

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEXPOVIO 20 mg – tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg selineksoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Niebieska, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana (o grubości 4 mm i średnicy 7 mm) z wytłoczonym po jednej stronie kodem „K20”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

NEXPOVIO jest wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których zastosowano co najmniej jeden poprzedni rodzaj leczenia;
- w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być wdrażane i monitorowane pod nadzorem lekarzy mających doświadczenie w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Dawkowanie

Selineksor w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (SVd)

Zalecane dawki selineksoru, bortezomibu i deksametazonu w oparciu o 35-dniowy cykl są następujące:

- Selineksor 100 mg przyjmowany doustnie raz w tygodniu w Dniu 1 każdego tygodnia. Dawka selineksoru nie powinna przekraczać 70 mg/m² w jednej dawce.
- Bortezomib 1,3 mg/m² podawany podskórnie raz w tygodniu w Dniu 1 każdego tygodnia przez 4 tygodnie, po których następuje 1 tydzień przerwy.
- Deksametazon 20 mg przyjmowany doustnie dwa razy w tygodniu w Dniu 1 i 2 każdego tygodnia.

Leczenie selineksorem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Selineksor w skojarzeniu z deksametazonem (Sd)

Zalecane dawki początkowe selineksoru i deksametazonu to:

- Selineksor 80 mg przyjmowany doustnie w dniach 1 i 3 każdego tygodnia.
- Deksametazon 20 mg przyjmowany doustnie w dniach 1 i 3 każdego tygodnia razem z selineksorem.

Leczenie selineksorem w skojarzeniu z deksametazonem należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Informacje na temat dawkowania produktów leczniczych podawanych z lekiem NEXPOVIO można znaleźć w Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) dotyczących tych produktów leczniczych.

Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki

W przypadku pominięcia lub opóźnienia dawki selineksoru lub wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki selineksoru nie należy przyjmować powtórnej dawki. Kolejną dawkę pacjent powinien przyjąć w kolejnym wyznaczonym dniu.

Modyfikacje dawki

Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego NEXPOVIO w przypadku wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 1 i Tabeli 2.

Informacje na temat modyfikacji dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem NEXPOVIO można znaleźć w odpowiednich ChPL.

Tabela 1: Wstępnie określone etapy modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

	Selineksor w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (SVd)	Selineksor w skojarzeniu z deksametazonem (Sd)
Zalecana dawka początkowa	100 mg raz na tydzień	80 mg dni 1 i 3 każdego tygodnia (160 mg łącznie na tydzień)
Pierwsze zmniejszenie dawki	80 mg raz na tydzień	100 mg raz na tydzień
Drugie zmniejszenie dawki	60 mg raz na tydzień	80 mg raz na tydzień
Trzecie zmniejszenie dawki	40 mg raz na tydzień	60 mg raz na tydzień
Odstawienie*		

* Jeśli objawy nie ustąpią, produkt leczniczy należy odstawić

Tabela 2: Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane^a	Wystąpienie	Działanie
Hematologiczne działania niepożądane		
Małopłytkowość		
Liczba płytek krwi od 25 000 do mniej niż 75 000/mikrolitr	Dowolne	• Zmniejszyć dawkę selineksoru o jedną wielkość (patrz Tabela 1).
Liczba płytek krwi od 25 000 do mniej niż 75 000/mikrolitr z jednoczesnym krwawieniem	Dowolne	• Przerwać podawanie selineksoru. • Ponownie rozpocząć leczenie selineksorem w dawce mniejszej o jedną wielkość (patrz Tabela 1) po ustąpieniu krwawienia.

Działanie niepożądane^a	Wystąpienie	Działanie
Liczba płytek krwi poniżej 25 000/mikrolitr	Dowolne	- Przerwać podawanie selineksoru. - Monitorować, aż liczba płytek krwi osiągnie wartość co najmniej 50 000/mikrolitr. - Ponownie rozpocząć leczenie selineksorem w dawce mniejszej o jedną wielkość (patrz Tabela 1).
Neutropenia		
Bezwzględna liczba neutrofilów od 0,5 do $1,0 \times 10^9/L$ bez towarzyszącej gorączki	Dowolne	Zmniejszyć dawkę selineksoru o jedną wielkość (patrz Tabela 1).
Bezwzględna liczba neutrofilów poniżej $0,5 \times 10^9/L$ ALBO Gorączka neutropeniczna	Dowolne	- Przerwać podawanie selineksoru. - Monitorować do momentu, aż liczba neutrofilów osiągnie wartość $1,0 \times 10^9/L$ lub wyższą. - Ponownie rozpocząć leczenie selineksorem w dawce mniejszej o jedną wielkość (patrz Tabela 1).
Niedokrwistość		
Stężenie hemoglobiny poniżej 8,0 g/dL	Dowolne	- Zmniejszyć dawkę selineksoru o jedną wielkość (patrz Tabela 1). - Zastosować transfuzję krwi i (lub) inne leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
Następstwa mogą zagrażać życiu (wskazana nagła interwencja)	Dowolne	- Przerwać podawanie selineksoru. - Monitorować, aż stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 8 g/dL lub wyższą. - Ponownie rozpocząć leczenie selineksorem w dawce mniejszej o jedną wielkość (patrz Tabela 1). - Zastosować transfuzję krwi i (lub) inne leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
Działania niepożądane inne niż hematologiczne		
Hiponatremia		
Stężenie sodu wynoszące 130 mmol/L lub mniej	Dowolne	- Przerwać podawanie selineksoru i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające. - Monitorować, aż stężenie sodu osiągnie wartość 130 mmol/L lub wyższą. - Ponownie rozpocząć leczenie selineksorem w dawce mniejszej o jedną wielkość (patrz Tabela 1).
Zmęczenie		
Stopnia 2 trwające dłużej niż 7 dni ALBO Stopnia 3	Dowolne	- Przerwać podawanie selineksoru. - Monitorować do momentu, aż zmęczenie ulegnie złagodzeniu do stopnia 1 lub stanu w punkcie początkowym. - Ponownie rozpocząć leczenie selineksorem w dawce mniejszej o jedną wielkość (patrz Tabela 1).

Działanie niepożądane ^a	Wystąpienie	Działanie
Nudności i wymioty		
Nudności stopnia 1 lub 2 (znaczne zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów ze znaczącą utratą masy ciała, odwodnieniem lub niedożywieniem) ALBO Wymioty stopnia 1 lub 2 (maksymalnie 5 epizodów w ciągu)	Dowolne	Kontynuować leczenie selineksorem i wdrożyć dodatkowe leki przeciwwymiotne.
Nudności stopnia 3 (niewystarczające spożycie kalorii lub płynów) ALBO Wymioty stopnia 3 lub wyższego (co najmniej 6 epizodów w ciągu dnia)	Dowolne	- Przerwać podawanie selineksoru. - Monitorować do momentu, aż wymioty ulegną złagodzeniu do stopnia 2 lub niższego lub stanu w punkcie początkowym. - Wdrożyć dodatkowe leki przeciwwymiotne. - Ponownie rozpocząć leczenie selineksorem w dawce mniejszej o jedną wielkość (patrz Tabela 1).
Biegunka		
Stopnia 2 (zwiększenie dobowej liczby stolców o 4 do 6 w porównaniu z punktem początkowym)	1.	Kontynuować leczenie selineksorem i wdrożyć leczenie wspomagające.
	2 i kolejne	- Zmniejszyć dawkę selineksoru o jedną wielkość (patrz Tabela 1). - Wdrożyć leczenie wspomagające.
Stopnia 3 lub wyższego (zwiększenie dobowej liczby stolców o 7 lub więcej w porównaniu z punktem początkowym; wskazana hospitalizacja)	Dowolne	- Przerwać leczenie selineksorem i wdrożyć leczenie wspomagające. - Monitorować do momentu, aż biegunka ulegnie złagodzeniu do stopnia 2 lub niższego. - Ponownie rozpocząć leczenie selineksorem w dawce mniejszej o jedną wielkość (patrz Tabela 1).
Utrata masy ciała i jadłowstręt		
Utrata masy ciała o 10% do mniej niż 20% LUB Jadłowstręt z towarzyszącą utratą masy ciała lub niedożywieniem	Dowolne	- Przerwać leczenie selineksorem i wdrożyć leczenie wspomagające. - Monitorować, aż masa ciała osiągnie ponad 90% wartości z punktu początkowego. - Ponownie rozpocząć leczenie selineksorem w dawce mniejszej o jedną wielkość (patrz Tabela 1).

Działanie niepożądane ^a	Wystąpienie	Działanie
Działania niepożądane związane z oczami		
Stopnia 2, z wyłączeniem zaćmy	Dowolne	- Przeprowadzić badanie okulistyczne. - Przerwać leczenie selineksorem i wdrożyć leczenie wspomagające. - Monitorować, aż objawy związane z oczami zmniejszą się do stopnia 1 lub punktu początkowego. - Ponownie rozpocząć leczenie selineksorem w dawce mniejszej o jedną wielkość (patrz Tabela 1).
Stopnia ≥ 3 , z wyłączeniem zaćmy	Dowolne	- Na stałe odstawić selineksor. - Przeprowadzić badanie okulistyczne.
Pozostałe inne niż hematologiczne działania niepożądane		
Stopnia 3 lub 4 (zagrożające życiu)	Dowolne	- Przerwać podawanie selineksoru. - Monitorować do momentu, aż ulegną złagodzeniu do stopnia 2 lub niższego. - Ponownie rozpocząć leczenie selineksorem w dawce mniejszej o jedną wielkość (patrz Tabela 1).

a. Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) w wersji 4.03.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane dostosowanie dawki selineksoru (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki selineksoru (patrz punkt 5.2). Nie ma danych u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub poddawanych hemodializie, które wspierają zalecenia dotyczące dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki selineksoru (bilirubina całkowita (ang. *total bilirubin*, TB) $\leq 1 \times$ górna granica normy (GGN) i aminotransferaza asparaginianowa (AST) $> 1 \times$ GGN lub TB > 1 do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AST) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (TB $> 1,5$ do $3 \times$ GGN i dowolna wartość AST). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (TB $> 3 \times$ GGN i dowolna wartość AST) należy zmniejszyć początkową dawkę selineksoru zgodnie z Tabelą 3 (patrz punkt 5.2). Kolejne dawki można zwiększać lub zmniejszać w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji.

