

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NEXPROVIO 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg σελινεξόρης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Μπλε, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (πάχους 4 mm και διαμέτρου 7 mm) χαραγμένο με την ένδειξη «K20» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτική ένδειξη

Το NEXPROVIO ενδείκνυται:

- σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.
- σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος σε ενήλικες ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον τέσσερις προηγούμενες θεραπείες και των οποίων η νόσος είναι ανθεκτική σε τουλάχιστον δύο αναστολείς πρωτεασώματος, δύο ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες και ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD38 και οι οποίοι έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου κατά την τελευταία θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρούς πεπειραμένους στη διαχείριση του πολλαπλού μυελώματος.

Δοσολογία

Σελινεξόρη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (SVd)

Οι συνιστώμενες δόσεις σελινεξόρης, βορτεζομίμης και δεξαμεθαζόνης βάσει κύκλου 35 ημερών έχουν ως εξής:

- 100 mg σελινεξόρης που λαμβάνονται από του στόματος άπαξ εβδομαδιαίως την Ημέρα 1 κάθε εβδομάδας. Η δόση σελινεξόρης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 70 mg/m² ανά δόση.
- 1,3 mg/m² βορτεζομίμης που χορηγούνται υποδορίως άπαξ εβδομαδιαίως την Ημέρα 1 κάθε εβδομάδας για 4 εβδομάδες και ακολουθεί 1 εβδομάδα χωρίς χορήγηση.
- 20 mg δεξαμεθαζόνης που λαμβάνονται από του στόματος δύο φορές εβδομαδιαίως τις Ημέρες 1 και 2 κάθε εβδομάδας.

Η θεραπεία με σελινεξόρη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Σελινεξόρη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (Sd)

Οι συνιστώμενες δόσεις έναρξης σελινεξόρης και δεξαμεθαζόνης έχουν ως εξής:

- Για τη σελινεξόρη, 80 mg από του στόματος τις Ημέρες 1 και 3 κάθε εβδομάδας.
- Για τη δεξαμεθαζόνη, 20 mg από του στόματος τις Ημέρες 1 και 3 κάθε εβδομάδας, μαζί με σελινεξόρη.

Η θεραπεία με σελινεξόρη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το NEXPROVIO, ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) για τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα.

Καθυστέρηση ή μη λήψη δόσεων

Σε περίπτωση παράλειψης ή καθυστέρησης μιας δόσης σελινεξόρης ή σε περίπτωση που ο ασθενής κάνει έμετο μετά από δόση σελινεξόρης, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει επαναληπτική δόση. Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν την επόμενη δόση την επόμενη ημέρα που έχει προγραμματιστεί κανονικά.

Τροποποιήσεις της δόσης

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του NEXPROVIO λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 και στον Πίνακα 2.

Για πληροφορίες σχετικά με την τροποποίηση της δοσολογίας φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το NEXPROVIO, ανατρέξτε στην αντίστοιχη ΠΧΠ.

Πίνακας 1: Προκαθορισμένα βήματα τροποποίησης δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

	Σελινεξόρη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (SVd)	Σελινεξόρη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (Sd)
Συνιστώμενη δόση έναρξης	100 mg άπαξ εβδομαδιαίως	80 mg τις Ημέρες 1 και 3 κάθε εβδομάδας (160 mg συνολικά ανά εβδομάδα)
Πρώτη μείωση	80 mg άπαξ εβδομαδιαίως	100 mg άπαξ εβδομαδιαίως
Δεύτερη μείωση	60 mg άπαξ εβδομαδιαίως	80 mg άπαξ εβδομαδιαίως
Τρίτη μείωση	40 mg άπαξ εβδομαδιαίως	60 mg άπαξ εβδομαδιαίως
Οριστική διακοπή*		

* Εάν τα συμπτώματα δεν αποδράμουν, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά

Πίνακας 2: Οδηγίες τροποποίησης δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια ^a	Εμφάνιση	Ενέργεια
Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Θρομβοπενία		
Αριθμός αιμοπεταλίων από 25.000 έως κάτω των 75.000/mcl	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none">• Μειώστε τη σελινεξόρη κατά 1 δοσολογικό επίπεδο (βλ. Πίνακα 1).

Ανεπιθύμητη ενέργεια^a	Εμφάνιση	Ενέργεια
Αριθμός αιμοπεταλίων από 25.000 έως κάτω των 75.000/mcl με ταυτόχρονη αιμορραγία	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά τη σελινεξόρη. • Ξεκινήστε ξανά τη σελινεξόρη σε 1 δοσολογικό επίπεδο πιο κάτω (βλ. Πίνακα 1), μετά την αποδρομή της αιμορραγίας.
Αριθμός αιμοπεταλίων κάτω των 25.000/mcl	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά τη σελινεξόρη. • Παρακολουθείτε έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επανέλθει σε τουλάχιστον 50.000/mcl. • Ξεκινήστε ξανά τη σελινεξόρη σε 1 δοσολογικό επίπεδο πιο κάτω (βλ. Πίνακα 1).
Ουδετεροπενία		
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων από 0,5 έως 1,0 x 10 ⁹ /l χωρίς πυρετό	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Μειώστε τη σελινεξόρη κατά 1 δοσολογικό επίπεδο (βλ. Πίνακα 1).
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων κάτω του 0,5 x 10 ⁹ /l <i>H</i> Εμπύρετη ουδετεροπενία	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά τη σελινεξόρη. • Παρακολουθείτε έως ότου ο αριθμός ουδετερόφιλων επανέλθει σε 1,0 x 10⁹/l ή υψηλότερη τιμή. • Ξεκινήστε ξανά τη σελινεξόρη σε 1 δοσολογικό επίπεδο πιο κάτω (βλ. Πίνακα 1).
Αναιμία		
Αιμοσφαιρίνη κάτω του 8,0 g/dl	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Μειώστε τη σελινεξόρη κατά 1 δοσολογικό επίπεδο (βλ. Πίνακα 1). • Διενεργήστε μεταγγίσεις αίματος ή/και άλλες θεραπείες σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές.
Απειλητικές για τη ζωή συνέπειες (ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση)	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά τη σελινεξόρη. • Παρακολουθείτε την αιμοσφαιρίνη έως ότου τα επίπεδά της επανέλθουν σε 8 g/dl ή υψηλότερη τιμή. • Ξεκινήστε ξανά τη σελινεξόρη σε 1 δοσολογικό επίπεδο πιο κάτω (βλ. Πίνακα 1). • Διενεργήστε μεταγγίσεις αίματος ή/και άλλες θεραπείες σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές.

