

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NEXPROVIO 20 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg селинексор (selinexor).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Синя, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка (с дебелина 4 mm и диаметър 7 mm) с вдлъбнато релефно означение „K20“ от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтично показание

NEXPROVIO е показан:

- в комбинация с бортезомиб и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с множествен миелом, които са получили поне една предишна терапия.
- в комбинация с дексаметазон за лечението на множествен миелом при възрастни пациенти, които са получили най-малко четири предходни терапии и чието заболяване е рефрактерно към поне два протеазомни инхибитора, две имуномодулиращи средства и анти-CD38 моноклонално антитяло, и които показват прогресия на заболяването при последната терапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се наблюдава от лекари с опит в лечението на множествен миелом.

#### Дозировка

*Селинексор в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (SVd)*

Препоръчителните дози селинексор, бортезомиб и дексаметазон въз основа на 35-дневен цикъл са следните:

- Селинексор 100 mg, приеман перорално веднъж седмично на Ден 1 от всяка седмица. Дозата на селинексор не трябва да надвишава 70 mg/m<sup>2</sup> на доза.
- Бортезомиб 1,3 mg/m<sup>2</sup>, прилаган подкожно веднъж седмично в Ден 1 от всяка седмица в продължение на 4 седмици, последвани от 1 седмица почивка.
- Дексаметазон 20 mg, приеман перорално два пъти седмично в Дни 1 и 2 от всяка седмица.

Лечението със селинексор в комбинация с бортезомиб и дексаметазон трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

#### *Селинексор в комбинация с дексаметазон (Sd)*

Препоръчителната начална доза на селинексор и дексаметазон е както следва:

- Селинексор 80 mg се приема перорално в Дни 1 и 3 всяка седмица.
- Дексаметазон 20 mg се приема перорално в Дни 1 и 3 всяка седмица със селинексор.

Лечението със селинексор в комбинация с дексаметазон трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

За информация относно дозировката на лекарствените продукти, прилагани с NEXPROVIO, вижте Кратката характеристика на продукта (КХП) за тези лекарствени продукти.

#### Отложени или пропуснати дози

Ако доза селинексор бъде пропусната или взета със закъснение или ако пациентът повърне след приема на доза селинексор, пациентът не трябва да приема втора доза. Пациентите трябва да вземат следващата доза на следващия, планиран по график ден.

#### Промени на дозата

Препоръчителните промени на дозата NEXPROVIO поради нежелани реакции са представени в Таблица 1 и Таблица 2.

За информация относно промяната на дозировката на лекарствените продукти, прилагани с NEXPROVIO, вижте съответните КХП.

**Таблица 1: Предварително определени стъпки за промяна на дозата поради нежелани реакции**

	Селинексор в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (SVd)	Селинексор в комбинация с дексаметазон (Sd)
<b>Препоръчителна начална доза</b>	100 mg веднъж седмично	80 mg в Дни 1 и 3 на всяка седмица (160 mg общо на седмица)
<b>Първо намаляване</b>	80 mg веднъж седмично	100 mg веднъж седмично
<b>Второ намаляване</b>	60 mg веднъж седмично	80 mg веднъж седмично
<b>Трето намаляване</b>	40 mg веднъж седмично	60 mg веднъж седмично
Прекратяване*		

\* Ако симптомите не отшумят, лечението трябва да се прекрати.

**Таблица 2: Указания за промяна на дозата поради нежелани реакции**

Нежелана реакция <sup>a</sup>	Поява	Действие
<b>Хематологични нежелани реакции</b>		
Тромбоцитопения		
Брой тромбоцити от 25 000 до по-малко от 75 000/ $\mu$ l	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Намалете селинексор с 1 дозово ниво (вж. <b>Таблица 1</b>).</li> </ul>
Брой тромбоцити от 25 000 до по-малко от 75 000/ $\mu$ l със съпътстващо кървене	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекъснете селинексор.</li> <li>• Възобновете приема на селинексор с 1 дозово ниво по-ниско (вж. <b>Таблица 1</b>), след като кървенето отшуми.</li> </ul>

Нежелана реакция <sup>a</sup>	Поява	Действие
Брой тромбоцити под 25 000/ $\mu$ l	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекъснете селинексор.</li> <li>• Проследявайте, докато броят тромбоцити се възстанови поне до 50 000/<math>\mu</math>l.</li> <li>• Възобновете приема на селинексор с 1 дозово ниво по-ниско (вж. <b>Таблица 1</b>).</li> </ul>
<b>Неутропения</b>		
Абсолютен брой неутрофили от 0,5 до 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l без повишена температура	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Намалете селинексор с 1 дозово ниво (вж. <b>Таблица 1</b>).</li> </ul>
Абсолютен брой неутрофили под 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l <i>ИЛИ</i> Фебрилна неутропения	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекъснете селинексор.</li> <li>• Проследявайте, докато броят на неутрофилите се възстанови до 1,0 x 10<sup>9</sup>/l или повече.</li> <li>• Възобновете приема на селинексор с 1 дозово ниво по-ниско (вж. <b>Таблица 1</b>).</li> </ul>
<b>Анемия</b>		
Хемоглобин под 8,0 g/dl	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Намалете селинексор с 1 дозово ниво (вж. <b>Таблица 1</b>).</li> <li>• Извършете вливания на кръв и/или други лекарства според клиничните указания.</li> </ul>
Животозастрашаващи последствия (показания за спешна интервенция)	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекъснете селинексор.</li> <li>• Проследявайте нивата на хемоглобина, докато се възстановят до 8 g/dl или по-високи.</li> <li>• Възобновете приема на селинексор с 1 дозово ниво по-ниско (вж. <b>Таблица 1</b>).</li> <li>• Извършете вливания на кръв и/или други лекарства според клиничните указания.</li> </ul>
<b>Нехематологични нежелани реакции</b>		
<b>Хипонатриемия</b>		
Ниво на натрия 130 mmol/l или по-ниско	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекъснете селинексор и осигурете подходяща поддържаща грижа.</li> <li>• Проследявайте нивата на натрия, докато се възстановят до 130 mmol/l или по-високи.</li> <li>• Възобновете приема на селинексор с 1 дозово ниво по-ниско (вж. <b>Таблица 1</b>).</li> </ul>
<b>Умора</b>		
Степен 2, продължаваща повече от 7 дни <i>ИЛИ</i> Степен 3	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекъснете селинексор.</li> <li>• Проследявайте, докато умората отшуми до степен 1 или изходното ниво.</li> <li>• Възобновете приема на селинексор с 1 дозово ниво по-ниско (вж. <b>Таблица 1</b>).</li> </ul>

Нежелана реакция <sup>a</sup>	Поява	Действие
<b>Гадене и повръщане</b>		
Гадене от степен 1 или 2 (пероралният прием на храна е намалял без значителна загуба на тегло, дехидратация или недохранване) <i>ИЛИ</i> Повръщане от степен 1 или 2 (5 или по-малко епизода на ден)	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>Продължете селинексор и започнете приложение на допълнителни антиеметични лекарствени продукти.</li> </ul>
Гадене от степен 3 (недостатъчен перорален прием на храна или течности) <i>ИЛИ</i> Повръщане от степен 3 или по-висока (6 или повече епизода на ден)	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>Прекъснете селинексор.</li> <li>Проследявайте, докато гаденето или повръщането отшуми до степен 2 или по-ниска или до изходното ниво.</li> <li>Започнете допълнителни антиеметични лекарствени продукти.</li> <li>Възобновете приема на селинексор с 1 дозово ниво по-ниско (вж. <b>Таблица 1</b>).</li> </ul>
<b>Диария</b>		
Степен 2 (увеличение с 4 до 6 дефекации на ден спрямо изходното ниво)	1-ва	<ul style="list-style-type: none"> <li>Продължете селинексор и назначете поддържаща грижа.</li> </ul>
	2-ра <sup>a</sup> и следващите	<ul style="list-style-type: none"> <li>Намалете селинексор с 1 дозово ниво (вж. <b>Таблица 1</b>).</li> <li>Назначете поддържаща грижа.</li> </ul>
Степен 3 или по-висока (увеличение със 7 дефекации на ден спрямо изходното ниво; показания за хоспитализация)	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>Прекъснете селинексор и назначете поддържаща грижа.</li> <li>Проследявайте, докато диарията отшуми до степен 2 или по-ниска.</li> <li>Възобновете приема на селинексор с 1 дозово ниво по-ниско (вж. <b>Таблица 1</b>).</li> </ul>
<b>Загуба на тегло и анорексия</b>		
Загуба на тегло 10% до по-малко от 20% <i>ИЛИ</i> Анорексия, свързана със значителна загуба на тегло или недохранване	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>Прекъснете селинексор и назначете поддържаща грижа.</li> <li>Проследявайте, докато теглото се възстанови до повече от 90% от теглото на изходно ниво.</li> <li>Възобновете приема на селинексор с 1 дозово ниво по-ниско (вж. <b>Таблица 1</b>).</li> </ul>
<b>Очни нежелани реакции</b>		
Степен 2, без катаракта	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>Направете офталмологична оценка.</li> <li>Прекъснете селинексор и осигурете поддържаща грижа.</li> <li>Проследявайте, докато очните симптоми отзвучат до степен 1 или изходно ниво.</li> <li>Възобновете приема на селинексор с 1 дозово ниво по-ниско (вж. <b>Таблица 1</b>).</li> </ul>

Нежелана реакция <sup>a</sup>	Поява	Действие
Степен $\geq 3$ , без катаракта	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>Трайно прекратете приема на селинексор.</li> <li>Направете офталмологична оценка.</li> </ul>
Други нехематологични нежелани реакции		
Степен 3 или 4 (животозастрашаващи)	Всяка	<ul style="list-style-type: none"> <li>Прекъснете селинексор.</li> <li>Проследявайте, докато отшуми до степен 2 или по-ниска.</li> <li>Възобновете приема на селинексор с 1 дозово ниво по-ниско (вж. <b>Таблица 1</b>).</li> </ul>

а. Общи критерии за терминология на нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI CTCAE), версия 4.03.

