

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NEXPOVIO 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje selinexor 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Modrá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta (s tloušťkou 4 mm a průměrem 7 mm) s vyraženým nápisem „K20“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutická indikace

Přípravek NEXPOVIO je indikován:

- v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří dostali alespoň jednu předchozí terapii,
- v kombinaci s dexamethasonem k léčbě mnohočetného myelomu u dospělých pacientů, kteří dostali alespoň čtyři předchozí terapie, jejichž onemocnění je refrakterní vůči nejméně dvěma inhibitorům proteazomu, dvěma imunomodulačním agens a monoklonální protilátce proti CD38 a u nichž byla prokázána progresse onemocnění při poslední terapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a monitorována pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou mnohočetného myelomu.

Dávkování

Selinexor v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (SVd)

Doporučené dávky selinexoru, bortezomibu a dexamethasonu na základě 35denního cyklu jsou následující:

- Selinexor v dávce 100 mg užívaný perorálně jednou týdně 1. den každého týdne. Dávka selinexoru nemá překročit 70 mg/m² na dávku.
- Bortezomib v dávce 1,3 mg/m² podávaný subkutánně jednou týdně 1. den každého týdne po dobu 4 týdnů, po nichž následuje odstup 1 týden.
- Dexamethason v dávce 20 mg užívaný perorálně dvakrát týdně 1. a 2. den každého týdne.

V léčbě selinexorem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem se má pokračovat do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Selinexor v kombinaci s dexamethasonem (Sd)

Doporučené zahajovací dávky selinexoru a dexamethasonu jsou následující:

- Selinexor: 80 mg užívaných perorálně 1. a 3. den každého týdne.
- Dexamethason: 20 mg užívaných perorálně 1. a 3. den každého týdne léčby selinexorem.

V léčbě selinexorem v kombinaci s dexamethasonem se má pokračovat do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Informace týkající se dávkování léčivých přípravků podávaných s přípravkem NEXPOVIO naleznete v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro tyto léčivé přípravky.

Opožděná či zmeškaná dávka léku

Jestliže dojde k vynechání nebo opoždění dávky nebo bude pacient po dávce selinexoru zvracet, pacient nemá dávku opakovat. Pacienti mají užít další dávku v další obvyklý den podle plánu.

Úpravy dávek

Doporučené úpravy dávek přípravku NEXPOVIO v důsledku nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 1 a tabulce 2.

Informace týkající se úpravy dávek léčivých přípravků podávaných s přípravkem NEXPOVIO naleznete v příslušných SmPC.

Tabulka 1: Předem specifikované kroky úpravy dávek v důsledku nežádoucích účinků

	Selinexor v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (SVd)	Selinexor v kombinaci s dexamethasonem (Sd)
Doporučená zahajovací dávka	100 mg jednou týdně	80 mg v 1. a 3. den každého týdne (celkem 160 mg za týden)
První snížení	80 mg jednou týdně	100 mg jednou týdně
Druhé snížení	60 mg jednou týdně	80 mg jednou týdně
Třetí snížení	40 mg jednou týdně	60 mg jednou týdně
Ukončení*		

*Pokud příznaky neodezní, má se léčba ukončit.

Tabulka 2: Doporučené postupy pro úpravu dávek v důsledku nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek^a	Výskyt	Postup
Hematologické nežádoucí účinky		
Trombocytopenie		
Počet trombocytů 25 000 až méně než 75 000/ μ l	Jakýkoli	• Snižte dávku selinexoru o 1 úroveň (viz tabulka 1).
Počet trombocytů 25 000 až méně než 75 000/ μ l se souběžným krvácením	Jakýkoli	• Přerušete léčbu selinexorem. • Obnovte léčbu selinexorem s dávkou o 1 úroveň nižší (viz tabulka 1) poté, co bude krvácení vyřešeno.
Počet trombocytů méně než 25 000/ μ l	Jakýkoli	• Přerušete léčbu selinexorem. • Monitorujte, dokud se počet trombocytů nevrátí alespoň na 50 000/μl. • Obnovte léčbu selinexorem s dávkou o 1 úroveň nižší (viz tabulka 1).

Nežádoucí účinek ^a	Výskyt	Postup
Neutropenie		
Absolutní počet neutrofilů 0,5 až 1,0 x 10 ⁹ /l bez horečky	Jakýkoli	Snižte dávku selinexoru o 1 úroveň (viz tabulka 1).
Absolutní počet neutrofilů méně než 0,5 x 10 ⁹ /l <i>NEBO</i> febrilní neutropenie	Jakýkoli	- Přerušte léčbu selinexorem. - Monitorujte, dokud se počty neutrofilů nevrátí na 1,0 x 10⁹/l nebo vyšší. - Obnovte léčbu selinexorem s dávkou o 1 úroveň nižší (viz tabulka 1).
Anémie		
Hemoglobin méně než 8,0 g/dl	Jakýkoli	- Snižte dávku selinexoru o 1 úroveň (viz tabulka 1). - Podávejte krevní transfuze a/nebo jiné léčby dle klinických doporučených postupů.
Život ohrožující následky (indikována urgentní intervence)	Jakýkoli	- Přerušte léčbu selinexorem. - Monitorujte hemoglobin, dokud se hladiny nevrátí na 8 g/dl nebo vyšší. - Obnovte léčbu selinexorem s dávkou o 1 úroveň nižší (viz tabulka 1). - Podávejte krevní transfuze a/nebo jiné léčby dle klinických doporučených postupů.
Nehematologické nežádoucí účinky		
Hyponatremie		
Hladina sodíku 130 mmol/l nebo méně	Jakýkoli	- Přerušte léčbu selinexorem a poskytněte odpovídající podpůrnou péči. - Monitorujte, dokud se hladiny sodíku nevrátí na 130 mmol/l nebo vyšší. - Obnovte léčbu selinexorem s dávkou o 1 úroveň nižší (viz tabulka 1).
Únava		
2. stupeň trvající déle než 7 dní <i>NEBO</i> 3. stupeň	Jakýkoli	- Přerušte léčbu selinexorem. - Monitorujte, dokud únava neustoupí na 1. stupeň nebo výchozí stav. - Obnovte léčbu selinexorem s dávkou o 1 úroveň nižší (viz tabulka 1).
Nauzea a zvracení		
Nauzea 1. nebo 2. stupně (perorální příjem snížený bez významného úbytku tělesné hmotnosti, dehydratace nebo malnutrice) <i>NEBO</i> zvracení 1. nebo 2. stupně (5 nebo méně epizod za den)	Jakýkoli	Udržujte léčbu selinexorem a začněte podávat doplňkové léčivé přípravky proti naucei.

Nežádoucí účinek ^a	Výskyt	Postup
Nauzea 3. stupně (neadekvátní perorální příjem kalorií nebo tekutin) <i>NEBO</i> zvracení 3. nebo vyššího stupně (6 nebo více epizod za den)	Jakýkoli	• Přerušete léčbu selinexorem. • Monitorujte, dokud nauzea nebo zvracení neustoupí na 2. nebo nižší stupeň nebo výchozí stav. • Začněte podávat doplňkové léčivé přípravky proti naucei. • Obnovte léčbu selinexorem s dávkou o 1 úroveň nižší (viz tabulka 1).
Průjem		
2. stupeň (zvýšení o 4 až 6 stolic za den oproti výchozímu stavu)	1.	• Udržujte léčbu selinexorem a zahajte podpůrnou péči.
	2. a následující	• Snižte dávku selinexoru o 1 úroveň (viz tabulka 1). • Zahajte podpůrnou péči.
3. nebo vyšší stupeň (zvýšení o 7 nebo více stolic za den oproti výchozímu stavu, indikována hospitalizace)	Jakýkoli	• Přerušete léčbu selinexorem a zahajte podpůrnou péči. • Monitorujte, dokud průjem neustoupí na 2. nebo nižší stupeň. • Obnovte léčbu selinexorem s dávkou o 1 úroveň nižší (viz tabulka 1).
Úbytek tělesné hmotnosti a anorexie		
Úbytek tělesné hmotnosti 10 % až méně než 20 % <i>NEBO</i> anorexie spojená s významným úbytkem tělesné hmotnosti nebo malnutricí	Jakýkoli	• Přerušete léčbu selinexorem a zahajte podpůrnou péči. • Monitorujte, dokud se tělesná hmotnost nevrátí na více než 90 % výchozí tělesné hmotnosti. • Obnovte léčbu selinexorem s dávkou o 1 úroveň nižší (viz tabulka 1).
Oční nežádoucí účinky		
2. stupeň, s výjimkou katarakty	Jakýkoli	• Proved'te oftalmologické vyšetření. • Přerušete léčbu selinexorem a zahajte podpůrnou péči. • Monitorujte, dokud oční příznaky neustoupí na 1. stupeň nebo výchozí stav. • Obnovte léčbu selinexorem s dávkou o 1 úroveň nižší (viz tabulka 1).
≥ 3. stupeň, s výjimkou katarakty	Jakýkoli	• Trvale přerušete léčbu selinexorem. • Proved'te oftalmologické vyšetření.

Nežádoucí účinek ^a	Výskyt	Postup
Jiné nehematologické nežádoucí účinky		
3. nebo 4. stupeň (život ohrožující)	Jakýkoli	• Přerušete léčbu selinexorem. • Monitorujte, dokud neustoupí na 2. nebo nižší stupeň. • Obnovte léčbu selinexorem s dávkou o 1 úroveň nižší (viz tabulka 1).

a. Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky podle Národního onkologického institutu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), verze 4.03.

Zvláštní populace

Starší populace

U pacientů ve věku nad 65 let není nutná žádná úprava dávky selinexoru (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky selinexoru (viz bod 5.2). Nejsou dostupné žádné údaje na podporu doporučení ohledně dávky u pacientů s konečným stadiem renálního onemocnění nebo hemodialýzou.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky selinexoru (viz bod 5.2). Údaje na podporu doporučení ohledně dávky u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater jsou nedostatečné.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku NEXPOVIO u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz body 5.1 a 5.2).