Ανεπιθύμητη ενέργεια ^a	Εμφάνιση	Ενέργεια
Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Υπονατριάμια		
Επίπεδο νατρίου 130 mmol/l ή χαμηλότερο	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά τη σελινεξόρη και παράσχετε κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα. • Παρακολουθείτε τα επίπεδα νατρίου έως ότου επανέλθουν σε 130 mmol/l ή υψηλότερη τιμή. • Ξεκινήστε ξανά τη σελινεξόρη σε 1 δοσολογικό επίπεδο πιο κάτω (βλ. Πίνακα 1).
Κόπωση		
Βαθμού 2, διάρκειας άνω των 7 ημερών <i>H</i> Βαθμού 3	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά τη σελινεξόρη. • Παρακολουθείτε έως ότου η κόπωση αποδράμει σε βαθμού 1 ή στα αρχικά επίπεδα. • Ξεκινήστε ξανά τη σελινεξόρη σε 1 δοσολογικό επίπεδο πιο κάτω (βλ. Πίνακα 1).
Ναυτία και έμετος		
Ναυτία βαθμού 1 ή 2 (μειωμένη πρόσληψη από στόματος χωρίς σημαντική απώλεια βάρους, αφυδάτωση ή υποσιτισμό) <i>H</i> Έμετος βαθμού 1 ή 2 (5 ή λιγότερα επεισόδια ανά ημέρα)	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Διατηρήστε τη σελινεξόρη και ξεκινήστε πρόσθετα φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ναυτίας.
Ναυτία βαθμού 3 (ανεπαρκής πρόσληψη θερμίδων ή υγρών από στόματος) <i>H</i> Έμετος βαθμού 3 ή υψηλότερου (6 ή περισσότερα επεισόδια ανά ημέρα)	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά τη σελινεξόρη. • Παρακολουθείτε έως ότου η ναυτία ή ο έμετος αποδράμει σε βαθμού 2 ή χαμηλότερου, ή στα αρχικά επίπεδα. • Ξεκινήστε πρόσθετα φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ναυτίας. • Ξεκινήστε ξανά τη σελινεξόρη σε 1 δοσολογικό επίπεδο πιο κάτω (βλ. Πίνακα 1).
Διάρροια		
Βαθμού 2 (αύξηση σε 4 έως 6 κενώσεις ανά ημέρα σε σχέση με την έναρξη)	1η	<ul style="list-style-type: none"> • Διατηρήστε τη σελινεξόρη και ξεκινήστε υποστηρικτική φροντίδα.
	2 ^η και επόμενες	<ul style="list-style-type: none"> • Μειώστε τη σελινεξόρη κατά 1 δοσολογικό επίπεδο (βλ. Πίνακα 1). • Ξεκινήστε υποστηρικτική φροντίδα.
Βαθμού 3 ή υψηλότερου (αύξηση σε 7 ή	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά τη σελινεξόρη και ξεκινήστε υποστηρικτική φροντίδα.

Ανεπιθύμητη ενέργεια^α	Εμφάνιση	Ενέργεια
περισσότερες κενώσεις ανά ημέρα σε σχέση με την έναρξη, συνιστάται νοσηλεία)		<ul style="list-style-type: none"> • Παρακολουθείτε έως ότου η διάρροια αποδράμει σε βαθμού 2 ή χαμηλότερου. • Ξεκινήστε ξανά τη σελινεξόρη σε 1 δοσολογικό επίπεδο πιο κάτω (βλ. Πίνακα 1).
Απώλεια βάρους και ανορεξία		
Απώλεια βάρους 10% έως κάτω του 20% <i>H</i> Ανορεξία που συνδέεται με σημαντική απώλεια βάρους ή υποσιτισμό	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά τη σελινεξόρη και ξεκινήστε υποστηρικτική φροντίδα. • Παρακολουθείτε έως ότου το βάρος επανέλθει σε περισσότερο από 90% του αρχικού βάρους. • Ξεκινήστε ξανά τη σελινεξόρη σε 1 δοσολογικό επίπεδο πιο κάτω (βλ. Πίνακα 1).
Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Βαθμού 2, εξαιρουμένου του καταρράκτη	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Διενεργήστε οφθαλμολογική αξιολόγηση. • Διακόψτε προσωρινά τη σελινεξόρη και παράσχετε υποστηρικτική φροντίδα. • Παρακολουθείτε έως ότου τα οφθαλμικά συμπτώματα υποχωρήσουν σε βαθμού 1 ή στο επίπεδο κατά την έναρξη της θεραπείας. • Ξεκινήστε ξανά τη σελινεξόρη σε 1 δοσολογικό επίπεδο πιο κάτω (βλ. Πίνακα 1).
Βαθμού ≥ 3 , εξαιρουμένου του καταρράκτη	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε οριστικά τη σελινεξόρη. • Διενεργήστε οφθαλμολογική αξιολόγηση.
Άλλες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Βαθμού 3 ή 4 (απειλητικές για τη ζωή)	Οποιαδήποτε	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά τη σελινεξόρη. • Παρακολουθείτε έως ότου αποδράμουν σε βαθμού 2 ή χαμηλότερου. • Ξεκινήστε ξανά τη σελινεξόρη σε 1 δοσολογικό επίπεδο πιο κάτω (βλ. Πίνακα 1).

α. Κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητα συμβάντα του Εθνικού ινστιτούτου για τον καρκίνο των ΗΠΑ (NCI CTCAE) έκδοση 4.03.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της σελινεξόρης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της σελινεξόρης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή που υποβάλλονται σε αιμοδιαπίδυση για την υποστήριξη μιας σύστασης δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της σελινεξόρης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία για την υποστήριξη μιας σύστασης δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του NEXPROVIO σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2).

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του NEXPROVIO σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος.

Τρόπος χορήγησης

Το NEXPROVIO προορίζεται για από στόματος χρήση.

Το NEXPROVIO σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (SVd) θα πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος περίπου την ίδια ώρα άπαξ ημερησίως, την Ημέρα 1 κάθε εβδομάδας.

Το NEXPROVIO σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (Sd) πρέπει να λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα, τις Ημέρες 1 και 3 κάθε εβδομάδας.

Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με νερό. Δεν πρέπει να συνθλίβεται, να μασάται, να σπάει ή να διαχωρίζεται για την πρόληψη του κινδύνου δερματικού ερεθισμού από τη δραστική ουσία. Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται σε συνδυασμό με σελινεξόρη, πρέπει να ανατρέχετε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων πριν από την έναρξη της θεραπείας, όπως και για τις ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και για τις συνιστώμενες ταυτόχρονες θεραπείες.

Συνιστώμενες ταυτόχρονες θεραπείες

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τη συμβουλή να διατηρούν επαρκή πρόσληψη υγρών και θερμίδων καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας ενυδάτωσης για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο αφυδάτωσης.

Θα πρέπει να παρέχεται προφυλακτική ταυτόχρονη θεραπεία με έναν ανταγωνιστή των 5-HT₃ ή/και άλλους παράγοντες κατά της ναυτίας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το NEXPROVIO (βλ. παράγραφο 4.8).

Αιματολογικές διαταραχές

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε αιματολογικές εξετάσεις (CBC) κατά την έναρξη, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η παρακολούθηση πρέπει να είναι συχνότερη κατά τους πρώτους δύο μήνες θεραπείας.

Θρομβοπενία

Θρομβοπενικά συμβάματα (θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) αναφέρθηκαν συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν σελινεξόρη, τα οποία μπορεί να ήταν σοβαρά (βαθμού 3/4). Θρομβοπενία βαθμού 3/4 μπορεί ορισμένες φορές να προκαλέσει κλινικά σημαντική αιμορραγία και σε σπάνιες περιπτώσεις ενδέχεται να οδηγήσει σε δυνητικά θανατηφόρο αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.8).

Η θρομβοπενία μπορεί να αντιμετωπιστεί με προσωρινές διακοπές της δόσης, τροποποιήσεις της δόσης, μεταγγίσεις αιμοπεταλίων ή/και άλλες θεραπείες, όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας, και να αξιολογούνται αμέσως. Για οδηγίες τροποποίησης της δόσης, ανατρέξτε στον Πίνακα 1 και τον Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2.

Ουδετεροπενία

Ουδετεροπενία αναφέρθηκε με τη σελινεξόρη, συμπεριλαμβανομένης σοβαρής ουδετεροπενίας (βαθμού 3/4). Σε λίγες περιπτώσεις, εκδηλώθηκαν λοιμώξεις σε ασθενείς με ουδετεροπενία βαθμού 3/4 (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με ουδετεροπενία πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία λοίμωξης, και να αξιολογούνται αμέσως. Η ουδετεροπενία μπορεί να αντιμετωπιστεί με προσωρινές διακοπές της δόσης, τροποποιήσεις της δόσης και χορήγηση παραγόντων διέγερσης αποικιών, σύμφωνα με τις ιατρικές κατευθυντήριες γραμμές. Για οδηγίες τροποποίησης της δόσης, ανατρέξτε στον Πίνακα 1 και τον Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2.

Γαστρεντερική τοξικότητα

Ναυτία, έμετος, διάρροια, που ορισμένες φορές μπορεί να είναι σοβαρά και να απαιτούν τη χρήση αντιεμετικών και αντιδιαρροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να παρέχεται προφυλακτική αγωγή με ανταγωνιστές των 5HT₃ ή/και άλλους παράγοντες κατά της ναυτίας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη σελινεξόρη. Για την πρόληψη της αφυδάτωσης σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, πρέπει να χορηγούνται υγρά με ηλεκτρολύτες.

Η ναυτία/ο έμετος μπορούν να αντιμετωπιστούν με προσωρινές διακοπές, τροποποιήσεις ή/και έναρξη άλλων αντιεμετικών φαρμακευτικών προϊόντων, όπως ενδείκνυται κλινικά. Η διάρροια μπορεί να αντιμετωπιστεί με προσωρινές διακοπές της δόσης, τροποποιήσεις ή/και χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων κατά της διάρροιας. Για οδηγίες τροποποίησης της δόσης, ανατρέξτε στον Πίνακα 1 και τον Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2.

Απώλεια βάρους και ανορεξία

Η σελινεξόρη μπορεί να προκαλέσει απώλεια βάρους και ανορεξία. Το σωματικό βάρος, η διατροφική κατάσταση και ποσότητα των ασθενών θα πρέπει να ελέγχονται κατά την έναρξη, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η παρακολούθηση πρέπει να είναι συχνότερη κατά τους πρώτους δύο μήνες θεραπείας. Οι ασθενείς που εμφανίζουν νέα ή επιδεινούμενη μειωμένη όρεξη και μειωμένο βάρος ενδέχεται να χρειάζονται τροποποίηση της δόσης, διεγερτικά της όρεξης και συμβουλή διατροφολόγου. Για οδηγίες τροποποίησης της δόσης, ανατρέξτε στον Πίνακα 1 και τον Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2.

