

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

NEXPOVIO 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg selinexoru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Modrá, okrúhla, obojstranne vypuklá, filmom obalená tableta s hrúbkou 4 mm a priemerom 7 mm s vyrazeným nápisom „K20“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutická indikácia

NEXPOVIO je indikovaný:

- v kombinácii s borteomibom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí absolvovali minimálnej jednu predchádzajúcu liečbu,
- v kombinácii s dexametazónom na liečbu mnohopočetného myelómu u dospelých pacientov, ktorí absolvovali minimálne štyri predchádzajúce liečby a ktorých choroba je refraktérna na minimálne dva inhibítory proteazómu, dve imunomodulačné látky a monoklonálne protilátky proti antigénu CD38, a u ktorých sa preukázala progresia choroby pri používaní poslednej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať a monitorovať pod dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou mnohopočetného myelómu.

Dávkovanie

Selinexor v kombinácii s borteomibom a dexametazónom (SVd)

Odporúčané dávky selinexoru, borteomibu a dexametazónu na základe 35-dňového cyklu sú nasledovné:

- Selinexor 100 mg užívaný perorálne raz týždenne v 1. deň každého týždňa. Dávka selinexoru nesmie prekročiť 70 mg/m² na dávku.
- Borteomib 1,3 mg/m² podávaný subkutánne raz týždenne v 1. deň každého týždňa po dobu 4 týždňov, po ktorých nasleduje 1 týždeň bez liečby.
- Dexametazón 20 mg užívaný perorálne dvakrát týždenne v 1. a 2. deň každého týždňa.

Liečba selinexorom v kombinácii s borteomibom a dexametazónom má pokračovať do progresie choroby alebo výskytu neprijateľnej toxicity.

Selinexor v kombinácii s dexametazónom (Sd)

Odporúčané počiatočné dávky selinexoru a dexametazónu:

- Selinexor 80 mg sa užíva perorálne v 1. a 3. deň každého týždňa.
- Dexametazón 20 mg sa užíva perorálne v 1. a 3. deň každého týždňa so selinexorom.

Liečba selinexorom v kombinácii s dexametazónom má pokračovať do progresie choroby alebo výskytu neprijateľnej toxicity.

Informácie o dávkovaní liekov podávaných s liekom NEXPOVIO nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) príslušných liekov.

Oneskorené alebo vynechané dávky

V prípade vynechania dávky, oneskorenia dávky alebo vracania pacienta po podaní dávky selinexoru, pacient nemá užiť ďalšiu dávku. Pacienti majú užiť ďalšiu dávku v nasledujúci pravidelne plánovaný deň.

Úpravy dávky

Odporúčané úpravy dávky lieku NEXPOVIO v prípade nežiaducich reakcií uvádza Tabuľka 1 a Tabuľka 2.

Informácie o úprave dávky liekov podávaných s liekom NEXPOVIO nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) príslušných liekov.

Tabuľka 1: Vopred špecifikované kroky úpravy dávky v prípade nežiaducich reakcií

	Selinexor v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (SvD)	Selinexor v kombinácii s dexametazónom (Sd)
Odporúčaná počiatočná dávka	100 mg raz týždenne	80 mg v 1. a 3. deň každého týždňa (celkom 160 mg za týždeň)
Prvé zníženie	80 mg raz týždenne	100 mg raz týždenne
Druhé zníženie	60 mg raz týždenne	80 mg raz týždenne
Tretie zníženie	40 mg raz týždenne	60 mg raz týždenne
Ukončenie liečby*		

* Ak sa príznaky nezlepšia, liečba sa má ukončiť

Tabuľka 2: Pokyny na úpravu dávky v prípade nežiaducich reakcií

Nežiaduca reakcia^a	Výskyt	Opatrenie
Hematologické nežiaduce reakcie		
Trombocytopénia		
Počet krvných doštičiek 25 000 až menej ako 75 000/mikroliter	Akýkoľvek	• Znížte dávku selinexoru o 1 úroveň (pozri Tabuľka 1).
Počet krvných doštičiek 25 000 až menej ako 75 000/mikroliter so súbežným krvácaním	Akýkoľvek	• Prerušte podávanie selinexoru. • Opätovne začnite podávanie selinexoru o 1 úroveň dávky nižšie (pozri Tabuľka 1), po vyriešení krvácania.
Počet krvných doštičiek menej ako	Akýkoľvek	• Prerušte podávanie selinexoru. • Monitorujte, kým sa počet krvných doštičiek nevráti na úroveň minimálne

Nežiaduca reakcia ^a	Výskyt	Opatrenie
25 000/mikroliter		50 000/mikroliter. • Opätovne začnite podávanie selinexoru o 1 úroveň dávky nižšie (pozri Tabuľka 1).
Neutropénia		
Absolútny počet neutrofilov 0,5 až 1,0 x 10 ⁹ /l bez horúčky	Akýkoľvek	• Znížte dávku selinexoru o 1 úroveň (pozri Tabuľka 1).
Absolútny počet neutrofilov menej ako 0,5 x 10 ⁹ /l <i>ALEBO</i> Febrilná neutropénia	Akýkoľvek	• Prerušte podávanie selinexoru. • Monitorujte, kým sa počet neutrofilov nevráti na úroveň 1,0 x 10⁹/l alebo vyššiu. • Opätovne začnite podávanie selinexoru o 1 úroveň dávky nižšie (pozri Tabuľka 1).
Anémia		
Hemoglobín menej ako 8,0 g/dl	Akýkoľvek	• Znížte dávku selinexoru o 1 úroveň (pozri Tabuľka 1). • Podajte krvné transfúzie a/alebo iné liečby podľa klinických pokynov.
Život ohrozujúce následky (indikovaný neodkladný zásah)	Akýkoľvek	• Prerušte podávanie selinexoru. • Monitorujte hemoglobín, kým sa úroveň nevráti na 8 g/dl alebo vyššie. • Opätovne začnite podávanie selinexoru o 1 úroveň dávky nižšie (pozri Tabuľka 1). • Podajte krvné transfúzie a/alebo iné liečby podľa klinických pokynov.
Nehematologické nežiaduce reakcie		
Hyponatriémia		
Úroveň sodíka 130 mmol/l alebo menej	Akýkoľvek	• Prerušte podávanie selinexoru a zabezpečte vhodnú podpornú starostlivosť. • Monitorujte, kým sa úroveň sodíka nevráti na úroveň 130 mmol/l alebo vyššie. • Opätovne začnite podávanie selinexoru o 1 úroveň dávky nižšie (pozri Tabuľka 1).
Únava		
2. stupeň s trvaním viac ako 7 dní <i>ALEBO</i> 3. stupeň	Akýkoľvek	• Prerušte podávanie selinexoru. • Monitorujte, kým únava neustúpi na 1. stupeň alebo východiskový stav. • Opätovne začnite podávanie selinexoru o 1 úroveň dávky nižšie (pozri Tabuľka 1).

Nežiaduca reakcia ^a	Výskyt	Opatrenie
Nauzea a vracanie		
Nauzea 1. alebo 2. stupňa (perorálne užívanie znížené bez významného úbytku hmotnosti, dehydratácie alebo podvýživy) <i>ALEBO</i> Vracanie 1. alebo 2. stupňa (5 alebo menej výskytov denne)	Akýkoľvek	Pokračujte v podávaní selinexoru a začnite podávanie ďalších liekov proti nauzei.
Nauzea 3. stupňa (nedostatočný perorálny príjem kalórií alebo tekutín) <i>ALEBO</i> Vracanie 3. alebo vyššieho stupňa (6 alebo viac výskytov denne)	Akýkoľvek	- Prerušte podávanie selinexoru. - Monitorujte, kým nauzea alebo vracanie neustúpia na 2. alebo nižší stupeň alebo na východiskový stav. - Začnite podávanie liekov proti nauzei. - Opätovne začnite podávanie selinexoru o 1 úroveň dávky nižšie (pozri Tabuľka 1).
Hnačka		
2. stupeň (zvýšenie počtu stolice o 4 až 6 denne nad východiskovú hodnotu)	Prvý	Pokračujte v podávaní selinexoru a zahájte podpornú starostlivosť.
	Druhý a následné	- Znížte dávku selinexoru o 1 úroveň (pozri Tabuľka 1). - Zahájte podpornú starostlivosť.
3. alebo vyšší stupeň (zvýšenie počtu stolice o 7 alebo viac denne nad východiskovú hodnotu, indikovaná hospitalizácia)	Akýkoľvek	- Prerušte podávanie selinexoru a zahájte podpornú starostlivosť. - Monitorujte, kým hnačka neustúpi na 2. alebo nižší stupeň. - Opätovne začnite podávanie selinexoru o 1 úroveň dávky nižšie (pozri Tabuľka 1).
Úbytok hmotnosti a anorexia		
Úbytok hmotnosti o 10 % až menej ako 20 % <i>ALEBO</i> anorexia súvisiaca s významným úbytkom hmotnosti alebo podvýživou	Akýkoľvek	- Prerušte podávanie selinexoru a zahájte podpornú starostlivosť. - Monitorujte, kým sa hmotnosť nevráti na viac ako 90 % východiskovej hmotnosti. - Opätovne začnite podávanie selinexoru o 1 úroveň dávky nižšie (pozri Tabuľka 1).

Nežiaduca reakcia ^a	Výskyt	Opatrenie
Nežiaduce reakcie postihujúce zrak		
2. stupeň, okrem katarakty	Akýkoľvek	• Uskutočnite oftalmologické vyšetrenie. • Prerušte podávanie selinexoru a poskytnite podpornú starostlivosť. • Monitorujte až do vyriešenia očných príznakov na 1. stupeň alebo na východiskový stav. • Opätovne začnite podávanie selinexoru o 1 úroveň dávky nižšie (pozri Tabuľka 1).
≥ 3. stupeň, okrem katarakty	Akýkoľvek	• Trvalo ukončíte podávanie selinexoru. • Uskutočnite oftalmologické vyšetrenie.
Iné nehematologické nežiaduce reakcie		
3. alebo 4. stupeň (život ohrozujúce)	Akýkoľvek	• Prerušte podávanie selinexoru. • Monitorujte až do vyriešenia na 2. alebo nižší stupeň. • Opätovne začnite podávanie selinexoru o 1 úroveň dávky nižšie (pozri Tabuľka 1).

a. Bežné terminologické kritériá Národného onkologického inštitútu pre nežiaduce udalosti (NCI CTCAE), verzia 4.03.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku viac ako 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky selinexoru (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky selinexoru (pozri časť 5.2). Na podporu odporúčania týkajúceho sa dávky nie sú k dispozícii žiadne údaje pre pacientov s ochorením funkcie obličiek v konečnom štádiu alebo na hemodialýze.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky selinexoru (pozri časť 5.2). Na podporu odporúčania týkajúceho sa dávky nie sú k dispozícii dostatočné údaje pre pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku NEXPOVIO u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časti 5.1 a 5.2).