Použití přípravku NEXPOVIO k léčbě mnohočetného myelomu u dětí ve věku do 18 let není relevantní.

Způsob podání

Přípravek NEXPOVIO je k perorálnímu podání.

Přípravek NEXPOVIO v kombinaci s borteomibem a dexamethasonem (SvD) se má užívat perorálně jednou týdně 1. den každého týdne v přibližně stejnou dobu.

Přípravek NEXPOVIO v kombinaci s dexamethasonem (Sd) se má užívat 1. a 3. den každého týdne v přibližně stejnou dobu. Tableta se má spolknout vcelku a zapít vodou. Nemá se drtit, žvýkat, lámat ani dělit, aby se předešlo riziku podráždění kůže léčivou látkou. Lze ji užít s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U léčivých přípravků podávaných v kombinaci se selinexorem je nutné se před zahájením léčby seznámit se Souhrnem údajů o přípravku (SmPC) těchto léčivých přípravků, včetně zvláštních upozornění a opatření pro použití a doporučených souběžných léčeb.

Doporučené souběžné léčby

Pacientům se má doporučit, aby po celou dobu léčby dodržovali adekvátní příjem tekutin a kalorií.

U pacientů s rizikem dehydratace se má zvážit intravenózní hydratace.

Před léčbou a během léčby přípravkem NEXPOVIO se má poskytnout souběžná profylaktická léčba antagonistou 5-HT3 a/nebo jinými přípravky proti nauzei (viz bod 4.8).

Hematologie

Na počátku léčby, během léčby, a pokud je to klinicky indikováno, se má u pacientů vyhodnotit kompletní krevní obraz. Monitorujte častěji během prvních dvou měsíců léčby.

Trombocytopenie

Trombocytopenické příhody (trombocytopenie a snížený počet trombocytů) byly často hlášeny u pacientů užívajících selinexor a mohou být závažné (3./4. stupně). Trombocytopenie 3. nebo 4. stupně může někdy vést ke klinicky závažnému krvácení a ve vzácných případech může vést až k potenciálně fatálnímu krvácení (viz bod 4.8).

Trombocytopenii lze upravit přerušением dávek, jejich úpravou, transfuzemi trombocytů a/nebo dalšími léčbami dle klinické indikace. U pacientů se mají monitorovat a bezodkladně vyhodnotit známky a příznaky krvácení. Doporučené postupy pro úpravu dávek viz tabulka 1 a tabulka 2 v bodě 4.2.

Neutropenie

V souvislosti se selinexorem byla hlášena neutropenie včetně závažné neutropenie (3./4. stupně). V několika případech se u pacientů s neutropenií 3./4. stupně vyskytly souběžné infekce (viz bod 4.8).

U pacientů s neutropenií se mají monitorovat a bezodkladně vyhodnotit známky a příznaky infekce. Neutropenii lze upravit přerušением dávek, jejich úpravou a kolonie stimulujícími faktory dle doporučených lékařských postupů. Doporučené postupy pro úpravu dávek viz tabulka 1 a tabulka 2 v bodě 4.2.

Gastrointestinální toxicita

Nauzea, zvracení a průjem, které někdy mohou být závažné a vyžadovat použití antiemetik a léčivých přípravků proti průjmu (viz bod 4.8).

Před léčbou a během léčby selinexorem se má poskytnout souběžná profylaxe antagonisty 5-HT3 a/nebo jinými přípravky proti nauzei. Jako prevence dehydratace u rizikových pacientů se mají podávat tekutiny s elektrolyty.

Nauzea/zvracení lze upravit přerušением dávek, úpravou dávek a/nebo zahájením jiných antiemetických léčivých přípravků dle klinické indikace. Průjem lze upravit přerušением dávek, úpravou dávek a/nebo podáním léčivých přípravků proti průjmu. Doporučené postupy pro úpravu dávek viz tabulka 1 a tabulka 2 v bodě 4.2.

Úbytek tělesné hmotnosti a anorexie

Selinexor může způsobit úbytek tělesné hmotnosti a anorexii. Na počátku léčby, během léčby, a pokud je to klinicky indikováno, se má u pacientů kontrolovat tělesná hmotnost, stav a objem výživy. Monitorování se má provádět častěji během prvních dvou měsíců léčby. U pacientů, u nichž dojde k novému výskytu nebo ke zhoršení snížené chuti k jídlu a snížení tělesné hmotnosti, může být nutná úprava dávky, přípravky stimulující chuť k jídlu a nutriční poradenství. Doporučené postupy pro úpravu dávek viz tabulka 1 a tabulka 2 v bodě 4.2.

Stav zmatenosti a závrať

Selinexor může způsobit stav zmatenosti a závrať. Pacienty je třeba poučit, aby se vyhýbali situacím, kdy může závrať nebo stav zmatenosti představovat problém, a aby bez odpovídajícího lékařského doporučení neužívali další léčivé přípravky, které mohou způsobit závrať nebo stav zmatenosti. Pacientům se má doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali těžké stroje, dokud příznaky neodezní (viz bod 4.7).

Hyponatremie

Selinexor může způsobit hyponatremii. Na počátku léčby, během léčby, a pokud je to klinicky indikováno, se mají u pacientů kontrolovat hladiny sodíku. Monitorování se má provádět častěji během prvních dvou měsíců léčby. Upravte hladiny sodíku v případě souběžné hyperglykemie (hladina glukózy v séru > 150 mg/dl) a vysokých hladin paraproteinu v séru. Hyponatremie se má léčit podle doporučených lékařských postupů (intravenózním roztokem chloridu sodného a/nebo solnými tabletami) včetně přehodnocení diety. U pacientů může být nutné přerušení a/nebo úprava dávek selinexoru. Doporučené postupy pro úpravu dávek viz tabulka 1 a tabulka 2 v bodě 4.2.

Katarakta

Selinexor může způsobit nový nástup nebo exacerbaci katarakty (viz bod 4.8). Lze provést oftalmologické vyšetření, pokud je to klinicky indikováno. Katarakta má být léčena dle doporučených lékařských postupů, včetně operace, pokud je to opodstatněné.

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů léčených selinexorem byl hlášen syndrom nádorového rozpadu (SNR). Pacienti s vysokým rizikem SNR mají být pečlivě monitorováni. Poskytněte bezodkladnou léčbu SNR v souladu s doporučenými postupy zdravotnického zařízení.

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženám ve fertilním věku se má doporučit, aby se v průběhu léčby selinexorem a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce selinexoru vyvarovaly otěhotnění nebo se zdržely pohlavního styku.

Ženám ve fertilním věku a mužům v reprodukčním věku se má doporučit, aby v průběhu léčby selinexorem a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce selinexoru používali účinné antikoncepční metody nebo se zdrželi pohlavního styku, aby nedošlo k těhotenství (viz bod 4.6).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 20mg tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specializované studie klinických lékových interakcí.

Souběžné podávání silného induktoru CYP3A4 může vést k nižší expozici selinexoru.

Ve farmakokinetice selinexoru nebyly při současném podávání se silným inhibitorem CYP3A4 klarithromycinem (500 mg p.o. dvakrát denně po dobu 7 dní) pozorovány žádné klinicky významné rozdíly.

Ve farmakokinetice selinexoru nebyly při současném podávání s paracetamolem v denní dávce až 1 000 mg pozorovány žádné klinicky významné rozdíly.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženám ve fertilním věku se má doporučit, aby se v průběhu léčby selinexorem a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce selinexoru vyvarovaly otěhotnění nebo se zdržely pohlavního styku. U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby selinexorem doporučuje těhotenský test.

Ženám ve fertilním věku a mužům v reprodukčním věku se má doporučit, aby v průběhu léčby selinexorem a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce selinexoru používali účinné antikoncepční metody nebo se zdrželi pohlavního styku, aby nedošlo k těhotenství.

Těhotenství

Údaje o podávání selinexoru těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly, že

selinexor může způsobit poškození plodu (viz bod 5.3). Podávání selinexoru se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Jestliže pacientka otěhotní během léčby selinexorem, má se podávání selinexoru okamžitě ukončit a pacientka má být informována o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se selinexor nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby selinexorem a po dobu 1 týdne po poslední dávce přerušeno.

Fertilita

Podle zjištění u zvířat může selinexor poškodit fertilitu u žen a mužů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Selinexor může mít výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Selinexor může způsobit únavu, stav zmatenosti a závrať. Pacienty je třeba poučit, aby se vyhýbali situacím, kdy může závrať nebo stav zmatenosti představovat problém, a aby bez odpovídajícího lékařského doporučení neužívali další léčivé přípravky, které mohou způsobit závrať nebo stav zmatenosti. Pacientům se má doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, pokud se u nich vyskytnou kterékoli z těchto příznaků.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost selinexoru v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem byla hodnocena u 195 pacientů s mnohočetným myelomem. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 30\%$) byly trombocytopenie (62 %), nauzea (50 %), únava (42 %), anémie (37 %), snížená chuť k jídlu (35 %), průjem (33 %) a periferní neuropatie (33 %).

Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky ($\geq 3\%$) byly pneumonie (14,9 %), katarakta (4,6 %), sepse (4,1 %), průjem (3,6 %), zvracení (3,6 %) a anémie (3,1 %).

Bezpečnost selinexoru v kombinaci s dexamethasonem byla hodnocena u 214 pacientů s mnohočetným myelomem, včetně 83 pacientů s pětinasobně refrakterním onemocněním. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 30\%$) byly nauzea (75 %), trombocytopenie (75 %), únava (66 %), anémie (60 %), snížená chuť k jídlu (56 %), úbytek tělesné hmotnosti (49 %), průjem (47 %), zvracení (43 %), hyponatremie (40 %), neutropenie (36 %) a leukopenie (30 %).

Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky ($\geq 3\%$) byly pneumonie (7,5 %), sepse (6,1 %), trombocytopenie (4,7 %), akutní poškození ledvin (3,7 %) a anémie (3,3 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních se selinexorem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (SVd) jsou shrnuty v tabulce 3.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních se selinexorem v kombinaci s dexamethasonem (Sd) jsou shrnuty v tabulce 4.

Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů (SOC) a podle frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Pod jednotlivými skupinami frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky léku (ADR) pozorované u pacientů s mnohočetným myelomem léčených selinixorem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (SVd)

Třída orgánových systémů / preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky léku / frekvence	Nežádoucí účinky léku 3.–4. stupně / frekvence
Infekce a infestace	Velmi časté Pneumonie*, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, nazofaryngitida Časté Sepse*, infekce dolních cest dýchacích	Velmi časté Pneumonie* Časté Sepse*, infekce dolních cest dýchacích, bronchitida, infekce horních cest dýchacích
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté Trombocytopenie, anémie, neutropenie* Časté Leukopenie, lymfopenie	Velmi časté Trombocytopenie, anémie Časté Neutropenie*, lymfopenie Méně časté Leukopenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté Snížená chuť k jídlu Časté Hyponatremie, dehydratace, hypokalemie, hypokalcemie, hypofosfatemie, hyperkalemie, hypomagnezemie	Časté Hyponatremie, dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalemie, hypokalcemie, hypofosfatemie
Psychiatrické poruchy	Velmi časté Insomnie Časté Stav zmatenosti	Časté Stav zmatenosti, insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté Periferní neuropatie, závrat', bolest hlavy Časté Synkopa, amnézie*, porucha rovnováhy, dysgeuzie, ageuzie	Časté Synkopa, periferní neuropatie Méně časté Bolest hlavy, závrat', amnézie*
Poruchy ucha a labyrintu	Časté Vertigo	Žádné
Poruchy oka	Velmi časté Katarakta, rozmazané vidění*	Velmi časté Katarakta Časté Rozmazané vidění*
Srdeční poruchy	Časté Tachykardie	Žádné
Cévní poruchy	Časté Hypotenze	Časté Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté Kašel	Časté Epistaxe

Třída orgánových systémů / preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky léku / frekvence	Nežádoucí účinky léku 3.–4. stupně / frekvence
	Časté Dyspnoe*, epistaxe	Méně časté Dyspnoe*, kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté Nauzea, průjem, zvracení, zácpa Časté Bolest břicha, dyspepsie, sucho v ústech, flatulence	Časté Nauzea, průjem, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté Alopecie, noční poty*, pruritus	Méně časté Noční poty*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté Hyperkreatinemie	Časté Hyperkreatinemie
Poruchy ledvin a močových cest	Časté Akutní poškození ledvin	Časté Akutní poškození ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Únava, pyrexie, astenie Časté Celkové zhoršení fyzického zdraví, malátnost	Velmi časté Únava Časté Pyrexie, astenie, celkové zhoršení fyzického zdraví
Vyšetření	Velmi časté Snížená hmotnost Časté Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza	Časté Snížená hmotnost, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté Pád, kontuze	Časté Pád

* Seskupení více než jednoho preferovaného termínu dle MedDRA včetně:

- pneumonie: pneumonie, plicní infekce, pneumokoková pneumonie, chřipková pneumonie, pneumonie způsobená virem parainfluenzy, bakteriální pneumonie a mykotická pneumonie,
- sepse: sepse, septický šok, stafylokoková sepse a urosepse,
- neutropenie: neutropenie a febrilní neutropenie,
- amnézie: amnézie a poruchy paměti,
- rozmazané vidění: rozmazané vidění, postižení zraku a snížená zraková ostrost,
- dyspnoe: dyspnoe a námahová dyspnoe,
- noční poty: noční poty a hyperhidróza.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky léku (ADR) pozorované u pacientů léčených selinexorem v kombinaci s dexamethasonem (Sd)

Třída orgánových systémů / preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky léku / frekvence	Nežádoucí účinky léku 3.–4. stupně / frekvence
Infekce a infestace	Velmi časté Pneumonie, infekce horních cest dýchacích Časté Sepse, bakteriémie	Časté Pneumonie, sepse, bakteriémie Méně časté Infekce horních cest dýchacích

Třída orgánových systémů / preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky léku / frekvence	Nežádoucí účinky léku 3.–4. stupně / frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté Trombocytopenie, anémie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie Časté febrilní neutropenie	Velmi časté Trombocytopenie, anémie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie Časté febrilní neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté Hyponatremie, dehydratace, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypokalemie Časté Hypokalcemie, hypofosfatemie, hyperkalemie, hypomagnezemie, hyperamylazemie, hyperurikemie, hyperlipasemie Méně časté Syndrom nádorového rozpadu	Velmi časté Hyponatremie Časté Dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalemie, hyperglykemie, hypokalcemie, hyperkalemie, hyperamylazemie, hypofosfatemie, hyperurikemie, hyperlipasemie Méně časté Syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy	Velmi časté Stav zmatenosti, insomnie Časté Delirium, halucinace	Časté Stav zmatenosti, insomnie Méně časté Delirium, halucinace
Poruchy nervového systému	Velmi časté Závrať, dysgeuzie, bolest hlavy Časté Periferní neuropatie, synkopa, ageuzie, porucha chuti, porucha rovnováhy, kognitivní porucha, porucha v pozornosti, poruchy paměti Méně časté Encefalopatie	Časté Synkopa, kognitivní porucha Méně časté Periferní neuropatie, encefalopatie
Poruchy oka	Velmi časté Rozmazané vidění Časté Katarakta, postižení zraku	Časté Katarakta Méně časté Rozmazané vidění, postižení zraku
Srdeční poruchy	Časté Tachykardie	Žádné
Cévní poruchy	Časté Hypotenze	Méně časté Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté Dyspnoe, epistaxe, kašel	Časté Dyspnoe Méně časté Epistaxe

Třída orgánových systémů / preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky léku / frekvence	Nežádoucí účinky léku 3.–4. stupně / frekvence
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté Nauzea, průjem, zvracení, bolest břicha, zácpa Časté Dyspepsie, sucho v ústech, břišní diskomfort, flatulence	Časté Nauzea, průjem, zvracení, zácpa Méně časté Bolest břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté Alopecie, noční pocení, pruritus	Žádné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté Svalové spazmy, hyperkreatinémie	Méně časté Svalové spazmy, hyperkreatinémie
Poruchy ledvin a močových cest	Časté Akutní poškození ledvin	Časté Akutní poškození ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Únava, pyrexie, astenie Časté Celkové zhoršení fyzického zdraví, malátnost, porucha chůze, třesavka	Velmi časté Únava Časté Astenie, celkové zhoršení fyzického zdraví, bolest Méně časté Pyrexie
Vyšetření	Velmi časté Snížená hmotnost Časté Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza, alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená	Časté Zvýšená alaninaminotransferáza Méně časté Snížená hmotnost, zvýšená aspartátaminotransferáza
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté Pád	Časté Pád

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Infekce byla nejčastější nehematologickou toxicitou.

U pacientů, kteří dostávali SVd, byly infekce hlášeny u 70 % pacientů a u 28 % pacientů byla infekce 3. nebo 4. stupně. Závažné infekce byly hlášeny u 28 % pacientů a fatální infekce se vyskytly u 4 % léčených pacientů. Nejčastěji hlášenými infekcemi byly infekce horních cest dýchacích u 21 % pacientů a pneumonie u 15 % pacientů. Infekce vedla k ukončení podávání u 1 % pacientů, přerušení léčby u 48 % pacientů a snížení dávky u 10 % pacientů.

U pacientů, kteří dostávali Sd, byly infekce hlášeny u 53 % pacientů. Z toho bylo 22 % 3. nebo 4. stupně. Nejčastěji hlášenými infekcemi byly infekce horních cest dýchacích a pneumonie (u 15 %, resp. 13 % pacientů), přičemž 25 % hlášených infekcí bylo závažných a fatální infekce se vyskytly u 3 % léčených pacientů. Infekce vedla k ukončení podávání u 7 % pacientů, přerušení léčby u 19 % pacientů a snížení dávky u 1 % pacientů.

Trombocytopenie

U pacientů, kteří dostávali SVd, se trombocytopenie vyskytla u 62 % pacientů a u 41 % pacientů byla trombocytopenie 3. nebo 4. stupně. Trombocytopenie byla závažná u 2 % pacientů. Ze 41 % pacientů s trombocytopenií 3. nebo 4. stupně byly souběžné krvácivé příhody 3. nebo vyššího stupně (souběžnost definována jako ± 5 dní) hlášeny u 5 % pacientů. Fatální krvácení se vyskytla u 2 % pacientů s trombocytopenií. Trombocytopenie vedla k ukončení podávání u 2 % pacientů, přerušení léčby u 35 % pacientů a snížení dávky u 33 % pacientů.

U pacientů, kteří dostávali Sd, se trombocytopenie vyskytla u 75 % pacientů a 65 % těchto ADR bylo 3. nebo 4. stupně. Trombocytopenie byla závažná u 5 % pacientů. Z 65 % pacientů s trombocytopenií 3. nebo 4. stupně byly u 5 % pacientů hlášeny souběžné krvácivé příhody závažné / 3. nebo vyššího stupně (souběžnost definována jako ± 5 dní). Trombocytopenie vedla k ukončení podávání u 3 % pacientů, přerušení léčby u 22 % pacientů a snížení dávky u 32 % pacientů.

Trombocytopenii lze upravit úpravou dávek (viz bod 4.2), podpůrnou péčí a transfuzemi trombocytů. U pacientů se mají monitorovat a bezodkladně vyhodnotit známky a příznaky krvácení (viz bod 4.4).

