung von oder großer Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, Invasivität oder hohe Vaskularität des PN.¹

** Koselugo® ist kontraindiziert bei Patient:innen mit schwerer Leberfunktionsstörung und bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Bestandteile. Die vollständige Liste der Bestandteile und Informationen zu Patient:innen mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung finden Sie in der Fachinformation.¹

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Koselugo® bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien haben eine reproduktive Toxizität gezeigt, darunter embryofetalen Tod, strukturelle Defekte und reduziertes fetales Gewicht. Koselugo® wird während der Schwangerschaft und bei nicht verhütenden Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen.¹ Wenn eine Patientin oder eine Partnerin eines männlichen Patienten, der Koselugo® erhält, schwanger wird, sollte sie auf das potenzielle Risiko für den Fetus hingewiesen werden.¹ Es ist nicht bekannt, ob Koselugo® oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übertreten. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund sollte während der Behandlung mit Koselugo® abgestillt werden.¹

Wirkmechanismus von Koselugo®

Koselugo® ist ein selektiver Inhibitor der Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kinase 1 und 2 (MEK1/2). Koselugo® inhibiert die MEK-Aktivität und unterbricht somit den RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg (MAPK-Signalweg). Dadurch kann die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen, bei denen der MAPK-Signalweg aktiviert ist, gehemmt werden.^{3,6}



Modifiziert nach Yap YS et al. Oncotarget 2014.⁶

Untersuchungen vor und während der Koselugo®-Therapie^{1,5}

Erforderliche Untersuchung	Vor der Behandlung	Während der Behandlung
LVEF mittels Echokardiogramm		Bestimmung der LVEF ca. alle 3 Monate oder häufiger, falls klinisch angezeigt
Augenärztliche Untersuchung		Augenärztliche Untersuchung zu jedem Zeitpunkt, an dem der/die Patient:in von neu aufgetretenen Sehstörungen berichtet
Anomalien der Leberwerte (AST und ALT)		Bestimmung in den ersten 6 Monaten mindestens einmal monatlich, anschließend wenn klinisch angezeigt
Kreatinphosphokinase im Serum		Während der Behandlung regelmäßig bestimmen, und wenn klinisch angezeigt
Schwangerschaft		Empfehlung einer wirksamen Verhütungsmethode bei männlichen und weiblichen Patient:innen mit Fortpflanzungspotenzial während und noch mindestens 1 Woche nach der letzten Einnahme von Koselugo®

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CPK: Kreatinphosphokinase; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Einnahme und Dosierung¹

- Koselugo® wird oral eingenommen und kann zu oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.
- Die Kapseln werden mit Wasser geschluckt. Die Kapseln dürfen nicht gekaut, aufgelöst oder geöffnet werden, da dies die Wirkstofffreisetzung und damit die Aufnahme von Koselugo® beeinträchtigen kann.
- Die empfohlene Dosis von Koselugo® beträgt 25 mg/m² Körperoberfläche (KOF), 2x täglich ca. alle 12 Stunden.
- Die Dosierung wird individuell auf der Grundlage der KOF (mg/m²) ermittelt und auf die nächste erreichbare 5 mg- oder 10 mg-Dosis gerundet (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg). Die KOF kann wie folgt berechnet werden: www.omnicalculator.com/health/bsa
- Die Behandlung mit Koselugo® sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird bzw. bis zum Auftreten einer Progression des PN oder einer inakzeptablen Unverträglichkeit.¹

Verschiedene Stärken der Koselugo®-Kapseln können kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen¹:

KOF* (m ²)	Empfohlene Dosis morgens	Empfohlene Dosis abends
0,55–0,69		
0,70–0,89		
0,90–1,09		
1,10–1,29		
1,30–1,49		
1,50–1,69		
1,70–1,89		
≥ 1,90		

Nach Koselugo®-Fachinformation.¹

* Die empfohlene Dosis für Patient:innen mit einer Körperoberfläche von weniger als 0,55 m² wurde nicht ermittelt.¹

Wer sollte bei der Behandlung von NF1 beteiligt sein?