Κατάσταση σύγχυσης και ζάλη

Η σελινεξόρη μπορεί να προκαλέσει κατάσταση σύγχυσης και ζάλη. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να αποφεύγουν καταστάσεις όπου η ζάλη ή η κατάσταση σύγχυσης ενδέχεται να αποτελέσουν πρόβλημα και να μην λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να προκαλέσουν ζάλη ή κατάσταση σύγχυσης χωρίς κατάλληλη ιατρική συμβουλή. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τη συμβουλή να μην οδηγούν ή να μη χειρίζονται βαριά μηχανήματα έως ότου τα συμπτώματα αποδράμουν (βλ. παράγραφο 4.7).

Υπονατριάμια

Η σελινεξόρη μπορεί να προκαλέσει υπονατριάμια. Τα επίπεδα νατρίου των ασθενών πρέπει να ελέγχονται κατά την έναρξη, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η παρακολούθηση πρέπει να είναι συχνότερη κατά τους πρώτους δύο μήνες θεραπείας. Διορθώνετε τα επίπεδα νατρίου για ταυτόχρονη υπεργλυκαιμία (γλυκόζη ορού >150 mg/dl) και υψηλά επίπεδα παραπρωτεϊνών ορού. Η υπονατριάμια πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις ιατρικές κατευθυντήριες γραμμές (ενδοφλέβιο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή/και δισκία αλατιού), συμπεριλαμβανομένου του διατροφικού ελέγχου. Οι ασθενείς ενδέχεται να χρειαστούν προσωρινή

διακοπή ή/και τροποποίηση της δόσης σελινεξόρης. Για οδηγίες τροποποίησης της δόσης, ανατρέξτε στον Πίνακα 1 και τον Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2.

Καταρράκτης

Η σελινεξόρη μπορεί να προκαλέσει νέα εκδήλωση ή παρόξυνση καταρράκτη (βλ. Παράγραφο 4.8). Οφθαλμολογική αξιολόγηση μπορεί να εκτελείται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Ο καταρράκτης θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις ιατρικές κατευθυντήριες γραμμές, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης αν δικαιολογείται.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με σελινεξόρη έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης όγκου (TLS). Οι ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο TLS πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Αντιμετωπίζετε το TLS αμέσως, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του ιδρύματος.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν τη συμβουλή να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη ή να απέχουν από συνουσία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σελινεξόρη και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση σελινεξόρης.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες ασθενείς με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να λαμβάνουν τη συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης ή να απέχουν από σεξουαλικές δραστηριότητες για την πρόληψη εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σελινεξόρη και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση σελινεξόρης (βλ. παράγραφο 4.6).

Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο των 20 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων.

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη έκθεση στη σελινεξόρη.

Δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της σελινεξόρης κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, κλαριθρομυκίνη (500 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες).

Δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της σελινεξόρης κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με ημερήσια δόση παρακεταμόλης έως 1 000 mg.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν τη συμβουλή να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη ή να απέχουν από συνουσία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σελινεξόρη και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση σελινεξόρης. Για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, συνιστάται ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με σελινεξόρη.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και άνδρες ασθενείς με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να λαμβάνουν τη συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης ή να απέχουν από σεξουαλικές δραστηριότητες για την πρόληψη εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σελινεξόρη και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση σελινεξόρης.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση σελινεξόρης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η σελινεξόρη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3). Η σελινεξόρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Εάν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη λήψη σελινεξόρης, η σελινεξόρη πρέπει να διακόπτεται αμέσως και η ασθενής πρέπει να αξιολογείται ως προς τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σελινεξόρη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα παιδιά δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σελινεξόρη και για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Βάσει ευρημάτων σε ζώα, η σελινεξόρη ενδέχεται να προκαλέσει διαταραχές στη γονιμότητα σε γυναίκες και άνδρες (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η σελινεξόρη ενδέχεται να προκαλέσει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η σελινεξόρη μπορεί να προκαλέσει κόπωση, κατάσταση σύγχυσης και ζάλη. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να αποφεύγουν καταστάσεις όπου η ζάλη ή η κατάσταση σύγχυσης ενδέχεται να αποτελέσουν πρόβλημα και να μην λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να προκαλέσουν ζάλη ή κατάσταση σύγχυσης χωρίς κατάλληλη ιατρική συμβουλή. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τη συμβουλή να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται βαριά μηχανήματα εάν εμφανίζουν οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της σελινεξόρης σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη έχει αξιολογηθεί σε 195 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 30\%$) ήταν θρομβοπενία (62%), ναυτία (50%), κόπωση (42%), αναιμία (37%), μειωμένη όρεξη (35%), διάρροια (33%) και περιφερική νευροπάθεια (33%).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 3\%$) ήταν πνευμονία (14,9%), καταρράκτης (4,6%), σηψαιμία (4,1%), διάρροια (3,6%), έμετος (3,6%) και αναιμία (3,1%).

Η ασφάλεια της σελινεξόρης σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκε σε 214 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, συμπεριλαμβανομένων 83 ασθενών με ανθεκτικότητα σε πενταπλό συνδυασμό. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 30\%$) ήταν ναυτία (75%), θρομβοπενία (75%), κόπωση (66%), αναιμία (60%), μειωμένη όρεξη (56%), μειωμένο βάρος (49%), διάρροια (47%), έμετος (43%), υπονατρίαμια (40%), ουδετεροπενία (36%) και λευκοπενία (30%).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 3\%$) ήταν πνευμονία (7,5%), σηψαιμία (6,1%), θρομβοπενία (4,7%), οξεία νεφρική βλάβη (3,7%) και αναιμία (3,3%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στις κλινικές δοκιμές με σελινεξόρη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (SvD) συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στις κλινικές δοκιμές με σελινεξόρη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (Sd) συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

Αυτές οι ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και ανά συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές

($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι λάμβαναν σελινεξόρη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (SVd)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα/προτιμώμενος όρος	Όλες οι ΑΕΦ/συχνότητα	ΑΕΦ βαθμού 3-4/συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές Πνευμονία*, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα Συχνές Σηψαιμία*, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος	Πολύ συχνές Πνευμονία* Συχνές Σηψαιμία*, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία* Συχνές Λευκοπενία, λεμφοπενία	Πολύ συχνές Θρομβοπενία, αναιμία Συχνές Ουδετεροπενία*, λεμφοπενία Όχι συχνές Λευκοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές Μειωμένη όρεξη Συχνές Υπονατριαιμία, αφυδάτωση, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια, υποφωσφαταιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία	Συχνές Υπονατριαιμία, αφυδάτωση, μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια, υποφωσφαταιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές Αϋπνία Συχνές Κατάσταση σύγχυσης	Συχνές Κατάσταση σύγχυσης, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Περιφερική νευροπάθεια, ζάλη, κεφαλαλγία Συχνές Συγκοπή, αμνησία*, διαταραχή της ισορροπίας, δυσγευσία, αγευσία	Συχνές Συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια Όχι συχνές Κεφαλαλγία, ζάλη, αμνησία*
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές Ίλιγγος	Ουδέν
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές Καταρράκτης, θαμπή όραση*	Πολύ συχνές Καταρράκτης Συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα/προτιμώμενος όρος	Όλες οι ΑΕΦ/συχνότητα	ΑΕΦ βαθμού 3-4/συχνότητα
		Θαμπή όραση*
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές Ταχυκαρδία	Ουδέν
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές Υπόταση	Συχνές Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές Βήχας Συχνές Δύσπνοια*, επίσταξη	Συχνές Επίσταξη Όχι συχνές Δύσπνοια*, βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα Συχνές Κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ξηροστομία, μετεωρισμός	Συχνές Ναυτία, διάρροια, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Αλωπεκία, νυχτερινή εφίδρωση*, κνησμός	Όχι συχνές Νυχτερινή εφίδρωση*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές Υπερκρεατιναιμία	Συχνές Υπερκρεατιναιμία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές Οξεία νεφρική βλάβη	Συχνές Οξεία νεφρική βλάβη
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Κόπωση, πυρεξία, εξασθένιση Συχνές Επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης, κακουχία	Πολύ συχνές Κόπωση Συχνές Πυρεξία, εξασθένιση, επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές Μειωμένο βάρος Συχνές Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Συχνές Μειωμένο βάρος, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές Πτώση, μώλωπες	Συχνές Πτώση

*Ομαδοποίηση περισσότερων του ενός προτιμώμενων όρων MedDRA, όπως:

- Πνευμονία: πνευμονία, λοίμωξη των πνευμόνων, πνευμονιοκοκκική πνευμονία, γριπώδης πνευμονία, ιογενής πνευμονία από ιό παραγρίτης, βακτηριακή πνευμονία και μυκητιασική πνευμονία
- Σηψαιμία: σηψαιμία, σηπτικό σοκ, σταφυλοκοκκική σηψαιμία και ουροσήψη
- Ουδετεροπενία: ουδετεροπενία και εμπύρετη ουδετεροπενία
- Αμνησία: αμνησία και διαταραχές μνήμης
- Θαμπή όραση: θαμπή όραση, οπτικές διαταραχές και μειωμένη οπτική οξύτητα
- Δύσπνοια: δύσπνοια και δύσπνοια οφειλόμενη στην κόπωση
- Νυχτερινές εφιδρώσεις: νυχτερινές εφιδρώσεις και υπεριδρώσια

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν τη σελινεξόρη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (Sd)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα/ προτιμώμενος όρος	Όλες οι ΑΕΦ/συχνότητα	ΑΕΦ βαθμού 3-4/συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές Πνευμονία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Συχνές Σηψαιμία, βακτηριαμία	Συχνές Πνευμονία, σηψαιμία, βακτηριαμία Όχι συχνές Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία Συχνές Εμπύρετη ουδετεροπενία	Πολύ συχνές Θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία Συχνές Εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές Υπονατρίαμια, αφυδάτωση, μειωμένη όρεξη, υπεργλυκαιμία, υποκαλιαιμία Συχνές Υπασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία, υπεραμυλασαιμία, υπερουριχαιμία, υπερλιπιδαιμία (υψηλά επίπεδα λιπάσης στο αίμα) Όχι συχνές Σύνδρομο λύσης όγκου	Πολύ συχνές Υπονατρίαμια Συχνές Αφυδάτωση, μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία, υπασβεστιαμία, υπερκαλιαιμία, υπεραμυλασαιμία, υποφωσφαταιμία, υπερουριχαιμία, υπερλιπιδαιμία (υψηλά επίπεδα λιπάσης στο αίμα) Όχι συχνές Σύνδρομο λύσης όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές Κατάσταση σύγχυσης, αϋπνία Συχνές Παραλήρημα, ψευδαίσθηση	Συχνές Κατάσταση σύγχυσης, αϋπνία Όχι συχνές Παραλήρημα, ψευδαίσθηση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα/ προτιμώμενος όρος	Όλες οι ΑΕΦ/συχνότητα	ΑΕΦ βαθμού 3-4/συχνότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Ζάλη, δυσγευσία, κεφαλαλγία Συχνές Περιφερική νευροπάθεια, συγκοπή, αγευσία, διαταραχή της γεύσης, διαταραχή της ισορροπίας, νοητική διαταραχή, διαταραχές της προσοχής, επηρεασμένη μνήμη Όχι συχνές Εγκεφαλοπάθεια	Συχνές Συγκοπή, νοητική διαταραχή Όχι συχνές Περιφερική νευροπάθεια, εγκεφαλοπάθεια
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές Όραση θαμπή Συχνές Καταρράκτης, οπτικές διαταραχές	Συχνές Καταρράκτης Όχι συχνές Όραση θαμπή, οπτικές διαταραχές
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές Ταχυκαρδία	Ουδέν
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές Υπόταση	Όχι συχνές Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές Δύσπνοια, επίσταξη, βήχας	Συχνές Δύσπνοια Όχι συχνές Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Ναυτία, διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα Συχνές Δυσπεψία, ξηροστομία, κοιλιακή δυσφορία, μετεωρισμός	Συχνές Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα Όχι συχνές Κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Αλωπεκία, νυχτερινή εφίδρωση, κνησμός	Ουδέν
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές Μυϊκοί σπασμοί, υπερκρεατιναιμία	Όχι συχνές Μυϊκοί σπασμοί, υπερκρεατιναιμία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές Οξεία νεφρική βλάβη	Συχνές Οξεία νεφρική βλάβη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα/ προτιμώμενος όρος	Όλες οι ΑΕΦ/συχνότητα	ΑΕΦ βαθμού 3-4/συχνότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Κόπωση, πυρεξία, εξασθένιση Συχνές Επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης, κακουχία, διαταραχές της βάδισης, ρίγη	Πολύ συχνές Κόπωση Συχνές Εξασθένιση, επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης, πόνος Όχι συχνές Πυρεξία
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές Μειωμένο βάρος Συχνές Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Συχνές Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Όχι συχνές Σωματικό βάρος μειωμένο, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές Πτώση	Συχνές Πτώση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Η λοίμωξη ήταν η πιο συχνή μη αιματολογική τοξικότητα.