### Специални популации

#### *Популация в старческа възраст*

Не се изисква корекция на дозата на селинексор за пациенти над 65-годишна възраст (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата на селинексор за пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Няма данни в подкрепа на препоръка относно дозата при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест или хемодиализа.

#### *Чернодробно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата на селинексор за пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Няма достатъчно данни в подкрепа на препоръките относно дозата при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на NEXPROVIO при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни (вж. точки 5.1 и 5.2).

Няма релевантна употреба на NEXPROVIO при деца на възраст под 18 години при лечението на множествен миелом.

### Начин на приложение

NEXPROVIO е предназначен за перорално приложение.

NEXPROVIO в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (SVd) трябва да се приема перорално приблизително по едно и също време веднъж седмично на Ден 1 от всяка седмица.

NEXPROVIO в комбинация с дексаметазон (Sd) трябва да се приема приблизително по едно и също време в Дни 1 и 3 всяка седмица. Таблетката трябва да се погълне цяла с вода. Тя не трябва да се разтрошава, дъвче, чупи или разделя, за да се предотврати рискът от дразнене на кожата от активното вещество. Може да се приема със или без храна.

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лекарствени продукти, прилагани в комбинация със селинексор, трябва да се направи справка с Кратката характеристика на продукта (КХП) на тези лекарствени продукти преди започване на лечението, включително за специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и препоръчителни съпътстващи лечения.

##### Препоръчително съпътстващо лечение

Пациентите трябва да бъдат съветвани да поддържат достатъчен прием на течности и калории през цялото време на лечението. Трябва да бъде обмислена интравенозна хидратация за пациенти в риск от дехидратация.

Трябва да се осигури профилактично съпътстващо лечение с 5-НТ3 антагонист и/или други средства против гадене преди и по време на лечение с NEXPROVIO (вж. точка 4.8).

##### Хематология

На пациентите трябва да бъде направена пълна кръвна картина (СВС) на изходно ниво, по време на лечението и когато има клинични показания. Проследявайте по-често през първите два месеца на лечението.

##### *Тромбоцитопения*

Често се съобщава за събития на тромбоцитопения (тромбоцитопения и намален брой тромбоцити) при пациенти, получаващи селинексор. Тези събития могат да са тежки (степен 3/4). Тромбоцитопения от степен 3/4 понякога може да доведе до клинично значимо кървене и в редки случаи може да доведе до потенциално летален кръвоизлив (вж. точка 4.8).

Тромбоцитопенията може да бъде овладяна с прекъсвания на дозата, промени на дозата, преливания на тромбоцити и/или друго лечение, което е клинично показано. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на кървене и да бъдат оценявани незабавно. За указания за промяна на дозата вж. Таблица 1 и Таблица 2 в точка 4.2

##### *Неутропения*

Съобщава се за неутропения, включително тежка неутропения (степен 3/4), при приложение на селинексор. В няколко случая са възникнали съпътстващи инфекции при пациенти с неутропения от степен 3/4 (вж. раздел 4.8).

Пациентите с неутропения трябва да бъдат наблюдавани за признаци на инфекция и да бъдат оценявани незабавно. Неутропенията може да бъде овладяна с прекъсвания на дозата, промени на дозата, колониостимулиращи фактори съгласно медицинските указания. За указания за промяна на дозата вижте Таблица 1 и Таблица 2 в точка 4.2.

##### Стомашно-чревна токсичност

Гадене, повръщане, диария, които понякога могат да са тежки и да изискват употребата на антиеметични и антидиарични лекарствени продукти (вж. раздел 4.8).

Трябва да се осигури профилактика с 5НТ3 антагонисти и/или други средства против гадене преди и по време на лечение със селинексор. Трябва да се прилагат електролитни разтвори, за да се предотврати дехидратацията при пациенти в риск.

Гаденето/повръщането могат да бъдат контролирани чрез прекъсвания на приложението, промени и/или започване на други антиеметични лекарствени продукти, както е клинично показано. Диарията може да бъде лекувана с прекъсвания, промени на дозата и/или прилагане на антидиарични лекарствени продукти. За указания относно промяна на дозата вижте таблица 1 и таблица 2 в точка 4.2.

### Загуба на тегло и анорексия

Селинексор може да причини загуба на тегло и анорексия. Теглото, хранителният статус и обем трябва се проверяват при пациентите на изходно ниво, по време на лечението и когато има клинични показания. Наблюдението трябва да е по-често през първите два месеца на лечението. При пациентите, при които се появява или задълбочава намаляване на апетита и загуба на тегло, може да е необходима промяна на дозата, стимуланти на апетита и хранителни консултации. За указания за промяна на дозата вижте Таблица 1 и Таблица 2 в точка 4.2.

### Състояние на обърканост и замаяност

Селинексор може да причини състояние на обърканост и замаяност. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват ситуации, при които замаяността или състоянието на обърканост може да са проблем, и да не приемат други лекарствени продукти, които може да причинят замаяност или състояние на обърканост, без подходяща консултация с лекар. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с тежки машини, докато не отшумят симптомите (вж. точка 4.7).

### Хипонатриемия

Селинексор може да причини хипонатриемия. Нивата на натрий трябва се проверяват при пациентите на изходно ниво, по време на лечението и когато има клинични показания. Наблюдението трябва да е по-често през първите два месеца на лечението. Коригирайте нивата на натрий при съпътстваща хипергликемия (серумна глюкоза > 150 mg/dl) и високи нива на серумен парапротеин. Хипонатриемията трябва да се лекува съгласно медицинските указания (интравенозен разтвор на натриев хлорид и/или таблетки сол), включително преглед на диетата. Може да е необходимо приложението на дозата селинексор на пациентите да се прекъсне и/или дозата да се промени. За указания за промяна на дозата вижте Таблица 1 и Таблица 2 в точка 4.2.

### Катаракта

Селинексор може да причини нова поява или обостряне на катаракта (вж. точка 4.8). Може да се извърши офталмологична оценка според клиничните показания. Катарактата трябва да се лекува съгласно медицинските указания, включително хирургично, ако има показания за това.

### Синдром на туморен лизис

Съобщава се за синдром на туморен лизис (TLS) при пациенти, получаващи терапия със селинексор. Пациенти с висок риск от TLS трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Лекувайте TLS незабавно в съответствие с указанията на здравното заведение.

### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване или да се въздържат от сексуални контакти, докато се лекуват със селинексор и поне 1 седмица след последната доза селинексор.

Пациентите жени с детероден потенциал и мъже с репродуктивен потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективни контрацептивни мерки или да се въздържат от сексуална активност, за да предотвратят бременност по време на лечението със селинексор и за поне 1 седмица след последната доза селинексор (вж. точка 4.6).

### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 20 mg таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани специални клинични проучвания за лекарствени взаимодействия.

Съпътстващата употреба на силен CYP3A4 индуктор може да доведе до по-ниска експозиция на селинексор.



Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на селинексор, когато се прилага едновременно със силен инхибитор на CYP3A4, кларитромицин (500 mg перорално два пъти дневно в продължение на 7 дни).

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на селинексор при едновременно приложение с до 1 000 mg дневна доза парацетамол.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване или да се въздържат от сексуални контакти, докато се лекуват със селинексор и за поне 1 седмица след последната доза селинексор. При жени с детероден потенциал се препоръчва тест за бременност преди започване на лечение със селинексор.

Пациентите жени с детероден потенциал и мъже с репродуктивен потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективни контрацептивни мерки или да се въздържат от сексуална активност, за да предотвратят бременност по време на лечението със селинексор и за поне 1 седмица след последната доза селинексор.

##### Бременност

Няма данни от употребата на селинексор при бременни жени. Проучванията при животни показват, че селинексор може да причини увреждане на фетуса (вж. точка 5.3). Селинексор не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Ако пациентката забременее, докато приема селинексор, приемът му трябва незабавно да се прекрати и пациентката трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за фетуса.

##### Кърмене

Не е известно дали селинексор или неговите метаболити се екскретират в човешката кърма. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Кърменето трябва да се прекрати по време на лечението със селинексор и за 1 седмица след последната доза.

##### Фертилитет

Въз основа на находките при животни селинексор може да намали фертилитета при женски и мъжки индивиди (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Селинексор може да повлияе в значителна степен върху способността за шофиране и работа с машини. Селинексор може да причини умора, състояние на обърканост и замаяност. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват ситуации, при които замаяност или състояние на обърканост може да са проблем, и да не приемат други лекарствени продукти, които може да причинят замаяност или състояние на обърканост, без подходяща консултация с лекар. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, ако имат някой от тези симптоми.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Безопасността на селинексор в комбинация с бортезомиб и дексаметазон е оценена при 195 пациенти с множествен миелом. Най-честите нежелани реакции ( $\geq 30\%$ ) са тромбоцитопения (62%), гадене (50%), умора (42%), анемия (37%), понижен апетит (35%), диария (33%) и периферна невропатия (33%).

Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции ( $\geq 3\%$ ) са пневмония (14,9%), катаракта (4,6%), сепсис (4,1%), диария (3,6%), повръщане (3,6%) и анемия (3,1%).

Безопасността на селинексор в комбинация с дексаметазон е оценена при 214 пациенти с множествен миелом, включително 83 пациенти с петорно рефрактерно заболяване. Най-честите нежелани лекарствени реакции ( $\geq 30\%$ ) са гадене (75%), тромбоцитопения (75%), умора (66%), анемия (60%), понижен апетит (56%), понижено тегло (49%), диария (47%), повръщане (43%), хипонатриемия (40%), неутропения (36%) и левкопения (30%).

Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции ( $\geq 3\%$ ) са пневмония (7,5%), сепсис (6,1%), тромбоцитопения (4,7%), остра бъбречна недостатъчност (3,7%) и анемия (3,3%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени в клинични изпитвания със селинексор в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (SVd), са обобщени в Таблица 3.

Нежеланите реакции, съобщени в клинични изпитвания със селинексор в комбинация с дексаметазон (Sd), са обобщени в Таблица 4.

Тези реакции са представени по системо-органен клас (СОК) и по честота. Категориите по честота са определени като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред според сериозността.

**Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции (НЛР), наблюдавани при пациенти с множествен миелом, лекувани със селинексор в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (SVd)**

Системо-органен клас/предпочитан термин	Всички НЛР/честота	НЛР степен 3 – 4/честота
<b>Инфекции и инфестации</b>	<p><b>Много чести</b> Пневмония*, инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, назофарингит</p> <p><b>Чести</b> Сепсис*, инфекция на долните дихателни пътища</p>	<p><b>Много чести</b> Пневмония*</p> <p><b>Чести</b> Сепсис*, инфекция на долните дихателни пътища, бронхит, инфекция на горните дихателни пътища</p>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	<p><b>Много чести</b> Тромбоцитопения, анемия, неутропения*</p> <p><b>Чести</b> Левкопения, лимфопения</p>	<p><b>Много чести</b> Тромбоцитопения, анемия</p> <p><b>Чести</b> Неутропения*, лимфопения</p> <p><b>Нечести</b> Левкопения</p>

<b>Системо-органен клас/предпочитан термин</b>	<b>Всички НЛР/честота</b>	<b>НЛР степен 3 – 4/честота</b>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	<b>Много чести</b> Понижен апетит  <b>Чести</b> Хипонатриемия, дехидратация, хипокалиемия, хипокалциемия, хипофосфатемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия	<b>Чести</b> Хипонатриемия, дехидратация, намален апетит, хипокалиемия, хипокалциемия, хипофосфатемия
<b>Психични нарушения</b>	<b>Много чести</b> Безсъние  <b>Чести</b> Състояние на обърканост	<b>Чести</b> Състояние на обърканост, безсъние
<b>Нарушения на нервната система</b>	<b>Много чести</b> Периферна невропатия, замаяност, главоболие  <b>Чести</b> Синкоп, амнезия*, нарушение на равновесието, дисгеузия, агеузия	<b>Чести</b> Синкоп, периферна невропатия  <b>Нечести</b> Главоболие, замаяност, амнезия*
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	<b>Чести</b> Вертиго	Няма
<b>Нарушения на очите</b>	<b>Много чести</b> Катаракта, замъглено зрение*	<b>Много чести</b> Катаракта  <b>Чести</b> Замъглено зрение*
<b>Сърдечни нарушения</b>	<b>Чести</b> Тахикардия	Няма
<b>Съдови нарушения</b>	<b>Чести</b> Хипотония	<b>Чести</b> Хипотония
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	<b>Много чести</b> Кашлица  <b>Чести</b> Диспнея*, епистаксис	<b>Чести</b> Епистаксис  <b>Нечести</b> Диспнея*, кашлица
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	<b>Много чести</b> Гадене, диария, повръщане, констипация  <b>Чести</b> Коремна болка, диспепсия, суха уста, флатуленция	<b>Чести</b> Гадене, диария, повръщане
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	<b>Чести</b> Алоpecia, нощно изпотяване*, сърбеж	<b>Нечести</b> Нощно изпотяване*

<b>Системо-органен клас/предпочитан термин</b>	<b>Всички НЛР/честота</b>	<b>НЛР степен 3 – 4/честота</b>
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	<b>Чести</b> Хиперкреатинемия	<b>Чести</b> Хиперкреатинемия
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	<b>Чести</b> Остра бъбречна недостатъчност	<b>Чести</b> Остра бъбречна недостатъчност
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	<b>Много чести</b> Умора, пирексия, астения  <b>Чести</b> Влошаване на общото физическо здраве, неразположение	<b>Много чести</b> Умора  <b>Чести</b> Пирексия, астения, влошаване на общото физическо здраве
<b>Изследвания</b>	<b>Много чести</b> Понижено телло  <b>Чести</b> Повишени нива на аспартат аминотрансфераза, повишени нива на аланин аминотрансфераза	<b>Чести</b> Понижено телло, повишени нива на аспартат аминотрансфераза, повишени нива на аланин аминотрансфераза
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	<b>Чести</b> Падане, контузия	<b>Чести</b> Падане

\* Групиране на повече от един предпочитан термин по MedDRA, включително:

- Пневмония: пневмония, белодробна инфекция, пневмококова пневмония, грипна пневмония, параинфлуенца вирусна пневмония, бактериална пневмония и гъбична пневмония
- Сепсис: сепсис, септичен шок, стафилококов сепсис и уросепсис
- Неутропения: неутропения и фебрилна неутропения
- Амнезия: амнезия и нарушение на паметта
- Замъглено зрение: замъглено зрение, зрително увреждане и намалена зрителна острота
- Диспнея: диспнея и диспнея при физическо натоварване
- Нощно изпотяване: нощно изпотяване и хиперхидроза

**Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции (НЛР), наблюдавани при пациенти, лекувани със селинексор в комбинация с дексаметазон (Sd)**

<b>Системо-органен клас/предпочитан термин</b>	<b>Всички НЛР/честота</b>	<b>НЛР степен 3 – 4 /честота</b>
<b>Инфекции и инфестации</b>	<p><b>Много чести</b> Пневмония, инфекция на горните дихателни пътища</p> <p><b>Чести</b> Сепсис, бактериемия</p>	<p><b>Чести</b> Пневмония, сепсис, бактериемия</p> <p><b>Нечести</b> Инфекция на горните дихателни пътища</p>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	<p><b>Много чести</b> Тромбоцитопения, анемия, неутропения, левкопения, лимфопения</p> <p><b>Чести</b> Фебрилна неутропения</p>	<p><b>Много чести</b> Тромбоцитопения, анемия, неутропения, левкопения, лимфопения</p> <p><b>Чести</b> Фебрилна неутропения</p>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	<p><b>Много чести</b> Хипонатриемия, дехидратация, понижен апетит, хипергликемия, хипокалиемия</p> <p><b>Чести</b> Хипокалциемия, хипофосфатемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия, хиперамилаземия, хиперурикемия, хиперлипаземия</p> <p><b>Нечести</b> Синдром на туморен лизис</p>	<p><b>Много чести</b> Хипонатриемия</p> <p><b>Чести</b> Дехидратация, понижен апетит, хипокалиемия, хипергликемия, хипокалциемия, хиперкалиемия, хиперамилаземия, хипофосфатемия, хиперурикемия, хиперлипаземия</p> <p><b>Нечести</b> Синдром на туморен лизис</p>
<b>Психични нарушения</b>	<p><b>Много чести</b> Състояние на обърканост, безсъние</p> <p><b>Чести</b> Делириум, халюцинация</p>	<p><b>Чести</b> Състояние на обърканост, безсъние</p> <p><b>Нечести</b> Делириум, халюцинация</p>
<b>Нарушения на нервната система</b>	<p><b>Много чести</b> Замаяност, дисгеузия, главоболие</p> <p><b>Чести</b> Периферна невропатия, синкоп, агеузия, нарушение на вкуса, нарушение на равновесието, когнитивно разстройство, нарушение на вниманието, нарушение на паметта</p> <p><b>Нечести</b> Енцефалопатия</p>	<p><b>Чести</b> Синкоп, когнитивно разстройство</p> <p><b>Нечести</b> Периферна невропатия, енцефалопатия</p>

<b>Системо-органен клас/предпочитан термин</b>	<b>Всички НЛР/честота</b>	<b>НЛР степен 3 – 4 /честота</b>
<b>Нарушения на очите</b>	<b>Много чести</b> Замъглено зрение  <b>Чести</b> Катаракта, зрително увреждане	<b>Чести</b> Катаракта  <b>Нечести</b> Замъглено зрение, зрително увреждане
<b>Сърдечни нарушения</b>	<b>Чести</b> Тахикардия	Няма
<b>Съдови нарушения</b>	<b>Чести</b> Хипотония	<b>Нечести</b> Хипотония
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	<b>Много чести</b> Диспнея, епистаксис, кашлица	<b>Чести</b> Диспнея  <b>Нечести</b> Епистаксис
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	<b>Много чести</b> Гадене, диария, повръщане, болки в корема, констипация  <b>Чести</b> Диспепсия, суха уста, коремен дискомфорт, флатуленция	<b>Чести</b> Гадене, диария, повръщане, констипация  <b>Нечести</b> Коремна болка
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	<b>Чести</b> Алопеция, нощно изпотяване, сърбеж	Няма
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	<b>Чести</b> Мускулни спазми, хиперкреатинемия	<b>Нечести</b> Мускулни спазми, хиперкреатинемия
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	<b>Чести</b> Остра бъбречна недостатъчност	<b>Чести</b> Остра бъбречна недостатъчност
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	<b>Много чести</b> Умора, пирексия, астения  <b>Чести</b> Влошаване на общото физическо здраве, неразположение, нарушение на походката, втрисане	<b>Много чести</b> Умора  <b>Чести</b> Астения, влошаване на общото физическо здраве, болка  <b>Нечести</b> Пирексия
<b>Изследвания</b>	<b>Много чести</b> Понижено тегло  <b>Чести</b> Повишени нива на аспартат аминотрансфераза, повишени нива на аланин аминотрансфераза, повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта	<b>Чести</b> Повишени нива на аланин аминотрансфераза  <b>Нечести</b> Понижено тегло, повишени нива на аспартат аминотрансфераза

<b>Системо-органен клас/предпочитан термин</b>	<b>Всички НЛР/честота</b>	<b>НЛР степен 3 – 4 /честота</b>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	<b>Чести</b> Падане	<b>Чести</b> Падане

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Инфекции*

Инфекцията е най-честата нехематологична токсичност.

При пациенти, получили SVd, инфекции са съобщени при 70% от пациентите, а 28% от пациентите са имали инфекции от степен 3 или 4. Сериозни инфекции са съобщени при 28% от пациентите, като летални инфекции, настъпили при 4% от лекуваните пациенти. Инфекцията на горните дихателни пътища и пневмонията са най-често съобщаваните инфекции съответно при 21% и 15% от пациентите. Инфекцията води до прекратяване на приложението при 1% от пациентите, прекъсване на лечението при 48% от пациентите и намаляване на дозата при 10% от пациентите.