Eine Behandlung mit Koselugo® sollte durch in der Diagnostik und Behandlung von Patient:innen mit NF1-bedingten Tumoren erfahrenes Fachpersonal initiiert werden. Die Behandlung von PN sollte von einem multidisziplinären Team mit Erfahrung mit NF1 durchgeführt werden.^{1,7}

Dieses Team schließt ein:^{*,7-12}



NEUROLOG:INNEN^{8,9}

- Versorgung bei neurologischen Symptomen sowie eventuell auftretenden neurologischen Komplikationen[#]
- Neurofibrome können periphere Nerven, Spinalnervenwurzeln und das Rückenmark komprimieren
- Die häufigste Komplikation der NF1 sind kognitive Beeinträchtigungen[#]



CHIRURG:INNEN⁸⁻¹⁰

- Entfernung operabler Neurofibrome und anderen Tumoren
- Bei großen PN ist häufig eine partielle Resektion (Debulking) erforderlich, um Schmerzen zu reduzieren, das Aussehen zu verbessern oder eine Proptosis zu behandeln
- Eine Verkrümmung der langen Röhrenknochen und eine Pseudarthrose ohne Fraktur kann unter Umständen eine Operation erforderlich machen; Skoliose bedingt gegebenenfalls eine Wirbelsäulen-Operation



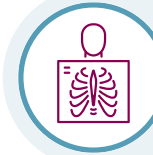
(NEURO-)ONKOLOG:INNEN⁷

- Diagnostik und Behandlung von PN
- Überwachung von anderen Tumoren und Beurteilung ihres Potenzials für eine maligne Transformation[#]



OPHTHALMOLOG:INNEN^{7,11}

- Versorgung bei okulären Komplikationen, einschließlich Optikusgliomen[#]
- Überwachung von PN im Bereich von Lid, Orbita, Periorbitalregion und anderen Strukturen des Gesichts



RADIOLOG:INNEN^{7,8}

- Durchführung von MRT-Untersuchungen (einschließlich Ganzkörper- und volumetrisches MRT) sowie anderer bildgebender Verfahren zum Nachweis und zur Charakterisierung von Tumoren



GENETIKER:INNEN^{8,9}

- Durchführung genetischer Tests zur Bestätigung der Diagnose; genetische Tests sollten Patient:innen mit ungewöhnlichem Phänotyp vorbehalten bleiben und sind für die Diagnosestellung einer NF1 nicht erforderlich
- Genetische Beratung und Familienplanung, einschließlich pränataler Tests und genetischer Präimplantationsdiagnostik



PSYCHOLOG:INNEN^{8,9}

- Umgang mit psychologischen Problemen, wie Angst und Depression
- Individuell zugeschnittene Lern-Unterstützung von Kindern und Jugendlichen mit NF1-assoziierten kognitiven Problemen



DERMATOLOG:INNEN^{7,9}

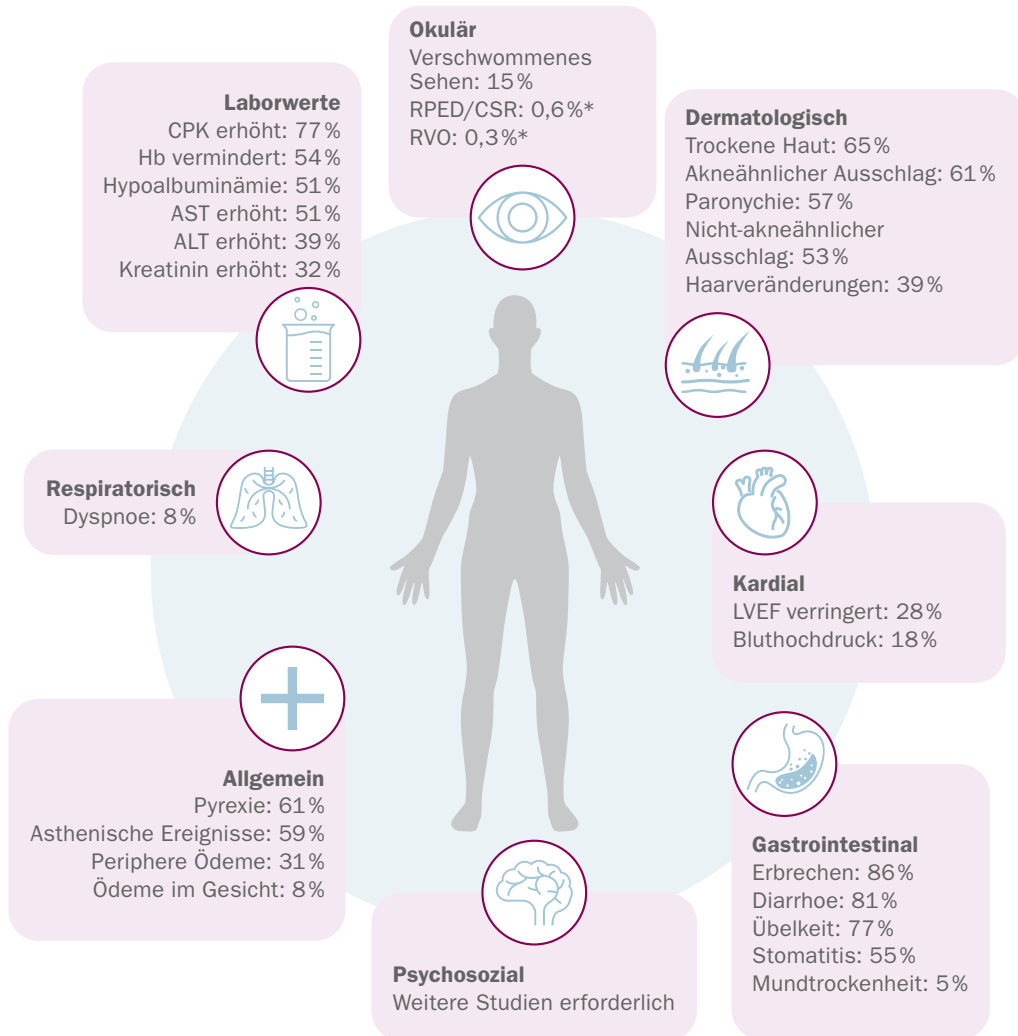
- Identifikation und Behandlung kutaner Neurofibrome[#]
- Identifikation von Café-au-Lait-Flecken und Freckling in der Achselhöhle oder Leistenengegend
 - Diese Manifestationen von NF1 verursachen typischerweise keine Komplikationen, einigen Patient:innen bereitet jedoch ihr Aussehen Sorgen, wobei eine Beratung zu entsprechenden dermatologischen Behandlungen (z. B. Skin Camouflage) helfen kann