Tabela 3: Zalecenia dotyczące dawki początkowej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

	Stężenie bilirubiny	Selineksor w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (SVd)	Selineksor w skojarzeniu z deksametazonem (Sd)
Ciężkie zaburzenia	$> 3 \times$ GGN	80 mg raz na tydzień	100 mg raz na tydzień

czynności wątroby (według klasyfikacji zaburzeń czynności wątroby NCI- ODWG)	(dowolna wartość AST)		
---	--------------------------	--	--

NCI-ODWG = Grupa robocza ds. dysfunkcji narządów Narodowego Instytutu Raka (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group)

AST = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy

Zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się do dawki początkowej. Kolejne dawki można zwiększać lub zmniejszać w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego NEXPOVIO u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Produktu leczniczego NEXPOVIO nie stosowano w wystarczającym zakresie w leczeniu szpiczaka mnogiego u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy NEXPOVIO jest przeznaczony do podania doustnego.

Produkt leczniczy NEXPOVIO w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (SVd) należy przyjmować doustnie raz na tydzień mniej więcej o tej samej porze w dniu 1 każdego tygodnia.

Produkt leczniczy NEXPOVIO w skojarzeniu z deksametazonem (Sd) należy przyjmować w dniach 1 i 3 każdego tygodnia mniej więcej o tej samej porze.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletek nie należy rozkruszać, rozgryzać, łamać ani dzielić, aby uniknąć ryzyka podrażnienia skóry przez substancję czynną. Produkt leczniczy można przyjmować w trakcie posiłku lub niezależnie od posiłków.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku produktów leczniczych podawanych w skojarzeniu z selineksorem należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) tych produktów przed rozpoczęciem leczenia, w tym specjalnymi ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi stosowania i zalecanych leków towarzyszących.

Zalecane leki towarzyszące

Pacjentom należy zalecić konieczności przyjmowania odpowiedniej ilości płynów i spożywania odpowiedniej ilości kalorii przez cały czas trwania leczenia. U pacjentów zagrożonych odwodnieniem należy rozważyć nawadnianie dożylnie.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym NEXPOVIO należy wdrożyć towarzyszące leczenie profilaktyczne antagonistą 5-HT₃ lub innymi lekami przeciwwymiotnymi (patrz punkt 4.8).

Parametry hematologiczne

U pacjentów należy wykonać badanie morfologiczne krwi w punkcie początkowym, a następnie powtarzać je w trakcie leczenia i w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. Przez pierwsze dwa miesiące leczenia monitorowanie powinno być częstsze.

Małopłytkowość

Często zgłaszano u pacjentów otrzymujących selineksor zdarzenia małopłytkowe (małopłytkowość i spadek liczby płytek krwi), które mogą mieć ciężki przebieg (stopień 3/4). Małopłytkowość stopnia 3/4 może czasami prowadzić do istotnego klinicznie krwawienia, a w rzadkich przypadkach do potencjalnie śmiertelnego krwotoku (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia małopłytkowości można przerwać podawanie produktu leczniczego lub zmodyfikować dawkę, zastosować transfuzję płytek krwi lub inne leczenie według wskazań klinicznych. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawienia i bezzwłocznie poddawać ocenie. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki można znaleźć w Tabeli 1 i Tabeli 2 w punkcie 4.2.

Neutropenia

Podczas stosowania selineksoru zgłaszano neutropenię, w tym ciężką neutropenię (stopień 3/4). W kilku przypadkach u pacjentów z neutropenią stopnia 3/4 wystąpiły zakażenia współwystępujące (patrz punkt 4.8).

Pacjentów z neutropenią należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia i bezzwłocznie poddawać ocenie. W przypadku wystąpienia neutropenii można przerwać podawanie produktu leczniczego, zmodyfikować dawkę lub zastosować czynniki stymulujące tworzenie kolonii według wskazań klinicznych. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki można znaleźć w Tabeli 1 i Tabeli 2 w punkcie 4.2.

Toksyczność dotycząca układu pokarmowego

Nudności, wymioty i biegunka, które czasami mogą mieć ciężki przebieg i wymagać zastosowania przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia selineksorem należy wdrożyć profilaktykę antagonistami 5HT₃ lub innymi lekami przeciwwymiotnymi. Pacjentom obciążonym ryzykiem należy podawać płyny z elektrolitami, aby zapobiec odwodnieniu.

Nudności lub wymioty można leczyć przy zastosowaniu przerwania, modyfikacji dawki, i (lub) rozpoczęcie podawania innych przeciwwymiotnych produktów leczniczych zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku wystąpienia biegunki można przerwać, zmodyfikować dawkę i (lub) podać leki przeciwbiegunkowe. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki można znaleźć w Tabeli 1 i Tabeli 2 w punkcie 4.2.

Utrata masy ciała i jadłowstręt

Selineksor może powodować utratę masy ciała i jadłowstręt. Należy skontrolować masę ciała, stan odżywienia i objętość pacjenta w punkcie początkowym, następnie powtarzać kontrole w trakcie leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Przez pierwsze dwa miesiące leczenia monitorowanie powinno być częstsze. U pacjentów, u których wystąpi lub zaostrzy się spadek apetytu i utrata masy ciała, może być konieczna modyfikacja dawki, zastosowanie środków pobudzających apetyt lub konsultacja dietetyczna. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki można znaleźć w Tabeli 1 i Tabeli 2 w punkcie 4.2.

Stan splątania i zawroty głowy

Selineksor może powodować stan splątania i zawroty głowy. Pacjentów należy poinformować, by unikali sytuacji, w których zawroty głowy lub stan splątania mogą stanowić zagrożenie, oraz nie przyjmowali innych produktów leczniczych mogących powodować stan splątania i zawroty głowy bez wcześniejszej konsultacji lekarskiej. Pacjentów należy poinformować, że do momentu ustąpienia objawów nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn (patrz punkt 4.7).

Hiponatremia

Selineksor może powodować hiponatremię. Należy skontrolować stężenie sodu we krwi pacjenta w punkcie początkowym, następnie powtarzać kontrole w trakcie leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Przez pierwsze dwa miesiące leczenia monitorowanie powinno być częstsze. Prawidłowe stężenia sodu przy współistniejącej hiperglikemii (stężenie glukozy w surowicy >150 mg/dL) i wysokie stężenia paraprotein w surowicy. Hiponatremię należy leczyć zgodnie z wytycznymi medycznymi (dożylne podanie roztworu chlorku sodu lub zastosowanie tabletek zawierających sól), w tym poprzez modyfikację diety. Może okazać się konieczne przerwanie podawania selineksoru lub modyfikacja dawki. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki można znaleźć w Tabeli 1 i Tabeli 2 w punkcie 4.2.

Zaćma

Selineksor może powodować wystąpienie zaćmy lub pogorszenie jej stanu (patrz punkt 4.8). W uzasadnionych klinicznie przypadkach można przeprowadzić badanie okulistyczne. Zaćmę należy leczyć zgodnie z wytycznymi medycznymi, w tym operacyjnie, jeśli jest to uzasadnione.

Zespół rozpadu guza

U pacjentów przyjmujących selineksor zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS). Pacjentów obarczonych dużym ryzykiem zespołu rozpadu guza należy ściśle monitorować. W przypadku wystąpienia zespołu rozpadu guza należy bezzwłocznie wdrożyć leczenie zgodnie z wytycznymi instytucji.

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że powinny unikać zajścia w ciążę lub powstrzymać się od stosunków płciowych w trakcie leczenia selineksorem i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selineksoru.

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni zdolnych do reprodukcji również należy poinformować, że powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji lub powstrzymać się od stosunków płciowych, aby zapobiec zajściu partnerki w ciążę w trakcie leczenia selineksorem i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selineksoru (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę 20 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce selineksoru podczas jednoczesnego podawania z silnym induktorem CYP3A4 i z induktorem UGT, karbamazepiną (dawka karbamazepiny do 300 mg dwa razy na dobę).

Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce selineksoru podczas jednoczesnego podawania z silnym inhibitorem CYP3A4, klarytromycyną (500 mg doustnie dwa razy na dobę przez 7 dni).

Nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic pod względem farmakokinetyki selineksoru w przypadku podawania w skojarzeniu z paracetamolem w dawce do 1 000 mg na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że powinny unikać zajścia w ciążę lub powstrzymać się od stosunków płciowych w trakcie leczenia selineksorem i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selineksoru. U kobiet zdolnych do posiadania potomstwa zaleca się wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia selineksorem.

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni zdolnych do reprodukcji również należy poinformować, że powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji lub powstrzymać się od stosunków płciowych, aby zapobiec zajściu partnerki w ciążę w trakcie leczenia selineksorem i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selineksoru.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania selineksoru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że selineksor może powodować uszkodzenia płodu (patrz punkt 5.3). Selineksor nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia selineksorem, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy, a pacjentkę poddać ocenie pod kątem możliwego ryzyka dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy selineksor lub jego metabolity są wydalane z ludzkim mlekiem. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Karmienie piersią należy przerwać na okres leczenia selineksorem i co najmniej jednego tygodnia po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Jak wynika z badań na zwierzętach, selineksor może upośledzać płodność u kobiet i mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Selineksor może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Selineksor może powodować zmęczenie, stan splątania i zawroty głowy. Pacjentów należy poinformować, by unikali sytuacji, w których zawroty głowy lub stan splątania mogą stanowić zagrożenie, oraz nie przyjmowali innych produktów leczniczych mogących powodować stan splątania i zawroty głowy bez wcześniejszej konsultacji lekarskiej. Pacjentów należy poinformować, że nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli wystąpi u nich którykolwiek z tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania selineksoru w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oceniano u 195 pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 30\%$) były: małopłytkowość (62%), nudności (50%), zmęczenie (42%), niedokrwistość (37%), zmniejszenie apetytu (35%), biegunka (33%) i neuropatia obwodowa (33%).

Najczęściej zgłaszane ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły ($\geq 3\%$), to zapalenie płuc (14,9%), zaćma (4,6%), posocznica (4,1%), biegunka (3,6%), wymioty (3,6%) i niedokrwistość (3,1%).

Bezpieczeństwo stosowania selineksoru w skojarzeniu z deksametazonem oceniono u 214 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 83 pacjentów z chorobą oporną na pięć terapii. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 30\%$) były: nudności (75%), małopłytkowość (75%), zmęczenie (66%), niedokrwistość (60%), zmniejszenie apetytu (56%), spadek masy ciała (49%), biegunka (47%), wymioty (43%), hiponatremia (40%), neutropenia (36%) i leukopenia (30%).

Najczęściej zgłaszane ciężkie działania niepożądane ($\geq 3\%$), które wystąpiły, to zapalenie płuc (7,5%), posocznica (6,1%), małopłytkowość (4,7%), ostre uszkodzenie nerek (3,7%) i niedokrwistość (3,3%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych z zastosowaniem selineksoru w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (SVd) wymieniono w Tabeli 4.