Neutropenie

U pacientů, kteří dostávali SVd, se neutropenie vyskytla u 16 % pacientů a u 10 % pacientů byla neutropenie 3. nebo 4. stupně. Neutropenie byla závažná u 1 % pacientů. U žádného z pacientů nebylo ukončeno podávání v důsledku neutropenie. Neutropenie vedla k přerušení léčby u 9 % pacientů a snížení dávky u 5 % pacientů.

Febrilní neutropenie, hlášená jako závažná, se vyskytla u jednoho pacienta (< 1 %), který dostal SVd, a byla 4. stupně. Febrilní neutropenie vedla k přerušení léčby a ke snížení dávky; v důsledku febrilní neutropenie nedošlo k žádnému ukončení podávání. Z 19 pacientů s neutropenií 3. nebo vyššího stupně byly závažné souběžné infekce 3. nebo vyššího stupně (souběžnost definována jako ± 5 dní) hlášeny u 3 (16 %) pacientů. Souběžné infekce 3. nebo vyššího stupně zahrnovaly infekce dolních cest dýchacích, bronchitidu a infekci ucha (každou u 1 pacienta).

U pacientů, kteří dostávali Sd, se neutropenie vyskytla u 36 % pacientů a 25 % z těchto případů bylo 3. nebo 4. stupně. Neutropenie byla závažná u 1 % pacientů. U žádného z pacientů nebylo ukončeno podávání v důsledku neutropenie a neutropenie vedla k přerušení léčby u 2 % pacientů a snížení dávky u 6 % pacientů.

Febrilní neutropenie se vyskytla u 3 % pacientů, kteří dostávali Sd, a všechny případy byly 3. nebo 4. stupně. Febrilní neutropenie byla hlášena jako závažná u 2 % pacientů a vedla k ukončení podávání, přerušení léčby nebo snížení dávky u méně než 1 % pacientů (ve všech třech těchto kategoriích). Z 53 pacientů s neutropenií 3. nebo vyššího stupně byly u 6 (11 %) pacientů hlášeny souběžné (souběžnost definována jako ± 5 dní) infekce závažné / 3. nebo vyššího stupně. Nejčastěji hlášené souběžné infekce 3. nebo vyššího stupně zahrnovaly infekci močových cest (3 pacienti) a sepsi (2 pacienti).

Anémie

U pacientů, kteří dostávali SVd, se anémie vyskytla u 37 % pacientů a u 16 % pacientů byla anémie 3. stupně. Žádný pacient neměl anémii 4. nebo 5. stupně. Anémie byla závažná u 3 % pacientů. Anémie vedla k ukončení podávání u 1 % pacientů, přerušení léčby u 6 % pacientů a snížení dávky u 3 % pacientů.

U pacientů, kteří dostávali Sd, se anémie vyskytla u 61 % pacientů a 44 % z těchto případů bylo 3. nebo 4. stupně. Anémie byla závažná u 3 % pacientů. Anémie vedla k ukončení podávání u < 1 % pacientů, přerušení léčby u 4 % pacientů a snížení dávky u 1 % pacientů.

Anémii lze upravit úpravou dávek (viz bod 4.2) a krevní transfuzí a/nebo podáním erytropoetinu dle doporučených lékařských postupů. Doporučené postupy pro úpravu dávek viz tabulka 2 v bodě 4.2.

Gastrointestinální toxicita

U pacientů, kteří dostávali SVd, se nauzea vyskytla u 50 % pacientů a u 8 % pacientů byla nauzea 3. nebo 4. stupně. Nauzea byla závažná u 2 % pacientů. Pokud byla podána léčba proti nauce, zkrátil se medián doby trvání nauzey o 10 dní. Nauzea vedla k ukončení podávání u 3 % pacientů, přerušení léčby u 7 % pacientů a snížení dávky u 7 % pacientů.

Zvracení se vyskytlo u 21 % pacientů, kteří dostávali SVd, a u 4 % pacientů bylo zvracení 3. stupně. Žádný pacient neměl zvracení 4. stupně. Zvracení bylo závažné u 4 % pacientů. Zvracení vedlo k ukončení podávání u 2 % pacientů, přerušení léčby u 3 % pacientů a snížení dávky u 3 % pacientů.

Průjem se vyskytl u 33 % pacientů, kteří dostávali SVd, a u 7 % pacientů byl průjem 3. nebo 4. stupně. Průjem byl závažný u 4 % pacientů. Průjem vedl k ukončení podávání u 1 % pacientů, přerušení léčby u 8 % pacientů a snížení dávky u 2 % pacientů.

U pacientů, kteří dostávali Sd, se nauzea/zvracení vyskytly u 79 % pacientů, přičemž 10 % z těchto případů bylo 3. nebo 4. stupně a byly závažné u 3 % pacientů. Pokud byla podána léčba proti nauce, zkrátil se medián doby trvání nauzey nebo zvracení o 3 dny. Nevolnost/nauzea vedly k ukončení podávání u 5 % pacientů, přerušení léčby u 8 % pacientů a snížení dávky u 5 % pacientů.

Průjem se vyskytl u 47 % pacientů, kteří dostávali Sd, a 7 % případů bylo 3. nebo 4. stupně a průjem byl závažný u 2 % pacientů. Průjem vedl k ukončení podávání u 1 % pacientů, přerušení léčby u 2 % pacientů a snížení dávky u 1 % pacientů.

Hyponatremie

U pacientů, kteří dostávali SVd, se hyponatremie vyskytla u 8 % pacientů a u 5 % pacientů byla hyponatremie 3. nebo 4. stupně. Hyponatremie byla závažná u < 1 % pacientů. Většina případů hyponatremie nebyla spojena s žádnými příznaky. Nebyly hlášeny žádné souběžné záchvaty. Hyponatremie nevedla k žádnému ukončení podávání a vedla k přerušení léčby u < 1 % pacientů a snížení dávky u 1 % pacientů.

U pacientů, kteří dostávali Sd, se hyponatremie vyskytla u 40 % pacientů a 24 % z těchto případů bylo 3. nebo 4. stupně. Hyponatremie byla závažná u 3 % pacientů. Většina případů hyponatremie nebyla spojena s žádnými příznaky. Nebyly hlášeny žádné souběžné záchvaty. Hyponatremie nevedla k žádnému ukončení podávání a vedla k přerušení léčby u 6 % pacientů a snížení dávky u 1 % pacientů.

Katarakta

U pacientů dostávajících SVd byla incidence nově vzniklé nebo zhoršující se katarakty vyžadující klinickou intervenci hlášena u 24 % pacientů. Medián doby do nově vzniklé katarakty byl 233 dní. Medián doby do zhoršení katarakty u pacientů s kataraktou na začátku terapie selinexorem byl 261 dní (SVd). Katarakta nevedla k žádnému ukončení léčby a vedla k přerušení léčby u 4 % pacientů a snížení dávky u 3 % pacientů. Katarakta má být léčena dle doporučených lékařských postupů, včetně operace, pokud je to opodstatněné (viz body 4.4 a 4.2).

Syndrom nádorového rozpadu

Syndrom nádorového rozpadu (SNR) se vyskytl u jednoho (< 1 %) pacienta (který dostával Sd), který byl posouzen jako 3. stupně a závažný. Pacienti s vysokým rizikem SNR mají být pečlivě monitorováni. Poskytněte bezodkladnou léčbu SNR v souladu s doporučenými postupy zdravotnického zařízení (viz bod 4.4).

Starší populace

Mezi pacienty s mnohočetným myelomem, kteří dostávali SVd, bylo 56 % ve věku 65 let a více a 17 % bylo ve věku 75 let a více. Při porovnání pacientů ve věku 65 let a starších s mladšími pacienty měli starší pacienti vyšší incidenci ukončení podávání v důsledku nežádoucích účinků (28 % vs. 13 %) a vyšší incidenci závažných nežádoucích účinků (57 % vs. 51 %).

Mezi pacienty s mnohočetným myelomem, kteří dostávali Sd, bylo 47 % ve věku 65 let a více a 11 % bylo ve věku 75 let a více. Při porovnání pacientů ve věku 75 let a starších s mladšími pacienty měli starší pacienti vyšší incidenci ukončení podávání v důsledku nežádoucích účinků (52 % vs. 25 %), vyšší incidenci závažných nežádoucích účinků (74 % vs. 59 %) a vyšší incidenci fatálních nežádoucích účinků (22 % vs. 8 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Předávkování obecně byla spojena s nežádoucími účinky podobnými nežádoucím účinkům, které byly hlášeny u standardního dávkování, a obecně byla reverzibilní do 1 týdne.

Příznaky

Potenciální akutní příznaky zahrnují nauzeu, zvracení, průjem, dehydrataci a zmatenost. Potenciální známky zahrnují nízké hladiny sodíku, zvýšené jaterní enzymy a nízké počty krevních buněk. Pacienti mají být pečlivě monitorováni a má se jim poskytnout odpovídající podpůrná péče. V důsledku předávkování nebyly dosud hlášeny žádné fatální případy.

Léčba

V případě předávkování pacienta monitorujte z hlediska jakýchkoli nežádoucích účinků; případně má být okamžitě poskytnuta odpovídající symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX66

Mechanismus účinku

Selinexor je reverzibilní kovalentní sloučenina selektivního inhibitoru jaderného exportu (SINE), která specificky blokuje exportin 1 (XPO1). XPO1 je hlavním mediátorem jaderného exportu pro řadu cargo proteinů, včetně tumor supresorových proteinů (TSP), růstových regulátorů a mRNA růst podporujících (onkogenních) proteinů. Inhibice XPO1 selinexorem vede ke značné akumulaci TSP v jádru, zástavě buněčného cyklu, snížení několika onkoproteinů, jako jsou c-Myc a cyklín D1, a apoptóze nádorových buněk. Kombinace selinexoru a dexamethasonu a/nebo bortezomibu prokázala synergické cytotoxické účinky u mnohočetného myelomu *in vitro* a zvýšenou protinádorovou aktivitu u myších modelů s xenoimplantátem mnohočetného myelomu *in vivo*, včetně těch, které jsou odolné vůči inhibitorům proteazomu.