* Diese Auflistung ist nicht erschöpfend.

Koselugo® ist nicht zugelassen für die Behandlung von neurologischen Komplikationen, kognitiven Beeinträchtigungen, Optikusgliomen oder anderen Neurofibromen als solche mit inoperablen symptomatischen PN.

Nebenwirkungen im Überblick

Das Verträglichkeitsprofil von Koselugo® ähnelt dem anderer MEK-Inhibitoren. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die in klinischen Studien bei pädiatrischen Patient:innen mit NF1-PN und bei Erwachsenen mit verschiedenen Tumorarten beobachtet wurden, gehören²:



Modifiziert nach Azizi AA et al. Neurooncol Pract 2024.²

* Vereinzelt Fälle von RPED, CSR und RVO bei erwachsenen Patient:innen mit verschiedenen Tumoren, die mit Koselugo® als Monotherapie und in Kombination mit anderen Tumorthérapien behandelt wurden, sowie ein pädiatrischer Fall mit pilozytischem Astrozytom, der eine Koselugo®-Monotherapie erhielt, wurden beobachtet.¹ Ein Bericht über CSR wurde bei einem pädiatrischen Fall mit NF1-PN während der langfristigen Nachbeobachtung (bis zu 5 Jahre) von Patient:innen, die in die SPRINT Phase-I-Studie aufgenommen wurden, gemacht.¹³ In einem veröffentlichten Fallbericht wurde die Ablösung der äußeren Netzhautschicht, visualisiert mittels OCT, bei zwei Kindern im Alter von 6 bzw. 13 Jahren mit Optikusgliomen während der Koselugo®-Behandlung festgestellt.¹⁴

Kardiale Nebenwirkungen



Empfehlungen bei Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

- Obwohl kardiale Nebenwirkungen nicht häufig auftreten, wird empfohlen, vor der Behandlung, nach dem ersten Behandlungsmonat und dann etwa alle 3 Monate sowie nach Dosisänderungen ein Echokardiogramm durchzuführen.²
- **Vor der Behandlung mit Koselugo®** sollte die LVEF oberhalb der Untergrenze des Normbereichs (LLN) liegen.¹
- Einer Reduktion der LVEF kann mittels Behandlungunterbrechung, Dosisreduktion oder Behandlungsabbruch begegnet werden.¹
- In Fällen einer **asymptomatischen Reduktion der LVEF von ≥10% gegenüber dem Ausgangswert und unterhalb des LLN** sollte die Behandlung mit Koselugo® bis zum Abklingen unterbrochen werden und bei Wiederaufnahme der Therapie die Koselugo®-Dosis um eine Stufe reduziert werden (siehe Abschnitt „Empfohlene Dosisanpassungen“).¹
- Im Falle einer **symptomatischen LVEF-Reduktion oder einer LVEF-Reduktion Grad 3–4** sollte Koselugo® abgesetzt und ein sofortiges kardiologisches Konsil einberufen werden.¹