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych z zastosowaniem selineksoru w skojarzeniu z deksametazonem (Sd) wymieniono w Tabeli 5.

Działania te przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz według częstości. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej kategorii klasyfikacji działania niepożądane wymieniono w kolejności od najcięższych.

Tabela 4: Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych selineksorem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (SVd)

Klasyfikacja układów i narządów/ preferowany termin	Wszystkie ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego/ częstość występowania	Ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego stopnia 3–4/ częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często Zapalenie płuc*, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie nosogardzieli Często Posocznica*, zapalenie dolnych dróg oddechowych	Bardzo często Zapalenie płuc* Często Posocznica*, zapalenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia* Często Leukopenia, limfopenia	Bardzo często Małopłytkowość, niedokrwistość Często Neutropenia*, limfopenia Niezbyt często Leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Zmniejszenie apetytu Często Hiponatremia, odwodnienie, hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperkalemia, hipomagnezemia	Często Hiponatremia, odwodnienie, zmniejszenie apetytu, hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często Bezsennaść Często Stan splątania	Często Stan splątania, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Neuropatia obwodowa, zawroty głowy, ból głowy Często	Często Omdlenia, neuropatia obwodowa Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów/ preferowany termin	Wszystkie ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego/ częstość występowania	Ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego stopnia 3–4/ częstość występowania
	Omdlenia, amnezja*, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku, zaburzenia odczuwania smaku	Ból głowy, zawroty głowy, amnezja*
Zaburzenia ucha i błędnika	Często Zawroty głowy	Brak
Zaburzenia oka	Bardzo często Zaćma, niewyraźne widzenie*	Bardzo często Zaćma Często Niewyraźne widzenie*
Zaburzenia serca	Często Tachykardia	Brak
Zaburzenia naczyniowe	Często Niedociśnienie tętnicze	Często Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często Kaszel Często Duszność*, krwotok z nosa	Często Krwotok z nosa Niezbyt często Duszność*, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia Często Ból brzucha, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcia	Często Nudności, biegunka, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Łysienie, poty nocne*, świąd	Niezbyt często Poty nocne*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często Hiperkreatynemia	Często Hiperkreatynemia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często Ostre uszkodzenie nerek	Często Ostre uszkodzenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Zmęczenie, gorączka, astenia Często Ogólne pogorszenie stanu zdrowia, złe samopoczucie, obrzęk	Bardzo często Zmęczenie Często Gorączka, astenia, ogólne pogorszenie stanu zdrowia
Badania diagnostyczne	Bardzo często Spadek masy ciała Często Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często Spadek masy ciała, podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często Upadki, stłuczenia	Często Upadki

* Grupowanie więcej niż jednego preferowanego terminu MedDRA, w tym:

- Zapalenie płuc: zapalenie płuc, zakażenie płuc, zapalenie płuc pneumokokowe, zapalenie płuc grypowe, zapalenie płuc spowodowane wirusami parainfluenzy, bakteryjne zapalenie płuc i grzybicze zapalenie płuc
- Posocznica: posocznica, wstrząs septyczny, posocznica gronkowcowa i posocznica moczopochodna
- Neutropenia: neutropenia i gorączka neutropeniczna
- Amnezja: amnezja i zaburzenia pamięci
- Niewyraźne widzenie: niewyraźne widzenie, pogorszenie wzroku i zmniejszona ostrość wzroku
- Dusznosc: dusznosc i dusznosc wysilkowa
- Poty nocne: poty nocne i nadmierne pocenie się

Tabela 5: Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane u pacjentów leczonych selineksorem w skojarzeniu z deksametazonem (Sd)

Klasyfikacja układów i narządów/ preferowany termin	Wszystkie działania niepożądane produktu leczniczego/częstość występowania	Działania niepożądane produktu leczniczego stopnia 3–4/częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych Często Posocznica, bakteriemia	Często Zapalenie płuc, posocznica, bakteriemia Niezbyt często Zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, limfopenia Często Gorączka neutropeniczna	Bardzo często Małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, limfopenia Często Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Hiponatremia, odwodnienie, zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hipokalemia Często Hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperkalemia, hipomagnezemia, hiperamylazemia, hiperurykemia, hiperlipazemia Niezbyt często Zespół rozpadu guza	Bardzo często Hiponatremia Często Odwodnienie, zmniejszenie apetytu, hipokalemia, hiperglikemia, hipokalcemia, hiperkalemia, hiperamylazemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, hiperlipazemia Niezbyt często Zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często Stan splątania, bezsenność Często Majaczenie, halucynacje	Często Stan splątania, bezsenność Niezbyt często Majaczenie, halucynacje
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Zawroty głowy, zaburzenia odczuwania smaku, ból głowy	Często Omdlenia, zaburzenia poznawcze

Klasyfikacja układów i narządów/ preferowany termin	Wszystkie działania niepożądane produktu leczniczego/częstość występowania	Działania niepożądane produktu leczniczego stopnia 3–4/częstość występowania
	Często Neuropatia obwodowa, omdlenia, utrata smaku, zaburzenia odczuwania smaku, zaburzenia równowagi, zaburzenia poznawcze, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci Niezbyt często Encefalopatia	Niezbyt często Neuropatia obwodowa, encefalopatia
Zaburzenia oka	Bardzo często Niewyraźne widzenie Często Zaćma, pogorszenie wzroku	Często Zaćma Niezbyt często Niewyraźne widzenie, pogorszenie wzroku
Zaburzenia serca	Często Tachykardia	Brak
Zaburzenia naczyniowe	Często Niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często Duszność, krwotok z nosa, kaszel	Często Duszność Niezbyt często Krwotok z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha, zaparcia Często Niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, wzdęcia	Często Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia Niezbyt często Ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Łysienie, poty nocne, świąd	Brak
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często Skurcze mięśni, hiperkreatynemia	Niezbyt często Skurcze mięśni, hiperkreatynemia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często Ostre uszkodzenie nerek	Często Ostre uszkodzenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Zmęczenie, gorączka, astenia Często Ogólne pogorszenie stanu zdrowia, złe samopoczucie, zaburzenia chodu, dreszcze	Bardzo często Zmęczenie Często Astenia, ogólne pogorszenie stanu zdrowia, ból Niezbyt często Gorączka
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Często

Klasyfikacja układów i narządów/ preferowany termin	Wszystkie działania niepożądane produktu leczniczego/częstość występowania	Działania niepożądane produktu leczniczego stopnia 3–4/częstość występowania
	Spadek masy ciała Często Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej Niezbyt często Spadek masy ciała, podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często Upadki	Często Upadki

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Najczęściej występującym działaniem toksycznym innym niż hematologiczne było zakażenie.

U pacjentów, którzy otrzymali SVd, przypadki zakażenia zgłoszono u 70% pacjentów, a u 28% pacjentów zakażenia były stopnia 3 lub 4. Przypadki ciężkiego zakażenia zgłoszono u 28% pacjentów, a u 4% leczonych pacjentów zakażenie zakończyło się zgonem. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami były zapalenie płuc i zakażenia górnych dróg oddechowych u odpowiednio 21% i 15% pacjentów. Zakażenia wymusiły odstawienie produktu u 1% pacjentów, czasowe przerwanie leczenia u 48% i zmniejszenie dawki u 10% pacjentów.

U pacjentów, którzy otrzymali Sd, zakażenia zgłaszano u 53% pacjentów. W tym u 22% pacjentów było to zakażenie stopnia 3 lub 4. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami były zapalenie płuc i zakażenia górnych dróg oddechowych (odpowiednio u 15% i 13% pacjentów), przy czym 25% zgłoszonych zakażeń miało ciężki przebieg, a 3% zakażeń u leczonych pacjentów zakończyło się zgonem. Zakażenia wymusiły odstawienie produktu u 7% pacjentów, czasowe przerwanie leczenia u 19% i zmniejszenie dawki u 1% pacjentów.

Małopłytkowość

U pacjentów, którzy otrzymali SVd, przypadki małopłytkowości wystąpiły u 62% pacjentów, a u 41% pacjentów małopłytkowość była stopnia 3 lub 4. Małopłytkowość miała ciężki przebieg u 2% pacjentów. Spośród 41% pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 u 5% pacjentów zgłoszono współwystępujące zdarzenia w postaci krwawienia o nasileniu co najmniej stopnia 3 (współwystępowanie definiowano jako wystąpienie w odstępie ± 5 dni). Krwotok zakończył się zgonem u 2% pacjentów z małopłytkowością. Małopłytkowość wymusiła odstawienie produktu u 2% pacjentów, czasowe przerwanie leczenia u 35% i zmniejszenie dawki u 33% pacjentów.

U pacjentów, którzy otrzymali Sd, małopłytkowość wystąpiła u 75% pacjentów, przy czym 65% tych działań niepożądanych produktu leczniczego określono jako stopnia 3 lub 4. Małopłytkowość miała ciężkie nasilenie u 5% pacjentów. Spośród 65% pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 u 5% pacjentów zgłoszono współwystępujące zdarzenia w postaci krwawienia o nasileniu ciężkim/stopnia 3 (współwystępowanie definiowano jako wystąpienie w odstępie ± 5 dni). Małopłytkowość wymusiła odstawienie produktu u 3% pacjentów, czasowe przerwanie leczenia u 22% i zmniejszenie dawki u 32% pacjentów.

W przypadku wystąpienia małopłytkowości można zmodyfikować dawkę (patrz punkt 4.2), zastosować leczenie wspomagające lub transfuzję płytek krwi. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawienia i bezzwłocznie poddawać ocenie (patrz punkt 4.4).

Neutropenia

U pacjentów, którzy otrzymali SVd, przypadki neutropenii wystąpiły u 16% pacjentów, a u 10% pacjentów zdarzenia neutropenii były stopnia 3 lub 4. Neutropenia miała ciężki przebieg u 1% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odstawiono produktu z powodu neutropenii, natomiast u 9% pacjentów neutropenia wymusiła czasowe przerwanie leczenia, a u 5% pacjentów zmniejszenie dawki.

Gorączka neutropeniczna, zgłoszona jako ciężka stopnia 4, wystąpiła u jednego pacjenta (< 1%), który przyjmował SVd. Ciężka postać gorączki neutropenicznej wymusiła przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki; gorączka neutropeniczna nie doprowadziła do ani jednego przypadku odstawienia produktu. Spośród 19 pacjentów z neutropenią stopnia 3 lub wyższego u 3 (16%) pacjentów zgłoszono współwystępujące zakażenia o nasileniu ciężkim/stopnia 3 lub wyższego (współwystępowanie definiowano jako wystąpienie w odstępie ± 5 dni). Współwystępujące zakażenia stopnia 3 lub wyższego obejmowały zapalenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli i zakażenie ucha (po 1 pacjencie w każdym przypadku).