При пациенти, получили Sd, инфекции са съобщавани при 53% от пациентите. При 22% от тези пациенти е от степен 3 или 4. Инфекцията на горните дихателни пътища и пневмонията са най-често съобщаваните инфекции (съответно при 15% и 13% от пациентите), като 25% от съобщените инфекции са сериозни и летални инфекции, възникнали при 3% от лекуваните пациенти. Инфекцията води до прекратяване на приложението при 7% от пациентите, прекъсване на лечението при 19% от пациентите и намаляване на дозата при 1% от пациентите.

##### *Тромбоцитопения*

При пациенти, получили SVd, тромбоцитопения възниква при 62% от пациентите, а 41% от пациентите са имали тромбоцитопения от степен 3 или 4. Тромбоцитопенията е сериозна при 2% от пациентите. От 41% пациенти с тромбоцитопения от степен 3 или 4, събития на съпътстващо кървене от степен 3 или по-висока (определя се като съпътстващо, ако е  $\pm 5$  дни) са съобщени при 5% от пациентите. При 2% от пациентите с тромбоцитопения е настъпил летален кръвоизлив. Тромбоцитопенията води до прекратяване на приложението при 2% от пациентите, прекъсване на лечението при 35% от пациентите и намаляване на дозата при 33% от пациентите.

При пациенти, получили Sd, тромбоцитопения възниква при 75% от пациентите и 65% от тези НЛР са от степен 3 или 4. Тромбоцитопенията е сериозна при 5% от пациентите. При тези 65% пациенти, които имат тромбоцитопения от степен 3 или 4, са съобщени събития на сериозно съпътстващо кървене/съпътстващо кървене от степен 3 или по-висока (определя се като съпътстващо, ако е  $\pm 5$  дни). Тромбоцитопенията води до прекратяване на приложението при 3% от пациентите, прекъсване на лечението при 22% от пациентите и намаляване на дозата при 32% от пациентите.

Тромбоцитопенията може да бъде овладяна с промени на дозата (вж. точка 4.2), поддържаща грижа и преливания на тромбоцити. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на кървене и да бъдат оценявани незабавно (вж. точка 4.4).

##### *Неутропения*

При пациенти, получили SVd, неутропения възниква при 16% от пациентите, а 10% от пациентите са имали събития с неутропения от степен 3 или 4. Неутропенията е сериозна при 1% от пациентите. Неутропенията не води до прекратяване на приложението при никой от пациентите и води до прекъсване на лечението при 9% от пациентите и намаляване на дозата при 5% от пациентите.

Фебрилна неутропения, съобщена като сериозна, е наблюдавана при един пациент (<1%), получил SVd; и е била от степен 4. Фебрилната неутропения е довела до прекъсване на лечението и намаляване на дозата; не е настъпило прекъсване на приложението поради фебрилна неутропения. От 19 пациенти с неутропения от степен 3 или по-висока при 3 (16%) се съобщава за сериозни съпътстващи инфекции степен 3 или по-висока (определят се като съпътстващи, ако са  $\pm$  5 дни). Съпътстващи инфекции от степен 3 или по-висока са включвали инфекция на долните дихателни пътища, бронхит и инфекция на ухото (по 1 пациент за всяка).

При пациенти, получили Sd, неутропения възниква при 36% от пациентите и при 25% от тях е от степен 3 или 4. Неутропенията е сериозна при 1% от пациентите. Неутропенията не води до прекратяване на приложението при никой от пациентите и води до прекъсване на лечението при 2% от пациентите и намаляване на дозата при 6% от пациентите.

Фебрилна неутропения възниква при 3% от пациентите; при всички е от степен 3 или 4. Съобщената фебрилна неутропения е сериозна при 2% от пациентите и води до прекратяване на приложението, прекъсване на лечението или намаляване на дозата при по-малко от 1% от пациентите (съответно). От 53-мата пациенти с неутропения от степен 3 или по-висока при 6 (11%) се съобщава за съпътстващи инфекции (определят се като съпътстващи, ако са  $\pm$  5 дни). Най-често съобщаваните съпътстващи инфекции от степен 3 или по-висока включват инфекция на пикочните пътища (3 пациенти) и сепсис (2 пациенти).

#### *Анемия*

При пациенти, получили SVd, анемия възниква при 37% от пациентите, а 16% от пациентите са имали анемия от степен 3, нито един пациент не е имал анемия от степен 4 или 5. Анемията е сериозна при 3% от пациентите. Анемията води до прекратяване на приложението при 1% от пациентите, прекъсване на лечението при 6% от пациентите и намаляване на дозата при 3% от пациентите.

При пациенти, получили Sd, анемия възниква при 61% от пациентите и при 44% от тях е от степен 3 или 4. Анемията е сериозна при 3% от пациентите. Анемията води до прекратяване на приложението при < 1% от пациентите, прекъсване на лечението при 4% от пациентите и намаляване на дозата при 1% от пациентите.

Анемията може да бъде овладяна с промени на дозата (вж. точка 4.2) и с преливания на кръв и/или прилагане на еритропоетин съгласно медицинските указания. За указания за промяна на дозата вижте Таблица 2 в точка 4.2.

#### *Стомашино-чревна токсичност*

При пациенти, получили SVd, гадене възниква при 50% от пациентите, а 8% от пациентите са имали гадене от степен 3 или 4. Гаденето е било сериозно при 2% от пациентите. Когато е прилагано лечение против гадене, медианата на продължителността на гаденето се подобрява с 10 дни. Гаденето води до прекратяване на приложението при 3% от пациентите, прекъсване на лечението при 7% от пациентите и намаляване на дозата при 7% от пациентите.

Повръщане възниква при 21% от пациентите, получили SVd, а 4% от пациентите са имали повръщане от степен 3. Нито един пациент не е имал повръщане от степен 4. Повръщането е било сериозно при 4% от пациентите. Повръщането води до прекратяване на приложението при 2% от пациентите, прекъсване на лечението при 3% от пациентите и намаляване на дозата при 3% от пациентите.

Диария възниква при 33% от пациентите, получили SVd, а 7% от пациентите са имали диария степен 3 или 4. Диарията е била сериозна при 4% от пациентите. Диарията води до прекратяване на приложението при 1% от пациентите, прекъсване на лечението при 8% от пациентите и намаляване на дозата при 2% от пациентите.



При пациенти, получили Sd, гадене/повръщане възникват при 79% от пациентите и при 10% от тях са от степен 3 или 4, при 3% от пациентите са сериозни. Когато е прилагано лечение против гадене, медианата на продължителността на гаденето или повръщането се подобрява с 3 дни. Гаденето/повръщането води до прекратяване на приложението при 5% от пациентите, прекъсване на лечението при 8% от пациентите и намаляване на дозата при 5% от пациентите.

Диария възниква при 47% от пациентите, получили Sd, и при 7% е от степен 3 или 4, а при 2% от пациентите е сериозна. Диарията води до прекратяване на приложението при 1% от пациентите, прекъсване на лечението при 2% от пациентите и намаляване на дозата при 1% от пациентите.

#### *Хипонатриемия*

При пациенти, получили SVd, хипонатриемия възниква при 8% от пациентите, а 5% от пациентите са имали хипонатриемия от степен 3 или 4. Хипонатриемията е сериозна при < 1% от пациентите. Повечето случаи на хипонатриемия не са свързани със симптоми. Няма съобщения за съпътстващи припадъци. Хипонатриемията не води до прекратяване на приложението, но води до прекъсване на лечението при < 1% от пациентите и намаляване на дозата при 1% от пациентите.

При пациенти, получили Sd, хипонатриемия възниква при 40% от пациентите и при 24% е от степен 3 или 4. Хипонатриемията е сериозна при 3% от пациентите. Повечето случаи на хипонатриемия не са свързани със симптоми. Няма съобщения за съпътстващи припадъци. Хипонатриемията не води до прекратяване на приложението, но води до прекъсване на лечението при 6% от пациентите и намаляване на дозата при 1% от пациентите.

#### *Катаракта*

При пациенти, получаващи SVd, честотата на нова поява или влошаване на катаракта, изискваща клинична интервенция, се съобщава при 24% от пациентите. Медианата на времето до нова поява на катаракта е 233 дни. Медианата на времето за влошаване на катаракта при пациенти с катаракта в началото на терапията със селинексор е 261 дни (SVd). Катарактата не е довела до прекратяване на лечението, довела е до прекъсване на лечението при 4% от пациентите и намаляване на дозата при 3% от пациентите. Катарактата трябва да се лекува съгласно медицинските указания, включително хирургично, ако има показания за това (вж. точки 4.4 и 4.2).

#### *Синдром на туморен лизис*

Синдром на туморен лизис (TLS) възниква при един (< 1%) пациент (който е получил Sd) и се определя като степен 3 или по-сериозен. Пациенти с висок риск от TLS трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Лекувайте TLS незабавно в съответствие с указанията на здравното заведение (вж. точка 4.4).

#### *Популация в старческа възраст*

Сред пациентите с множествен миелом, които са получили SVd, 56% са на възраст 65 и повече години, а 17% са на възраст 75 и повече години. При сравняване на пациенти на и над 65-годишна възраст с по-млади пациенти по-възрастните имат по-висока честота на прекратяване поради нежелана реакция (28% спрямо 13%) и по-висока честота на сериозни нежелани реакции (57% спрямо 51%).

Сред пациентите с множествен миелом, които получават Sd, 47% са на и над 65-годишна възраст, а 11% са на и над 75-годишна възраст. При сравняване на пациенти на и над 75-годишна възраст с по-млади пациенти по-възрастните имат по-висока честота на прекратяване на приложението поради нежелана реакция (52% спрямо 25%), по-висока честота на сериозни нежелани реакции (74% спрямо 59%) и по-висока честота на летални нежелани реакции (22% спрямо 8%).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### **4.9 Предозиране**

По принцип предозирането се свързва с подобни нежелани реакции като съобщаваните при стандартно дозиране и като цяло са обратими в рамките на 1 седмица.

#### Симптоми

Потенциалните остри симптоми включват гадене, повръщане, диария, дехидратация и обърканост. Потенциалните признаци включват ниски нива на натрий, повишени нива на чернодробни ензими и нисък брой кръвни клетки. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно и да им бъде осигурена поддържаща грижа според случая. Досега не са съобщавани летални изходи вследствие на предозиране.