Okuläre Nebenwirkungen



Empfehlungen zu retinaler Pigmentepithelablösung (RPED), zentral-seröser Retinopathie (CSR) und retinalem Venenverschluss (RVO)

- **Vor Behandlungsbeginn** wird eine augenärztliche Untersuchung mit Fundoskopie und optischer Kohärenztomographie (OCT) empfohlen, um **Ausgangswerte** für spätere Verlaufsuntersuchungen zu dokumentieren.²
- Augenärztliche Untersuchungen mit Fundoskopie und OCT sollten **alle 3–6 Monate** erfolgen, gegebenenfalls häufiger bei Kindern < 6 Jahren.²
- **RPED/CSR ohne Beeinträchtigung der Sehschärfe:** Augenärztliche Untersuchung alle 3 Wochen bis zum Abklingen der Symptome.¹
- **RPED/CSR mit Beeinträchtigung der Sehschärfe:** Unterbrechung der Behandlung mit Koselugo® und Reduktion der Dosis um eine Stufe bei Fortsetzung der Therapie (siehe Abschnitt „Empfohlene Dosisanpassungen“).¹
- **Diagnose eines RVO:** Behandlung mit Koselugo® dauerhaft absetzen.¹

Dermatologische Nebenwirkungen



Allgemeine Empfehlungen zur Hautpflege²

- Potenziell mit einer Koselugo®-Therapie assoziierte dermatologische Nebenwirkungen sind akneähnlicher und makulopapulöser Hautausschlag, Pruritus, trockene Haut, Paronychie und ekzematöser Ausschlag; am häufigsten werden trockene Haut und akneähnlicher Hautausschlag gemeldet.
- **Bei Exposition gegenüber Sonneneinstrahlung sollte schützende Kleidung getragen werden**, um Hautausschläge und eine Haarverfärbung zu verhindern bzw. zu beherrschen.
- Zur Eindämmung zwanghafter Verhaltensweisen, die dermatologische Nebenwirkungen hervorrufen oder verstärken können, sollte **psychosoziale Unterstützung** empfohlen werden.