Používanie lieku NEXPOVIO u detí vo veku menej ako 18 rokov na liečbu mnohopočetného myelómu nie je relevantné.

Spôsob podávania

Liek NEXPOVIO je určený na perorálne použitie.

Liek NEXPOVIO v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (SVd) sa má užívať perorálne približne v rovnakom čase raz týždenne v 1. deň každého týždňa.

Liek NEXPOVIO v kombinácii s dexametazónom (Sd) sa má užívať približne v rovnakom čase v 1. a 3. deň každého týždňa.

Tableta sa má prehltnúť vcelku s vodou. S cieľom zabrániť riziku podráždenia kože liečivom sa nemá drviť, žuť, lámať ani deliť. Užívanie je možné s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby liekmi podávanými v kombinácii so selinexorom je nutné prečítať si Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC) príslušných liekov vrátane osobitných upozornení a opatrení pri používaní a odporúčaní pre súbežne podávané liečby.

Odporúčané súbežne podávané liečby

Pacientom je potrebné odporučiť, aby počas liečby prijímali primerané množstvo tekutín a kalórií. U pacientov s rizikom dehydratácie je potrebné zvážiť intravenóznú hydratáciu.

Pred a počas liečby liekom NEXPOVIO sa má poskytnúť profylaktická súbežne podávaná liečba nevoľnosti antagonistami receptora 5-HT₃ a/alebo inými látkami (pozri časť 4.8).

Hematológia

Pacienti majú absolvovať kompletný rozbor krvi (CBC, complete blood counts) na začiatku liečby, počas liečby a v prípade, že je to klinicky indikované. Monitorujte častejšie počas prvých dvoch mesiacov liečby.

Trombocytopénia

U pacientov, ktorým bol podávaný selinexor, boli často hlásené trombocytopenické udalosti (trombocytopénia a znížený počet trombocytov), ktoré môžu byť závažné (3./4. stupeň). Trombocytopénia (3./4. stupeň) môže niekedy viesť ku klinicky významnému krvácaniu a v zriedkavých prípadoch môže viesť k potenciálne smrteľnému krvácaniu (pozri časť 4.8).

Trombocytopéniu je možné kontrolovať prerušením dávok, ich úpravami, transfúziami krvných doštičiek a/alebo inými liečbami, na základe klinickej indikácie. Pacienti sa majú monitorovať na prítomnosť prejavov a príznakov krvácania, ktoré sa majú okamžite vyhodnocovať. Pokyny na úpravu dávky sú uvedené v Tabuľke 1 a Tabuľke 2 v časti 4.2.

Neutropénia

U pacientov, ktorým bol podávaný selinexor, bola hlásená neutropénia vrátane závažnej neutropénie (3./4. stupeň). V niekoľkých prípadoch sa u pacientov s neutropéniou 3./4. stupňa vyskytli súbežné infekcie (pozri časť 4.8).

Pacienti s neutropéniou sa majú monitorovať z hľadiska prejavov infekcie, ktoré sa majú okamžite vyhodnocovať. Neutropéniu je možné kontrolovať prerušením dávok, ich úpravami a faktormi stimulujúcimi kolónie podľa lekárskeho usmernenia. Pokyny na úpravu dávky sú uvedené v Tabuľke 1 a Tabuľke 2 v časti 4.2.

Gastrointestinálna toxicita

Nevoľnosť, vracanie, hnačka, ktoré niekedy môžu byť závažné a vyžadovať použitie antiemetík a liekov proti hnačke (pozri časť 4.8).

Pred a počas liečby selinexorom sa má poskytnúť profylaxia antagonistami receptora 5-HT₃ a/alebo inými látkami proti nevoľnosti. Majú sa podať tekutiny obsahujúce elektrolyty s cieľom zabrániť dehydratácii ohrozených pacientov.

Nevoľnosť/vracanie je možné kontrolovať prerušeniami podávania, úpravami dávky a/alebo začatím podávania iných antiemetík v prípade, že je to klinicky indikované. Hnačku je možné kontrolovať prerušeniami podávania, úpravami dávky a/alebo podávaním liekov proti hnačke. Pokyny na úpravu dávky sú uvedené v Tabuľke 1 a Tabuľke 2 v časti 4.2.

Úbytok hmotnosti a anorexia

Selinexor môže spôsobovať úbytok hmotnosti a anorexiu. Pacienti majú absolvovať kontrolu telesnej hmotnosti, výživového stavu a objemu na začiatku liečby, počas liečby a v prípade, že je to klinicky indikované. Monitorovanie má byť častejšie počas prvých dvoch mesiacov liečby. U pacientov, u ktorých sa vyskytne nová alebo zhoršujúca sa znížená chuť do jedla a úbytok hmotnosti, môže byť potrebná úprava dávky, stimulanty chuti a poradenstvo v oblasti výživy. Pokyny na úpravu dávky sú uvedené v Tabuľke 1 a Tabuľke 2 v časti 4.2.

Stav zmätenosti a závraty

Selinexor môže spôsobovať stav zmätenosti a závraty. Pacientov je potrebné poučiť, aby sa vyhýbali situáciám, kde závraty alebo stav zmätenosti môžu spôsobovať problémy, a aby bez adekvátneho lekárskeho odporúčania neužívali iné lieky, ktoré môžu spôsobovať závraty alebo stav zmätenosti. Pacientom je potrebné odporučiť, aby až do vyriešenia príznakov neviedli vozidlá a neobsluhovali ťažké stroje (pozri časť 4.7).

Hyponatriémia

Selinexor môže spôsobovať hyponatriémiu. Pacienti majú absolvovať kontrolu úrovni sodíka na začiatku liečby, počas liečby a v prípade, že je to klinicky indikované. Monitorovanie má byť častejšie počas prvých dvoch mesiacov liečby. Správne úrovne sodíka v prípade súbežnej hyperglykémie (glukóza v sére > 150 mg/dl) a vysoké úrovne paraproteínu v sére. Hyponatriémia sa má liečiť podľa lekárskeho usmernenia (intravenózne podanie roztoku chloridu sodného a/alebo soľné tablety) vrátane posúdenia prijímanej stravy. U pacientov môže byť potrebné prerušenie podávania selinexoru a/alebo úprava dávky. Pokyny na úpravu dávky sú uvedené v Tabuľke 1 a Tabuľke 2 v časti 4.2.

Katarakta

Selinexor môže spôsobiť nový výskyt alebo zhoršenie katarakty (pozri časť 4.8). Na základe klinickej indikácie sa môže uskutočniť oftalmologické vyšetrenie. Katarakta sa má liečiť podľa lekárskeho usmernenia vrátane operácie, ak je to opodstatnené.

Syndróm nádorového rozpadu

U pacientov liečených selinexorom, bol hlásený syndróm nádorového rozpadu (TLS, Tumour lysis syndrome). Pacienti s vysokým rizikom TLS sa majú dôkladne monitorovať. V prípade výskytu TLS okamžite zahájte liečbu v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia.

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženám vo fertilnom veku je potrebné odporučiť, aby zabránili otehotneniu alebo sa zdržali sexuálneho styku počas liečby selinexorom a minimálne 1 týždeň po podaní poslednej dávky selinexoru.

Ženám vo fertilnom veku a plodným pacientom mužského pohlavia sa má odporučiť používanie účinných spôsobov antikoncepcie alebo zdržanie sa sexuálnej aktivity s cieľom zabrániť otehotneniu počas liečby selinexorom a najmenej 1 týždeň po podaní poslednej dávky selinexoru (pozri časť 4.6).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 20 mg tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie zamerané na liekové interakcie.

Súbežné používanie silného induktora CYP3A4 môže viesť k nižšej expozícii selinexoru.

Vo farmakokinetike selinexoru neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely, keď sa podával súbežne so silným inhibítorom CYP3A4, klaritromycínom (500 mg perorálne, dvakrát denne po dobu 7 dní).

Pri súbežnom podávaní s dennou dávkou paracetamolu vo výške do 1 000 mg neboli pozorované žiadne významné rozdiely vo farmakokinetike selinexoru.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženám vo fertilnom veku je potrebné odporučiť, aby zabránili otehotneniu alebo sa zdržali sexuálneho styku počas liečby selinexorom a minimálne 1 týždeň po podaní poslednej dávky selinexoru. Ženám vo fertilnom veku sa pred začatím liečby selinexorom odporúča vykonanie tehotenského testu.

Ženám vo fertilnom veku a plodným pacientom mužského pohlavia sa má odporučiť používanie účinných spôsobov antikoncepcie alebo zdržanie sa sexuálnej aktivity s cieľom zabrániť otehotneniu počas liečby selinexorom a minimálne 1 týždeň po podaní poslednej dávky selinexoru.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití selinexoru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali, že selinexor môže spôsobiť poškodenie plodu (pozri časť 5.3). Selinexor sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Ak pacientka počas užívania selinexoru otehotnie, podávanie selinexoru sa má okamžite ukončiť a pacientke sa majú oznámiť možné riziká hroziace plodu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa selinexor alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby selinexorom a 1 týždeň po podaní poslednej dávky prerušené.

Fertilita

Na základe zistení na zvieratách môže selinexor poškodzovať ženskú a mužskú fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Selinexor môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Selinexor môže spôsobovať únavu, stav zmätenosti a závraty. Pacientov je potrebné poučiť, aby sa vyhýbali situáciám, kde závraty alebo stav zmätenosti môžu spôsobovať problémy, a aby bez adekvátneho lekárskeho odporúčania neužívali iné lieky, ktoré môžu spôsobovať závraty alebo stav zmätenosti. Pacienti majú byť poučení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje v prípade, že sa u nich prejaví akýkoľvek z týchto príznakov.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnosť selinexoru v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom bola vyhodnotená u 195 pacientov s mnohopočetným myelómom. Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 3\%$) boli trombocytopenia (62 %), nauzea (50 %), únava (42 %), anémia (37 %), znížená chuť do jedla (35 %), hnačka (33 %) a periférna neuropatia (33 %).