#### Овладяване

В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава за нежелани реакции и да му бъде осигурено незабавно подходящо симптоматично лечение.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XX66

#### Механизъм на действие

Селинексор е обратим ковалентен селективен инхибитор на ядрения експорт (SINE), който блокира специфично експортин 1 (XPO1). XPO1 е главният медиатор на ядрения експорт на много товарни протеини, включително тумор-супресорни протеини (TSP), регулатори на растежа и иРНК на протеини, подпомагащи растежа (онкогенни). Инхибирането на XPO1 от селинексор води до значително кумулиране на TSP в ядрото, арест на клетъчния цикъл, намаляване на няколко онкопротеина, като например c-Myc и cyclin D1, и апоптоза на раковите клетки. Комбинацията от селинексор и дексаметазон и/или бортезомиб демонстрира синергични цитотоксични ефекти при множествен миелом *in vitro* и повишена антитуморна активност при миши ксенотрансплантирани модели на множествен миелом *in vivo*, включително такива, които са резистентни към протеазомни инхибитори.

#### Сърдечна електрофизиология

Ефектът на множество дози селинексор до 175 mg два пъти седмично върху QTc интервала е оценен при пациенти с интензивно лекувани преди хематологични злокачествени заболявания. Селинексор няма голям ефект (т.е. не по-голям от 20 ms) върху QTc интервала при терапевтичното дозово ниво.

## Клинична ефикасност и безопасност

### *Селинексор в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (SVd) за лечение на пациенти с множествен миелом*

Ефикасността и безопасността на селинексор в комбинация с бортезомиб и дексаметазон са оценени в проучване КСР-330-023 (BOSTON), фаза 3, глобално, рандомизирано, отворено, активно контролирано проучване при пациенти с множествен миелом, които са получили поне една предишна терапия. BOSTON е изисквало пациентите да имат измерим миелом според критериите на Международната работна група за миелом (International Myeloma Working Group, IMWG) с документирани данни за прогресиращо заболяване по време на или след последния им режим на лечение, като преди това са получавали лечение с една до три предишни различни схеми за множествен миелом. Пациентите, които преди това са получавали протеазомни инхибитори (самостоятелно или като част от комбинирано лечение), е трябвало да имат поне частичен отговор на терапията и поне 6-месечен интервал от последната им терапия с протеазомни инхибитори, без анамнеза за прекратяване на лечението с бортезомиб поради токсичност от степен 3 или по-висока. Пациентите е трябвало да имат ECOG функционален скор  $\leq 2$ , адекватна чернодробна, бъбречна и хематопоеична функция. Пациенти със системна амилоидоза на леката верига, активен миелом на централната нервна система, периферна невропатия от степен 2 или по-висока или болезнена невропатия от степен 2, плазменоклетъчна левкемия, полиневропатия, органомегалия, ендокринопатия, моноклонална гамапатия или синдром с кожни промени (POEMS) са били изключени от участие в изпитването.

Проучването сравнява лечението със селинексор 100 mg веднъж седмично (приложен перорално на Ден 1 от всяка седмица) в комбинация с дексаметазон 20 mg два пъти седмично (приложен перорално в Дни 1 и 2 от всяка седмица) и бортезомиб 1,3 mg/m<sup>2</sup> веднъж седмично (приложен подкожно на Ден 1 от Седмици 1-4 с прекъсване на седмица 5) [SVd рамо] с лечение с бортезомиб 1,3 mg/m<sup>2</sup> два пъти седмично (приложен подкожно в Дни 1, 4, 8, 11) с ниска доза дексаметазон 20 mg два пъти седмично (приложен перорално в Дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) от стандартен 21-дневен цикъл за първите 8 цикъла, последван от бортезомиб 1,3 mg/m<sup>2</sup> веднъж седмично (приложен подкожно на Ден 1 от седмици 1-4 с прекъсване на седмица 5) с ниска доза дексаметазон 20 mg два пъти седмично (приложен перорално в дни 1 и 2 от всяка седмица) за цикли  $\geq 9$  [Vd рамо].

Лечението продължава в двете рамена до прогресия на заболяването, смърт или неприемлива токсичност. При потвърдено прогресиращо заболяване (PD), пациентите в контролното рамо (Vd) могат да преминат към лечение на базата на селинексор под формата на седмична SVd (схема BOSTON) или седмична Sd селинексор 100 mg веднъж седмично (Ден 1 от всяка седмица) и ниска доза дексаметазон 20 mg два пъти седмично (Ден 1 и 2 от всяка седмица).

Общо 402 пациенти са рандомизирани: 195 в рамо SVd и 207 в рамо Vd.

Характеристиките на изходно ниво на пациентите и заболяването са описани в Таблица 5.

**Таблица 5: Демографски характеристики и характеристики на заболяването на пациентите с рецидивиращ рефрактерен множествен миелом в проучването BOSTON (n = 402)**

Характеристики	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Медиана на времето от диагнозата до рандомизацията, години (диапазон)	3,81 (0,4, 23,0)	3,59 (0,4, 22,0)
Време от края на последната предишна терапия, медиана (диапазон)	48 седмици (1, 1 088)	42 седмици (2, 405)
Брой предишни схеми на лечение, средно (диапазон)	1,7 (1, 3)	1,7 (1, 3)
Брой предходни терапии (%)		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
Възраст, медиана (диапазон)	66 години (40, 87)	67 години (38, 90)
Пациенти на възраст < 65 години, n (%)	86 (44)	75 (36)
Пациенти на възраст 65 – 74 години, n (%)	75 (39)	85 (41)
Пациенти на възраст ≥ 75 години, n (%)	34 (17)	47 (23)
Мъже:Жени, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Вид предходна терапия, n (%)		
Трансплантация на стволови клетки	76 (39)	63 (30)
Леналидомид във всяка комбинация	77 (39)	77 (37)
Помалидомид във всяка комбинация	11 (6)	7 (3)
Бортезомиб във всяка комбинация	134 (69)	145 (70)
Карфилзомиб във всяка комбинация	20 (10)	21 (10)
Всеки протеазомен инхибитор във всяка комбинация	148 (76)	159 (77)
Даратумумаб във всяка комбинация	11 (6)	6 (3)
Ревизирана международна система на стадиране на изходно ниво, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Неизвестно	10 (5)	14 (7)
Високорискава цитогенетика <sup>a</sup> , n (%)	97 (50)	95 (46)
Функционално състояние по ECOG: от 0 до 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

<sup>a</sup> Включва всички del (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21.

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (PFS) съгласно Единните критерии за отговор на IMWG при множествен миелом (IMWG Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma), както е оценено от Независима комисия за преглед (Independent Review Committee, IRC).

Въз основа на предварително планиран междинен анализ за PFS, където границата за PFS е била преминава (средно проследяване от 15,1 месеца); BOSTON показва статистически значимо подобрене на PFS в рамото с SVd в сравнение с рамото с Vd; коефициент на риск (HR)=0,70 (95% CI: 0,53-0,93; p=0,0075), средна PFS 13,9 месеца (95% CI: 11,7, не е достигната) и 9,5 месеца (95% CI: 8,1, 10,8) съответно в рамото с SVd и Vd.

Има статистически значимо подобрене в общата честота на отговор (ОЧО): 76,4% в рамото с SVd спрямо 62,3% в рамото с Vd, p=0,0012. Честотата на ≥ много добър частичен отговор (честотата на ≥МДЧО включва строг пълен отговор [сПО], пълен отговор [ПО] и МДЧО) представлява 44,6% в рамото с SVd в сравнение с 32,4% в рамото с Vd.

Медианата на времето до отговор е 1,4 месеца при пациентите, лекувани с SVd, и 1,6 месеца при пациентите, лекувани с Vd. Средната продължителност на отговора (ПНО) сред пациентите с отговор е била 20,3 месеца и 12,9 месеца съответно в рамената с SVd и Vd.

По време на предварително планирания междинен анализ на PFS са настъпили 109 събития, свързани с общата преживяемост (OS); имало е 47 и 62 смъртни случая съответно в рамената с SVd и Vd (HR=0,84 [95% CI: 0,57, 1,23]). Медианата на ОП не е достигната за рамото с SVd и е била 25 месеца за рамото с Vd.

При актуализиран описателен анализ с медиана на проследяване 22,1 месеца, резултатите са в съответствие с първичния анализ. Резултатите за ефикасност са показани на Таблица 6 и Фигура 1.

**Таблица 6: Резултати за ефикасност, оценени от независима комисия за оценка в проучването BOSTON (медиана на проследяване 22,1 месеца)**

	<b>SVd (n = 195)</b>	<b>Vd (n = 207)</b>
<b>Преживяемост без прогресия (PFS)<sup>a</sup></b> Коефициент на риск (95% CI)	0,71 (0,54, 0,93)	
Медиана на PFS в месеци (95% ДИ)	13,2 (11,7, 23,4)	9,5 (8,1, 10,8)
<b>Обща честота на отговор (ОЧО)<sup>b</sup>, n (%)</b>	150 (76,9)	131 (63,3)
95% CI	(70,4, 82,6)	(56,3, 69,9)
сПО	19 (10)	13 (6)
ПО	14 (7)	9 (4)
МДЧО	54 (28)	45 (22)
ЧО	63 (32)	64 (31)
<b>Време до отговор, месеци (95% CI)</b>	1,4 (1,4, 1,5)	1,6 (1,5, 2,1)
<b>Медиана на продължителността на отговора (95% CI)<sup>c</sup></b>	17,3 (12,6, 26,3)	12,9 (9,3, 15,8)
<b>Обща преживяемост (ОП, медиана на проследяване 28,7 месеца)<sup>a</sup></b>		
Брой събития, n (%)	68 (35)	80 (39)
Медиана на ОП, месеци (95% ДИ)	36,7	32,8
	(30,2, не е достигнато)	(27,8, не е достигнато)
Коефициент на риска (95% CI)	0,88 (0,63, 1,22)	