Elektrofyzilogické vyšetření srdce

Účinek opakovaného podávání selinexoru v dávce až 175 mg dvakrát týdně na QTc interval byl hodnocen u pacientů se silně předléčenými hematologickými malignitami. Selinexor při terapeutické hladině dávek neměl žádný velký účinek (tj. ne více než 20 ms) na QTc interval.

Klinická účinnost a bezpečnost

Selinexor v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (SVd) v léčbě pacientů s mnohočetným myelomem

Účinnost a bezpečnost selinexoru v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem byly hodnoceny ve studii KCP-330-023 (BOSTON), globální randomizované otevřené aktivně kontrolované studii fáze 3 u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří dostali alespoň jednu předchozí terapii. Ve studii BOSTON se požadovalo, aby pacienti měli měřitelný myelom podle kritérií Mezinárodní pracovní skupiny pro myelomy (International Myeloma Working Group, IMWG) s dokumentovaným důkazem progresivního onemocnění během jejich posledního režimu léčby nebo po něm, kteří již dříve byli léčeni jedním až třemi různými režimy pro mnohočetný myelom. U pacientů, kteří dříve dostávali inhibitory proteazomu (samotné nebo jako součást kombinované léčby), bylo požadováno, aby vykazovali alespoň částečnou odpověď na léčbu a alespoň 6měsíční interval od poslední léčby inhibitory proteazomu, aniž by u nich byl v minulosti vysazen bortezomib v důsledku toxicity 3. nebo vyššího stupně. Pacienti museli mít skóre statusu výkonnosti podle ECOG ≤ 2 , adekvátní jaterní, renální a hematopoetickou funkci. Pacienti se systémovou amyloidózou s produkcí lehkých řetězců, aktivním myelomem centrálního nervového systému, periferní neuropatií 2. nebo vyššího stupně či bolestivou neuropatií 2. nebo vyššího stupně, plazmocelulární leukemií nebo syndromem vyznačujícím se kombinací mnohočetného myelomu s polyneuropatií, organomegalií, endokrinopatií, monoklonální gamapatií nebo kožními změnami (POEMS) byli z účasti ve studii vyloučeni.

Studie porovnávala léčbu selinexorem v dávce 100 mg užívané jednou týdně (podávané perorálně 1. den každého týdne) v kombinaci s dexamethasonem v dávce 20 mg užívané dvakrát týdně (podávané perorálně 1. a 2. den každého týdne) a bortezomibem v dávce 1,3 mg/m² podávané jednou týdně (podávané subkutánně 1. den 1.–4. týdne s přerušením v 5. týdnu) [rameno SVd] oproti léčbě bortezomibem v dávce 1,3 mg/m² užívané dvakrát týdně (podávané subkutánně 1., 4., 8. a 11. den) s nízkodávkovým dexamethasonem v dávce 20 mg užívané dvakrát týdně (podávané perorálně 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den) standardního 21denního cyklu po dobu prvních 8 cyklů, následované subkutánním podáváním bortezomibu v dávce 1,3 mg/m² jednou týdně (podávané subkutánně 1. den 1.–4. týdne s přerušením v 5. týdnu) s nízkodávkovým dexamethasonem v dávce 20 mg užívané dvakrát týdně (podávané perorálně 1. a 2. den každého týdne) pro ≥ 9 . cyklus [rameno Vd].

Léčba pokračovala v obou ramenech do progresu onemocnění, smrti nebo nepřijatelné toxicity. Po potvrzeném progresivním onemocnění (PD) mohli pacienti v kontrolním rameni (Vd) přejít k léčbě založené na selinexoru ve formě týdenního SVd (režim BOSTON) nebo ve formě týdenního Sd (selinexoru v dávce 100 mg užívané jednou týdně (1. den každého týdne) a nízkodávkového dexamethasonu v dávce 20 mg užívané dvakrát týdně (1. a 2. den každého týdne)).

Celkem 402 pacientů bylo randomizováno: 195 do ramene SVd a 207 do ramene Vd.

Parametry pacientů a onemocnění k výchozímu stavu jsou popsány v tabulce 5.

Tabulka 5: Demografické údaje a parametry onemocnění pacientů s relabujícím refrakterním mnohočetným myelomem ve studii BOSTON (n = 402)

Parametry	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Medián od diagnózy do randomizace, roky (rozsah)	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
Doba od konce poslední předchozí terapie, medián (rozsah)	48 týdnů (1; 1 088)	42 týdnů (2; 405)
Počet předchozích režimů léčby, medián (rozsah)	1,7 (1; 3)	1,7 (1; 3)
Počet předchozích terapií (%)		
1	51 %	48 %
2	33 %	31 %
3	16 %	21 %
Věk, medián (rozsah)	66 let (40; 87)	67 let (38; 90)
Pacienti ve věku < 65 let, n (%)	86 (44)	75 (36)
Pacienti ve věku 65–74 let, n (%)	75 (39)	85 (41)
Pacienti ve věku ≥ 75 let, n (%)	34 (17)	47 (23)
Muži: ženy, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Typ předchozí terapie, n (%)		
Transplantace kmenových buněk	76 (39)	63 (30)
Lenalidomid v jakékoli kombinaci	77 (39)	77 (37)
Pomalidomid v jakékoli kombinaci	11 (6)	7 (3)
Bortezomib v jakékoli kombinaci	134 (69)	145 (70)
Karfilzomib v jakékoli kombinaci	20 (10)	21 (10)
Jakýkoli inhibitor proteazomu v jakékoli kombinaci	148 (76)	159 (77)
Daratumumab v jakékoli kombinaci	11 (6)	6 (3)
Revidovaný mezinárodní systém stagingu ve výchozím stavu, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Není známo	10 (5)	14 (7)
Vysoce riziková cytogenetika^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
Status výkonnosti podle ECOG: 0 až 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

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

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (progression free survival, PFS) dle hodnocení nezávislou revizní komisí (Independent Review Committee, IRC) na základě jednotných kritérií odpovědi podle Mezinárodní pracovní skupiny pro myelomy (International Myeloma Working Group, IMWG) u mnohočetného myelomu.

Na základě předem plánované průběžné analýzy PFS, kde byla překročena hranice PFS (medián doby sledování 15,1 měsíce); studie BOSTON prokázala statisticky významné zlepšení PFS v rameni SVd oproti rameni Vd; poměr rizika (HR) = 0,70 (95% CI: 0,53–0,93; p = 0,0075), medián PFS 13,9 měsíce (95% CI: 11,7, nebylo dosaženo) a 9,5 měsíce (95% CI: 8,1; 10,8) v rameni SVd, resp. Vd.

Došlo ke statisticky významnému zlepšení celkové míry odpovědi (overall response rate, ORR): 76,4 % v rameni SVd oproti 62,3 % v rameni Vd, p = 0,0012. ≥ velmi dobrá míra částečné odpovědi (≥ míra VGPR zahrnuje striktní kompletní odpověď [sCR], kompletní odpověď [CR] a VGPR) byla 44,6 % v rameni SVd oproti 32,4 % v rameni Vd.

Medián doby do odpovědi byl 1,4 měsíce u pacientů léčených SVd a 1,6 měsíce u pacientů léčených Vd. Medián doby trvání odpovědi (duration of response, DoR) mezi pacienty vykazujícími odpověď byl 20,3 měsíce u pacientů léčených SVd a 12,9 měsíce u pacientů léčených Vd.

V době předem plánované průběžné analýzy PFS se vyskytlo 109 příhod celkového přežití (overall survival, OS); došlo k 47 úmrtím v rameni SVd a k 62 úmrtím v rameni Vd (HR = 0,84 [95% CI: 0,57; 1,23]). Medián OS nebyl dosažen u ramene SVd a byl 25 měsíců u ramene Vd.

Při aktualizované deskriptivní analýze s mediánem doby sledování 22,1 měsíce byly výsledky konzistentní s primární analýzou. Výsledky účinnosti jsou znázorněny v tabulce 6 a na obrázku 1.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti hodnocené nezávislou revizní komisí ve studii BOSTON (medián doby sledování 22,1 měsíce)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Přežití bez progrese (PFS)^a Poměr rizik (95% CI)	0,71 (0,54; 0,93)	
Medián PFS v měsících (95% CI)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Celková míra odpovědi (ORR)^b, n (%) 95% CI	150 (76,9) (70,4; 82,6)	131 (63,3) (56,3; 69,9)
sCR	19 (10)	13 (6)
CR	14 (7)	9 (4)
VGPR	54 (28)	45 (22)
PR	63 (32)	64 (31)
Doba do odpovědi, měsíce (95% CI)	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Medián doby trvání odpovědi, měsíce (95% CI)^c	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
Celkově přežití (OS, median follow-up 28,7 měsíce)^a Počet příhod, n (%) Medián OS, měsíce (95% CI) Poměr rizik (95% CI)	68 (35) 36,7 (30,2; nebylo dosaženo) 0,88 (0,63; 1,22)	80 (39) 32,8 (27,8; nebylo dosaženo)

SVd = selinexor-bortezomib-dexamethason, Vd = bortezomib-dexamethason, sCR = striktní kompletní odpověď, CR = kompletní odpověď, VGPR = velmi dobrá částečná odpověď, PR = částečná odpověď

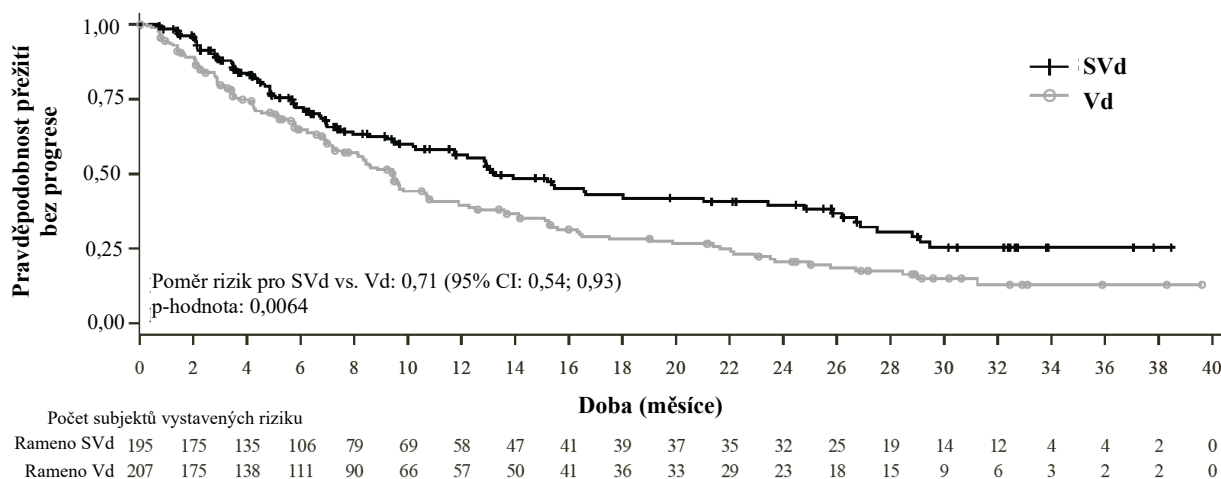
* Hlášené výsledky účinnosti odpovídají deskriptivní analýze založené na datech k 15. únoru 2021.