Najčastejšie hlásenými závažnými nežiaducimi reakciami ($\geq 3\%$) boli pneumónia (14,9 %), katarakta (4,6 %), sepsa (4,1 %), hnačka (3,6 %), vracanie (3,6 %) a anémia (3,1 %).

Bezpečnosť selinexoru v kombinácii s dexametazónom bola vyhodnotená u 214 pacientov s mnohopočetným myelómom vrátane 83 pacientov s refraktérnosťou na 5 liečob. Najčastejšie

nežiaduce reakcie ($\geq 30\%$) boli nauzea (75 %), trombocytopenia (75 %), únava (66 %), anémia (60 %), znížená chuť do jedla (56 %), úbytok hmotnosti (49 %), hnačka (47 %), vracanie (43 %), hyponatriémia (40 %), neutropénia (36 %) a leukopénia (30 %).

Najčastejšie hlásenými závažnými nežiaducimi reakciami ($\geq 3\%$) boli pneumónia (7,5 %), sepsa (6,1 %), trombocytopenia (4,7 %), akútne poškodenie obličiek (3,7 %) a anémia (3,3 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie nahlásené v klinických skúšaniach so selinexorom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (SVd) sú zhrnuté v Tabuľke 3.

Nežiaduce reakcie nahlásené v klinických skúšaniach so selinexorom v kombinácii s dexametazónom (Sd) sú zhrnuté v Tabuľke 4.

Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvenčné kategórie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce liekové reakcie (ADR) pozorované u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených selinexorom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (SVd)

Trieda orgánových systémov/preferovaný termín	Všetky nežiaduce reakcie/frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa/frekvencia
Infekcie a nákazy	Veľmi časté Pneumónia*, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, nazofaryngitída Časté Sepsa*, infekcia dolných dýchacích ciest	Veľmi časté Pneumónia* Časté Sepsa*, infekcia dolných dýchacích ciest, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté Trombocytopenia, anémia, neutropénia* Časté Leukopénia, lymfopénia	Veľmi časté Trombocytopenia, anémia Časté Neutropénia*, lymfopénia Menej časté Leukopénia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté Znížená chuť do jedla Časté Hyponatriémia, dehydratácia, hypokaliémia, hypokalcémia, hypofosfatémia, hyperkaliémia, hypomagneziémia	Časté Hyponatriémia, dehydratácia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hypokalcémia, hypofosfatémia
Psychické poruchy	Veľmi časté Nespavosť Časté Stav zmätenosti	Časté Stav zmätenosti, nespavosť

Trieda orgánových systémov/preferovaný termín	Všetky nežiaduce reakcie/frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa/frekvencia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté Periférálna neuropatia, závraty, bolesť hlavy Časté Synkopa, amnézia*, porucha rovnováhy, dysgeúzia, ageúzia	Časté Synkopa, periférálna neuropatia Menej časté Bolesť hlavy, závraty, amnézia*
Poruchy ucha a labyrintu	Časté Vertigo	Žiadne
Poruchy oka	Veľmi časté Katarakta, rozmazané videnie*	Veľmi časté Katarakta Časté Rozmazané videnie*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté Tachykardia	Žiadne
Poruchy ciev	Časté Hypotenzia	Časté Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté Kašeľ Časté Dyspnoe*, epistaxa	Časté Epistaxa Menej časté Dyspnoe*, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Nauzea, hnačka, vracanie, zápcha Časté Bolesť brucha, dyspepsia, sucho v ústach, flatulencia	Časté Nauzea, hnačka, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Alopécia, nočné potenie*, pruritus	Menej časté Nočné potenie*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté Hyperkreatinémia	Časté Hyperkreatinémia
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté Akútne poškodenie obličiek	Časté Akútne poškodenie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Únava, pyrexia, asténia Časté Celkové zhoršenie fyzického zdravia, malátnosť	Veľmi časté Únava Časté Pyrexia, asténia, celkové zhoršenie fyzického zdravia

Trieda orgánových systémov/preferovaný termín	Všetky nežiaduce reakcie/frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa/frekvencia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté Úbytok hmotnosti Časté Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza	Časté Úbytok hmotnosti, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté Pád, podliatiny	Časté Pád

* Zoskupenie viacerých termínov preferovaných MedDRA vrátane:

- Pneumónia: pneumónia, pľúcna infekcia, pneumokoková pneumónia, chrípková pneumónia, pneumónia spôsobená vírusom parainfluenzy, bakteriálna pneumónia, pneumónia spôsobená plesňou
- Sepsa: sepsa, septický šok, stafylokoková sepsa a urosepsa
- Neutropénia: neutropénia a febrilná neutropénia
- Amnézia: amnézia a poruchy pamäti
- Rozmazané videnie: rozmazané videnie, poškodenie zraku a zníženie zrakovej ostrosti
- Dyspnoe: dyspnoe a námahové dyspnoe
- Nočné potenie: nočné potenie a hyperhidróza

Tabuľka 4: Nežiaduce liekové reakcie pozorované u pacientov liečených selinexorom v kombinácii s dexametazónom (Sd)

Trieda orgánových systémov/preferovaný termín	Všetky nežiaduce reakcie/frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa/frekvencia
Infekcie a nákazy	Veľmi časté Pneumónia, infekcia horných dýchacích ciest Časté Sepsa, bakteriémia	Časté Pneumónia, sepsa, bakteriémia Menej časté Infekcia horných dýchacích ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté Trombocytopénia, anémia, neutropénia, leukopénia, lymfopénia Časté Febrilná neutropénia	Veľmi časté Trombocytopénia, anémia, neutropénia, leukopénia, lymfopénia Časté Febrilná neutropénia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté Hyponatriémia, dehydratácia, znížená chuť do jedla, hyperglykémia, hypokaliémia Časté Hypokalcémia, hypofosfatémia, hyperkaliémia, hypomagneziémia, hyperamylazémia, hyperurikémia, hyperlipazémia Menej časté	Veľmi časté Hyponatriémia Časté Dehydratácia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hyperglykémia, hypokalcémia, hyperkaliémia, hyperamylazémia, hypofosfatémia, hyperurikémia, hyperlipazémia Menej časté

Trieda orgánových systémov/preferovaný termín	Všetky nežiaduce reakcie/frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa/frekvencia
	Syndróm nádorového rozpadu	Syndróm nádorového rozpadu
Psychické poruchy	Veľmi časté Stav zmätenosti, nespavosť Časté Delírium, halucinácie	Časté Stav zmätenosti, nespavosť Menej časté Delírium, halucinácie
Poruchy nervového systému	Veľmi časté Závraty, dysgeúzia, bolesť hlavy Časté Periférálna neuropatia, synkopa, ageúzia, porucha chuti, porucha rovnováhy, kognitívna porucha, porucha pozornosti, poruchy pamäti Menej časté Encefalopatia	Časté Synkopa, kognitívna porucha Menej časté Periférálna neuropatia, encefalopatia
Poruchy oka	Veľmi časté Rozmazané videnie Časté Katarakta, poškodenie zraku	Časté Katarakta Menej časté Rozmazané videnie, poškodenie zraku
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté Tachykardia	Žiadne
Poruchy ciev	Časté Hypotenzia	Menej časté Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté Dyspnoe, epistaxa, kašeľ	Časté Dyspnoe Menej časté Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Nauzea, hnačka, vracanie, bolesť brucha, zápcha Časté Dyspepsia, sucho v ústach, nepríjemné pocity v bruchu, flatulencia	Časté Nauzea, hnačka, vracanie, zápcha Menej časté Bolesť brucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Alopécia, nočné potenie, pruritus	Žiadne
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté Svalové kŕče, hyperkreatinémia	Menej časté Svalové kŕče, hyperkreatinémia
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté Akútne poškodenie obličiek	Časté Akútne poškodenie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Únava, pyrexia, asténia	Veľmi časté Únava

Trieda orgánových systémov/preferovaný termín	Všetky nežiaduce reakcie/frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa/frekvencia
	Časté Celkové zhoršenie fyzického zdravia, malátnosť, porucha chôdze, triaška	Časté Asténia, celkové zhoršenie fyzického zdravia, bolesť Menej časté Pyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté Úbytok hmotnosti Časté Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Časté Zvýšená alaninaminotransferáza Menej časté Úbytok hmotnosti, zvýšená aspartátaminotransferáza
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté Pád	Časté Pád

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

Infekcia bola najčastejšia nehematologická toxicita.

U pacientov liečených SVd boli infekcie hlásené u 70 % pacientov. 28 % pacientov malo infekcie 3. alebo 4. stupňa. Závažné infekcie boli hlásené u 28 % pacientov. Smrteľné infekcie sa vyskytli u 4 % liečených pacientov. Infekcia horných dýchacích ciest a pneumónia boli najčastejšie hlásené infekcie, vyskytli sa u 21 %, resp. 15 % pacientov. Infekcia viedla k ukončeniu podávania dávok u 1 % pacientov, prerušeniu liečby u 48 % pacientov a zníženiu dávky u 10 % pacientov.

U pacientov liečených Sd boli infekcie hlásené u 53 % pacientov. Z tohto počtu malo 22 % 3. alebo 4. stupeň. Infekcia horných dýchacích ciest a pneumónia boli najčastejšie hlásené infekcie (u 15 %, resp. 13 % pacientov). 25 % z hlásených infekcií boli závažné a smrteľné infekcie, ktoré sa vyskytli u 3 % liečených pacientov. Infekcia viedla k ukončeniu podávania dávok u 7 % pacientov, prerušeniu liečby u 19 % pacientov a zníženiu dávky u 1 % pacientov.

Trombocytopénia

U pacientov liečených SVd sa trombocytopénia vyskytla u 62 % pacientov. 41 % pacientov malo trombocytopéniu 3. alebo 4. stupňa. Trombocytopénia bola závažná u 2 % pacientov. Zo 41 % pacientov s trombocytopéniou 3. alebo 4. stupňa, 3. stupeň alebo vyššie súbežné prípady krvácania (súbežné definované ako ± 5 dní) boli hlásené u 5 % pacientov. Smrteľné krvácanie sa vyskytlo u 2 % pacientov s trombocytopéniou. Trombocytopénia viedla k ukončeniu podávania dávok u 2 % pacientov, prerušeniu liečby u 35 % pacientov a zníženiu dávky u 33 % pacientov.