SVd=селинексор-бортезомиб-дексаметазон, Vd=бортезомиб-дексаметазон, сПО= строг пълен отговор, ПО= пълен отговор, МДЧО= много добър частичен отговор, ЧО= частичен отговор

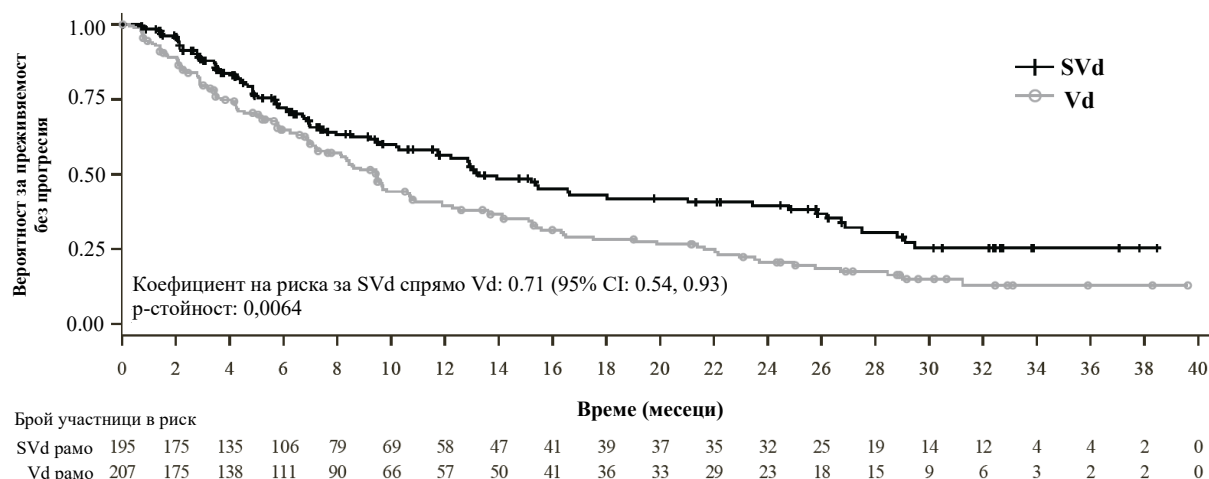
\* Отчетените резултати за ефикасност съответстват на описателен анализ, базиран на дата на заключване на данните 15 февруари 2021 г.

<sup>a</sup> Коефициентът на риск се основава на стратифициран модел на регресия на Cox за пропорционалност на риска, р-стойност, базирана на стратифициран Log-rank тест.

<sup>b</sup> Включва сПО + ПО + МДЧО + ЧО, р-стойност въз основа на теста на Cochran-Mantel-Haenszel.

<sup>c</sup> Включва отговорили пациенти, които са постигнали ЧО или по-добър.

**Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за PFS в проучването BOSTON (средно проследяване 22,1 месеца)**



Честотата на периферна невропатия степен  $\geq 2$ , предварително определена ключова вторична крайна точка, е по-ниска в рамото с SVd (21%) в сравнение с рамото с Vd (34%); съотношение на шансовете 0,50 [95% CI:0,32, 0,79,  $p=0,0013$ ], поради по-ниската доза бортезомиб в рамото с SVd.

*Селинексор в комбинация с дексаметазон (Sd) за лечение на пациенти с рецидивиращ/рефрактерен множествен миелом*

Проучване KPC-330-012 (STORM), фаза 2, многоцентрово, еднораменно, отворено проучване е включвало пациенти с рецидивиращ и/или рефрактерен множествен миелом (RRMM). В STORM част 2 се е изисквало пациентите да имат измеримо заболяване според критериите на IMWG, преди това да са получавали три или повече схеми за антимиеломно лечение, включително алкилиращо средство, глюкокортикоиди, бортезомиб, карфилзомиб, леналидомид, помалидомид и анти-CD38 моноклонално антитяло; и чийто миелом е документиран като рефрактерен към глюкокортикоиди, протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство, анти-CD38 моноклонално антитяло и до последната линия на терапия. Пациентите е трябвало да имат скор на функционалното състояние по ECOG  $\leq 2$ , адекватна чернодробна, бъбречна и хематопоеична функция. Критериите за изключване са били системна амилоидоза на леката верига, активен миелом на централна нервна система, периферна невропатия от степен 3 или по-висока или болезнена невропатия от степен 2 или по-висока.

Пациентите бяха лекувани с 80 mg селинексор в комбинация с 20 mg дексаметазон в дни 1 и 3 всяка седмица. Лечението продължава до прогресия на заболяването, смърт или неприемлива токсичност.

От пациентите, включени в STORM част 2 ( $n=123$ ), осемдесет и трима (83) пациенти имат RRMM, който е рефрактерен към два протеазомни инхибитора (бортезомиб, карфилзомиб), два имуномодулатора (леналидомид, помалидомид) и едно анти-CD38 моноклонално антитяло (даратумумаб). Медианата на продължителността на лечението със селинексор при тези 83 пациенти е 9 седмици (диапазон: от 1 до 61 седмици). Медианата на общата получена доза селинексор е 880 mg (диапазон от 160 до 6220 mg) с медиана на дозата 105 mg (диапазон: от 22 до 180 mg), получена на седмица.

Представените по-долу данни са от 83-мата пациенти, чието заболяване е рефрактерно към бортезомиб (B), карфилзомиб (C), леналидомид (L), помалидомид (P) и даратумумаб (D) (петорно рефрактерно).

Таблица 7 предоставя характеристиките на заболяването и предходното лечение на пациентите.

**Таблица 7: Демографски характеристики и характеристики на заболяването на пациентите с рецидивиращ рефрактерен множествен миелом, лекувани с 80 mg селинексор и 20 mg дексаметазон два пъти седмично (n = 83)**

<b>Характеристики</b>	
<b>Медиана на времето от поставянето на диагнозата до началото на проучваното лечение, години (диапазон)</b>	7 години (1; 23)
<b>Брой предходни схеми на лечение, медиана (диапазон)</b>	8 (4, 18)
<b>Възраст, медиана (диапазон)</b>	65 години (40; 86)
Пациенти на възраст < 65 години, n (%)	40 (48)
Пациенти на възраст 65 – 74 години, n (%)	31 (37)
Пациенти на възраст ≥ 75 години, n (%)	12 (15)
<b>Мъже: жени, n (%)</b>	51 М (61): 32 Ж (39)
<b>Рефрактерен статус към конкретни комбинации за лечение, n (%)</b>	
Петорно рефрактерен (BCLPD)	83 (100)
Даратумумаб в произволна комбинация	57 (69)
Даратумумаб като самостоятелно средство	26 (31)
<b>Предишна трансплантация на стволови клетки<sup>1</sup>, n (%)</b>	67 (81)
≥ 2 трансплантации	23 (28)
<b>Предишна CAR-T клетъчна терапия, n (%)</b>	2 (2,4)
<b>Ревизирана интегрирана система на стадиране на изходно ниво, n (%)</b>	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
<b>Високорискова цитогенетика, n (%)</b> (включва която и да е от мутациите del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) или 1q21)	47 (57)
<b>Функционално състояние по ECOG: от 0 до 1, n (%)</b>	74 (89)

<sup>1</sup> Един пациент има трансплантация на алогенни стволови клетки.

Първичната крайна точка за ефикасност е общата честота на отговор (ОЧО), както е оценена от независимата комисия за оценка въз основа на единните критерии за отговор на IMWG при множествен миелом. Отговорите са оценявани ежемесечно и съгласно указанията на IMWG. Таблица 8 предоставя общ преглед на резултатите за ефикасност.

**Таблица 8: Резултати за ефикасност: оценени от независимата комисия за оценка (STORM, пациенти с рецидивиращ рефрактерен множествен миелом, лекуван с 80 mg селинексор и 20 mg дексаметазон два пъти седмично)**

<b>Крайна точка за ефикасност:</b>	<b>NEXPROVIO 80 mg + дексаметазон 20 mg n = 83</b>
<b>Обща честота на отговор (ОЧО), n (%)</b> (включва сПО + МДЧО + ЧО) <sup>1</sup>	21 (25,3)
95% доверителен интервал	16,4; 36
сПО, минимална остатъчна болест (МОБ) отрицателна, n (%)	1 (1,2)
ПО, n (%)	0 (0)
МДЧО, n (%)	4 (4,8)
ЧО, n (%)	16 (19,3)
Минимален отговор (МО), n (%)	10 (12,0)
Стабилно заболяване (СЗ), n (%)	32 (38,6)
Прогресиращо заболяване (ПЗ)/не може да се оцени (НМО), n (%)	20 (24,1)

<b>Крайна точка за ефикасност:</b>	<b>NEXPROVIO 80 mg + дексаметазон 20 mg n = 83</b>
<b>Медиана на времето до първия отговор</b> (седмици) (диапазон: от 1 до 10 седмици)	3,9
<b>Медиана на продължителността на отговора (ПНО)</b> (месеци) (95% доверителен интервал)	3,8 (2,3; 10,8)

<sup>1</sup>сПО = строг пълен отговор, ПО = пълен отговор, МДЧО = много добър частичен отговор, ЧО = частичен отговор

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със селинексор във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на RRMM (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално прилагане на селинексор пиковата плазмена концентрация  $C_{max}$  се достига в рамките на 4 часа. Едновременният прием на храна с високо съдържание на мазнини (800 – 1000 калории, като приблизително 50% от общото съдържание на калории в храната идват от мазнини) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на селинексор.

### Разпределение

Селинексор се свързва 95,0% с човешките плазмени протеини. При популационен фармакокинетичен (ФК) анализ привидният обем на разпределение ( $V_d/F$ ) на селинексор е 133 l при пациенти с онкологични заболявания.

### Биотрансформация

Селинексор се метаболизира чрез CYP3A4, множество UDP-глюкуронилтрансферази (UGT) и глутатион S-трансферази (GST).

### Елиминиране

След единична доза от 80 mg селинексор средният полуживот ( $t_{1/2}$ ) е от 6 до 8 часа. При популационен ФК анализ привидният общ клирънс ( $CL/F$ ) на селинексор е 18,6 l/h при пациенти с онкологични заболявания.