Maßnahmen im Umgang mit dermatologischen Nebenwirkungen

	Paronychie: Entzündung der Nagelfalz ^{2,15,16}	Ekzematöser Ausschlag: Entzündungen und Reizung der Haut ²	Akneähnlicher Ausschlag: Gekennzeichnet durch erythematöse papulöse und pustulöse Veränderungen ^{2,15}	Trockene Haut ^{15,16}
Prävention und allgemeine Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> Bei Paronychie jeglichen Grades 1–2x täglich lauwarme antiseptische Bäder (5–20 min) unter Verwendung antiseptischer Substanzen (z. B. verdünntes Chlorhexidin)² Die Patient:innen darauf hinweisen, Verletzungen der Hände oder Füße (z. B. durch zu enge Schuhe) zu vermeiden² Aufklärung über Nagelhygiene (z. B. Nägel nicht zu kurz schneiden)² 	<ul style="list-style-type: none"> 2x tägliches Eincremen des gesamten Körpers mit einem feuchtigkeitsspendenden Präparat Bei Hautausschlag in Kombination mit Juckreiz sollte unabhängig vom Schweregrad ein orales Antihistaminikum gegeben werden Beeinträchtigt der Ausschlag den Schlaf, kann ein Antihistaminikum mit sedierender Wirkung gewählt werden 		
Leicht (Grad 1)*	<p>Definiert als Ödem oder Erythem der Nagelfalz und Beeinträchtigung der Nagelhaut¹⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> Infektionen sollten 2–3x täglich mit einem Antiseptikum mit oder ohne topischem Antibiotikum behandelt werden² Bei Verdacht auf eine Pilzinfektion ein topisches Antimykotikum in Kombination mit einem topischen Antibiotikum anwenden; aufgrund der Wechselwirkungen mit Koselugo® kein Fluconazol oder Itraconazol verwenden^{1,2} 	<p>Bei symptomatischem ekzematösem Ausschlag:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niedrig-potente topische Steroide (z. B. 1%iges Hydrocortison) Klingt der Ausschlag unter niedrig-potenten Steroiden nicht innerhalb von 3–7 Tagen ab, kann ein mäßig-potentes Steroid angewendet werden (z. B. Clobetasolbutyrat 0,05%) 	<ul style="list-style-type: none"> 2x täglich topisches Antibiotikum (z. B. Clindamycin-Lotion) und/oder niedrigpotente topische Kortikosteroide^{2,15} 	<p>Definiert als Befall von <10% der Körperoberfläche und kein begleitendes Erythem oder Pruritus</p> <ul style="list-style-type: none"> Haut mit Hilfe von feuchtigkeitsspendenden Cremes hydriert halten Falls erforderlich für einen begrenzten Zeitraum topische Kortikosteroide anwenden
Mäßig (Grad 2)*	<p>Definiert als Ödem oder Erythem der Nagelfalz, begleitet von Schmerzen, Sekretion oder Ablösung der Nagelplatte¹⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> Nach Ausschluss einer Infektion sollten hochpotente topische Steroide mit oder ohne Okklusivverband (z. B. Fludrocortid-Tape) angewendet werden² Betrifft die Infektion mehr als einen Finger oder Zeh, wird eine systemische Antibiose empfohlen² Sind diese Maßnahmen nicht erfolgreich, ist eine Dosisreduktion und dann ein Absetzen von Koselugo® zu erwägen² 	<ul style="list-style-type: none"> Bei Ausschlag auf der Kopfhaut sollte zunächst ein Pflegeshampoo gegen Reizungen verwendet werden, bevor Kortikosteroide (für maximal 2 Wochen) oder Teer-Shampoos angewendet werden 		<p>Definiert als Befall von 10–30% der Körperoberfläche und begleitendes Erythem oder Pruritus mit Beeinträchtigung wichtiger Aktivitäten des täglichen Lebens</p> <ul style="list-style-type: none"> Zeitlich begrenzte Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erwägen Zur Linderung von Juckreiz orale Antihistaminika anwenden
Schwer (Grad ≥ 3)*	<p>Definiert als Symptome, welche die Selbstversorgung im Alltag beeinträchtigen¹⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Befall mehrerer Nägel sollten die Patient:innen sich zu einer professionellen Fußpflege oder chirurgischen Behandlung beraten lassen; darüber hinaus ist eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Koselugo® zu erwägen² Eitrige Infektionen sollten mit systemischen oder intravenösen Antibiotika in Kombination mit topischen Kortikosteroiden behandelt werden² Zur Vorbeugung weiterer Paronychie-Episoden an einen Spezialisten überweisen² 	<ul style="list-style-type: none"> Bei möglicher Sekundärinfektion (z. B. impetiginisiertes Ekzem) kann eine dringliche dermatologische Begutachtung und Intensivierung der Therapie erforderlich werden 	<ul style="list-style-type: none"> Bei Patient:innen ≥8 Jahren können halbsynthetische orale Tetrazykline angewendet werden² Bei Kindern <8 Jahren werden topische Antibiotika bevorzugt² 	<p>Definiert als Befall von >30% Körperoberfläche mit begleitendem Pruritus und Beeinträchtigung der Selbstversorgung im Alltag</p> <ul style="list-style-type: none"> Unterbrechung von Koselugo® bis Besserung auf Grad ≤1 erwägen Bei Superinfektion orale Antibiotika erwägen Behandlung mit Gabapentin erwägen

* Eine Beschreibung der Grade für die einzelnen Nebenwirkungen finden Sie in den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0.¹⁶

Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK)²



- CPK-Erhöhungen können zwar häufig auftreten, sind aber oft asymptomatisch.
- **Sicherstellen, dass der CPK-Wert aus einer Ruhe-Messung stammt** und nicht durch sonstige Muskelschäden oder durch körperliche Aktivität bedingt ist.
- Bluttests durchführen zur **Überwachung einer CPK-Erhöhung**, zu Beginn der Behandlung alle 1–3 Monate, später alle 4–6 Monate.
- Bei einer **CPK-Erhöhung auf das < 5-Fache der Obergrenze des Normbereichs** (d.h. Grad 1 oder 2) und wenn die Patient:innen asymptomatisch sind, sollte Koselugo® fortgesetzt werden.
 - Grad 3 entspricht einer CPK-Erhöhung auf das > 5- bis ≤ 10-Fache der Obergrenze des Normbereichs und Grad 4 einer Erhöhung auf das > 10-Fache der Obergrenze des Normbereichs.¹⁶
- Bei **Diagnose einer Rhabdomyolyse** sollte Koselugo® dauerhaft abgesetzt werden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen



Empfehlungen zu Stomatitis^{*,2}

- Verwendung von **Analgetika oder Mundspülungen**
- Vermeidung alkoholischer Mundspülungen



Zur **Vorbeugung** sollten Patient:innen zweimal täglich die Zähne putzen, ihre Zunge reinigen und mindestens alle 3 Monate ihre Zahnbürste wechseln.