Στους ασθενείς που έλαβαν SVd, λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 70% των ασθενών και το 28% των ασθενών παρουσίασαν λοιμώξεις βαθμού 3 ή 4. Σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 28% των ασθενών, με θανατηφόρες λοιμώξεις να εκδηλώνονται σε 4% των υπό θεραπεία ασθενών. Η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και η πνευμονία ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες λοιμώξεις σε 21% και σε 15% των ασθενών αντίστοιχα. Η λοίμωξη οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης σε 1% των ασθενών, προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 48% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 10% των ασθενών.

Στους ασθενείς που έλαβαν Sd, λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 53% των ασθενών. Από αυτές, το 22% ήταν βαθμού 3 ή 4. Η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και η πνευμονία ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες λοιμώξεις (σε 15% και 13% των ασθενών, αντίστοιχα), με 25% των αναφερόμενων λοιμώξεων να είναι σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις να εμφανίζονται σε 3% των θεραπευόμενων ασθενών. Η λοίμωξη οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης σε 7% των ασθενών, προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 19% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 1% των ασθενών.

Θρομβοπενία

Στους ασθενείς που έλαβαν SVd, θρομβοπενία εμφανίστηκε σε 62% των ασθενών και το 41% των ασθενών παρουσίασαν θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4. Η θρομβοπενία ήταν σοβαρή σε 2% των ασθενών. Από το 41% των ασθενών με θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4, ταυτόχρονα αιμορραγικά συμβάντα βαθμού 3 ή υψηλότερου (ο όρος «ταυτόχρονα» σημαίνει ± 5 ημέρες) αναφέρθηκαν σε 5% των ασθενών. Θανατηφόρος αιμορραγία εκδηλώθηκε σε 2% των ασθενών με θρομβοπενία. Η θρομβοπενία οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης σε 2% των ασθενών, προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 35% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 33% των ασθενών.

Στους ασθενείς που έλαβαν Sd, η θρομβοπενία εμφανίστηκε σε 75% των ασθενών και το 65% της συγκεκριμένης ΑΕΦ ήταν βαθμού 3 ή 4. Η θρομβοπενία ήταν σοβαρή σε 5% των ασθενών. Από το 65% των ασθενών με θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4, αναφέρθηκαν σοβαρά/βαθμού 3 ή υψηλότερου ταυτόχρονα αιμορραγικά συμβάντα (ο όρος «ταυτόχρονα» σημαίνει ± 5 ημέρες) σε 5% των ασθενών. Η θρομβοπενία οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης σε 3% των ασθενών, προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 22% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 32% των ασθενών.

Η θρομβοπενία μπορεί να αντιμετωπιστεί με τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2), υποστηρικτική φροντίδα και μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας, και να αξιολογούνται αμέσως (βλ. παράγραφο 4.4).

Ουδετεροπενία

Στους ασθενείς που έλαβαν SVd, ουδετεροπενία εκδηλώθηκε σε 16% των ασθενών και το 10% των ασθενών παρουσίασαν συμβάντα ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή 4. Η ουδετεροπενία ήταν σοβαρή σε 1% των ασθενών. Κανένας από τους ασθενείς δεν οδηγήθηκε σε οριστική διακοπή της δόσης λόγω ουδετεροπενίας και η ουδετεροπενία οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 9% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 5% των ασθενών.

Εμπύρετη ουδετεροπενία, που αναφέρθηκε ως σοβαρή, εμφανίστηκε σε έναν ασθενή (< 1%) που λάμβανε SVd και ήταν βαθμού 4. Η εμπύρετη ουδετεροπενία οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας και μείωση της δόσης. Οριστική διακοπή της δόσης δεν σημειώθηκε λόγω εμπύρετης ουδετεροπενίας. Από τους 19 ασθενείς με ουδετεροπενία βαθμού 3 ή υψηλότερου, αναφέρθηκαν σοβαρές βαθμού 3 ή υψηλότερου ταυτόχρονες λοιμώξεις (ο όρος «ταυτόχρονα» σημαίνει ± 5 ημέρες) σε 3 (16%) ασθενείς. Στις ταυτόχρονες λοιμώξεις βαθμού 3 ή υψηλότερου περιλαμβάνονταν η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, η βρογχίτιδα και η ωτίτιδα (1 ασθενής την καθεμία).