U pacientov liečených Sd sa trombocytopénia vyskytla u 75 % pacientov a 65 % z týchto nežiaducich liekových reakcií (ADR) boli 3. alebo 4. stupňa. Trombocytopénia bola závažná u 5 % pacientov. Zo 65 % pacientov s trombocytopéniou 3. alebo 4. stupňa, závažné/3. stupeň alebo vyššie súbežné prípady krvácania (súbežné definované ako ± 5 dní) boli hlásené u 5 % pacientov. Trombocytopénia viedla k ukončeniu podávania dávok u 3 % pacientov, prerušeniu liečby u 22 % pacientov a zníženiu dávky u 32 % pacientov.

Trombocytopéniu je možné kontrolovať úpravami dávok (pozri časť 4.2), podpornou starostlivosťou a transfúziou krvných doštičiek. Pacienti sa majú monitorovať z hľadiska prejavov a príznakov krvácania, ktoré sa majú okamžite vyhodnocovať (pozri časť 4.4).

Neutropénia

U pacientov liečených SVd sa neutropénia vyskytla u 16 % pacientov. 10 % pacientov malo udalosti neutropénie 3. alebo 4. stupňa. Neutropénia bola závažná u 1 % pacientov. U žiadneho z pacientov nedošlo k ukončeniu podávania dávok z dôvodu neutropénie a neutropénia viedla k prerušeniu liečby u 9 % pacientov a zníženiu dávky u 5 % pacientov.

Febrilná neutropénia, hlásená ako závažná, sa vyskytla u jedného pacienta (< 1 %), ktorý užíval SVd, išlo o febrilnú neutropénie 4. stupňa. Febrilná neutropénia viedla k prerušeniu liečby a zníženiu dávky. Z dôvodu febrilnej neutropénie sa nevyskytlo žiadne ukončenie podávania dávok. Z 19 pacientov s neutropéniou 3. alebo vyššieho stupňa boli závažné súbežné infekcie (3. stupeň alebo vyšší) (súbežné definované ako ± 5 dní) hlásené u 3 (16 %) pacientov. Súbežné infekcie 3. alebo vyššieho stupňa zahŕňali infekciu dolných dýchacích ciest, bronchitídu a ušnú infekciu (1 pacient na každú infekciu).

U pacientov liečených Sd sa neutropénia vyskytla u 36 % pacientov a z toho u 25 % šlo o 3. alebo 4. stupeň. Neutropénia bola závažná u 1 % pacientov. U žiadneho z pacientov nedošlo k ukončeniu podávania dávok z dôvodu neutropénie a neutropénia viedla k prerušeniu liečby u 2 % pacientov a zníženiu dávky u 6 % pacientov.

Febrilná neutropénia sa vyskytla u 3 % pacientov, všetky prípady boli 3. alebo 4. stupňa. Febrilná neutropénia bola hlásená ako závažná u 2 % pacientov a viedla k ukončeniu podávania dávok, prerušeniu liečby alebo zníženiu dávky u menej ako 1 % pacientov (pre každú situáciu). Z 53 pacientov s neutropéniou 3. alebo vyššieho stupňa, závažné/3. stupeň alebo vyššie súbežné infekcie (súbežné definované ako ± 5 dní) boli hlásené u 6 (11 %) pacientov. Najčastejšie hlásenými súbežnými infekciami 3. alebo vyššieho stupňa bola infekcia močových ciest (3 pacienti) a sepsa (2 pacienti).

Anémia

U pacientov liečených SVd sa anémia vyskytla u 37 % pacientov, 16 % pacientov malo anémiu 3. stupňa. Žiadny z pacientov nemal anémiu 4. alebo 5. stupňa. Anémia bola závažná u 3 % pacientov. Anémia viedla k ukončeniu podávania dávok u 1 % pacientov, prerušeniu liečby u 6 % pacientov a zníženiu dávky u 3 % pacientov.

U pacientov liečených Sd sa anémia vyskytla u 61 % pacientov a z toho u 44 % šlo o 3. alebo 4. stupeň. Anémia bola závažná u 3 % pacientov. Anémia viedla k ukončeniu podávania dávok u < 1 % pacientov, prerušeniu liečby u 4 % pacientov a zníženiu dávky u 1 % pacientov.

Anémiu je možné kontrolovať úpravami dávky (pozri časť 4.2) a krvnými transfúziami a/alebo podávaním erythropoietínu podľa lekárskeho usmernenia. Pokyny na úpravu dávky sú uvedené v Tabuľke 2 v časti 4.2.

Gastrointestinálna toxicita

U pacientov liečených SVd sa nevoľnosť vyskytla u 50 % pacientov, 8 % pacientov malo nevoľnosť 3. alebo 4. stupňa. Nauzea bola závažná u 2 % pacientov. Pri podaní liečby proti nauzei sa medián dĺžky trvania nauzey zlepšil o 10 dní. Nauzea viedla k ukončeniu podávania dávok u 3 % pacientov, prerušeniu liečby u 7 % pacientov a zníženiu dávky u 7 % pacientov.

Vracanie sa vyskytlo u 21 % pacientov liečených SVd, vracanie 3. stupňa sa vyskytlo u 4 % pacientov. U žiadneho z pacientov sa nevyskytlo vracanie 4. stupňa. Vracanie bolo závažné u 4 % pacientov. Vracanie viedlo k ukončeniu podávania dávok u 2 % pacientov, prerušeniu liečby u 3 % pacientov a zníženiu dávky u 3 % pacientov.

Hnačka sa vyskytla u 33 % pacientov, ktorí užívali SVd. 7 % pacientov malo hnačku 3. alebo 4. stupňa. Hnačka bola závažná u 4 % pacientov. Hnačka viedla k ukončeniu podávania dávok u 1 % pacientov, prerušeniu liečby u 8 % pacientov a zníženiu dávky u 2 % pacientov.

U pacientov liečených Sd sa nauzea/vracanie vyskytli u 79 % pacientov a z toho u 10 % šlo o 3. alebo 4. stupeň. Závažné sa vyskytli u 3 % pacientov. Pri podaní liečby proti nauzei sa medián dĺžky trvania nauzey alebo vracania zlepšil o 3 dni. Nauzea/vracanie viedli k ukončeniu podávania dávok u 5 % pacientov, prerušeniu liečby u 8 % pacientov a zníženiu dávky u 5 % pacientov.

Hnačka sa vyskytla u 47 % pacientov liečených Sd a z toho u 7 % šlo o 3. alebo 4. stupeň, hnačka bola závažná u 2 % pacientov. Hnačka viedla k ukončeniu podávania dávok u 1 % pacientov, prerušeniu liečby u 2 % pacientov a zníženiu dávky u 1 % pacientov.

Hyponatriémia

U pacientov liečených SVd sa hyponatriémia vyskytla u 8 % pacientov. 5 % pacientov malo hyponatriémiu 3. alebo 4. stupňa. Hyponatriémia bola závažná u < 1 % pacientov. Väčšina prípadov hyponatriémie nesúvisela so žiadnymi príznakmi. Neboli hlásené žiadne súbežné záchvaty. Hyponatriémia nevedla k žiadnemu ukončeniu podávania dávok, k prerušeniu liečby viedla u < 1 % pacientov a k zníženiu dávky u 1 % pacientov.

U pacientov liečených Sd sa hyponatriémia vyskytla u 40 % pacientov a z toho u 24 % šlo o 3. alebo 4. stupeň. Hyponatriémia bola závažná u 3 % pacientov. Väčšina prípadov hyponatriémie nesúvisela so žiadnymi príznakmi. Neboli hlásené žiadne súbežné záchvaty. Hyponatriémia nevedla k žiadnemu ukončeniu podávania dávok, k prerušeniu liečby viedla u 6 % pacientov a k zníženiu dávky u 1 % pacientov.

Katarakta

U pacientov liečených SVd bol hlásený nový výskyt alebo zhoršenie katarakty vyžadujúce klinický zásah u 24 % pacientov. Medián času do nového výskytu katarakty bol 233 dní. Medián času do zhoršenia katarakty u pacientov, ktorí mali kataraktu na začiatku liečby selinexorom, bol 261 dní (SVd). Katarakta nevedla k ukončeniu liečby, k prerušeniu liečby viedla u 4 % pacientov a k zníženiu dávky u 3 % pacientov. Katarakta sa má liečiť podľa lekárskeho usmernení vrátane chirurgického zákroku, ak je to opodstatnené (pozri časti 4.4 a 4.2).

Syndróm nádorového rozpadu

Syndróm nádorového rozpadu (TLS) sa vyskytol u 1 (< 1 %) pacienta (liečeného Sd), čo sa považovalo za 3. stupeň a závažné. Pacienti s vysokým rizikom TLS sa majú dôkladne monitorovať. V prípade výskytu TLS okamžite zahajte liečbu v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

Z pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí užívali SVd, 56 % bolo vo veku 65 rokov a viac. 17 % pacientov bolo vo veku 75 rokov a viac. Pri porovnávaní pacientov vo veku 65 rokov a viac s mladšími pacientmi, u starších pacientov bol vyšší výskyt ukončenia liečby z dôvodu nežiaducej reakcie (28 % v porovnaní s 13 %) a vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií (57 % v porovnaní s 51 %).

Z pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí užívali Sd, 47 % bolo vo veku 65 rokov a viac. 11 % pacientov bolo vo veku 75 rokov a viac. Pri porovnávaní pacientov vo veku 75 rokov a viac s mladšími pacientmi, u starších pacientov bol vyšší výskyt ukončenia liečby z dôvodu nežiaducej reakcie (52 % v porovnaní s 25 %), vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií (74 % v porovnaní s 59 %) a vyšší výskyt smrteľných nežiaducich reakcií (22 % v porovnaní s 8 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovania boli vo všeobecnosti spojené s podobnými vedľajšími účinkami ako sú tie hlásené pre

štandardné dávkovanie. Vo všeobecnosti boli reverzibilné v rozpätí 1 týždňa.

Príznaky

Medzi možné akútne príznaky patria nauzea, vracanie, hnačka, dehydratácia a zmätenosť. Medzi možné prejavy patria nízke úrovne sodíka, zvýšené pečeňové enzýmy a nízky počet krvných buniek. Pacienti sa majú dôkladne monitorovať a má sa im poskytnúť vhodná podporná starostlivosť. Doteraz neboli hlásené žiadne úmrtia z dôvodu predávkovania.