U pacjentów, którzy otrzymali Sd, neutropenia wystąpiła u 36% pacjentów, przy czym w 25% z tych przypadków była to neutropenia stopnia 3 lub 4. Neutropenia miała ciężkie nasilenie u 1% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odstawiono produktu z powodu neutropenii, natomiast u 2% pacjentów neutropenia wymusiła czasowe przerwanie leczenia, a u 6% pacjentów – zmniejszenie dawki.

Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 3% pacjentów; we wszystkich przypadkach była to gorączka neutropeniczna stopnia 3 lub 4. Ciężką postać gorączki neutropenicznej zgłoszono u 2% pacjentów i wymusiła ona odstawienie produktu, czasowe przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki u mniej niż 1% pacjentów (każde z tych działań było niezbędne u mniej niż 1% pacjentów). Spośród 53 pacjentów z neutropenią stopnia 3 lub wyższego, u 6 (11%) pacjentów zgłoszono współwystępujące zakażenia o nasileniu ciężkim/stopnia 3 lub wyższego (współwystępowanie definiowano jako wystąpienie w odstępie ± 5 dni). Najczęściej zgłaszanym zakażeniem współwystępującym stopnia 3 lub wyższego było zakażenie dróg moczowych (3 pacjentów) i posocznica (2 pacjentów).

Niedokrwistość

U pacjentów, którzy otrzymali SVd, przypadki anemii wystąpiły u 37% pacjentów, a u 16% pacjentów zdarzenia anemii były stopnia 3. Żaden pacjent nie miał anemii stopnia 4 lub 5. Anemia miała ciężki przebieg u 3% pacjentów. Niedokrwistość wymusiła odstawienie produktu u 1% pacjentów, czasowe przerwanie leczenia u 6% pacjentów i zmniejszenie dawki u 3% pacjentów.

U pacjentów, którzy otrzymali Sd, niedokrwistość wystąpiła u 61% pacjentów, przy czym w 44% tych przypadków była to niedokrwistość stopnia 3 lub 4. Niedokrwistość miała ciężkie nasilenie u 3% pacjentów. Niedokrwistość wymusiła odstawienie produktu u < 1% pacjentów, czasowe przerwanie leczenia u 4% pacjentów i zmniejszenie dawki u 1% pacjentów.

W przypadku wystąpienia niedokrwistości można zmodyfikować dawkę (patrz punkt 4.2), zastosować transfuzję krwi lub podać erytropoetynę zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki można znaleźć w Tabeli 2 w punkcie 4.2.

Toksyczność dotycząca układu pokarmowego

U pacjentów, którzy otrzymali SVd, przypadki nudności wystąpiły u 50% pacjentów, a u 8% pacjentów nudności były stopnia 3 lub 4. Nudności miały ciężki przebieg u 2% pacjentów. Po zastosowaniu leków przeciwwymiotnych mediana czasu trwania nudności uległa poprawie o 10 dni. Nudności wymusiły odstawienie produktu u 3% pacjentów, czasowe przerwanie leczenia u 7% pacjentów i zmniejszenie dawki u 7% pacjentów.

Wymioty występowały u 21% pacjentów, którzy przyjmowali SVd, a u 4% pacjentów wymioty były stopnia 3. Żaden pacjent nie miał wymiotów stopnia 4. Wymioty miały ciężki przebieg u 4% pacjentów. Wymioty wymusiły odstawienie produktu u 2% pacjentów, czasowe przerwanie leczenia u 3% pacjentów i zmniejszenie dawki u 3% pacjentów.

Biegunka wystąpiła u 33% pacjentów, którzy przyjmowali SVd, a u 7% pacjentów biegunka była stopnia 3 lub 4. Biegunka miała ciężki przebieg u 4% pacjentów. Biegunka wymusiła odstawienie produktu u 1% pacjentów, czasowe przerwanie leczenia u 8% pacjentów i zmniejszenie dawki u 2% pacjentów.

U pacjentów, którzy otrzymali Sd, nudności lub wymioty wystąpiły u 79% pacjentów, przy czym w 10% przypadków były to zdarzenia stopnia 3 lub 4 i miały one ciężkie nasilenie u 3% pacjentów. Po zastosowaniu leków przeciwwymiotnych mediana czasu trwania nudności i wymiotów uległa poprawie o 3 dni. Nudności/wymioty wymusiły odstawienie produktu u 5% pacjentów, czasowe przerwanie leczenia u 8% pacjentów i zmniejszenie dawki u 5% pacjentów.

Biegunka wystąpiła u 47% pacjentów, którzy otrzymali Sd, przy czym u 7% była to biegunka stopnia 3 lub 4 i u 2% pacjentów miała ciężkie nasilenie. Biegunka wymusiła odstawienie produktu u 1% pacjentów, czasowe przerwanie leczenia u 2% pacjentów, a zmniejszenie dawki – u 1% pacjentów.

Hiponatremia

U pacjentów, którzy otrzymali SVd, przypadki hiponatremii wystąpiły u 8% pacjentów, a u 5% pacjentów hiponatremia była stopnia 3 lub 4. Hiponatremia miała ciężki przebieg u < 1% pacjentów. W większości przypadków hiponatremii nie towarzyszyły żadne objawy. Zgłoszono dwa przypadki współwystępowania drgawek. Hiponatremia nie wymusiła u nikogo odstawienia leków, wymusiła czasowe przerwanie leczenia u < 1% pacjentów i zmniejszenie dawki u 1% pacjentów.

U pacjentów, którzy otrzymali Sd, hiponatremia wystąpiła u 40% pacjentów, przy czym u 24% była to hiponatremia stopnia 3 lub 4. Hiponatremia miała ciężkie nasilenie u 3% pacjentów. W większości przypadków hiponatremii nie towarzyszyły żadne objawy. Zgłoszono dwa przypadki współwystępowania drgawek. Hiponatremia nie wymusiła u nikogo odstawienia produktów, wymusiła czasowe przerwanie leczenia u 6% pacjentów i zmniejszenie dawki u 1% pacjentów.

Zaćma

Nowy przypadek zaćmy lub pogorszenie jej stanu, wymagające interwencji klinicznej, zgłoszono u 24% pacjentów otrzymujących SVd. Mediana czasu do wystąpienia nowego przypadku zaćmy wynosiła 233 dni. Mediana czasu do pogorszenia u pacjentów, u których występowała zaćma w momencie rozpoczęcia leczenia selinexorem, wynosiła 261 dni (SVd). Zaćma nie wymusiła odstawienia leczenia, wymusiła czasowe przerwanie leczenia u 4% pacjentów i zmniejszenie dawki u 3% pacjentów. Zaćmę należy leczyć zgodnie z wytycznymi medycznymi, w tym operacyjnie, jeśli jest to uzasadnione (patrz punkt 4.4 i 4.2).

Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza wystąpił u jednego (< 1%) pacjenta (który otrzymał Sd) i został zaklasyfikowany jako ciężki i stopnia 3. Pacjentów obarczonych dużym ryzykiem zespołu rozpadu guza należy ściśle monitorować. W przypadku wystąpienia zespołu rozpadu guza należy bezzwłocznie wdrożyć leczenie zgodnie z wytycznymi instytucji (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali SVd, 56% miało 65 lat i więcej, natomiast 17% miało 75 lat i więcej. Porównując pacjentów w wieku 65 lat i starszych z pacjentami młodszymi, pacjenci starsi mieli wyższą częstość występowania odstawienia z powodu działań niepożądanych (28% wobec 13%) oraz wyższą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (57% wobec 51%).

Wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali Sd, 47% było w wieku 65 lat i więcej, natomiast 11% w wieku 75 lat i więcej. Jeśli porównać pacjentów w wieku 75 lat i starszych z pacjentami młodszymi, pacjenci starsi mieli wyższą częstość występowania odstawienia z powodu działań niepożądanych (52% wobec 25%), wyższą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (74% wobec 59%) i wyższą częstość występowania śmiertelnych działań niepożądanych (22% wobec 8%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Co do zasady przedawkowanie wiązało się z występowaniem podobnych skutków ubocznych, jak te zgłaszane przy podawaniu standardowych dawek, przy czym zwykle ustępowały one w ciągu tygodnia.

Objawy

Możliwe ostre objawy podmiotowe obejmują nudności, wymioty, biegunkę, odwodnienie i splątanie. Możliwe objawy przedmiotowe to obniżone stężenie sodu, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych i obniżone wartości parametrów w badaniu morfologicznym. Pacjentów należy ściśle monitorować i w razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające. Dotychczas nie zgłoszono żadnych przypadków zgonów spowodowanych przedawkowaniem.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania należy monitorować pacjenta pod kątem działań niepożądanych, a w razie ich wystąpienia zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, Kod ATC: L01XX66

Mechanizm działania

Selineksor jest odwracalnym, selektywnym inhibitorem eksportu jądrowego (SINE), który w sposób swoisty blokuje eksportynę 1 (XPO1). XPO1 jest głównym mediatorem eksportu jądrowego wielu białek cargo, w tym białek będących supresorami guza (ang. tumour suppressor protein, TSP), regulatorów wzrostu oraz mRNA białek sprzyjających wzrostowi nowotworu (onkogennych). Zahamowanie XPO1 przez selineksor prowadzi do znaczącej kumulacji TSP w jądrze, zatrzymania cyklu komórkowego, obniżenia ilości niektórych onkobiałek, takich jak c-Myc i cyklina D1 oraz apoptozy komórek nowotworowych. Skojarzenie selineksoru i deksametazonu i (lub) bortezomibu wykazywało synergiczny cytotoksyczny wpływ na szpiczaka mnogiego *in vitro* oraz zwiększoną aktywność przeciwnowotworową u mysich modeli heteroprzeszczepu szpiczaka mnogiego *in vivo*, w tym tych opornych na inhibitory proteasomu.