Στους ασθενείς που έλαβαν Sd, η ουδετεροπενία εμφανίστηκε σε 36% των ασθενών και το 25% των συγκεκριμένων περιστατικών ήταν βαθμού 3 ή 4. Η ουδετεροπενία ήταν σοβαρή σε 1% των ασθενών. Κανένας από τους ασθενείς δεν οδηγήθηκε σε οριστική διακοπή της δόσης λόγω ουδετεροπενίας και η ουδετεροπενία οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 2% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 6% των ασθενών.

Η εμπύρετη ουδετεροπενία εμφανίστηκε σε 3% των ασθενών, σε όλες τις περιπτώσεις βαθμού 3 ή 4. Η εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε ως σοβαρή σε 2% των ασθενών και οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης, προσωρινή διακοπή της δόσης ή μείωση της δόσης σε λιγότερο από 1% των ασθενών (έκαστος). Από τους 53 ασθενείς με ουδετεροπενία βαθμού 3 ή υψηλότερου, αναφέρθηκαν σοβαρές/βαθμού 3 ή υψηλότερου ταυτόχρονες λοιμώξεις (ο όρος «ταυτόχρονα» σημαίνει ± 5 ημέρες) σε 6 (11%) ασθενείς. Στις πιο συχνά αναφερόμενες βαθμού 3 ή υψηλότερου ταυτόχρονες λοιμώξεις περιλαμβάνονταν η ουρολοίμωξη (3 ασθενείς) και η ψηψαιμία (2 ασθενείς).

Αναιμία

Στους ασθενείς που έλαβαν SVd, αναιμία εμφανίστηκε σε 37% των ασθενών και το 16% των ασθενών παρουσίασαν αναιμία βαθμού 3, ενώ κανένας ασθενής δεν παρουσίασε αναιμία βαθμού 4 ή 5. Η αναιμία ήταν σοβαρή σε 3% των ασθενών. Η αναιμία οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης σε 1% των ασθενών, προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 6% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 3% των ασθενών.

Στους ασθενείς που έλαβαν Sd, η αναιμία εμφανίστηκε σε 61% των ασθενών και το 44% των συγκεκριμένων περιστατικών ήταν βαθμού 3 ή 4. Η αναιμία ήταν σοβαρή σε 3% των ασθενών. Η αναιμία οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης σε <1% των ασθενών, προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 4% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 1% των ασθενών.

Η αναιμία μπορεί να αντιμετωπιστεί με τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2) και με μεταγγίσεις αίματος ή/και χορήγηση ερυθροποιητίνης, σύμφωνα με τις ιατρικές κατευθυντήριες γραμμές. Για οδηγίες τροποποίησης της δόσης, ανατρέξτε στον Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2.

Γαστρεντερική τοξικότητα

Στους ασθενείς που έλαβαν SVd, ναυτία εκδηλώθηκε σε 50% των ασθενών και το 8% των ασθενών παρουσίασαν ναυτία βαθμού 3 ή 4. Η ναυτία ήταν σοβαρή σε 2% των ασθενών. Στις περιπτώσεις όπου χορηγήθηκε αγωγή κατά της ναυτίας, η διάμεση διάρκεια της ναυτίας βελτιώθηκε κατά 10 ημέρες. Η ναυτία οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης σε 3% των ασθενών, προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 7% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 7% των ασθενών.

Έμετος παρουσιάστηκε σε 21% των ασθενών που έλαβαν SVd και το 4% των ασθενών παρουσίασαν έμετο βαθμού 3. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε έμετο βαθμού 4. Ο έμετος ήταν σοβαρός σε 4% των ασθενών. Ο έμετος οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης σε 2% των ασθενών, προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 3% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 3% των ασθενών.

Διάρροια εκδηλώθηκε σε 33% των ασθενών που έλαβαν SVd και το 7% των ασθενών παρουσίασαν διάρροια βαθμού 3 ή 4. Η διάρροια ήταν σοβαρή σε 4% των ασθενών. Η διάρροια οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης σε 1% των ασθενών, προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 8% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 2% των ασθενών.

Στους ασθενείς που έλαβαν Sd, η ναυτία/ο έμετος εμφανίστηκαν σε 79% των ασθενών και το 10% των συγκεκριμένων περιστατικών ήταν βαθμού 3 ή 4, και ήταν σοβαρά σε 3% των ασθενών. Στις περιπτώσεις όπου χορηγήθηκε αγωγή κατά της ναυτίας, η διάμεση διάρκεια της ναυτίας ή του εμέτου βελτιώθηκε κατά 3 ημέρες. Η ναυτία/ο έμετος οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης σε 5% των ασθενών, προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 8% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 5% των ασθενών.

Η διάρροια εμφανίστηκε σε 47% των ασθενών που έλαβαν Sd και το 7% των περιστατικών ήταν βαθμού 3 ή 4 και η διάρροια ήταν σοβαρή σε 2% των ασθενών. Η διάρροια οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης στο 1% των ασθενών, προσωρινή διακοπή της δόσης σε 2% των ασθενών και μείωση της δόσης στο 1% των ασθενών.

Υπονατριαιμία

Στους ασθενείς που έλαβαν SVd, υπονατριαιμία εκδηλώθηκε σε 8% των ασθενών και το 5% των ασθενών παρουσίασαν υπονατριαιμία βαθμού 3 ή 4. Η υπονατριαιμία ήταν σοβαρή σε < 1% των ασθενών. Τα περισσότερα περιστατικά υπονατριαιμίας δεν συνδέθηκαν με συμπτώματα. Δεν υπήρξαν αναφορές ταυτόχρονων σπασμών. Η υπονατριαιμία δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης και οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε < 1% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 1% των ασθενών.