Liečba

V prípade predávkovania monitorujte, či sa u pacienta nevyskytnú nežiaduce reakcie. Okamžite sa má začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX66

Mechanizmus účinku

Selinexor je zložka reverzibilného, kovalentného selektívneho inhibítora jadrového exportu (SINE), ktorá špecificky blokuje exportín 1 (XPO1). XPO1 je hlavným sprostredkovateľom nukleárneho exportu mnohých transportných bielkovín vrátane bielkovín potláčajúcich tumory (TSP), regulátorov rastu a mRNA rast podporujúcich (onkogenických) bielkovín. Inhibícia XPO1 selinexorom vedie k zjavnej akumulácii TSP v bunkovom jadre, zastaveniu bunkového cyklu, zníženiam počtu viacerých onkobielkovín, ako sú c-Myc a cyclín D1, a apoptóze rakovinových buniek. Kombinácia selinexoru a dexametazónu a/alebo bortezomibu preukázala synergické cytotoxické účinky pri mnohopočetnom myelóme *in vitro* a zvýšenú protinádorovú aktivitu v modeloch xenoimplantátov mnohopočetného myelómu u myši *in vivo*, vrátane tých rezistentných na inhibítory proteazómu.

Elektrofyziológia srdca

Účinok viacerých dávok selinexoru do 175 mg dvakrát týždenne na interval QTc bol hodnotený u pacientov po predchádzajúcej intenzívnej liečbe hematologických malignít. Selinexor nemal žiadny výrazný účinok (t. j. nie viac ako 20 ms) na interval QTc na úrovni liečebnej dávky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Selinexor v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (SVd) na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom

Účinnosť a bezpečnosť selinexoru v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom bola hodnotená v štúdií KCP-330-023 (BOSTON) (globálna, randomizovaná, otvorená, aktívnou látkou kontrolovaná štúdia v 3. fáze) u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí absolvovali minimálne jednu predchádzajúcu liečbu. V rámci štúdie BOSTON sa od pacientov vyžadovalo, aby mali merateľný myelóm podľa kritérií Medzinárodnej pracovnej skupiny pre myelóm (International Myeloma Working Group, IMWG) so zdokumentovaným progresívnym ochorením počas alebo po absolvovaní posledného režimu liečby, ktorí absolvovali liečbu jedným až tromi rôznymi režimami liečby mnohopočetného myelómu. Od pacientov, ktorí dostali inhibítory proteazómu (samostatne alebo ako súčasť kombinovanej liečby), sa požadovalo, aby mali aspoň čiastočnú odpoveď na liečbu s intervalom od poslednej liečby inhibítormi proteazómu minimálne 6 mesiacov, bez histórie ukončenia liečby bortezomibom z dôvodu toxicity 3. alebo vyššieho stupňa. Pacienti museli mať výkonnostný stav podľa ECOG ≤ 2 a primeranú funkciu pečene, obličiek a krvotvorby. Pacienti so systémovou ľahkošedou amyloidózou, aktívnym myelómom centrálného nervového systému, periférnou neuropatiou 2. alebo vyššieho stupňa alebo bolestivou neuropatiou 2. stupňa, plazmatickou bunkovou leukémiou, polyneuropatiou, organomegáliou, endokrinopatiou, monoklonálnou gamapatiou alebo syndrómom zmien kože (POEMS) boli vyradení z účasti na skúšaní.

Štúdia porovnávala liečbu raz týždenne selinexorom 100 mg (podávaným perorálne v 1. deň každého týždňa) v kombinácii s dvakrát týždenne podávaným dexametazónom 20 mg (podávaným perorálne v 1. a 2. deň každého týždňa) a raz týždenne podávaným bortezomibom 1,3 mg/m² (podávaným subkutánne v 1. deň týždňov 1 až 4 a 5. týždňom bez liečby) [rameno SVd] s liečbou dvakrát týždenne podávaným bortezomibom 1,3 mg/m² (podávaným subkutánne v 1., 4., 8. a 11. deň) v kombinácii s dvakrát týždenne podávanou nízkou dávkou dexametazónu 20 mg (podávanou perorálne v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň) štandardného 21-dňového cyklu počas prvých 8 cyklov, po ktorých nasledovalo subkutánne podávanie bortezomibu 1,3 mg/m² raz týždenne (subkutánne v 1. deň týždňov 1 až 4 a 5. týždňom bez liečby) s dvakrát týždenne podávanou nízkou dávkou dexametazónu (podávanou perorálne v 1. a 2. deň každého týždňa) pre cykly ≥ 9 [rameno Vd].

Liečba pokračovala v oboch ramenách do progresie choroby, úmrtia alebo výskytu neprijateľnej toxicity. Po potvrdení progresie choroby (PD) mohli pacienti v kontrolnom ramene (Vd) prejsť na liečbu selinexorom vo forme týždennej liečby SVd (režim BOSTON) alebo na týždennú liečbu Sd selinexor 100 mg raz týždenne (1. deň každého týždňa) a nízka dávka dexametazónu 20 mg dvakrát týždenne (1. a 2. deň každého týždňa).

Celkovo bolo randomizovaných 402 pacientov: 195 pacientov do ramena SVd a 207 pacientov do ramena Vd.

Charakteristiky pacienta a choroby na začiatku liečby sú uvedené v Tabuľke 5.

Tabuľka 5: Demografické údaje a charakteristika choroby u pacientov s relapsujúcim, refraktérnym mnohopočetným myelómom v štúdií BOSTON (n = 402)

Charakteristika	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Medián od diagnózy do randomizácie, roky (rozsah)	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
Čas od ukončenia poslednej predchádzajúcej liečby, medián (rozsah)	48 týždňov (1; 1 088)	42 týždňov (2; 405)
Počet predchádzajúcich režimov liečby, priemer (rozsah)	1,7 (1; 3)	1,7 (1; 3)
Počet predchádzajúcich liečob (%)		
1	51 %	48 %
2	33 %	31 %
3	16 %	21 %
Vek, medián (rozsah)	66 rokov (40; 87)	67 rokov (38; 90)
Pacienti vo veku < 65 rokov, n (%)	86 (44)	75 (36)
Pacienti vo veku 65 – 74 rokov, n (%)	75 (39)	85 (41)
Pacienti vo veku ≥ 75 rokov, n (%)	34 (17)	47 (23)
Muži : ženy, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Typ predchádzajúcej liečby (%)		
Transplantácia krvných buniek	76 (39)	63 (30)
Lenalidomid v akejkoľvek kombinácii	77 (39)	77 (37)
Pomalidomid v akejkoľvek kombinácii	11 (6)	7 (3)
Bortezomib v akejkoľvek kombinácii	134 (69)	145 (70)
Karfilzomib v akejkoľvek kombinácii	20 (10)	21 (10)
Akýkoľvek inhibítor proteazómu v akejkoľvek kombinácii	148 (76)	159 (77)
Daratumumab v akejkoľvek kombinácii	11 (6)	6 (3)
Revidovaný medzinárodný systém klasifikácie na začiatku liečby, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Neznáme	10 (5)	14 (7)

Charakteristika	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Vysokoriziková cytogenetika ^a , n (%)	97 (50)	95 (46)
Výkonnostný stav podľa ECOG: 0 až 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Zahŕňa ktorékoľvek z del (17p)/p53, t (14; 16), t (4; 14), 1q21.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežitie bez progresie (PFS) na základe posúdenia Nezávislej hodnotiacej komisie (IRC) podľa jednotných kritérií odpovede Medzinárodnej pracovnej skupiny pre myelóm (International Myelom Working Group, IMWG) pre mnohopočetný myelóm.

Na základe vopred naplánovanej predbežnej analýzy PFS, v prípadoch prekročenia hranice PFS (medián následného sledovania 15,1 mesiaca); štúdia BOSTON preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS v ramene SVd v porovnaní s ramenom Vd; pomer rizika (HR) = 0,70 (95 % IS: 0,53 – 0,93; p = 0,0075), medián PFS 13,9 mesiaca (95 % IS: 11,7; nedosiahnutý) a 9,5 mesiaca (95 % IS: 8,1; 10,8) v ramene SVd, resp. Vd.

Bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie celkovej miery odpovede (ORR): 76,4 % v ramene SVd v porovnaní s 62,3 % v ramene Vd, p = 0,0012. ≥ veľmi dobrá miera čiastočnej odpovede (miera odpovede ≥ VGPR vrátane striktné úplnej odpovede [sCR], úplnej odpovede [CR] a VGPR) bola na úrovni 44,6 % v ramene SVd v porovnaní s 32,4 % v ramene Vd.

Medián času do odpovede bol 1,4 mesiaca v ramene pacientov liečených SVd a 1,6 mesiaca v ramene pacientov liečených Vd. Medián doby do odpovede (DOR) medzi pacientmi s odpoveďou bol 20,3 mesiaca v ramene pacientov liečených SVd a 12,9 mesiaca v ramene pacientov liečených Vd.

V čase vopred naplánovanej predbežnej analýzy PFS sa vyskytlo 109 prípadov celkového prežitia. V ramene SVd sa vyskytlo 47 úmrtí a v ramene Vd sa vyskytlo 62 úmrtí (HR = 0,84 [95 % IS: 0,57; 1,23]). Medián OS nebol dosiahnutý v ramene SVd, v ramene Vd bol na úrovni 25 mesiacov.

Výsledky aktualizovanej opisnej analýzy s mediánom následného sledovania 22,1 mesiaca boli konzistentné s prvotnou analýzou. Výsledky účinnosti sú zobrazené v Tabuľke 6 a na Obrázku 1.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti posúdené Nezávislou hodnotiacou komisiou v štúdií BOSTON (medián následného sledovania 22,1 mesiaca)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Prežitie bez progresie (PFS)^a Pomer rizika (95 % IS)	0,71 (0,54; 0,93)	
Medián PFS, mesiace (95 % IS)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Celková miera odpovede (ORR)^b, n (%)	150 (76,9)	131 (63,3)
95 % IS	(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)
Čas do odpovede, mesiace (95 % IS)	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Medián trvania odpovede, mesiace (95 % IS)^c	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
Celkové prežitie (OS, medián následného sledovania 28,7 mesiaca)^a Počet udalostí, n (%)	68 (35)	80 (39)
Medián OS, mesiace (95 % IS)	36,7 (30,2, nedosiahnuté)	32,8 (27,8, nedosiahnuté)
Pomer rizika (95 % IS)	0,88 (0,63; 1,22)	

SVd = selinexor-bortezomib-dexametazón, Vd = bortezomib-dexametazón, sCR = striktné úplná odpoveď, CR = úplná odpoveď, VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď, PR = čiastočná odpoveď