Wpływ na elektrofizjologię serca

Wpływ wielokrotnych dawek selineksoru wynoszących maksymalnie 175 mg i podawanych dwa razy w tygodniu na skorygowany odstępek QT oceniano u pacjentów z nowotworami złośliwymi krwi, u których wcześniej stosowano wiele schematów leczenia. Selineksor stosowany w dawkach

terapeutycznych nie miał dużego wpływu na skorygowany odstęp QT (tj. zmiana nie była większa niż 20 ms).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Selineksor w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (SVd) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania selineksoru w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oceniano w badaniu KCP-330-023 (BOSTON), globalnym, randomizowanym, badaniu fazy III prowadzonym metodą otwartą, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, przeprowadzanym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jeden poprzedni rodzaj leczenia. W celu zakwalifikowania do badania BOSTON pacjenci musieli mieć szpiczaka mierzalnego zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (ang. International Myeloma Working Group, IMWG) wraz z udokumentowanymi dowodami choroby postępującej w trakcie ostatniego schematu leczenia lub po jego zakończeniu oraz otrzymywać wcześniejsze leczenie w ramach od jednego do trzech wcześniejszych schematów leczenia z powodu szpiczaka mnogiego. U pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej inhibitory proteasomu (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym), musiała wystąpić co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie, od ostatniego leczenia inhibitorami proteasomu musiało upłynąć co najmniej 6 miesięcy oraz nie odstawiono bortezomibu z powodu toksyczności stopnia 3 i wyższego w wywiadzie. Pacjenci musieli mieć wynik oceny stanu sprawności pacjenta według skali ECOG ≤ 2 , odpowiednie czynności wątroby, nerek i hematopoetyczne. Pacjenci z ogólnoustrojową skrobiawicą łańcuchów lekkich, czynnym szpiczakiem ośrodkowego układu nerwowego, neuropatią obwodową stopnia 2 lub wyższego lub bolesną neuropatią stopnia 2, białaczką plazmocytową, polineuropatią, hepatosplenomegalią, endokrynopatią, gammopatią monoklonalną lub zespołem zmian skórnych (POEMS) zostali wyłączeni z udziału w badaniu.

W badaniu porównywano leczenie podawanym raz na tydzień selineksorem 100 mg (podawanym doustnie w dniu 1 każdego tygodnia) w skojarzeniu z podawanym dwa razy na tydzień deksametazonem 20 mg (podawanym doustnie w dniu 1 i 2 każdego tygodnia) oraz podawanym raz na tydzień bortezomibem 1,3 mg/m² (podawanym podskórnie w dniu 1 w tygodniach 1–4, po których następował 1 tydzień (5.) przerwy [grupa SVd], z leczeniem podawanym dwa razy na tydzień bortezomibem 1,3 mg/m² (podawanym podskórnie w dniach 1, 4, 8, 11) w skojarzeniu z deksametazonem 20 mg w małej dawce (podawanym doustnie w dniu 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) standardowego 21-dniowego cyklu przez pierwsze 8 cykli, a następnie podawanym raz na tydzień podskórnie bortezomibem 1,3 mg/m² (podawanym podskórnie w dniu 1 w tygodniach 1-4, po których następował 1 tydzień (5.) przerwy, w skojarzeniu z podawanym dwa razy na tydzień deksametazonem 20 mg w małej dawce (podawanym doustnie w dniu 1 i 2 każdego tygodnia) przez cykle ≥ 9 [grupa Vd].

Leczenie w obu grupach kontynuowano do momentu stwierdzenia progresji choroby, zgonu lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Po potwierdzeniu choroby postępującej (ang. progressive disease, PD) pacjenci w grupie kontrolnej (Vd) mogli zmienić grupę i zacząć przyjmować leczenie selineksorem w formie przyjmowania SVd raz na tydzień (schemat BOSTON) lub Sd raz na tydzień selineksor 100 mg raz na tydzień (Dzień 1 każdego tygodnia) i deksametazonu 20 mg w małej dawce dwa razy na tydzień (dni 1 i 2 każdego tygodnia).

Randomizacji poddano łącznie 402 pacjentów: 195 do grupy SVd i 207 do grupy Vd.

W Tabeli 6 przedstawiono opis pacjenta i choroby w punkcie wyjściowym.

Tabela 6: Dane demograficzne i opis choroby pacjentów z nawrotowym opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w badaniu BOSTON (n=402)

Cecha	SVd (n=195)	Vd (n=207)
Mediana czasu od rozpoznania do randomizacji, lata (zakres)	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
Czas od zakończenia ostatniego poprzedniego leczenia, mediana (zakres)	48 tygodni (1; 1 088)	42 tygodni (2; 405)
Liczba wcześniej stosowanych schematów leczenia, średnia (zakres)	1,7 (1; 3)	1,7 (1; 3)
Liczba poprzednich rodzajów leczenia (%)		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
Wiek, mediana (zakres)	66 lat (40; 87)	67 lat (38; 90)
Pacjenci w wieku < 65 lat, n (%)	86 (44)	75 (36)
Pacjenci w wieku 65–74 lat, n (%)	75 (39)	85 (41)
Pacjenci w wieku ≥ 75 lat, n (%)	34 (17)	47 (23)
Mężczyźni: Kobiety, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Rodzaj poprzedniego leczenia, n (%)		
Przeszczep komórek macierzystych	76 (39)	63 (30)
Lenalidomid w dowolnym skojarzeniu	77 (39)	77 (37)
Pomalidomid w dowolnym skojarzeniu	11 (6)	7 (3)
Bortezomib w dowolnym skojarzeniu	134 (69)	145 (70)
Carfilzomib w dowolnym skojarzeniu	20 (10)	21 (10)
Inhibitor proteasomu w dowolnym skojarzeniu	148 (76)	159 (77)
Daratumumab w dowolnym skojarzeniu	11 (6)	6 (3)
Ocena wg zaktualizowanego międzynarodowego systemu klasyfikacji (ang. Revised International Staging System), n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Nieznana	10 (5)	14 (7)
Cytogenetyka wysokiego ryzyka ^a , n (%)	97 (50)	95 (46)
Wynik oceny stanu sprawności pacjenta według skali ECOG: od 0 do 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Obejmuje dowolne spośród del (17p)/p53, t (14, 16), t (4, 14), 1q21.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) zgodnie z kryteriami odpowiedzi Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (ang. International Myeloma Working Group, IMWG) dotyczącymi szpiczaka mnogiego w ocenie Niezależnej Komisji Weryfikacyjnej.

W oparciu o wcześniej zaplanowaną okresową analizę PFS, w której przekroczono wartość graniczną PFS (mediana okresu obserwacji 15,1 miesiąca) w badaniu BOSTON wykazano statystycznie istotną poprawę pod względem PFS w grupie SVd w porównaniu z grupą Vd; współczynnik ryzyka (HR)=0,70 (95% CI: 0,53–0,93; p=0,0075), mediana PFS wynosząca 13,9 miesiąca (95% CI: 11,7; nie uzyskano) i 9,5 miesiąca (95% CI: 8,1; 10,8) odpowiednio w grupach SVd i Vd.

Wystąpiła statystycznie istotna poprawa pod względem całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR): 76,4% w grupie SVd vs 62,3% w grupie Vd, p=0,0012. ≥ bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. very good partial response rate, VGPR) (≥ VGPR obejmuje przekonującą odpowiedź całkowitą [ang. stringent complete response, sCR], odpowiedź całkowita [ang. complete response, CR] oraz VGPR) wynosiła 44,6% w grupie SVd w porównaniu z 32,4% w grupie Vd.

Mediana czasu do odpowiedzi wynosiła 1,4 miesiąca u pacjentów leczonych SVd oraz 1,6 miesiąca u pacjentów leczonych Vd. Mediana czasu trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DoR) wśród pacjentów odpowiadających na leczenie wynosiła odpowiednio 20,3 miesiąca i 12,9 miesiąca w grupach SVd i Vd.

Na moment opracowania wcześniej zaplanowanej analizy okresowej PFS wystąpiło 109 zdarzeń całkowitego czasu przeżycia (ang. overall survival, OS); w grupach SVd i Vd było odpowiednio 47 i 62 zgonów (HR=0,84 [95% CI: 0,57; 1,23]). W grupie SVd nie uzyskano mediany OS, a w grupie Vd wynosiła ona 25 miesięcy.

Podczas zaktualizowanej analizy opisowej z medianą okresu obserwacji 22,1 miesiąca wyniki były spójne z analizą pierwotną. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 7 oraz na Rysunku 1.

Tabela 7: Wyniki skuteczności ocenione przez niezależną komisję weryfikacyjną w badaniu BOSTON (mediana okresu obserwacji 22,1 miesiąca)

	SVd (n=195)	Vd (n=207)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)^a Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,71 (0,54; 0,93)	
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)^b, n (%)	150 (76,9)	131 (63,3)
95% CI	(70,4; 82,6)	(56,3; 69,9)
sCR	19 (10)	13 (6)
CR	14 (7)	9 (4)
VGPR	54 (28)	45 (22)
PR	63 (32)	64 (31)
Czas do odpowiedzi, miesiące (95% CI)	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediana czasu trwania odpowiedzi, miesiące (95% CI)^c	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
Całkowity czas przeżycia (OS, mediana okresu obserwacji 28,7 miesiąca)^a		
Liczba zdarzeń, n (%)	68 (35)	80 (39)
Mediana OS, miesiące (95% CI)	36,7 (30,2; nie uzyskano)	32,8 (27,8; nie uzyskano)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,88 (0,63; 1,22)	

SVd=selineksor-bortezomib-deksametazon, Vd=bortezomib-deksametazon, sCR= przekonująca odpowiedź całkowita, CR= odpowiedź całkowita, VGPR= bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR= odpowiedź częściowa

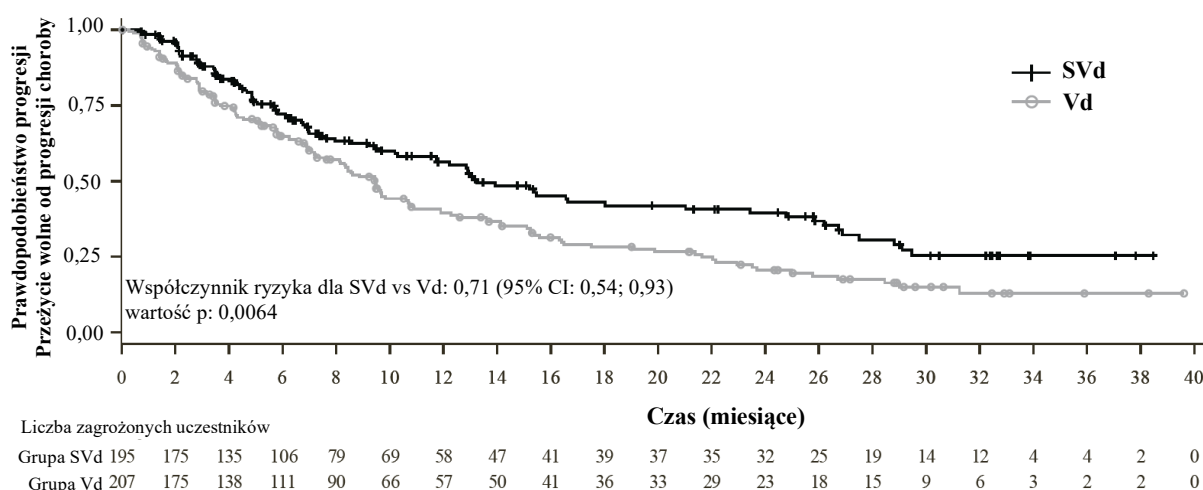
*Zgłaszane wyniki skuteczności odpowiadają analizie opisowej na podstawie daty odcięcia 15 lutego 2015 r.