^a Poměr rizik je založen na stratifikovaném Coxově proporcionálním regresním modelu rizika, p-hodnota je založena na stratifikovaném log-rank testu.

^b Zahrnuje sCR + CR + VGPR + PR, p-hodnota je založena na testu Cochran-Mantel-Haenszela.

^c Zahrnuje pacienty s odpovědí, kteří dosáhli PR nebo lepší.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka PFS ve studii BOSTON (medián doby sledování 22,1 měsíce)



Periferní neuropatie ≥ 2 . stupně, předem specifikovaný klíčový sekundární cílový parametr, byla nižší v rameni SVd (21 %) oproti rameni Vd (34 %); poměr šancí 0,50 [95% CI: 0,32; 0,79, $p = 0,0013$], z důvodu nižší dávky bortezomibu v rameni SVd.

Selinexor v kombinaci s dexamethasonem (Sd) v léčbě pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem

Multicentrická, jednoramenná, otevřená studie KPC-330-012 (STORM) fáze 2 zahrnovala pacienty s relabujícím a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem (RRMM). Pacienti ve studii STORM Part 2 museli mít měřitelné onemocnění podle IMWG, dříve dostali tři nebo více režimů k léčbě myelomu, včetně ankylačního agens, glukokortikoidů, bortezomibu, karfilzomibu, lenalidomidu, pomalidomidu a monoklonální protilátky proti CD38, jejich myelom byl zdokumentován jako refrakterní vůči glukokortikoidům, inhibitoru proteazomu, imunomodulačním agens, monoklonální protilátce proti CD38 a poslední linii terapie. Pacienti museli mít skóre statusu výkonnosti podle ECOG ≤ 2 , adekvátní jaterní, renální a hematopoetickou funkci. Vylučujícími kritérii byly systémová amyloidóza s produkcí lehkých řetězců, aktivní myelom centrálního nervového systému, periferní neuropatie 3. nebo vyššího stupně nebo bolestivá neuropatie 2. nebo vyššího stupně.

Pacienti byli léčeni 80 mg selinexoru v kombinaci s 20 mg dexamethasonu 1. a 3. den každý týden. Léčba pokračovala do progresu onemocnění, smrti nebo nepřijatelné toxicity.

Z pacientů zařazených do studie STORM Part 2 ($n = 123$) mělo osmdesát tři (83) pacientů RRMM, který byl refrakterní vůči dvěma inhibitorům proteazomu (bortezomib, karfilzomib), dvěma imunomodulátory (lenalidomid, pomalidomid) a monoklonální protilátce proti CD38 (daratumumab). Medián doby trvání léčby selinexorem u těchto 83 pacientů byl 9 týdnů (rozsah: 1 až 61 týdnů). Medián celkové podané dávky selinexoru byl 880 mg (rozsah: 160 až 6 220 mg) s mediánem dávky podané za týden 105 mg (rozsah: 22 až 180 mg).

Údaje uvedené níže jsou získané od 83 pacientů, jejichž onemocnění bylo refrakterní vůči bortezomibu (B), karfilzomibu (K), lenalidomidu (L), pomalidomidu (P) a daratumumabu (D) (pětinasobně refrakterní).

Tabulka 7 uvádí parametry onemocnění a předchozí léčby pacientů.

Tabulka 7: Demografické údaje a parametry onemocnění pacientů s relabujícím refrakterním mnohočetným myelomem, kteří byli léčeni 80 mg selinexoru a 20 mg dexamethasonu užívanými dvakrát týdně (n = 83)

Parametry	
Medián od diagnózy do zahájení hodnocené léčby, roky (rozsah)	7 let (1; 23)
Počet předchozích režimů léčby, medián (rozsah)	8 (4, 18)
Věk, medián (rozsah)	65 let (40; 86)
Pacienti ve věku < 65 let, n (%)	40 (48)
Pacienti ve věku 65–74 let, n (%)	31 (37)
Pacienti ve věku ≥ 75 let, n (%)	12 (15)
Muži: ženy, n (%)	51 mužů (61): 32 žen (39)
Refrakterní stav vůči specifickým léčebným kombinacím, n (%)	
Pětinasobně refrakterní (BKLPD)	83 (100)
Daratumumab v jakékoli kombinaci	57 (69)
Daratumumab jako samostatný agens	26 (31)
Předchozí transplantace kmenových buněk¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 transplantace	23 (28)
Předchozí léčba pomocí CAR T-lymfocytů, n (%)	2 (2,4)
Revidovaný integrovaný systém stagingu ve výchozím stavu, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21))
Vysoce riziková cytogenetika, n (%) (zahrnuje cokoli z del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) nebo 1q21)	47 (57)
Status výkonnosti podle ECOG: 0 až 1, n (%)	74 (89)

¹ Jeden pacient měl alogenní transplantaci kmenových buněk.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla celková míra odpovědi (overall response rate, ORR) dle hodnocení nezávislou revizní komisí na základě jednotných kritérií odpovědi podle IMWG u mnohočetného myelomu. Odpovědi byly hodnoceny měsíčně a podle doporučených postupů IMWG. Tabulka 8 uvádí přehled výsledků účinnosti.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti: hodnocené nezávislou revizní komisí (STORM, pacienti s relabujícím refrakterním mnohočetným myelomem, kteří byli léčeni 80 mg selinexoru a 20 mg dexamethasonu užívanými dvakrát týdně)

Cílový parametr účinnosti:	NEXPOVIO 80 mg + dexamethason 20 mg n = 83
Celková míra odpovědi (ORR), n (%) (zahrnuje sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25,3)
95 % interval spolehlivosti	16,4; 36
sCR, MRD negativní, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Minimální odpověď (MR), n (%)	10 (12,0)
Stabilní onemocnění (SD), n (%)	32 (38,6)
Progresivní onemocnění (PD) / nehodnotitelné (NE), n (%)	20 (24,1)
Medián doby do první odpovědi (týdny) (rozsah: 1 až 10 týdnů)	3,9
Medián doby trvání odpovědi (DOR) v měsících (95 % interval spolehlivosti)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR = striktní kompletní odpověď, CR = kompletní odpověď, VGPR = velmi dobrá částečná odpověď, PR = částečná response

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií se selinexorem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě RRMM (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání selinexoru bylo vrcholové plazmatické koncentrace, C_{max} , dosaženo do 4 hodin. Souběžné podávání jídla s vysokým obsahem tuku (800 – 1 000 kalorií s přibližně 50 % z celkového kalorického obsahu tučného jídla) nemělo klinicky významný účinek na farmakokinetiku selinexoru.

Distribuce

Selinexor se z 95,0 % váže na lidské bílkoviny v plazmě. V populační farmakokinetické (FK) analýze byl zdánlivý distribuční objem (V_d/F) selinexoru u pacientů s maligním nádorem 133 l.

Biotransformace

Selinexor je metabolizován prostřednictvím CYP3A4, několika UDP-glukuronosyltransferázami (UGT) a glutathion S-transferázami (GST).

Eliminace

Po jednorázové dávce 80 mg selinexoru je střední poločas ($t_{1/2}$) 6 až 8 hodin. V populační FK analýze byla zdánlivá celková clearance (CL/F) selinexoru u pacientů s maligním nádorem 18,6 l/h.

Zvláštní populace

Věk, pohlaví a rasa

Věk (věk 18 až 94 let), pohlaví nebo rasa neměly žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku selinexoru.

V souboru populačních FK údajů bylo zjištěno, že věk a rasa nejsou významným kovariátem a pohlaví bylo zjištěno, že je významným kovariátem.

Porucha funkce ledvin

Míra poruchy funkce ledvin byla stanovena dle clearance kreatininu na základě odhadu za použití Cockcroftovy-Gaultovy rovnice. Výsledky populačních FK analýz u pacientů s normální ($n = 283$, CLcr: ≥ 90 ml/min), lehkou ($n = 309$, CLcr: 60 až 89 ml/min), středně těžkou ($n = 185$, CLcr: 30 až 59 ml/min) nebo těžkou ($n = 13$, CLcr: 15 až 29 ml/min) poruchou funkce ledvin ukázaly, že clearance kreatininu neměla žádný vliv na FK přípravku NEXPOVIO. Neočekává, že lehká, středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin změní FK selinexoru, a proto u pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou nutné žádné úpravy dávky selinexoru.