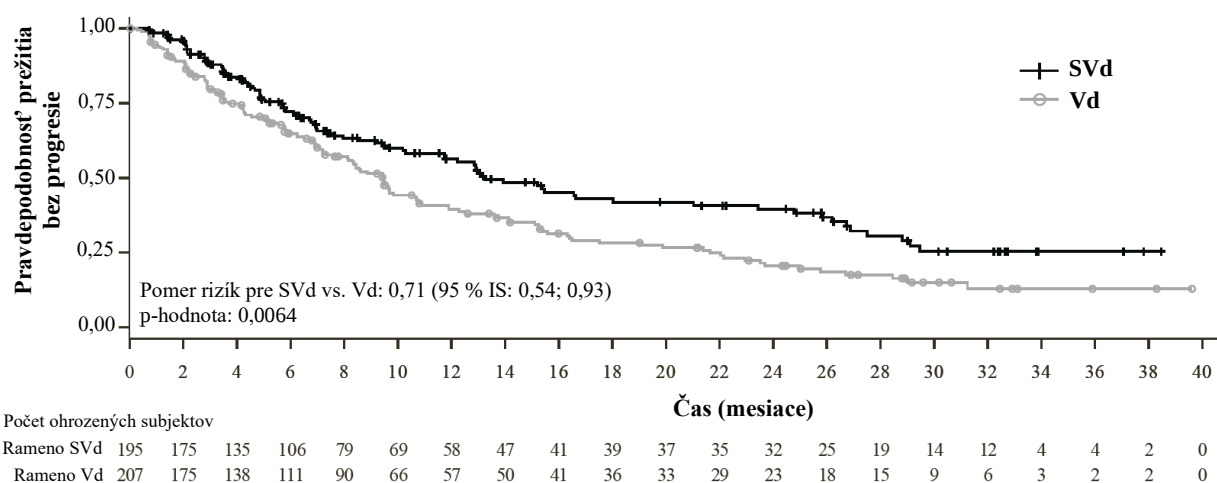
* Vykázané výsledky účinnosti zodpovedajú opisnej analýze založenej na údajoch získaných k 15. februáru 2021.

^a Pomer rizika je založený na stratifikovanej Coxovej regresívnej analýze pomerného rizika, p-hodnota je založená na stratifikovanom log-rank teste.

^b Zahŕňa sCR + CR + VGPR + PR, p-hodnota na základe Cochran-Mantel-Haenszelovho testu.

^c Zahŕňa pacientov s odpoveďou, ktorí dosiahli PR alebo lepšiu odpoveď

Obrázok 1: Kaplan-Meierova krivka PFS v štúdií BOSTON (medián následného sledovania 22,1 mesiaca)



Periférna neuropatia 2. alebo vyššieho stupňa, vopred stanovený sekundárny kľúčový cieľový ukazovateľ, bola nižšia v ramene SVd (21 %) v porovnaní s ramenom Vd (34 %); miera pravdepodobnosti 0,50 [95 % IS: 0,32; 0,79, p = 0,0013], z dôvodu nižšej dávky bortezomibu v ramene SVd.

Selinexor v kombinácii s dexametazónom (Sd) na liečbu pacientov s relapsovaným/refraktérnym mnohopočetným myelómom.

Do skúšania KPC-330-012 (STORM), otvoreného, multicentrického, jednoramenného skúšania vo fáze 2, boli zaradení pacienti s relapsujúcim a/alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom (RRMM). Požiadavkou na zaradenie do 2. časti skúšania STORM bolo, aby pacienti mali merateľné ochorenie podľa kritérií IMWG, absolvovali minimálne tri alebo viac režimov liečby myelómu (alkylačné činidlo, glukokortikoidy, bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid a monoklonálne protilátky proti antigénu CD38) a ktorých myelóm bol zdokumentovaný ako refraktérny na glukokortikoidy, inhibítor proteazómu, imunomodulačnú látku a monoklonálne protilátky proti antigénu CD38 a na poslednú liečbu. Pacienti museli mať výkonnostný stav podľa ECOG ≤ 2 a primeranú funkciu pečene, obličiek a krvotvorby. Systémová ľahkoreťazcová amyloidóza, aktívny myelóm centrálného nervového systému, periférna neuropatia 3. alebo vyššieho stupňa alebo neuropatia 2. alebo vyššieho stupňa boli vylučovacími kritériami.

Pacienti boli liečení dávkou 80 mg selinexoru v kombinácii s 20 mg dexametazónu v 1. a 3. deň každého týždňa. Liečba pokračovala do progresie choroby, úmrtia alebo výskytu neprijateľnej toxicity.

Z pacientov zaradených do 2. časti skúšania STORM ($n = 123$), 83 pacientov malo RRMM, ktorý bol refraktérny na dva inhibítory proteazómu (bortezomib, karfilzomib), dva imunomodulátory (lenalidomid, pomalidomid) a monoklonálne protilátky proti antigénu CD38 (daratumumab) Medián dĺžky liečby selinexorom u týchto 83 pacientov bol 9 týždňov (rozsah: 1 až 61 týždňov) Medián celkovej podanej dávky selinexoru bol 880 mg (rozsah: 160 až 6 220 mg), medián dávky podanej týždenne bol 105 mg (rozsah: 22 až 180 mg).

Údaje uvedené nižšie sú od 83 pacientov, ktorých choroba bola refraktérna na bortezomib (B), karfilzomib (C), lenalidomid (L), pomalidomid (P) a daratumumab (D) (refraktérnosť na 5 liečob).

V Tabuľke 7 je uvedená choroba pacientov a charakteristika predchádzajúcej liečby.

Tabuľka 7: Demografické údaje a charakteristika choroby u pacientov s relapsujúcim, refraktérnym mnohopočetným myelómom liečených dvakrát týždenne dávkou 80 mg selinexoru a 20 mg dexametazónu (n = 83)

Charakteristika	
Medián od diagnózy do začiatku skúšanej liečby, roky (rozsah)	7 roka (1; 23)
Počet predchádzajúcich režimov liečby, medián (rozsah)	8 (4; 18)
Vek, medián (rozsah)	65 rokov (40; 86)
Pacienti vo veku < 65 rokov, n (%)	40 (48)
Pacienti vo veku 65 – 74 rokov, n (%)	31 (37)
Pacienti vo veku ≥ 75 rokov, n (%)	12 (15)
Muži: Ženy, n (%)	51 M (61): 32 Ž (39)
Refraktérny stav na špecifické kombinácie liečby, n (%)	
Refraktérnosť na 5 liečob (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab v akejkoľvek kombinácii	57 (69)
Daratumumab ako jediná liečba	26 (31)
Predchádzajúca transplantácia krvných buniek¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 transplantácie	23 (28)
Predchádzajúca bunková terapia CAR-T, n (%)	2 (2,4)
Revidovaný integrovaný systém klasifikácie na začiatku liečby, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Vysokoriziková cytogenetika, n (%) (zahŕňa ktorékoľvek z del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) alebo 1q21)	47 (57)
Výkonnostný stav podľa ECOG: 0 až 1, n (%)	74 (89)

¹ Jeden pacient mal alogénnu transplantáciu kmeňových buniek.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola celková miera odpovede (ORR) na základe posúdenia Nezávislej hodnotiacej komisie podľa jednotných kritérií odpovede IMWG pre mnohopočetný myelóm. Odpovede boli hodnotené mesačne a podľa pokynov IMWG. V Tabuľke 8 je uvedený prehľad výsledkov účinnosti.

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti: na základe hodnotenia Nezávislej hodnotiacej komisie (STORM, pacienti s relapsovaným refraktérnym mnohopočetným myelómom liečení dvakrát týždenne 80 mg selinexoru a 20 mg dexametazónu)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	NEXPOVIO 80 mg + dexametazón 20 mg n = 83
Celková miera odpovede (ORR), n (%) (vrátane sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25,3)
95 % interval spoľahlivosti	16,4; 36
sCR, MRD-negatívny, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Minimálna odpoveď (MR), n (%)	10 (12,0)
Stabilné ochorenie (SD), n (%)	32 (38,6)
Progresívne ochorenie (PD)/nehodnotiteľné (NE), n (%)	20 (24,1)
Medián času do prvej odpovede (týždne) (rozsah: 1 až 10 týždňov)	3,9
Medián trvania odpovede (DOR) mesiace (95 % interval spoľahlivosti)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR = striktné úplná odpoveď, CR = úplná odpoveď, VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď, PR = čiastočná odpoveď

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so selinexorom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe RRMM (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní selinexoru sa vrcholová koncentrácia v plazme (C_{max}) dosiahne do 4 hodín. Podanie spolu s tučným jedlom (800 – 1 000 kalórií, približne 50 % celkového objemu kalórií jedla z tuku) nemalo klinicky významný účinok na farmakokinetiku selinexoru.

Distribúcia

Selinexor je 95,0 % viazaný na ľudské plazmatické bielkoviny. V analýze farmakokinetiky populácie bol zdánlivý distribučný objem (V_d/F) selinexoru u pacientov s rakovinou 133 l.

Biotransformácia

Selinexor sa metabolizuje pomocou CYP3A4, viacerých UDP-glukuronosyltransferáz (UGT) a glutathion-S-transferáz (GST)

Eliminácia

Po podaní jednorazovej dávky 80 mg selinexoru je stredný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) 6 až 8 hodín. V analýze farmakokinetiky populácie bol zdánlivý celkový klírens (CL/F) selinexoru u pacientov s rakovinou 18,6 l/h.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a rasa

Vek (18 až 94 rokov), pohlavie alebo rasa nemali žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku selinexoru.

V súbore údajov farmakokinetiky populácie vek a rasa neboli identifikované ako významný kovariát.

Pohlavie bolo identifikované ako významný kovariát.

Porucha funkcie obličiek

Stupeň poruchy funkcie obličiek bol stanovený klírensom kreatinínu na základe odhadu podľa Cockcroftovej-Gaultovej rovnice. Výsledky analýz farmakokinetiky populácie pacientov s normálnou ($n = 283$, CLcr: ≥ 90 ml/min), miernou ($n = 309$, CLcr: 60 až 89 ml/min), stredne závažnou ($n = 185$, CLcr: 30 až 59 ml/min) alebo závažnou ($n = 13$, CLcr: 15 až 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek naznačili, že klírens kreatinínu nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku lieku NEXPOVIO. Neočakáva sa preto, že by mierna, stredne závažná alebo závažná porucha funkcie obličiek menila farmakokinetiku selinexoru a u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávky selinexoru.