- Verwendung einer **weichen Zahnbürste**
- Es wird empfohlen, den Mund mit **antiseptischem Mundwasser** auszuspülen oder **Kochsalzlösung- oder Natriumbikarbonat-haltige Spülungen** zu verwenden.

- Weitere Zahnhygiene-Maßnahmen wie die regelmäßige Verwendung von **Zahnseide** werden empfohlen.



Bei Mundschleimhautverletzungen können verwendete Gels helfen, **Stomatitis-bedingte Schmerzen zu lindern**.



- Der Mund sollte **regelmäßig** auf eine Stomatitis untersucht werden.



- **Stomatitis im Frühstadium** mit Analgetika oder topischem Nystatin behandeln

* In der SPRINT Phase-II-Studie, Stratum 1 war keine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung aufgrund von Stomatitis erforderlich.¹

Gastrointestinale Nebenwirkungen



Empfehlungen zu Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Verstopfung^{*,2}

- Gebratene und fettige Speisen und solche mit hohem Salzgehalt sollten **vermieden** werden – nach Möglichkeit im Rahmen einer Ernährungsberatung.
- Zur Behandlung von Übelkeit oder Erbrechen infolge einer Gastritis, sollten Protonenpumpenhemmer (kein Omeprazol) verwendet werden.
 - Omeprazol wird wegen möglicher Wechselwirkungen mit Koselugo® **nicht empfohlen**.
- Sind Übelkeit oder Erbrechen durch alleinige Ernährungsumstellung nicht beherrschbar, können Antiemetika angewendet werden.

Psychologische Unterstützung bei der Behandlung²



- Patient:innen und ihre Bezugspersonen sollten von Beginn der Koselugo®-Therapie an psychosoziale Unterstützung erhalten.
- Während einer Therapieunterbrechung sollte im Rahmen einer psychologischen Beratung die Motivation für eine Fortsetzung der Therapie sowie die Belastung durch Nebenwirkungen und die Therapieadhärenz geklärt werden.
- Patient:innen sollten durch ein interdisziplinäres Team über die Behandlung mit Koselugo® aufgeklärt und regelmäßig untersucht werden, um kleine Änderungen im Rahmen der Behandlung zu erkennen und intervenieren zu können.
- Patient:innen sollten altersgerecht in ihrer Fähigkeit zur Resilienz geschult und gefördert werden.
- Patient:innen und ihre Bezugspersonen sollten auf Selbsthilfegruppen hingewiesen werden, die Unterstützung bieten und Gefühle von Einsamkeit oder Isolation verringern können.

^{*} In der SPRINT Phase-II-Studie, Stratum 1 war keine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung aufgrund von Übelkeit oder Erbrechen erforderlich.¹

Empfohlene Dosisanpassungen¹

- Die empfohlene anfängliche Koselugo®-Dosis beträgt 25 mg/m² KOF und wird auf die nächste 5-mg- oder 10-mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet (siehe Abschnitt „Einnahme und Dosierung“).
- Eine Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Koselugo®-Therapie könnten je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein.

Empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen¹

KOF (m ²)*	Anfängliche Koselugo®-Dosis (2 x täglich)	Erste Dosisreduktion		Zweite Dosisreduktion [#]	
		morgens	abends	morgens	abends
0,55–0,69	20 mg morgens und 10 mg abends			10 mg, 1x täglich	
0,70–0,89		 			
0,90–1,09					
1,10–1,29	 		 	 	
1,30–1,49					
1,50–1,69	 	 	 		
1,70–1,89	 	 	 		
≥ 1,90		 	 		

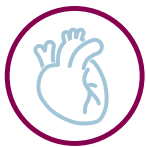
* Die empfohlene Dosis für Patient:innen mit einer Körperoberfläche von weniger als 0,55 m² wurde nicht ermittelt.¹

Bei Patient:innen, die Koselugo® nach zwei Dosisreduzierungen nicht vertragen, sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.¹

Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen nach Schweregrad¹

CTCAE-Grad	Empfohlene Dosisanpassung
Grad 1 oder 2 (tolerierbar – unterstützende Behandlung ist ausreichend)	Fortsetzung der Therapie und Überwachung wie klinisch indiziert
Grad 2 (nicht tolerierbar – unterstützende Behandlung nicht ausreichend) oder Grad 3	Unterbrechung der Behandlung bis zu Nebenwirkung Grad 0 oder 1 und Reduktion um eine Dosisstufe bei Wiederaufnahme der Therapie
Grad 4	Unterbrechung der Behandlung bis zu Nebenwirkung Grad 0 oder 1 und Reduktion um eine Dosisstufe bei Wiederaufnahme der Therapie Therapieabbruch erwägen[#]

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung¹



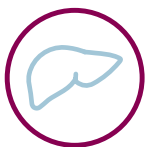
LVEF-Reduktion¹

Asymptomatische Reduktionen der Ejektionsfraktion wurden bei 26% der pädiatrischen Patient:innen in der pivotalen klinischen Studie gemeldet. Die mediane Dauer bis zum Einsetzen dieser Nebenwirkung betrug 232 Tage. Eine geringe Anzahl schwerwiegender Fälle einer LVEF-Reduktion im Zusammenhang mit Koselugo[®] wurde bei pädiatrischen Patient:innen gemeldet, die an einem „Expanded Access Program“ teilgenommen hatten. Pädiatrische Patient:innen mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion in der Anamnese oder einer bei Studienbeginn unterhalb der institutionellen LLN liegenden LVEF wurden nicht untersucht. Um Ausgangswerte zu ermitteln, sollte die LVEF vor Beginn der Behandlung mittels Echokardiographie bestimmt werden. Vor der Behandlung mit Koselugo[®] sollten die Patient:innen eine Ejektionsfraktion oberhalb der institutionellen LLN haben. Die LVEF sollte während der Behandlung in ca. 3-monatigen Intervallen oder häufiger, falls klinisch angezeigt, bestimmt werden. Eine Reduktion der LVEF kann mittels Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Behandlungsabbruch gehandhabt werden.



Okuläre Toxizität¹

Patient:innen sollten angewiesen werden, alle neu auftretenden Sehstörungen zu melden. Verschwommenes Sehen wurde als Nebenwirkung bei pädiatrischen Patient:innen berichtet, die Koselugo[®] erhielten. Es wurden einzelne Fälle von RPED, CSR und RVO bei erwachsenen Patient:innen mit multiplen Tumorarten beobachtet, die eine Behandlung mit Koselugo[®] als Monotherapie und in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs-erkrankungen erhielten, sowie in einem einzelnen pädiatrischen Fall mit pilozytischem Astrozytom unter einer Monotherapie mit Koselugo[®]. Im Einklang mit der klinischen Praxis wird eine augenärztliche Untersuchung vor Behandlungsbeginn und zu jedem Zeitpunkt, an dem Patient:innen von neu aufgetretenen Sehstörungen berichten, empfohlen. Bei Diagnose einer RPED oder CSR ohne reduzierte Sehschärfe sollte bis zum Abklingen der Symptome alle 3 Wochen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Falls RPED oder CSR diagnostiziert wurden und die Sehschärfe beeinträchtigt ist, sollte die Behandlung mit Koselugo[®] zunächst unterbrochen und die Dosis, wenn die Therapie fortgesetzt wird, reduziert werden. Bei einem diagnostizierten RVO sollte die Behandlung mit Koselugo[®] dauerhaft abgesetzt werden.



Anomalien der Laborwerte der Leber¹

Unter Koselugo[®] können Anomalien der Leber-Laborwerte, insbesondere Aspartataminotransferase (AST)- und Alaninaminotransferase (ALT)-Erhöhungen, auftreten. Die Leber-Laborwerte sollten vor Beginn der Koselugo[®]-Behandlung und während der ersten 6 Behandlungsmonate mindestens einmal pro Monat und danach nach klinischem Bedarf überwacht werden. Bei Anomalien der Leber-Laborwerte sollte eine Dosisunterbrechung, -reduktion oder ein Behandlungsabbruch erwogen werden.

Eingeschränkte Leberfunktion¹

Basierend auf klinischen Prüfungen wird bei einer leichten Einschränkung der Leberfunktion keine Dosisanpassung empfohlen. Bei einer mäßigen Einschränkung der Leberfunktion muss die Anfangsdosis von Koselugo[®] auf 20 mg/m² KOF zweimal täglich reduziert werden. Koselugo[®] ist bei einer schweren Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert.