Porucha funkce jater

Populační FK analýza ukázala, že lehká porucha funkce jater (bilirubin $> 1\text{--}1,5 \times$ horní mez normálu (ULN) nebo AST $> \text{ULN}$, ale bilirubin $\leq \text{ULN}$, $n = 119$) neměla žádný klinicky významný účinek na FK selinexoru. Obdobné zjištění bylo pozorováno u malého počtu pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin $> 1,5\text{--}3 \times \text{ULN}$; jakákoli AST, $n = 10$) a těžkou poruchou funkce jater (bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$; jakákoli AST, $n = 3$).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

Ve 13týdenní studii s opakovaným podáváním potkanům byly zjištěny snížení v přírůstku tělesné hmotnosti a příjmu potravy, hematopoetická/lymfoidní hypoplazie a účinky na samčí/samičí reprodukční orgány. Pozorované účinky související s léčbou ve 13týdenní studii na opicích zahrnovaly úbytek tělesné hmotnosti, gastrointestinální účinky a lymfoidní/hematologickou depleci. Byly zaznamenány gastrointestinální toxicity zprostředkované CNS, včetně anorexie, snížení v přírůstku tělesné hmotnosti a sníženého příjmu potravy. Pro tyto toxicity nebylo možné stanovit žádné limity z hlediska bezpečnosti.

Genotoxicita

Selinexor nebyl mutagenní v testu bakteriálních reverzních mutací. Selinexor nebyl klastogenní v in vitro cytogenetickém testu s lidskými lymfocyty ani v in vivo mikronukleárním testu u potkanů.

Karcinogenita

Studie karcinogenity se selinexorem nebyly provedeny.

Reprodukční a vývojová toxicita

Studie fertility na zvířatech se selinexorem nebyly provedeny. Ve studiích orální toxicity po opakovaném podávání byl selinexor podáván potkanům a opicím po dobu až 13 týdnů. Snížený počet spermií, spermatid a zárodečných buněk v nadvarlatech a varlatech byl pozorován u potkanů; byl rovněž pozorován snížený počet ovariálních folikulů u potkanů a prostá buněčná nekróza varlat byla pozorována u opic. Tato zjištění byla pozorována při systémových expozicích přibližně 0,11-, 0,28-, resp. 0,53násobným oproti expozici ($\text{AUC}_{\text{poslední}}$) u člověka při doporučené dávce pro člověka 80 mg. Účinky na vývoj byly pozorovány při denní expozici u březích potkanů při systémových expozicích pod hodnotou expozice ($\text{AUC}_{\text{poslední}}$) u člověka při doporučené dávce pro člověka 80 mg.

Jiné toxicity

Test senzibilizace morčete ukázal, že 25 % selinexoru indukovalo mírnou kožní kontaktní hypersenzitivní odpověď II. stupně za 24 a 48 hodin.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (pH-101) (E460i)

Sodná sůl kroskarmelosy (E468)

Povidon K 30 (E1201)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

Magnesium-stearát (E470b)

Mikrokrytalická celulóza (pH-102) (E460i)

Natrium-lauryl-sulfát (E514i)

Potah tablety

Mastek (E553b)

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)

Glycerol-monostearát (E471)

Polysorbát 80 (E433)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol (E1521)

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Hlinitý lak brilantní modře FCF (E133)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry PVC/PCTFE/PVC-aluminium obsahující 2, 3, 4, 5 nebo 8 potahovaných tablet.

Jedna vnější krabička obsahuje čtyři vnitřní krabičky s dětskou pojistkou, každou s jedním blistrem.

Krabičky obsahují celkem 8, 12, 16, 20 nebo 32 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10,

1043 AP Amsterdam

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ 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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. března 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 13. května 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách agentury EMA <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NEXPOVIO 20 mg potahované tablety

selinexorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje selinexorum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

Dávka 40 mg 8 potahovaných tablet

Dávka 60 mg 12 potahovaných tablet

Dávka 80 mg 16 potahovaných tablet

Dávka 100 mg 20 potahovaných tablet

Dávka 80 mg 32 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Dávka 40 mg jednou týdně

Dávka 60 mg jednou týdně

Dávka 80 mg jednou týdně

Dávka 100 mg jednou týdně

Dávka 80 mg dvakrát týdně

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Je důležité užívat tento přípravek přesně podle pokynů Vašeho lékaře, aby se předešlo chybám v dávkování.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1537/005	8 potahovaných tablet (4 balení po 2)
EU/1/21/1537/001	12 potahovaných tablet (4 balení po 3)
EU/1/21/1537/002	16 potahovaných tablet (4 balení po 4)
EU/1/21/1537/003	20 potahovaných tablet (4 balení po 5)
EU/1/21/1537/004	32 potahovaných tablet (4 balení po 8)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

NEXPOVIO

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNITŘNÍ BLISTROVÝ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NEXPOVIO 20 mg potahované tablety

selinexorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje selinexorum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

Dávka 40 mg	2 potahované tablety
Dávka 60 mg	3 potahované tablety
Dávka 80 mg	4 potahované tablety
Dávka 100 mg	5 potahovaných tablet
Dávka 80 mg	8 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

Postup pro otevření

1. Stiskněte tlačítko a jemně ho přidržte stisknuté.
2. Vytáhněte blistr.

Dávka 40 mg	jednou týdně
Dávka 60 mg	jednou týdně
Dávka 80 mg	jednou týdně
Dávka 100 mg	jednou týdně
Dávka 80 mg	dvakrát týdně

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Je důležité užívat tento přípravek přesně podle pokynů Vašeho lékaře, aby se předešlo chybám v dávkování.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1537/005	Vnitřní obal se 2 tabletami
EU/1/21/1537/001	Vnitřní obal se 3 tabletami
EU/1/21/1537/002	Vnitřní obal se 4 tabletami
EU/1/21/1537/003	Vnitřní obal s 5 tabletami
EU/1/21/1537/004	Vnitřní obal s 8 tabletami

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NEXPOVIO 20 mg potahované tablety

selinexorum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Stemline Therapeutics B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Dávka 40 mg

Dávka 60 mg

Dávka 80 mg

Dávka 100 mg

Dávka 80 mg

Užijte 80 mg v 1. den týdne.

Užijte 80 mg ve 3. den týdne.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

NEXPOVIO 20 mg potahované tablety selinexorum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek NEXPOVIO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NEXPOVIO užívat
3. Jak se přípravek NEXPOVIO užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek NEXPOVIO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek NEXPOVIO a k čemu se používá

Přípravek NEXPOVIO obsahuje léčivou látku selinexor. Selinexor je lék proti nádorovým onemocněním, známý jako inhibitor XPO1. Blokuje činnost látky zvané XPO1, která přenáší bílkoviny z buněčného jádra do buněčné cytoplazmy. Některé buněčné bílkoviny musí být v jádru, aby správně fungovaly.

Díky blokování funkce XPO1 selinexor zabraňuje tomu, aby určité bílkoviny opustily jádro, a tím zamezuje dalšímu růstu nádorových buněk a vede k jejich odumírání.

K čemu se přípravek NEXPOVIO používá

Přípravek NEXPOVIO se používá k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, který se po léčbě znovu objevil. Přípravek NEXPOVIO se používá

- společně se dvěma dalšími léky zvanými bortezomib a dexamethason u pacientů, kteří dostali nejméně jednu předchozí léčbu,

NEBO

- společně s dexamethasonem u pacientů, kteří dostali nejméně čtyři předchozí typy léčby myelomu a jejichž onemocnění nelze kontrolovat pomocí dříve užívaných léků používaných k léčbě mnohočetného myelomu.

Mnohočetný myelom je nádorové onemocnění, které postihuje určitý typ krevních buněk označovaných jako plazmatické buňky. Plazmatická buňka za normálních okolností vytváří bílkoviny pro boj s infekcemi. Osoby s mnohočetným myelomem mají nádorové plazmatické buňky, kterým se také říká myelomové buňky; ty mohou poškodit kosti a ledviny a zvýšit riziko infekce. Léčba přípravkem NEXPOVIO zabíjí myelomové buňky a snižuje příznaky onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NEXPOVIO užívat

Neužívejte přípravek NEXPOVIO

jestliže jste alergický(á) na selinexor nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku NEXPOVIO a během léčby se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- máte nebo jste měl(a) problémy s krvácením,
- jste měl(a) v nedávné době infekci nebo dostanete infekci,
- trpíte pocitem na zvracení, zvracením nebo průjmem,
- ztrácíte chuť k jídlu nebo u Vás dochází ke snížení tělesné hmotnosti,
- trpíte zmateností a závratí,
- máte sníženou hladinu sodíku v krvi (hyponatremie),
- máte nově nastupující nebo zhoršující se šedý zákal (katarakta).

Lékař Vás vyšetří a bude Vás během léčby pečlivě sledovat. Před zahájením podávání přípravku NEXPOVIO a během léčby Vám budou prováděny krevní testy, aby se zkontrolovalo, zda máte dostatek krevních buněk.

Děti a dospívající

Přípravek NEXPOVIO se nemá podávat dětem a dospívajícím ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek NEXPOVIO

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství

U žen, které mohou otěhotnět, se před léčbou přípravkem NEXPOVIO doporučuje těhotenský test. Nepoužívejte přípravek NEXPOVIO v těhotenství, protože může poškodit nenarozené dítě. Ženy, které během užívání přípravku NEXPOVIO otěhotní, musí léčbu okamžitě ukončit a informovat lékaře.

Kojení

Během léčby přípravkem NEXPOVIO ani po dobu 1 týdne po poslední dávce nekojte, protože není známo, zda se selinexor nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka a zda může poškodit kojene dítě.

Plodnost

Přípravek NEXPOVIO může negativně ovlivnit plodnost žen a mužů.

Antikoncepce

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě nejméně 1 týden po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Mužům se doporučuje, aby v průběhu léčby a po dobu nejméně 1 týdne po poslední dávce používali účinné antikoncepční metody nebo se vyvarovali pohlavního styku s ženami, které mohou otěhotnět.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek NEXPOVIO může způsobit únavu, zmatenost a závrať. Neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, pokud se během léčby tímto přípravkem u Vás taková reakce objeví.