Porucha funkcie pečene

Analýza farmakokinetiky populácie ukázala, že mierna porucha funkcie pečene (bilirubín $> 1 - 1,5 \times \text{ULN}$ alebo AST $> \text{ULN}$ ale bilirubín $\leq \text{ULN}$, $n = 119$) nemala žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku selinexoru. Podobné zistenie bolo pozorované u malého počtu pacientov so stredne závažnou (bilirubín $> 1,5 - 3 \times \text{ULN}$; akákoľvek hodnota AST, $n = 10$) a závažnou poruchou funkcie pečene (bilirubín $> 3 \times \text{ULN}$; akákoľvek hodnota AST, $n = 3$).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní

Zisteniami pri opakovanej dávke počas 13-týždňovej štúdie na potkanoch boli zníženia prírastku telesnej hmotnosti a konzumácie potravy, hematopoetická/lymfoidná hypoplázia a účinky na samčie/samičie reprodukčné orgány. V 13-týždňovej štúdii na opiciach boli medzi účinkami súvisiacimi s liečbou pozorované úbytok telesnej hmotnosti, gastrointestinálne účinky a lymfoidné/hematologické ochudobnenie. Bolo pozorované, že gastrointestinálne toxicity vrátane anorexie, zníženia prírastku telesnej hmotnosti a zníženej konzumácie potravy boli podmienené CNS. Pre tieto toxicity nie je možné stanoviť žiadne bezpečnostné limity.

Genotoxicita

Selinexor nebol mutagénny v bakteriálnom teste reverznej mutácie. Selinexor nebol klastogenický v in vitro cytogenickom teste v ľudských lymfocytoch ani v in vivo mikronukleovom teste u potkanov.

Karcinogenita

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity so selinexorom.

Toxicita na reprodukciu a vývoj

Neuskutočnili sa štúdie fertility u zvierat so selinexorom. V štúdiách toxicity pri opakovanej perorálnej dávke sa selinexor podával až 13 týždňov potkanom a opiciam. U potkanov bol pozorovaný znížený počet spermií, spermatídov a zárodočných buniek v nadsemenníkoch a semenníkoch. Tiež bol pozorovaný znížený počet folikulov vaječníkov. U opíc bola pozorovaná nekróza jednotlivých buniek semenníkov. Tieto zistenia boli pozorované pri systémových expozíciách približne 0,11; 0,28; resp. 0,53-násobok expozície (AUC_{last}) u ľudí pri odporúčanej ľudskej dávke 80 mg. Vývojové účinky boli pozorované pri dennej expozícii u kotných potkanov pri systémových expozíciách pod hodnotou expozície (AUC_{last}) u ľudí pri odporúčanej ľudskej dávke vo výške 80 mg.

Iné toxicity

Test senzibilizácie u morčiat vykázal, že selinexor v koncentrácii 25 % vyvolal odpoveď na miernu (2. stupeň) precitlivosť na kožný kontakt v období od 24 do 48 hodín.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (pH-101) (E460i)

Sodná soľ kroskarmelózy (E468)

Povidón K30 (E1201)

Koloidný oxid kremičitý (E551)

Stearát horečnatý (E470b)

Mikrokryštalická celulóza (pH-102) (E460i)

Laurylsíran sodný (E514i)

Obal tablety

Mastenec (E553b)

Polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný (E1203)

Glycerol-monostearát (E471)

Polysorbát 80 (E433)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol (E1521)

Indigokarmínový hlinitý lak (E132)

Hlinitý lak brilantnej modrej FCF (E133)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE/PVC - hliníkové blistre obsahujúce 2, 3, 4, 5 alebo 8 filmom obalených tabliet.

Jedna vonkajšia škatuľka obsahuje štyri vnútorné škatuľky s detskou poistkou, každá obsahuje jeden blister. Škatuľky obsahujú celkom 8, 12, 16, 20 alebo 32 filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10,

1043 AP Amsterdam

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. marca 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. mája 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

NEXPOVIO 20 mg filmom obalené tablety

selinexor

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg selinexoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

40 mg dávka 8 filmom obalených tabliet

60 mg dávka 12 filmom obalených tabliet

80 mg dávka 16 filmom obalených tabliet

100 mg dávka 20 filmom obalených tabliet

80 mg dávka 32 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

40 mg dávka raz týždenne

60 mg dávka raz týždenne

80 mg dávka raz týždenne

100 mg dávka raz týždenne

80 mg dávka dvakrát týždenne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Aby sa zabránilo chybám v dávkovaní, je dôležité užívať tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/21/1537/005 8 filmom obalených tabliet (4 balenia po 2)
EU/1/21/1537/001 12 filmom obalených tabliet (4 balenia po 3)
EU/1/21/1537/002 16 filmom obalených tabliet (4 balenia po 4)
EU/1/21/1537/003 20 filmom obalených tabliet (4 balenia po 5)
EU/1/21/1537/004 32 filmom obalených tabliet (4 balenia po 8)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

NEXPOVIO

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VNÚTORNÉ BLISTROVÉ BALENIE

1. NÁZOV LIEKU

NEXPOVIO 20 mg filmom obalené tablety

selinexor

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg selinexoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

40 mg dávka	2 filmom obalené tablety
60 mg dávka	3 filmom obalené tablety
80 mg dávka	4 filmom obalené tablety
100 mg dávka	5 filmom obalených tabliet
80 mg dávka	8 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

Otvorenie

1. Stlačte tlačidlo a jemne ho podržte zatlačené.
2. Vytiahnite blister s liekom.

40 mg dávka	raz týždenne
60 mg dávka	raz týždenne
80 mg dávka	raz týždenne
100 mg dávka	raz týždenne
80 mg dávka	dvakrát týždenne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Aby sa zabránilo chybám v dávkovaní, je dôležité užívať tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/21/1537/005 Vnútorne balenie 2 tabliet
EU/1/21/1537/001 Vnútorne balenie 3 tabliet
EU/1/21/1537/002 Vnútorne balenie 4 tabliet
EU/1/21/1537/003 Vnútorne balenie 5 tabliet
EU/1/21/1537/004 Vnútorne balenie 8 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

NEXPOVIO 20 mg filmom obalené tablety

selinexor

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Stemline Therapeutics B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

40 mg dávka

60 mg dávka

80 mg dávka

100 mg dávka

80 mg dávka

Užívajte 80 mg v 1. deň týždňa

Užívajte 80 mg v 3. deň týždňa

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

NEXPOVIO 20 mg filmom obalené tablety selinexor

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je NEXPOVIO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete NEXPOVIO
3. Ako užívať NEXPOVIO
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať NEXPOVIO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je NEXPOVIO a na čo sa používa

NEXPOVIO obsahuje liečivo selinexor. Selinexor je liek na rakovinu známy ako inhibítor XPO1. Blokuje činnosť látky s názvom XPO1, ktorá prepravuje bielkoviny z bunkového jadra do cytoplazmy bunky. Niektoré bunkové bielkoviny musia byť v jadre, aby mohli správne fungovať.

Zablokovaním funkcie XPO1 bráni selinexor úniku určitých bielkovín z jadra, tým bráni pokračujúcemu rastu rakovinových buniek a to vedie k smrti rakovinových buniek.

Na čo sa NEXPOVIO používa

NEXPOVIO sa používa na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorý sa vrátil po absolvovaní liečby. NEXPOVIO sa používa

- spolu s dvomi ďalšími liekmi s názvom bortezomib a dexametazón u ľudí, ktorí predtým absolvovali minimálne jednu predchádzajúcu liečbu

ALEBO

- spolu s dexametazónom u pacientov, ktorí absolvovali minimálne štyri predchádzajúce typy liečby myelómu a ktorých ochorenie nie je možné kontrolovať predchádzajúcimi liekmi na liečbu mnohopočetného myelómu.

Mnohopočetný myelóm je typ rakoviny postihujúci typ krvných buniek, ktoré sa nazývajú plazmatické bunky. Plazmatická bunka za normálnych okolností produkuje bielkoviny, ktoré bojujú proti infekciám. Ľudia s mnohopočetným myelómom majú rakovinové plazmatické bunky, tiež nazývané myelómové bunky, ktoré môžu poškodiť kosti a obličky a zvýšiť riziko infekcie. Liečba liekom NEXPOVIO zabíja myelómové bunky a znižuje príznaky ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete NEXPOVIO

Neužívajte NEXPOVIO

Ak ste alergický na selinexor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať NEXPOVIO a počas liečby sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika v nasledujúcich prípadoch:

- máte alebo ste mali problémy s krvácaním,
- nedávno ste mali infekciu alebo máte infekciu,
- vyskytla sa u vás nevoľnosť, vracanie alebo hnačka
- stratili ste chuť do jedla alebo sa u vás vyskytol úbytok hmotnosti,
- trpíte zmätenosťou a závratmi,
- vyskytol sa u vás pokles úrovne sodíka v krvi (hyponatriémia),
- vyskytol sa u vás nový šedý zákal alebo sa váš šedý zákal zhoršil.

Váš lekár vás vyšetří a počas liečby budete pozorne monitorovaný. Pred začatím liečby liekom NEXPOVIO a počas nej absolvujete krvné testy s cieľom zistiť, či máte dostatok krvných buniek.

Deti a dospelí

NEXPOVIO sa nemá podávať deťom a dospelým vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a NEXPOVIO

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo

Plodným ženám sa pred začatím liečby liekom NEXPOVIO odporúča vykonanie tehotenského testu. Nepoužívajte liek NEXPOVIO počas tehotenstva, pretože môže poškodiť nenarodené dieťa. Ženy, ktoré otehotnejú počas užívania lieku NEXPOVIO, musia okamžite prerušiť liečbu a informovať lekára.

Dojčenie

Počas liečby liekom NEXPOVIO a 1 týždeň po podaní poslednej dávky nedojčíte, pretože nie je známe, či sa selinexor alebo jeho metabolity nevylučujú do ľudského mlieka a nespôsobujú poškodenie dojčených detí.

Plodnosť

Liek NEXPOVIO môže negatívne ovplyvňovať plodnosť žien a mužov.

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia počas liečby a minimálne 1 týždeň po podaní poslednej dávky používať účinnú antikoncepciu.

Mužom sa odporúča používanie účinných spôsobov antikoncepcie alebo zdržanie sa sexuálneho styku so ženami, ktoré môžu otehotnieť, počas liečby a minimálne 1 týždeň po podaní poslednej dávky.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek NEXPOVIO môže spôsobovať únavu, zmätenosť a závraty. Nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje v prípade takejto reakcie počas liečby týmto liekom.