### Специални популации

#### *Възраст, пол и раса*

Възрастта (от 18 до 94 години), полът или расата нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на селинексор.

В популационния ФК набор от данни възрастта и расата не са идентифицирани като значима ковариата, а полът е идентифициран като значима ковариата.

#### *Бъбречно увреждане*

Степента на бъбречно увреждане е определена по креатининовия клирънс чрез изчисление по формулата на Cockcroft-Gault. Резултатите от популационни ФК анализи при пациенти с нормална ( $n = 283$ ,  $CL_{Cr}: \geq 90$  ml/min), лека ( $n = 309$ ,  $CL_{Cr}: 60$  до  $89$  ml/min), умерена ( $n = 185$ ,  $CL_{Cr}: 30$  до  $59$  ml/min) или тежка ( $n = 13$ ,  $CL_{Cr}: 15$  до  $29$  ml/min) бъбречна дисфункция показват, че креатининовият клирънс няма въздействие върху ФК на NEXPROVIO. Поради това не се очаква леко, умерено или тежко бъбречно увреждане да измени ФК на селинексор и не се изискват корекции на дозата селинексор при пациенти с бъбречна дисфункция.



### Чернодробно увреждане

Популационният ФК анализ показва, че леко чернодробно увреждане (билирубин  $> 1 - 1,5$  x ГГН (горна граница на нормата) или АСАТ  $>$  ГГН, но билирубин  $\leq$  ГГН, n = 119) няма клинично значим ефект върху ФК на селинексор. Подобна находка се наблюдава при малък брой пациенти с умерено (билирубин  $> 1,5 - 3$  x ГГН; всяка стойност на АСАТ, n = 10) и тежко чернодробно увреждане (билирубин  $> 3$  x ГГН; всяка стойност на АСАТ, n = 3).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Токсичност при многократно прилагане

Находките в 13-седмичното проучване при многократно прилагани при плъхове са намалено наддаване на телесно тегло и консумация на храна и хемопоеична/лимфоидна хипоплазия и ефекти върху женските/мъжките репродуктивни органи. В 13-седмичното проучване при маймуни наблюдаваните ефекти, свързани с лечението, включват загуба на тегло, стомашно-чревни ефекти и лимфоидно/хематологично изчерпване. Отбелязва се, че токсичните прояви от страна на стомашно-чревния тракт, включително анорексия, намаление в наддаването на телесно тегло и намалена консумация на храна, са били медиирани от ЦНС. Не може да се установи граница на безопасност за тези прояви на токсичност.

### Генотоксичност

Селинексор не е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации. Селинексор не е кластогенен нито при *in vitro* цитогенетичен тест в човешки лимфоцити, нито при *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

### Карциногенност

Не са провеждани проучвания за карциногенност със селинексор.

### Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Не са провеждани проучвания за фертилитета при животни със селинексор. В проучвания за пероралната токсичност при многократно прилагане селинексор е прилаган до 13 седмици при плъхове и маймуни. Наблюдавани са намаление на спермата, сперматидите и герминативните клетки в епидидимите и тестисите при плъхове, също така намален брой овариални фоликули при плъхове и некроза на единични клетки на тестисите при маймуни. Тези находки са наблюдавани при системни експозиции съответно приблизително 0,11, 0,28 и 0,53 пъти експозицията ( $AUC_{last}$ ) при хора при препоръчителната доза 80 mg. Ефекти по отношение на развитието са наблюдавани при ежедневна експозиция на бременни плъхове при системни експозиции под експозицията ( $AUC_{last}$ ) при хора при препоръчителната доза 80 mg.

### Други прояви на токсичност

Тест за сенсибилизация при морски свинчета показва, че при 25% селинексор предизвиква лека реакция на контактна свръхчувствителност на кожата степен II на 24-тия и 48-ия час.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (pH-101) (E460i)  
Кроскармелоза натрий (E468)  
Повидон К30 (E1201)  
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)  
Магнезиев стеарат (E470b)  
Микрокристална целулоза (pH-102) (E460i)  
Натриев лаурилсулфат (E514i)

#### Таблетна обвивка

Талк (E553b)

Частично хидролизиран поли(винилов алкохол) (E1203)

Глицерилмоностеарат (E471)

Полисорбат 80 (E433)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол (E1521)

Индигокармин алуминиев лак (E132)

Брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133)

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

#### **6.3 Срок на годност**

5 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PCTFE/PVC-алуминиеви блистери, съдържащи 2, 3, 4, 5 или 8 филмирани таблетки.

Една вторична картонена опаковка съдържа четири защитени от деца вътрешни картонени опаковки, всяка с един блистер. Картонените опаковки съдържат общо 8, 12, 16, 20 или 32 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10,

1043 AP Amsterdam

Нидерландия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 март 2021 г.

Дата на последно подновяване: 13 май 2022 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NEPROVIO 20 mg филмирани таблетки

селинексор

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg селинексор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

Доза 40 mg 8 филмирани таблетки

Доза 60 mg 12 филмирани таблетки

Доза 80 mg 16 филмирани таблетки

Доза 100 mg 20 филмирани таблетки

Доза 80 mg 32 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Доза 40 mg веднъж седмично

Доза 60 mg веднъж седмично

Доза 80 mg веднъж седмично

Доза 100 mg веднъж седмично

Доза 80 mg два пъти седмично

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Важно е да приемате това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, за да избегнете грешки при дозиране.



**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ****10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1537/005	8 филмирани таблетки (4 опаковки по 2)
EU/1/21/1537/001	12 филмирани таблетки (4 опаковки по 3)
EU/1/21/1537/002	16 филмирани таблетки (4 опаковки по 4)
EU/1/21/1537/003	20 филмирани таблетки (4 опаковки по 5)
EU/1/21/1537/004	32 филмирани таблетки (4 опаковки по 8)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

NEXPROVIO

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА НА БЛИСТЕРА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NEPROVIO 20 mg филмирани таблетки

селинексор

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg селинексор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

Доза 40 mg 2 филмирани таблетки

Доза 60 mg 3 филмирани таблетки

Доза 80 mg 4 филмирани таблетки

Доза 100 mg 5 филмирани таблетки

Доза 80 mg 8 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

За отваряне

1. Натиснете бутона и внимателно го задръжте така.

2. Изтеглете блистера с лекарството.

Доза 40 mg веднъж седмично

Доза 60 mg веднъж седмично

Доза 80 mg веднъж седмично

Доза 100 mg веднъж седмично

Доза 80 mg два пъти седмично

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Важно е да приемате това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, за да избегнете грешки при дозиране.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ****10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1537/005	Вътрешна опаковка с 2 таблетки
EU/1/21/1537/001	Вътрешна опаковка с 3 таблетки
EU/1/21/1537/002	Вътрешна опаковка с 4 таблетки
EU/1/21/1537/003	Вътрешна опаковка с 5 таблетки
EU/1/21/1537/004	Вътрешна опаковка с 8 таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NEXPROVIO 20 mg филмирани таблетки

селинексор

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

Доза 40 mg

Доза 60 mg

Доза 80 mg

Доза 100 mg

Доза 80 mg

Вземете 80 mg на Ден 1 от седмицата

Вземете 80 mg на Ден 3 от седмицата

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### NEXPROVIO 20 mg филмирани таблетки селинексор (selinexor)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява NEXPROVIO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете NEXPROVIO
3. Как да приемате NEXPROVIO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате NEXPROVIO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява NEXPROVIO и за какво се използва

NEXPROVIO съдържа активното вещество селинексор. Селинексор е лекарство против рак, известно като инхибитор на XPO1. То блокира действието на вещество, наречено XPO1, което транспортира протеини от клетъчното ядро към клетъчната цитоплазма. Някои клетъчни протеини трябва да са в ядрото, за да функционират правилно.

Чрез блокиране на функцията на XPO1 селинексор възпрепятства излизането на определени протеини от ядрото, което пречи на раковите клетки да продължават да растат и води до тяхната смърт.

#### За какво се използва NEXPROVIO

NEXPROVIO се използва за лечение на възрастни пациенти с множествен миелом, който се е появил отново след лечение. NEXPROVIO се използва

- заедно с други две лекарства, наречени бортезомиб и дексаметазон, при хора, които са имали поне едно предходно лечение.

#### ИЛИ

- заедно с дексаметазон при пациенти, които са получили преди това поне четири вида лечение на миелом и при които заболяването не може да се контролира с предишните лекарства, използвани за лечение на множествен миелом.

Множественият миелом е рак, който засяга вид кръвни клетки, наречени плазмени клетки. Плазмените клетки обикновено произвеждат протеини за борба с инфекциите. Хората с множествен миелом имат ракови плазмени клетки, наричани още миеломни клетки, които могат да увредят костите и бъбреците и да повишат риска от инфекция. Лечението с



NEXPROVIO убива миеломните клетки и намалява симптомите на заболяването.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете NEXPROVIO**

### **Не приемайте NEXPROVIO**

Ако сте алергични към селинексор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете NEXPROVIO и по време на лечение, ако:

- имате или сте имали проблеми с кървене
- наскоро сте имали или сте получили инфекция
- имате гадене, повръщане или диария
- губите апетит или тегло
- имате обърканост и замаяност
- имате понижаване на нивата на натрий в кръвта (хипонатриемия).
- имате нова или влошаваща се катаракта.

Вашият лекар ще Ви прегледа и ще бъдете наблюдавани внимателно по време на лечението. Преди да започнете NEXPROVIO и по време на лечението, ще Ви бъдат направени кръвни изследвания, за да се провери дали имате достатъчно кръвни клетки.

### **Деца и юноши**

NEXPROVIO не трябва да се дава на деца и юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и NEXPROVIO**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### **Бременност**

Преди лечение с NEXPROVIO се препоръчва тест за бременност за жени, които могат да имат деца.

Не използвайте NEXPROVIO по време на бременност, тъй като може да увреди плода. Жени, които забременеят, докато приемат NEXPROVIO, трябва незабавно да спрат лечението и да уведомят лекаря.