^a Współczynnik ryzyka opiera się na modelowaniu regresji proporcjonalnego hazardu Cox ze stratyfikacją, wartość p opiera się na teście rang logarytmicznych ze stratyfikacją.

^b Obejmuje sCR + CR + VGPR + PR, wartość p w oparciu o test Cochran-Mantela-Haenszela.

^c Obejmuje pacjentów reagujących na leczenie, którzy uzyskali co najmniej PR.

Rysunek 1: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca PFS w badaniu BOSTON (mediana okresu obserwacji 22,1 miesiąca)



Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 , wstępnie określony kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, była niższa w grupie SVd (21%) w porównaniu z grupą Vd (34%); iloraz szans 0,50 [95% CI: 0,32; 0,79, $p=0,0013$] z powodu mniejszej dawki bortezomibu w grupie SVd.

Selineksor w skojarzeniu z deksametazonem (Sd) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim

Do KPC-330-012 (STORM), wieloośrodkowego badania fazy II prowadzonego metodą otwartej próby z jedną grupą leczenia włączono pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. relapsed refractory multiple myeloma, RRMM). Część 2 badania STORM wymagała, aby pacjenci mieli chorobę mierzalną zgodnie z kryteriami IMWG, wcześniej otrzymali trzy lub więcej schematy leczenia przeciwko szpiczakowi, w tym środek alkilujący, glukokortykoidy, bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i przeciwciało monoklonalne anti-CD38 i których szpiczak został udokumentowany jako oporny na glukokortykoidy, inhibitor proteasomu, środek immunomodulujący, przeciwciało monoklonalne anti-CD38 i na ostatni rzut terapii. Pacjenci musieli mieć wynik oceny stanu sprawności pacjenta według skali ECOG ≤ 2 , odpowiednie czynności wątroby, nerek i hematopoetyczne. Kryteriami wyłączenia były układowa amyloidozą łańcucha lekkiego, czynny szpiczak ośrodkowego układu nerwowego, neuropatia obwodowa stopnia 3 lub wyższa bądź bolesna neuropatia stopnia 2 lub wyższego.

Pacjentom podawano 80 mg selineksoru w skojarzeniu z deksametazonem w dawce 20 mg w dniach 1 i 3 każdego tygodnia. Leczenie kontynuowano do momentu stwierdzenia progresji choroby, zgonu lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Wśród pacjentów włączonych do Części 2 badania STORM ($n=123$) 83 (osiemdziesięciu trzech) pacjentów miało RRMM, który był oporny na leczenie dwoma inhibitorami proteasomu (bortezomib, karfilzomib), dwoma środkami immunomodulującymi (lenalidomid, pomalidomid) i przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 (daratumumab). Mediana czasu trwania leczenia selineksorem u tych 83 pacjentów wynosiła 9 tygodni (zakres: od 1 do 61 tygodni). Mediana łącznej otrzymanej przez pacjenta dawki selineksoru wynosiła 880 mg (zakres: od 160 do 6220 mg), a mediana dawki tygodniowej wynosiła 105 mg (zakres: od 22 do 180 mg).

Przedstawione poniżej dane dotyczą 83 pacjentów z chorobą oporną na bortezomib (B), karfilzomib (C), lenalidomid (L), pomalidomid (P) i daratumumab (D) (oporność na pięć terapii).

W Tabeli 8 przedstawiono opis choroby pacjenta i wcześniej stosowanych schematów leczenia.

Tabela 8: Dane demograficzne i opis choroby pacjentów z nawrotowym opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którym podawano 80 mg selineksoru i 20 mg deksametazonu dwa razy na tydzień (n = 83)

Opis	
Mediana czasu od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia w ramach badania, lata (zakres)	7 lat (1, 23)
Liczba wcześniej stosowanych schematów leczenia, mediana (zakres)	8 (4, 18)
Wiek, mediana (zakres)	65 lat (40, 86)
Pacjenci w wieku <65 lat, n (%)	40 (48)
Pacjenci w wieku 65–74 lata, n (%)	31 (37)
Pacjenci w wieku ≥75 lat, n (%)	12 (15)
Mężczyźni: Kobiety, n (%)	51 M (61): 32 K (39)
Status, jeśli chodzi o oporność na leczenie konkretnymi skojarzeniami leków, n (%)	
Oporny na pięć terapii (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab w dowolnym skojarzeniu	57 (69)
Daratumumab w monoterapii	26 (31)
Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 przeszczepów	23 (28)
Wcześniejszaterapia komórkowa CAR-T, n (%)	2 (2,4)
Ocena wg. zaktualizowanego zintegrowanego systemu klasyfikacji (ang. Revised Integrated Staging System), n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Cytogenetyka wysokiego ryzyka, n (%) (obejmuje dowolne spośród del(17p)/p53, t(14, 16), t(4, 14) lub 1q21)	47 (57)
Wynik oceny stanu sprawności pacjenta według skali ECOG: od 0 do 1, n (%)	74 (89)

¹ Jeden pacjent przeszedł allogeniczny przeszczep komórek macierzystych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) w ocenie Niezależnej Komisji Weryfikacyjnej dokonanej na podstawie ujednoliconych kryteriów odpowiedzi IMWG dotyczących szpiczaka mnogiego. Odpowiedzi były oceniane co miesiąc zgodnie z wytycznymi IMWG. W Tabeli 9 przedstawiono ogólny zarys wyników dotyczących skuteczności.

Tabela 9: Wyniki dotyczące skuteczności: w ocenie Niezależnej Komisji Weryfikacyjnej (STORM, pacjenci z nawrotowym opornym na leczenie szpiczakiem mnogim leczeni seliksorem 80 mg i deksametazonem 20 mg dwa razy na tydzień)

Punkt końcowy oceny skuteczności	NEXPOVIO 80 mg + deksametazon 20 mg n = 83
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), n (%) (w tym sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25,3)
95% przedział ufności	16,4; 36
sCR, brak minimalnej choroby resztkowej, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Minimalna odpowiedź (ang. minimal response, MR), n (%)	10 (12,0)
Stabilizacja choroby (ang. stable disease, SD), n (%)	32 (38,6)
Choroba postępująca (ang. progressive disease, PD) /nie nadająca się do oceny (ang. not evaluable, NE), n (%)	20 (24,1)
Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi (tygodnie) (zakres: od 1 do 10 tygodni)	3,9
Mediana czasu trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR) miesiące (95% przedział ufności)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR = przekonująca odpowiedź całkowita, CR = odpowiedź całkowita, VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR = odpowiedź częściowa

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego selineksor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nawrotowego opornego na leczenie szpiczaka mnogiego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu selineksoru stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest osiągane w ciągu 4 godzin. Jednoczesne podanie produktu z posiłkiem wysokotłuszczowym (800–1000 kalorii przy około 50% całkowitej zawartości kalorii w posiłku pochodzącej z tłuszczu) nie miało znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę selineksoru.

Dystrybucja

Selineksor wiąże się z białkami osocza ludzkiego w 95,0%. W analizie farmakokinetyki (PK) w populacji pozorna objętość dystrybucji (V_d/F) selineksoru wynosiła 133 l u pacjentów z nowotworem.

Metabolizm

Selineksor jest metabolizowany przez CYP3A4, liczne UDP-glukuronylotransferazy (UGT) i S-transferazy glutationowe (GST).

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki selineksoru wynoszącej 80 mg średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi od 6 do 8 godzin. W analizie PK w populacji pozorny klirens całkowity (CL/F) selineksoru wynosił 18,6 L/h u pacjentów z nowotworem.

Określone grupy pacjentów

Wiek, płeć i rasa

Wiek (od 18 do 94 lat), płeć ani rasa nie miały znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę selineksoru.

W zestawie danych dotyczących PK w populacji wiek i rasa nie zostały uznane za istotne zmienne towarzyszące, a płeć została uznana za taką zmienną.

Zaburzenia czynności nerek

Stopień zaburzenia czynności nerek został określony na podstawie klirensu kreatyniny oszacowanego według wzoru Cockcrofta-Gaulta. Wyniki analiz PK w populacji pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($n = 283$, CLcr: ≥ 90 mL/min) oraz pacjentów z łagodnymi ($n = 309$, CLcr: od 60 do 89 mL/min), umiarkowanymi ($n = 185$, CLcr: od 30 do 59 mL/min) lub ciężkimi ($n = 13$, CLcr: od 15 do 29 mL/min) zaburzeniami czynności nerek wykazały, że klirens kreatyniny nie miał żadnego wpływu na PK produktu NEXPOVIO. W związku z tym nie przewiduje się, by łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek zmieniały PK selineksoru, a u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane żadne modyfikacje dawki selineksoru.

Zaburzenia czynności wątroby

Analiza populacji PK wskazała, że łagodne pogorszenie czynności wątroby (bilirubina $> 1-1,5 \times$ GGN lub AST $> \text{GGN}$, ale bilirubina $\leq \text{GGN}$, $n = 119$) nie miała istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę selineksoru.

W badaniu klinicznym, w którym stosowano kryteria NCI-ODWG do klasyfikacji stopnia zaburzeń czynności wątroby, nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce selineksoru u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita [TB] $> 1,5$ do $3 \times \text{GGN}$ i dowolna wartość AST, $n=7$).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (TB $> 3 \times \text{GGN}$ i dowolna wartość AST, $n=6$) obserwowano ekspozycję na dawkę znormalizowaną do 32% wyższą w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Zaburzenia czynności wątroby nie powodowały żadnych istotnych klinicznie różnic w wiązaniu selineksoru z białkami osocza.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W ramach trwającego 13 tygodni badania po podaniu wielokrotnym z udziałem szczurów poczyniono następujące obserwacje: spadek przyrostu masy ciała i spożycia pokarmów, hipoplazja hematopoetyczna/limfoidalna oraz wpływ na narządy rozrodcze samców/samic. Do zaobserwowanych w trwającym 13 tygodni badaniu z udziałem małp efektów związanych z leczeniem zalicza się spadek masy ciała, wpływ na układ pokarmowy oraz spadek liczby limfocytów / elementów morfotycznych krwi. Toksyczności wobec układu pokarmowego, w tym jadłowstręt, zmniejszenie przyrostu masy ciała i zmniejszone spożycie pokarmu uznano za wywołane pośrednictwem OUN. Nie udało się ustalić marginesu bezpieczeństwa tych toksyczności.