NEXPOVIO obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 20 mg tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať NEXPOVIO

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je:

- pri používaní spolu s bortezomibom a dexametazónom: 100 mg (5 tabliet) raz denne v 1. deň každého týždňa alebo podľa pokynov vášho lekára,
- pri používaní spolu s dexametazónom: 80 mg (4 tablety) raz denne v 1. a 3. deň každého týždňa alebo podľa pokynov vášho lekára.

Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, lekár môže upraviť vašu dávku.

Aby sa zabránilo chybám v dávkovaní, je dôležité, aby ste tento liek užívali presne podľa pokynov vášho lekára.

Spôsob používania

Prehltnite celé tablety NEXPOVIO s pohárom vody, buď s jedlom alebo medzi jedlami. S cieľom zabrániť riziku podráždenia kože liečivom tablety nežujte, nedrvtite, nerozdeľujte ani nelámate.

Trvanie používania

Váš lekár vám oznámi trvanie liečby na základe vašej odpovede na liečbu a vedľajších účinkov.

Ak užijete viac lieku NEXPOVIO, ako máte

Zavolajte svojmu lekárovi alebo okamžite vyhľadajte pohotovosť v najbližšej nemocnici. Škatuľku tabliet NEXPOVIO zoberte so sebou.

Ak zabudnete užiť liek NEXPOVIO

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Neužite ďalšiu dávku ani v prípade, že po užití lieku NEXPOVIO budete vracať. Ďalšiu dávku užite podľa plánu.

Ak prestanete užívať liek NEXPOVIO

Bez schválenia lekára neprestaňte užívať liek NEXPOVIO ani nemeňte svoju dávku. Ak však počas užívania lieku NEXPOVIO otehotníte, musíte okamžite prerušiť liečbu a informovať svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

V prípade, že spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Liek NEXPOVIO môže spôsobovať nasledujúce **závažné vedľajšie účinky**:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- **znížený počet krvných doštičiek**
Pred začatím užívania lieku NEXPOVIO a podľa potreby počas liečby a po jej skončení váš lekár vykoná krvné testy. Tieto testy budú častejšie počas prvých dvoch mesiacov liečby s cieľom monitorovať počet vašich krvných doštičiek. Väš lekár môže na základe vášho počtu krvných doštičiek prerušiť liečbu alebo upraviť dávku. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú prejavy zníženého počtu krvných doštičiek, ako napr.:

- ľahké alebo nadmerné podliatiny,
- zmeny kože, ktoré vyzerajú ako vyrážka malých červeno-fialových bodov,
- dlhé krvácanie z rezných rán,
- krvácanie z ďasien alebo z nosa,
- krv v moči alebo v stolici.
- **znížený počet červených a bielych krviniek** vrátane neutrofilov a lymfocytov.
Pred začatím užívania lieku NEXPOVIO a podľa potreby počas liečby a po jej skončení váš lekár vykoná krvné testy s cieľom monitorovať počet vašich červených a bielych krviniek. Tieto testy budú častejšie počas prvých dvoch mesiacov liečby. Váš lekár môže na základe vášho počtu krviniek prerušiť liečbu alebo upraviť dávku, prípadne vás môže liečiť inými liekmi na zvýšenie počtu krviniek. Ak sa u vás vyskytnú prejavy zníženého počtu neutrofilov, ako napr. horúčka, okamžite sa obráťte na svojho lekára.
- **únava**
Ak sa u vás vyskytne nová alebo zhoršujúca sa únava, obráťte sa na svojho lekára. V prípade pretrvávajúcej alebo zhoršujúcej sa únavy môže váš lekár upraviť dávku.
- **nevoľnosť, vracanie, hnačka**
Ak sa u vás vyskytne nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, okamžite sa obráťte na svojho lekára. Na základe závažnosti vašich príznakov môže váš lekár upraviť dávku alebo prerušiť liečbu. Okrem toho vám váš lekár môže predpísať lieky, ktoré budete užívať pred začiatkom alebo počas liečby liekom NEXPOVIO s cieľom prevencie a liečby nevoľnosti a/alebo vracania a/alebo hnačky.
- **znížená chuť do jedla a/alebo úbytok hmotnosti**
Pred začatím liečby liekom NEXPOVIO a podľa potreby počas liečby a po jej skončení vás váš lekár odváži. Bude to častejšie počas prvých dvoch mesiacov liečby. V prípade straty chuti do jedla a úbytku hmotnosti sa obráťte na svojho lekára. V prípade straty chuti do jedla a úbytku hmotnosti môže váš lekár upraviť dávku a/alebo predpísať lieky na zvýšenie chuti do jedla. Počas liečby prijímajte primerané množstvo tekutín a kalórií.
- **znížená úroveň sodíka**
Pred začatím užívania lieku NEXPOVIO a podľa potreby počas liečby a po jej skončení váš lekár vykoná krvné testy s cieľom kontroly úrovne sodíka. Tieto testy budú častejšie počas prvých dvoch mesiacov liečby. Na základe vašej úrovne sodíka môže váš lekár upraviť dávku a/alebo predpísať solné tablety alebo kvapaliny.
- **stav zmätenosti a závraty**
Ak sa u vás vyskytne zmätenosť, obráťte sa na svojho lekára. Vyhýbajte sa situáciám, kde závraty alebo stav zmätenosti môžu spôsobovať problémy a neužívajte iné lieky, ktoré môžu spôsobovať závraty alebo stav zmätenosti bez toho, aby ste sa obrátili na svojho lekára. Ak sa u vás vyskytne zmätenosť alebo závraty, až do vyriešenia týchto stavov nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje. Váš lekár môže upraviť dávku s cieľom obmedziť tieto príznaky.
- **šedý zákal**
Ak sa u vás vyskytnú príznaky šedého zákalu, ako napr. dvojité videnie, citlivosť na svetlo alebo oslnenie, obráťte sa na svojho lekára. Ak si všimnete zmeny vo vašom videní, váš doktor môže požiadať o vyšetrenie zraku odborníkom na zrak (oftalmológom) a na odstránenie šedého zákalu a obnovenie vášho zraku môže byť potrebná operácia.

V prípade, že spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich ďalších vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Ďalšie možné vedľajšie účinky sú:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- zápal pľúc,
- infekcia horných dýchacích ciest,
- bronchitída,
- vírusová infekcia nosa a hrdla (nazofaryngitída),
- poškodenie nervov v rukách a chodidlách, ktoré môže spôsobiť brnenie a necitlivosť (periférna neuropatia),

- krvácanie z nosa,
- bolesť hlavy,
- dehydratácia,
- zvýšená úroveň cukru v krvi,
- znížená úroveň draslíka,
- nedostatok spánku (nespavosť),
- narušené vnímanie chuti,
- rozmazané videnie,
- dýchavičnosť,
- kašeľ,
- bolesť brucha,
- zápcha,
- strata energie,
- horúčka.

Časté (môžu postihnúť viac ako 1 zo 100 ľudí):

- bakteriálna infekcia v krvi,
- ľudské telo bežne uvoľňuje chemikálie do krvného obehu s cieľom bojovať proti infekcii, ak odpoveď tela na tieto chemikálie nie je v rovnováhe, spúšťajú sa tým zmeny, ktoré môžu poškodiť viaceré orgánové systémy (sepsa),
- znížený počet neutrofilov s horúčkou,
- znížená úroveň fosfátu,
- zvýšená úroveň draslíka,
- znížená úroveň vápnika,
- znížená úroveň magnézia,
- duševná zmätenosť (halucinácie),
- zvýšená úroveň amylázy a lipázy,
- zvýšená úroveň kyseliny močovej,
- zmätené uvažovanie (delírium),
- mdloby (synkopa),
- zvýšenie srdcovej frekvencie (tachykardia),
- slabé videnie,
- strata chuti,
- porucha chuti,
- porucha rovnováhy,
- kognitívna porucha,
- porucha pozornosti,
- poruchy pamäti,
- nízky krvný tlak (hypotenzia),
- pocit točenia (vertigo),
- poruchy trávenia, sucho v ústach, nepríjemné pocity v bruchu,
- plynatosť alebo nafukovanie,
- svrbenie kože,
- svalové kŕče,
- problémy s obličkami,
- celkové zhoršenie fyzického zdravia, porucha chôdze, malátnosť, triaška,
- zvýšené úrovne pečeneových enzýmov (alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza a alkalická fosfatáza),
- pád,
- poruchy pamäti vrátane amnézie,
- zvýšenie úrovne svalového enzýmu nazývaného kreatín,
- vypadávanie vlasov,
- nočné potenie vrátane nadmerného potenia,
- infekcia dolných dýchacích ciest,

- podliatina.

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí):

- rýchly rozpad nádorových buniek, ktorý by mohol byť potenciálne život ohrozujúci a spôsobiť príznaky ako svalové kŕče, svalová slabosť, zmätenosť, strata zraku alebo poruchy a dýchavičnosť (syndróm nádorového rozpadu),
- zápal mozgu, ktorý by mohol spôsobiť zmätenosť, bolesť hlavy, záchvaty (encefalopatia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať NEXPOVIO

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistrovom obale, vnútornej škatuľke a vonkajšej škatuľke po „EXP:“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek poškodenie alebo známky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo NEXPOVIO obsahuje

- Liečivo je selinexor. Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg selinexoru.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, povidón K30, laurylsíran sodný, koloidný oxid kremičitý, stearát horečnatý. Zložky obalu tablety sú mastenec, polyvinylalkohol čiastočne hydrolyzovaný, glycerol-monostearát, polysorbát 80, oxid titaničitý, makrogol, indigokarmínový hlinitý lak a hlinitý lak brilantnej modrej FCF. Pozri časť 2 „NEXPOVIO obsahuje sodík.“

Ako vyzerá NEXPOVIO a obsah balenia

NEXPOVIO filmom obalené tablety sú modré, okrúhle, s vyrazeným nápisom „K20“ na jednej strane.

Každá vonkajšia škatuľka obsahuje štyri vnútorné obaly s detskou poistkou. Každý vnútorný obal obsahuje jeden plastový blister s 2, 3, 4, 5 alebo 8 tabletami, t. j. celkovo 8, 12, 16, 20 alebo 32 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca (výrobcovia)

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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
EUmedinfo@menarinistemline.com

España
Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34919490327
EUmedinfo@menarinistemline.com

Italia
Menarini Stemline Italia S.r.l.
Tel: +39 800776814
EUmedinfo@menarinistemline.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

Deutschland
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +49 (0)800 0008974
EUmedinfo@menarinistemline.com

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

Österreich
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +43 (0)800 297 649
EUmedinfo@menarinistemline.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.