Haut- und subkutane Erkrankungen¹

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



Vitamin-E-Ergänzung¹

Die Patient:innen sollten angewiesen werden, keine zusätzlichen Vitamin-E-Präparate einzunehmen. Koselugo[®] 10 mg Kapseln enthalten 32 mg Vitamin E in Form des sonstigen Bestandteils D-alpha-Tocopherol-Polyethylenglycol-1000-Succinat (TPGS). Koselugo[®] 25 mg Kapseln enthalten 36 mg Vitamin E in Form von TPGS. Hohe Dosierungen von Vitamin E können das Risiko von Blutungen erhöhen, wenn gleichzeitig Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer eingenommen werden (z. B. Warfarin oder Acetylsalicylsäure). Untersuchungen der Blutgerinnung, einschließlich International Normalized Ratio (INR) oder Prothrombinzeit, sollten häufig durchgeführt werden, um die Notwendigkeit von Dosisanpassungen der Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer rechtzeitig festzustellen.



Erstickungsgefahr¹

Koselugo[®] ist als Kapsel erhältlich, die im Ganzen geschluckt werden muss. Bei einigen Patient:innen, insbesondere bei Kindern <6 Jahren, kann aus entwicklungsbedingten, anatomischen oder psychologischen Gründen die Gefahr bestehen, sich an einer Kapsel zu verschlucken. Daher sollte Koselugo[®] nicht bei Patient:innen angewendet werden, die nicht in der Lage oder nicht bereit sind, die Kapsel im Ganzen zu schlucken.



Frauen im gebärfähigen Alter¹

Koselugo[®] wird für Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Koselugo[®] die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva reduzieren kann. Daher sollte Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, eine zusätzliche Barrieremethode empfohlen werden.

ALT: Alaninaminotransferase; **AST:** Aspartataminotransferase; **CPK:** Kreatinphosphokinase; **CSR:** Zentral-seröse Retinopathie; **CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events; **CYP2C19:** Cytochrom P450 2C19; **CYP3A4:** Cytochrom P450 3A4; **ERK:** Extrazelluläre signalregulierte Kinase; **GDP:** Guanosindiphosphat; **GTP:** Guanosintriphosphat; **Hb:** Hämoglobin; **LLN:** Untergrenze des Normbereichs; **LVEF:** Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **MEK:** Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase; **MRT:** Magnetresonanztomographie; **NF1:** Neurofibromatose Typ 1; **OCT:** Optische Kohärenztomographie; **PN:** Plexiformes Neurofibrom; **RAF:** Rasch beschleunigtes Fibrosarkom; **RAS:** Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologie; **RPED:** Retinale Pigmentepithelablösung; **RVO:** Retinaler Venenverschluss; **TPGS:** D-alpha-Tocopheryl-Polyethylenglycol-1000-Succinat

Referenzen

1. Fachinformation Koselugo® (Hartkapseln), Stand Januar 2026.
2. Azizi AA et al. Neurooncol Pract 2024; 11(5): 515–31.
3. Legius E et al. Genet Med 2021; 23(8): 1506–13.
4. Fischer MJ et al. Neuro Oncol 2022; 24: 1827–44.
5. Gross AM et al. N Engl J Med 2020; 382(15): 1430–42.
6. Yap YS et al. Oncotarget 2014; 5(15): 5873–92.
7. Carton C et al. eClinicalMedicine 2023; 56: 101818.
8. Ferner RE, Gutman DH. Handb Clin Neurol 2013; 115: 939–55.
9. Ferner RE et al. J Med Genet 2007; 44(2): 81–8.
10. Canavese F, Krajbich Ji. J Pediatr Orthop 2011; 31(3): 303–11.
11. Avery RA et al. Ophthalmology 2017; 124(1): 123–32.
12. Manchester Centre for Genomic Medicine. Online verfügbar unter: www.mangen.co.uk/healthcare-professionals/clinical-genomic-services/nf1/ (Letzter Zugriff: Februar 2025).
13. Gross AM et al. Neuro Oncol 2023; 25(10): 1883–94.
14. Avery RA et al. J AAPOS 2016; 20(3): 268–71.
15. Borgia P et al. J Clin Med 2024; 13(6): 1792.
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Online verfügbar unter: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf (Letzter Zugriff: Februar 2025).
17. Fachinformation Koselugo® (Granulat), Stand 01/2026.
18. Driever PH et al. J Clin Oncol 2026: JCO2501447 (Online ahead of print).



Pflichttext Koselugo

ALEXION[®]
AstraZeneca Rare Disease