Genotoksyczność

Selineksor nie wykazywał działania mutagennego w teście mutacji powrotnych u bakterii. Selineksor nie wykazywał działania klastogennego zarówno w badaniu cytogenetycznym *in vitro* z limfocytów ludzkich, jak i w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczurów.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości dla selineksoru.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Nie przeprowadzono badań płodności z udziałem zwierząt dla selineksoru. W badaniach toksyczności po doustnym podaniu wielokrotnym selineksor podawano szczurom i małpom maksymalnie przez

13 tygodni. U szczurów zaobserwowano zmniejszoną ilość nasienia, spermatyd i komórek rozrodczych w najądrzach oraz jądrach, u szczurów — zmniejszenie liczby pęcherzyków jajnikowych, a u małp — obumarcie pojedynczych komórek w jądrach. Te wyniki zaobserwowano przy ekspozycjach ogólnoustrojowych na poziomie odpowiednio około 0,11, 0,28 i 0,53 ekspozycji (AUC_{last}) u ludzi po zalecanej dawce dla ludzi wynoszącej 80 mg. Wpływ na rozwój potomstwa zaobserwowano przy codziennej ekspozycji u ciężarnych szczurzyce przy ekspozycjach ogólnoustrojowych na poziomie niższym niż ekspozycja (AUC_{last}) u ludzi po zalecanej dawce dla ludzi wynoszącej 80 mg.

Inne działania toksyczne

W próbie uczuleniowej przeprowadzonej u świnek morskich wykazano, że selineksor na poziomie 25% wywoływał łagodną skórą nadwrażliwość kontaktową II stopnia po 24 i 48 godzinach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (pH-101) (E 460i)
Kroscarmeloza sodowa (E 468)
Powidon K30 (E 1201)
Krzemionka koloidalna (E 551)
Magnezu stearynian (E 470b)
Celuloza mikrokrystaliczna (pH-102) (E 460i)
Sodu laurylosiarczan (E 514i)

Otoczka tabletki

Talk (E553b)
Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany (E 1203)
Glicerolu monostearynian (E 471)
Polisorbat 80 (E 433)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol (E 1521)
Indygotyny lak glinowy (E 132)
Błękitu brylantowego FCF lak glinowy (E 133)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PCTFE/PVC-Aluminium zawierają 2, 3, 4, 5 lub 8 tabletek powlekanych. Jedno pudełko tekturowe zawiera cztery opakowania wewnętrzne, zabezpieczone przed niepożądanym otwarciem przez dziecko, w których znajduje się po jednym blistrze. Opakowania zawierają łącznie 8, 12, 16, 20 lub 32 tabletki powlekane. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1537/005
EU/1/21/1537/001
EU/1/21/1537/002
EU/1/21/1537/003
EU/1/21/1537/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2021
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 maja 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holandia

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEXPOVIO 20 mg tabletki powlekane

selineksor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg selineksoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Dawka 40 mg 8 tabletek powlekanych

Dawka 60 mg 12 tabletek powlekanych

Dawka 80 mg 16 tabletek powlekanych

Dawka 100 mg 20 tabletek powlekanych

Dawka 80 mg 32 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Dawka 40 mg raz w tygodniu

Dawka 60 mg raz w tygodniu

Dawka 80 mg raz w tygodniu

Dawka 100 mg raz w tygodniu

Dawka 80 mg dwa razy w tygodniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ważne jest przyjmowanie tego leku dokładnie tak, jak zalecił to lekarz, aby uniknąć błędów dawkowania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1537/005	8 tabletek powlekanych (4 opakowania po 2)
EU/1/21/1537/001	12 tabletek powlekanych (4 opakowania po 3)
EU/1/21/1537/002	16 tabletek powlekanych (4 opakowania po 4)
EU/1/21/1537/003	20 tabletek powlekanych (4 opakowania po 5)
EU/1/21/1537/004	32 tabletki powlekane (4 opakowania po 8)

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

NEXPOVIO

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

WEWNĘTRZNE OPAKOWANIE BLISTROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEXPOVIO 20 mg tabletki powlekane

selineksor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg selineksoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Dawka 40 mg 2 tabletki powlekane

Dawka 60 mg 3 tabletki powlekane

Dawka 80 mg 4 tabletki powlekane

Dawka 100 mg 5 tabletek powlekanych

Dawka 80 mg 8 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Aby otworzyć, należy:

1. Nacisnąć element zabezpieczający i delikatnie go przytrzymać.
2. Wyciągnąć blister z lekiem.

Dawka 40 mg raz w tygodniu

Dawka 60 mg raz w tygodniu

Dawka 80 mg raz w tygodniu

Dawka 100 mg raz w tygodniu

Dawka 80 mg dwa razy w tygodniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ważne jest przyjmowanie tego leku dokładnie tak, jak zalecił to lekarz, aby uniknąć błędów dawkowania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1537/005	Opakowanie wewnętrzne zawierające 2 tabletki
EU/1/21/1537/001	Opakowanie wewnętrzne zawierające 3 tabletki
EU/1/21/1537/002	Opakowanie wewnętrzne zawierające 4 tabletki
EU/1/21/1537/003	Opakowanie wewnętrzne zawierające 5 tabletek
EU/1/21/1537/004	Opakowanie wewnętrzne zawierające 8 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEXPOVIO 20 mg – tabletki powlekane

Selineksor

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Stemline Therapeutics B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Dawka 40 mg

Dawka 60 mg

Dawka 80 mg

Dawka 100 mg

Dawka 80 mg

Przyjmować 80 mg w Dniu 1 tygodnia.

Przyjmować 80 mg w Dniu 3 tygodnia.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

NEXPOVIO 20 mg tabletki powlekane selineksor

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek NEXPOVIO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku NEXPOVIO
3. Jak przyjmować lek NEXPOVIO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek NEXPOVIO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek NEXPOVIO i w jakim celu się go stosuje

Lek NEXPOVIO zawiera substancję czynną zwaną selineksorem. Selineksor to lek przeciwnowotworowy określany jako inhibitor XPO1. Hamuje on działanie substancji zwanej XPO1, która odpowiada za transport białek z jądra komórkowego do cytoplazmy komórki. Niektóre białka komórkowe muszą znajdować się w jądrze, by ich działanie było prawidłowe.

Hamując działanie XPO1, selineksor zapobiega wydostawaniu się określonych białek z jądra, zakłóca dalszy wzrost komórek nowotworowych i prowadzi do ich śmierci.

W jakim celu się stosuje lek NEXPOVIO

Lek NEXPOVIO jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w przypadku którego po leczeniu nastąpił nawrót. Lek NEXPOVIO jest stosowany:

- w skojarzeniu z dwoma innymi lekami o nazwie bortezomib i deksametazon u osób, u których zastosowano co najmniej jeden inny poprzedni rodzaj leczenia.

LUB

- w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów, u których zastosowano co najmniej cztery poprzednie rodzaje leczenia szpiczaka, oraz w przypadku których nie da się kontrolować choroby przy użyciu leków stosowanych wcześniej w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Szpiczak mnogi to nowotwór komórek krwi zwanych plazmocytami. W stanie prawidłowym plazmocyty odpowiadają za wytwarzanie białek zwalczających zakażenia. U osób chorujących na szpiczaka mnogiego występują plazmocyty nowotworowe, zwane również komórkami szpiczaka, które mogą odpowiadać za uszkodzenie kości i nerek oraz zwiększać ryzyko zakażenia. Leczenie lekiem NEXPOVIO powoduje śmierć komórek szpiczaka i łagodzi objawy choroby.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku NEXPOVIO

Kiedy nie przyjmować leku NEXPOVIO

Jeśli pacjent ma uczulenie na selineksor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku NEXPOVIO i w trakcie leczenia należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą w przypadku:

- wystąpienia krwawienia obecnie lub w przeszłości.
- niedawno przebytego lub obecnie trwającego zakażenia.
- wystąpienia nudności, wymiotów lub biegunki.
- utraty apetytu lub spadku masy ciała.
- dezorientacji i zawrotów głowy.
- zmniejszenia stężenia sodu we krwi (hiponatremii).
- wystąpienia nowej zączy lub pogorszenia jej stanu.

Lekarz zbada pacjenta i będzie ściśle monitorować jego stan w trakcie leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem NEXPOVIO oraz w trakcie leczenia pacjent zostanie poddany badaniom krwi w celu sprawdzenia, czy liczba komórek krwi jest wystarczająca.

Dzieci i młodzież

Leku NEXPOVIO nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek NEXPOVIO a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem NEXPOVIO w przypadku kobiet zdolnych do posiadania potomstwa zaleca się wykonanie testu ciążowego.

Nie należy stosować leku NEXPOVIO podczas ciąży, ponieważ może on mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko. Kobiety, które zaszły w ciążę podczas przyjmowania leku NEXPOVIO, muszą natychmiast przerwać leczenie i poinformować o tym lekarza.

Karmienie piersią

Nie karmić piersią podczas leczenia lekiem NEXPOVIO ani przez tydzień od otrzymania ostatniej dawki, ponieważ nie wiadomo, czy selineksor lub jego metabolity są wydalone z ludzkim mlekiem i czy mają szkodliwy wpływ na dzieci karmione piersią.

Płodność

Lek NEXPOVIO może upośledzać płodność u kobiet i mężczyzn.

Antykoncepcja

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i co najmniej przez tydzień od otrzymania ostatniej dawki.

Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcji lub nieodbywanie stosunków płciowych z kobietami zdolnymi do posiadania potomstwa podczas leczenia i co najmniej przez tydzień od otrzymania ostatniej dawki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek NEXPOVIO może powodować zmęczenie, dezorientację i zawroty głowy. Nie prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn w przypadku wystąpienia takiej reakcji podczas leczenia tym lekiem.

Lek NEXPOVIO zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę 20 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek NEXPOVIO

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to:

- w przypadku stosowania w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem: 100 mg (5 tabletek) raz na dobę w dniu 1 każdego tygodnia lub stosowanie zgodnie z zaleceniami lekarza.
- w przypadku stosowania w skojarzeniu z deksametazonem: 80 mg (4 tabletki) raz na dobę w dniach 1 i 3 każdego tygodnia lub stosowanie zgodnie z zaleceniami lekarza.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub jeśli u pacjenta występują ciężkie problemy z wątrobą lekarz może zmienić dawkę.