### **Кърмене**

Не кърмете по време на лечението с NEXPROVIO и 1 седмица след последната доза, тъй като е неизвестно дали селинексор или неговите метаболити се отделят в човешката кърма и дали вредят на кърмачетата.

### **Фертилитет**

NEXPROVIO може да намали фертилитета при жени и мъже.

### **Контрацепция**

Жени, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и поне 1 седмица след последната доза.

Препоръчва се мъжете да използват ефективни контрацептивни мерки или да избягват сексуални контакти с жени, които могат да имат деца, по време на лечението и поне 1 седмица след последната доза.

### **Шофиране и работа с машини**

NEXPROVIO може да причини умора, обърканост и замаяност. Не шофирайте и не работете с машини, ако получите такава реакция, докато се лекувате с това лекарство.

### **NEXPROVIO съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 20 mg таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **3. Как да приемате NEXPROVIO**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **Препоръчителната доза е:**

- когато се използва заедно с бортезомиб и дексаметазон: 100 mg (5 таблетки) веднъж дневно в ден 1 на всяка седмица, или по указание на Вашия лекар.
- когато се използва с дексаметазон: 80 mg (4 таблетки) веднъж дневно, в дни 1 и 3 всяка седмица, или по указание на Вашия лекар.

Вашият лекар може да промени дозата Ви, ако възникнат нежелани реакции.

Важно е да приемате това лекарство точно както Ви е казал лекарят, за да избегнете грешки в дозирането.

#### **Начин на приемане**

Поглъщайте таблетките NEXPROVIO цели с пълна чаша вода, заедно с храна или между храненията. Не дъвчете, не разтрошавайте, не разделяйте и не чупете таблетките, за да предотвратите риска от дразнене на кожата от активното вещество.

#### **Продължителност на приема**

Вашият лекар ще Ви информира за продължителността на лечението въз основа на това как реагирате на лечението и нежеланите реакции.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза NEXPROVIO**

Обадете се на Вашия лекар или отидете незабавно до най-близкото болнично спешно отделение. Вземете кутията си с таблетки NEXPROVIO с Вас.

#### **Ако сте пропуснали да приемете NEXPROVIO**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Също така не вземайте допълнителна доза, ако повърнете, след като сте приели NEXPROVIO. Приемете следващата доза по график.

#### **Ако сте спрели приема на NEXPROVIO**

Не спирайте приема и не променяйте дозата на NEXPROVIO без одобрението на Вашия лекар. Ако обаче забременеете, докато приемате NEXPROVIO, трябва незабавно да спрете лечението и да уведомите Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако забележите някоя от следните нежелани реакции.

NEXPROVIO може да причини следните **сериозни нежелани реакции**:

**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- **намален брой тромбоцити**  
Вашият лекар ще извърши кръвни изследвания, преди да започнете да приемате NEXPROVIO и при необходимост по време на и след лечението. Тези изследвания ще бъдат по-чести през първите два месеца на лечението, за да се наблюдава броят на Вашите тромбоцити. Вашият лекар може да спре лечението или да коригира дозата въз основа на броя на тромбоцитите Ви. Кажете на Вашия лекар незабавно, ако имате признаци на намален брой тромбоцити, като например:
  - лесно или прекомерно образуване на синини
  - промени по кожата, които приличат на обрив с червеникаво-лилави точки
  - продължително кървене при порязване
  - кървене от венците или носа
  - кръв в урината или изпражненията
- **намален брой червени или бели кръвни клетки**, включително неутрофили и лимфоцити.  
Вашият лекар ще извършва кръвни изследвания, за да наблюдава броя на Вашите червени и бели кръвни клетки, преди да започнете да приемате NEXPROVIO и при необходимост по време на и след лечението. Тези изследвания ще бъдат по-чести през първите два месеца на лечението. Вашият лекар може да спре лечението или да коригира дозата въз основа на Вашия брой кръвни клетки или може да Ви лекува с други лекарства, за да увеличи броя на клетките. Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако имате признаци на намален брой неутрофили, като повишена температура.
- **умора**  
Уведомете Вашия лекар, ако изпитвате нова или влошаваща се умора. Вашият лекар може да коригира дозата в случай на постоянна или влошаваща се умора.
- **гадене, повръщане, диария**  
Уведомете Вашия лекар незабавно, ако се появи гадене, повръщане или диария. Вашият лекар може да коригира дозата или да спре лечението въз основа на сериозността на симптомите. Освен това Вашият лекар може да Ви предпише да приемате лекарства преди или по време на лечение с NEXPROVIO за профилактика и лечение на гадене и/или повръщане и/или диария.
- **понижен апетит и/или тегло**  
Вашият лекар ще Ви претегли, преди да започнете да приемате NEXPROVIO и при необходимост по време на и след лечението. Това ще бъде по-често през първите два месеца на лечението. Кажете на Вашия лекар, ако загубите апетит и тегло. Вашият лекар може да коригира дозата в случай на загуба на апетит и тегло и/или да предпише лекарства за повишаване на апетита Ви. Поддържайте достатъчен прием на течности и храна през цялото време на Вашето лечение.
- **понижено ниво на натрий**  
Вашият лекар ще извърши кръвни изследвания, за да провери нивото на натрий, преди да започнете да приемате NEXPROVIO и при необходимост по време на и след лечението. Тези изследвания ще бъдат по-чести през първите два месеца на лечението. Вашият лекар може да коригира дозата и/или да предпише таблетки сол или течности въз основа на нивото на натрий.
- **състояние на обърканост и замаяност**  
Уведомете Вашия лекар, ако изпитвате обърканост. Избягвайте ситуации, при които замаяност или състояние на обърканост може да са проблем, и не приемайте други лекарства, които може да причинят замаяност или състояние на обърканост, без да говорите с Вашия лекар. Не шофирайте и не работете с машини, ако изпитвате обърканост или замаяност, докато не отшумят. Вашият лекар може да коригира дозата, за да намали тези симптоми.

- **катаракта**  
Информирайте Вашия лекар, ако получите симптоми на катаракта като двойно виждане, чувствителност към светлина или отблясъци. Ако забележите промени в зрението си, Вашият лекар може да поиска очен преглед от очен специалист (офталмолог) и може да се наложи очна операция, за да се отстрани катарактата и да се възстанови зрението Ви.

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако забележите някоя от следните други нежелани реакции, посочени по-долу.

**Други възможни нежелани реакции са:**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Пневмония
- Инфекция на горните дихателни пътища
- Бронхит
- Вирусна инфекция на носа и гърлото (назофарингит)
- Увреждане на нервите на ръцете и краката, което причинява изтръпване и безчувственост (периферна невропатия)
- Кървене от носа
- Главоболие
- Обезводняване
- Повишено ниво на кръвната захар
- Понижено ниво на калий
- Загуба на съня (безсъние)
- Нарушено усещане за вкус
- Замъглено зрение
- Задух
- Кашлица
- Коремна болка
- Запек
- Загуба на енергия
- Повишена температура

**Чести** (може да засегнат повече от 1 на 100 души):

- Бактериална инфекция на кръвта
- Организмът обикновено освобождава химични вещества в кръвообращението, за да се бори с инфекция, когато реакцията му към тези химични вещества е с нарушен баланс, се задействат промени, които може да увредят редица системи от органи (сепсис)
- Намален брой неутрофили и повишена температура
- Понижено ниво на фосфати
- Повишено ниво на калий
- Понижено ниво на калций
- Понижено ниво на магнезий
- Психична обърканост (халюцинация)
- Повишено ниво на амилаза и липаза
- Повишено ниво на пикочна киселина
- Объркано мислене (делириум)
- Припадък (синкоп)
- Учестен пулс (тахикардия)
- Намалено зрение
- Загуба на вкус
- Нарушение на вкуса
- Нарушение на равновесието
- Когнитивно разстройство

- Разстройство на вниманието
- Нарушение на паметта
- Ниско кръвно налягане (хипотония)
- Световъртеж (вертиго)
- Лошо храносмилане, суха уста, коремен дискомфорт
- Газове или подуване на корема
- Сърбеж по кожата
- Мускулен спазъм
- Проблеми с бъбреците
- Влошаване на общото физическо здраве, нарушение на походката, неразположение, втрисане
- Повишени нива на чернодробните ензими (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза и алкална фосфатаза)
- Падане
- Нарушение на паметта, включително амнезия
- Повишаване на нивата на мускулния ензим, наречен креатин
- Косопад
- Нощно изпотяване включително прекомерно изпотяване
- Инфекция на долните дихателни пътища
- Кръвонасядане

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Бързо разпадане на туморните клетки, което би могло да е потенциално животозастрашаващо и да причини симптоми, като схващания на мускулите, мускулна слабост, обърканост, загуба или нарушения на зрението и задух (синдром на туморен лизис)
- Възпаление на мозъка, което би могло да причини обърканост, главоболие, припадъци (енцефалопатия)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате NEXPROVIO**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера, вътрешната картонена опаковка и вторичната картонена опаковка след „EXP“/ „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите повреда или белези на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа NEXPROVIO

- Активно вещество: селинексор. Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg селинексор.
- Други съставки: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, повидон К30, натриев лаурил сулфат, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат. Съставки на таблетната обвивка: талк, частично хидролизиран поли(винилов алкохол), глицерил моностеарат, полисорбат 80, титанов диоксид, макрогол, индигокармин алуминиев лак и брилянтно синьо FCF алуминиев лак. Вижте точка 2 „NEXPROVIO съдържа натрий“.

### Как изглежда NEXPROVIO и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки NEXPROVIO са сини, кръгли, с вдлъбнато релефно означение „K20“ от едната страна.

Всяка вторична картонена опаковка съдържа четири защитени от деца вътрешни опаковки. Всяка вътрешна опаковка съдържа един пластмасов блистер с 2, 3, 4, 5 или 8 таблетки, което прави общо 8, 12, 16, 20 или 32 таблетки.

### Притежател на разрешението за употреба

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

### Производител(и)

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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

**Deutschland**  
Stemline Therapeutics B.V.  
Tel: +49 (0)800 0008974  
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

**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

**Дата на последно преразглеждане на листовката мм/гггг.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.