Přípravek NEXPOVIO obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 20mg tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek NEXPOVIO užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je:

- při podávání společně s bortezomibem a dexamethasonem: 100 mg (5 tablet) jednou denně v 1. den každý týden nebo podle pokynů Vašeho lékaře,
- při podávání společně s dexamethasonem: 80 mg (4 tablety) jednou denně v 1. a 3. den každý týden nebo podle pokynů Vašeho lékaře.

Pokud se u Vás vyskytnou nežádoucí účinky, lékař Vám může dávku upravit.

Je důležité užívat tento přípravek přesně podle pokynů, které Vám sdělil lékař, abyste se vyvaroval(a) chybách souvisejícím s dávkováním.

Způsob používání

Tablety přípravku NEXPOVIO polykejte vcelku a zapijte sklenicí vody; užívejte s jídlem nebo mezi jídly. Tablety nežvýkejte, nedrťte, nedělte ani nelámejte, aby se předešlo riziku podráždění kůže léčivou látkou.

Doba používání

Váš lékař Vás bude informovat o délce trvání léčby na základě Vaší reakce na léčbu a dle nežádoucích účinků.

Jestliže jste užil(a) více přípravku NEXPOVIO, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo navštivte pohotovost v nejbližší nemocnici. Vezměte krabičku s tabletami přípravku NEXPOVIO s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek NEXPOVIO

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Neužívejte náhradní dávku ani v případě, že po užití přípravku NEXPOVIO budete zvracet. Užíjte svou další dávku podle plánu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek NEXPOVIO

Nepřestávejte užívat přípravek NEXPOVIO ani neměňte jeho dávku bez souhlasu svého lékaře. Ženy, které během užívání přípravku NEXPOVIO otěhotní, však musí léčbu okamžitě ukončit a informovat svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Zaznamenáte-li kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, ihned se obraťte na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Přípravek NEXPOVIO může způsobit následující **závažné nežádoucí účinky**:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- **Snížený počet krevních destiček**
Před tím, než začnete užívat přípravek NEXPOVIO, a podle potřeby během léčby a po léčbě Vám lékař provede krevní testy. Tyto testy se budou provádět častěji během prvních dvou měsíců léčby za účelem sledování počtu krevních destiček. Na základě počtu krevních destiček může Váš lékař léčbu ukončit nebo upravit dávku. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví známky sníženého počtu krevních destiček, jako jsou:
 - snadná nebo nadměrná tvorba modřin,
 - změny na kůži, které vypadají jako vyrážka s tečkovitými červenofialovými skvrnami,
 - delší krvácení po říznutí,
 - krvácení z dásní nebo nosu,
 - krev v moči nebo ve stolici.
- **Snížený počet červených a bílých krvinek, včetně neutrofilů a lymfocytů.**
Před tím, než začnete užívat přípravek NEXPOVIO, a podle potřeby během léčby a po léčbě Vám lékař provede krevní testy za účelem sledování počtu červených a bílých krvinek. Tyto testy se budou provádět častěji během prvních dvou měsíců léčby. Na základě počtu krvinek může Váš lékař léčbu ukončit nebo upravit dávku nebo Vás může léčit jinými přípravky ke zvýšení počtu krvinek. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví známky poklesu neutrofilů, jako je horečka.
- **Únava**
Informujte svého lékaře, jestliže u Vás dojde k novému výskytu nebo ke zhoršení únavy. V případě přetrvávající nebo zhoršující se únavy Vám může lékař upravit dávku.
- **Pocit na zvracení, zvracení, průjem**
Okamžitě informujte svého lékaře, jestliže se u Vás rozvine pocit na zvracení, zvracení nebo průjem. Na základě závažnosti příznaků Vám může lékař upravit dávku nebo léčbu ukončit. Kromě toho Vám lékař může jako prevenci nebo léčbu pocitu na zvracení a/nebo zvracení a/nebo průjmu předepsat přípravky k užívání před léčbou nebo během léčby přípravkem NEXPOVIO.
- **Snížená chuť k jídlu a/nebo snížení tělesné hmotnosti**
Před tím, než začnete užívat přípravek NEXPOVIO, a podle potřeby během léčby a po léčbě Vás lékař bude vážit. To se bude provádět častěji během prvních dvou měsíců léčby. Informujte svého lékaře, pokud ztratíte chuť k jídlu a pokud se sníží Vaše tělesná hmotnost. V případě snížené chuti k jídlu a snížení tělesné hmotnosti Vám může lékař upravit dávku a/nebo předepsat přípravky ke zvýšení chuti k jídlu. Po celou dobu léčby dodržujte adekvátní příjem tekutin a kalorií.
- **Snížená hladina sodíku**
Před tím, než začnete užívat přípravek NEXPOVIO, a podle potřeby během léčby a po léčbě Vám lékař provede krevní testy za účelem kontroly hladiny sodíku. Tyto testy se budou provádět častěji během prvních dvou měsíců léčby. Na základě hladiny sodíku Vám lékař může upravit dávku a/nebo předepsat solné tablety nebo roztoky.
- **Stav zmatenosti a závrať**
Informujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytne zmatenost. Vyhýbejte se situacím, kdy může závrať nebo stav zmatenosti představovat problém, a bez porady s lékařem neužívejte další přípravky, které mohou způsobit závrať nebo stav zmatenosti. Neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, pokud se u Vás vyskytne zmatenost nebo závrať, a to do doby, než odezní. Ke snížení těchto příznaků Vám může lékař upravit dávku.
- **Šedý zákal (katarakta)**
Informujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytnou příznaky šedého zákalu, jako je například dvojité vidění, citlivost na světlo nebo pocit oslnění. Pokud zaznamenáte změny zraku, může Váš lékař požádat o oční vyšetření očním specialistou (oftalmologem) a je možné, že budete potřebovat operaci oka k odstranění šedého zákalu a obnovení zraku.

Zaznamenáte-li kterýkoli z následujících nežádoucích účinků uvedených níže, ihned se obraťte na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Další možné nežádoucí účinky jsou:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- Zápal plic (pneumonie)
- Infekce horních cest dýchacích
- Zánět průdušek (bronchitida)
- Virová infekce nosu a hrdla (nazofaryngitida)
- Poškození nervů na rukou a chodidlech, které může způsobit brnění a necitlivost (periferní neuropatie)
- Krvácení z nosu
- Bolest hlavy
- Dehydratace
- Zvýšená hladina cukru v krvi
- Snížená hladina draslíku
- Ztráta schopnosti spát (nespavost)
- Porucha vnímání chuti
- Rozmazané vidění
- Dušnost – zkrácený dech
- Kašel
- Bolest břicha
- Zácpa
- Ztráta energie
- Horečka

Časté (mohou postihnout více než 1 ze 100 osob)

- Bakteriální zánět v krvi
- Tělo normálně uvolňuje do krevního řečiště chemické látky pro boj s infekcí, pokud je reakce těla na tyto chemické látky nevyvážená, a dochází ke změnám, které mohou poškodit i více orgánových systémů (sepse)
- Snížený počet neutrofilů s horečkou
- Snížená hladina fosfátů
- Zvýšená hladina draslíku
- Snížená hladina vápníku
- Snížená hladina hořčíku
- Duševní zmatenost (halucinace)
- Zvýšená hladina amylázy a lipázy
- Zvýšená hladina močové kyseliny
- Zmatené myšlení (delirium)
- Krátkodobá ztráta vědomí (synkopa)
- Zvýšení srdeční frekvence (tachykardie)
- Slabozrakost
- Ztráta chuti
- Porucha chuti
- Porucha rovnováhy
- Kognitivní porucha
- Porucha v pozornosti
- Porucha paměti
- Nízký krevní tlak (hypotenze)
- Pocit točení hlavy (vertigo)
- Porucha trávení, sucho v ústech, nepříjemné pocity v břiše
- Plynatost nebo nadmutí
- Svědění pokožky
- Svalová křeč
- Problémy s ledvinami

- Celkové zhoršení fyzického zdraví, porucha chůze, malátnost, třesavka
- Zvýšené hladiny jaterních enzymů (alaninaminotransferázy, a aspartátaminotransferázy a alkalická fosfatáza)
- Pád
- Poruchy paměti, včetně amnézie
- Zvýšení hladiny svalového enzymu zvaného kreatin
- Ztráta vlasů
- Noční pocení zahrnující nadměrné pocení
- Infekce dolních cest dýchacích
- Pohmožděniny

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- Rychlý rozpad nádorových buněk, který by mohl být potenciálně život ohrožující a způsobit příznaky, jako jsou křeče ve svalu, svalová slabost, zmatenost, ztráta nebo poruchy vidění a dušnost (syndrom nádorového rozpadu)
- Zánět mozku, který by mohl způsobit zmatenost, bolest hlavy, záchvaty (encefalopatie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek NEXPOVIO uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistrovém obalu, vnitřní krabičce a vnější krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození nebo známek manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek NEXPOVIO obsahuje

- Léčivou látkou je selinexorum. Jedna potahovaná tableta obsahuje selinexorum 20 mg.
- Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, povidon K 30, natrium-lauryl-sulfát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát. Složkami potahu tablet jsou mastek, částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, glycerol-monostearát, polysorbát 80, oxid titaničitý, makrogol, hlinitý lak indigokarmínu a hlinitý lak brilantní modře FCF. Viz bod 2 „Přípravek NEXPOVIO obsahuje sodík“.

Jak přípravek NEXPOVIO vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku NEXPOVIO jsou modré, kulaté s vyraženým nápisem „K20“ na jedné straně.

Každá vnější krabička obsahuje čtyři vnitřní obaly s dětskou pojistkou. Každý vnitřní obal obsahuje jeden plastový blistr se 2, 3, 4, 5 nebo 8 tabletami, což představuje celkem 8, 12, 16, 20 nebo 32 tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce/výrobci

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

France

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

Italia

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

Österreich

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v mm/rrrr.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.