Ważne jest przyjmowanie tego leku dokładnie tak, jak zalecił to lekarz, aby uniknąć błędów dawkowania.

Sposób użycia

Tabletki NEXPOVIO należy połykać w całości, popijając szklanką wody i przyjmować je z posiłkiem lub między posiłkami. Tabletek nie należy rozgryzać, rozkruszać, dzielić ani łamać, aby uniknąć ryzyka podrażnienia skóry przez substancję czynną.

Czas stosowania

Lekarz poinformuje pacjenta o czasie trwania leczenia w oparciu o to, jak pacjent zareaguje na leczenie oraz w oparciu o działania niepożądane.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku NEXPOVIO

Należy niezwłocznie zadzwonić do lekarza lub udać się do najbliższego szpitalnego oddziału ratunkowego. Należy zabrać ze sobą opakowanie tabletek NEXPOVIO.

Pominięcie przyjęcia leku NEXPOVIO

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Ponadto nie należy przyjmować dodatkowej dawki w przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu leku NEXPOVIO. Następną dawkę należy przyjąć planowo.

Przerwanie przyjmowania leku NEXPOVIO

Nie przerywać przyjmowania ani zmieniać dawki leku NEXPOVIO bez zgody lekarza. Jednak jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku NEXPOVIO, musi natychmiast przerwać leczenie i poinformować o tym lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku zauważenia jakiegokolwiek z następujących działań niepożądanych należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

Lek NEXPOVIO może powodować następujące **ciężkie działania niepożądane**:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10)

- **spadek liczby płytek krwi**
Lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem przyjmowania leku NEXPOVIO przez pacjenta, a także w razie potrzeby podczas leczenia i po jego zakończeniu. Badania te będą przeprowadzane częściej podczas pierwszych dwóch miesięcy leczenia w celu monitorowania liczby płytek krwi. Lekarz może przerwać leczenie lub zmodyfikować dawkę na podstawie liczby płytek krwi. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zmniejszenia liczby płytek krwi, takie jak:
 - łatwe lub nadmierne powstawanie siniaków
 - zmiany skórne przypominające wysypkę składającą się z punktowych czerwono-fioletowych plamek
 - przedłużające się krwawienie w wyniku skaleczeń
 - krwawienie z dziąseł lub nosa
 - krew w moczu lub stolcu.
- **zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i białych**, w tym neutrofilów i limfocytów.
Lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem przyjmowania leku NEXPOVIO przez pacjenta, a także w razie potrzeby podczas leczenia i po jego zakończeniu w celu monitorowania liczby krwinek czerwonych i białych. Badania te będą przeprowadzane częściej podczas pierwszych dwóch miesięcy leczenia. Lekarz może przerwać leczenie lub zmodyfikować dawkę na podstawie liczby krwinek bądź też może rozpocząć leczenie innymi lekami w celu zwiększenia liczby krwinek. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zmniejszenia liczby neutrofilów, takie jak gorączka.
- **zmęczenie**
W przypadku wystąpienia zmęczenia lub nasilenia zmęczenia należy poinformować o tym lekarza. Lekarz może zmodyfikować dawkę w przypadku przewlekłego lub nasilającego się zmęczenia.
- **mdłości, wymioty, biegunka**
W przypadku wystąpienia mdłości, wymiotów lub biegunki należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza. Lekarz może zmodyfikować dawkę lub przerwać leczenie na podstawie ciężkości objawów. Ponadto lekarz może przepisać pacjentowi leki przyjmowane przed lub w trakcie leczenia lekiem NEXPOVIO w celu zapobiegania mdłościom lub wymiotom i (lub) biegunce oraz ich leczenia.
- **zmniejszenie apetytu i (lub) spadek masy ciała**
Lekarz dokona pomiaru masy ciała przed rozpoczęciem przyjmowania leku NEXPOVIO przez pacjenta, a także w razie potrzeby podczas leczenia i po jego zakończeniu. Będzie on dokonywany częściej podczas pierwszych dwóch miesięcy leczenia. W przypadku utraty apetytu lub spadku masy ciała należy poinformować o tym lekarza. Lekarz może zmodyfikować dawkę w przypadku zmniejszonego apetytu i spadku masy ciała i (lub) przepisać leki w celu zwiększenia apetytu. Należy przyjmować odpowiednią ilość płynów i spożywać odpowiednią ilość kalorii przez cały czas trwania leczenia.
- **zmniejszenie stężenia sodu**
Lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem przyjmowania leku NEXPOVIO przez pacjenta, a także w razie potrzeby podczas leczenia i po jego zakończeniu w celu sprawdzenia stężenia sodu. Badania te będą przeprowadzane częściej podczas pierwszych dwóch miesięcy leczenia. Lekarz może zmodyfikować dawkę bądź przepisać tabletki lub płyny z sodem, uwzględniając wyniki pomiarów stężenia sodu.
- **dezorientacja i zawroty głowy**
W przypadku wystąpienia dezorientacji należy poinformować o tym lekarza. Należy unikać sytuacji, w których zawroty głowy lub dezorientacja mogą stanowić problem, oraz nie przyjmować innych leków mogących powodować zawroty głowy lub dezorientację bez omówienia tego z lekarzem. Nie prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn w przypadku

wystąpienia dezorientacji lub zawrotów głowy do momentu ich ustąpienia. Lekarz może zmodyfikować dawkę w celu złagodzenia tych objawów.

- **zaćma**

W przypadku wystąpienia objawów zaćmy, takich jak podwójne widzenie, wrażliwość na światło lub oślepiający blask, należy poinformować o tym lekarza. W razie zauważenia zmian związanych ze wzrokiem lekarz może zlecić badanie oczu przez okulistę (oftalmologa) i może być konieczne przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego w celu usunięcia zaćmy i przywrócenia wzroku.

W przypadku zauważenia jakiegokolwiek z innych wymienionych poniżej działań niepożądanych należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę

Inne możliwe działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10):

- zapalenie płuc
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zapalenie oskrzeli
- zakażenie wirusowe nosa lub gardła (zapalenie nosogardzieli)
- uszkodzenie nerwów rąk i stóp, które może powodować uczucie mrowienia i klucia oraz drętwienie (neuropatia obwodowa)
- krwawienie z nosa
- ból głowy
- odwodnienie;
- wzrost stężenia glukozy we krwi
- zmniejszenie stężenia potasu
- niedobór snu (bezsennaść)
- zaburzenia odczuwania smaku
- niewyraźne widzenie
- duszność
- kaszel
- ból brzucha
- zaparcia
- brak energii
- gorączka.

Często (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 100)

- zakażenie bakteryjne we krwi
- organizm zwykle uwalnia substancje chemiczne do krwiobiegu w celu zwalczania zakażenia, gdy odpowiedź organizmu na te substancje nie jest prawidłowa, wywołuje to zmiany, które mogą prowadzić do uszkodzenia wielu układów narządów (posocznica)
- zmniejszenie liczby neutrofili z gorączką
- zmniejszenie stężenia fosforanów
- wzrost stężenia potasu
- zmniejszenie stężenia wapnia
- zmniejszenie stężenia magnezu
- omamy
- wzrost aktywności amylazy i lipazy
- wzrost stężenia kwasu moczowego
- majaczenie
- omdlenia
- wzrost częstości akcji serca (tachykardia)
- obniżona ostrość wzroku
- utrata smaku
- zaburzenia odczuwania smaku

- zaburzenia równowagi
- zaburzenia poznawcze
- zaburzenia uwagi
- zaburzenia pamięci
- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie)
- uczucie wirowania (zawroty głowy)
- niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
- wzdęcia
- świąd skóry
- skurcze mięśni
- choroby nerek
- ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego, zaburzenia chodu, złe samopoczucie, dreszcze
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy alkalicznej)
- upadki
- zaburzenia pamięci, w tym amnezja
- wzrost aktywności enzymu występującego w mięśniach, zwanego kreatyną
- wypadanie włosów
- nocne poty, w tym nadmierne pocenie się
- zakażenie dolnych dróg oddechowych
- siniaki.

Niezbyt często (mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 100):

- szybki rozpad komórek nowotworowych, który może zagrażać życiu i powodować objawy, takie jak skurcze mięśni, osłabienie mięśni, dezorientacja, zaburzenia wzroku i duszność (zespół rozpadu guza);
- zapalenie mózgu, które może powodować splątanie, ból głowy i drgawki (encefalopatia).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek NEXPOVIO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze, opakowaniu wewnętrznym i opakowaniu zewnętrznym po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiegokolwiek uszkodzenie lub ślady manipulacji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek NEXPOVIO

- Substancją czynną leku jest selineksor. Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg selineksoru.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, powidon K30, sodu laurylosiarczan, krzemionka koloidalna i magnezu stearynian. Składniki otoczki tabletki to: talk, alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany, glicerolu monostearynian, polisorbat 80, tytanu dwutlenek, makrogol, indygotyny lak glinowy i błękitu brylantowego FCF lak glinowy. Patrz punkt 2 „Lek NEXPOVIO zawiera sól”.

Jak wygląda lek NEXPOVIO i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane NEXPOVIO są niebieskie, okrągłe i mają wytłoczony po jednej stronie kod „K20”.

Każde opakowanie zewnętrzne zawiera cztery opakowania wewnętrzne zabezpieczone przed niepożądanym otwarciem przez dziecko. Każde opakowanie wewnętrzne zawiera jeden blister z tworzywa sztucznego z 2, 3, 4, 5 lub 8 tabletkami, co daje łącznie 8, 12, 16, 20 lub 32 tabletki.

Podmiot odpowiedzialny

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holandia

Wytwórca

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holandia

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;
Κύπρος; Latvija; Lietuva;
Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Polska; Portugal; România;
Slovenija; Slovenská republika;
Suomi/Finland; Sverige
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
medicalinformation@menarinistemline.com

España
Menarini Stemline España, S.L.U.
Tel: +34919490327
medicalinformation@menarinistemline

Deutschland

Menarini Stemline Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)800 0008974
medicalinformation@menarinistemline.com

France

Stemline Therapeutics B.V.
Tél: +33 (0)800 991 014
medicalinformation@menarinistemline.

.com

com

Italia

Menarini Stemline Italia S.r.l.

Tel: +39 800776814

medicalinformation@menarinistemline
.com

Österreich

Stemline Therapeutics B.V.

Tel: +43 (0)800 297 649

medicalinformation@menarinistemline.
com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.