Στους ασθενείς που έλαβαν Sd, η υπονατριαιμία εμφανίστηκε σε 40% των ασθενών και το 24% των συγκεκριμένων περιστατικών ήταν βαθμού 3 ή 4. Η υπονατριαιμία ήταν σοβαρή σε 3% των ασθενών. Τα περισσότερα περιστατικά υπονατριαιμίας δεν συνδέθηκαν με συμπτώματα. Δεν υπήρξαν αναφορές ταυτόχρονων σπασμών. Η υπονατριαιμία δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης και οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 6% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 1% των ασθενών.

Καταρράκτης

Στους ασθενείς που έλαβαν SVd, η επίπτωση νέας εκδήλωσης ή επιδείνωσης καταρράκτη που έχριζε κλινικής παρέμβασης αναφέρθηκε σε 24% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως τη νέα εκδήλωση καταρράκτη ήταν 233 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος για την επιδείνωση του καταρράκτη στους ασθενείς που παρουσιάστηκαν με καταρράκτη κατά την έναρξη της θεραπείας με σελινεξόρη ήταν 261 ημέρες (SVd). Ο καταρράκτης δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας, οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 4% των ασθενών και σε μείωση της δόσης σε 3% των ασθενών. Ο καταρράκτης θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις ιατρικές κατευθυντήριες γραμμές, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης αν δικαιολογείται (βλ. Παραγράφους 4.4 και 4.2).

Σύνδρομο λύσης όγκου

Το σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) εμφανίστηκε σε έναν (<1%) ασθενή (που έλαβε Sd), περιστατικό που θεωρήθηκε βαθμού 3 και σοβαρό. Οι ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο TLS πρέπει να

παρακολουθούνται στενά. Αντιμετωπίζετε το TLS αμέσως, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του ιδρύματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Μεταξύ των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι έλαβαν Svd, το 56% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, ενώ το 17% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Κατά τη σύγκριση ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω με νεότερους ασθενείς, οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίαζαν υψηλότερη επίπτωση διακοπής λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (28% έναντι 13%) και υψηλότερη επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (57% έναντι 51%).

Μεταξύ των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι έλαβαν Sd, το 47% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, ενώ το 11% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Κατά τη σύγκριση ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω με νεότερους ασθενείς, οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίαζαν υψηλότερη επίπτωση διακοπής λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (52% έναντι 25%), υψηλότερη επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (74% έναντι 59%) και υψηλότερη επίπτωση θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών (22% έναντι 8%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Γενικά, οι υπερδοσολογίες έχουν συνδεθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με εκείνες που αναφέρθηκαν για την τυπική δοσολογία και συνήθως ήταν αναστρέψιμες εντός μίας εβδομάδας.

Συμπτώματα

Τα πιθανά οξέα συμπτώματα περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια, αφυδάτωση και σύγχυση. Τα πιθανά σημεία περιλαμβάνουν χαμηλά επίπεδα νατρίου, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χαμηλούς αριθμούς αιμοκυττάρων. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν υποστηρικτική φροντίδα κατά περίπτωση. Έως σήμερα, δεν έχουν αναφερθεί θάνατοι λόγω υπερδοσολογίας.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, παρακολουθείτε τον ασθενή για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες και παρέχετε αμέσως κατάλληλη θεραπεία για τα συμπτώματα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX66

Μηχανισμός δράσης

Η σελινεξόρη είναι μια αντιστρεπτή ομοιοπολική ένωση εκλεκτικού αναστολέα της πυρηνικής εξαγωγής (SINE) που αποκλείει ειδικά την εξπορτίνη 1 (XPO1). Η XPO1 είναι ο κύριος διαμεσολαβητής της πυρηνικής εξαγωγής πολλών πρωτεϊνών-φορέων, συμπεριλαμβανομένων των ογκοκατασταλτικών πρωτεϊνών (TSP), των ρυθμιστών αύξησης και των mRNA των αυξητικών (ογκογόνων) πρωτεϊνών. Η αναστολή της XPO1 από τη σελινεξόρη οδηγεί σε εκσεσημασμένη συσσώρευση TSP στον πυρήνα, παύση του κυτταρικού κύκλου, μειώσεις σε ορισμένες ογκοπρωτεΐνες, όπως c-Myc και κυκλίνη D1, και απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Με τον συνδυασμό σελινεξόρης και δεξαμεθαζόνης ή/και βορτεζομίμπης, καταδείχθηκαν συνεργιστικές

κντταροτοζικές επιδράσεις στο πολλαπλό μνέλωμα *in vitro* και αυξημένη δράση κατά των όγκων σε μοντέλα πολλαπλού μνελώματος ξενομοσχεύματος ποντικών *in vivo*, συμπεριλαμβανομένων όσων παρουσίαζαν αντίσταση σε αναστολές πρωτεασώματος.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση πολλαπλών δόσεων σελινεξόρης έως και 175 mg δις εβδομαδιαίως στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που είχαν υποβληθεί σε εντατική προθεραπεία. Η σελινεξόρη δεν είχε σημαντική επίδραση (δηλ. όχι μεγαλύτερη από 20 ms) στο διάστημα QTc στο θεραπευτικό δοσολογικό επίπεδο.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σελινεξόρη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (SVd) για τη θεραπεία ασθενών με πολλαπλό μνέλωμα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σελινεξόρης σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκαν στη Μελέτη KCP-330-023 (BOSTON), μια παγκόσμια, τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης, ενεργού ελέγχου, φάσης 3 σε ασθενείς με πολλαπλό μνέλωμα που είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Απαίτηση για τη μελέτη BOSTON ήταν να έχουν οι ασθενείς μετρήσιμο μνέλωμα κατά τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μνέλωμα (IMWG) με τεκμηριωμένες ενδείξεις εξελισσόμενης νόσου κατά το πιο πρόσφατο σχήμα θεραπείας τους ή μετά από αυτό και να έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ένα έως τρία προηγούμενα διαφορετικά σχήματα για πολλαπλό μνέλωμα. Απαίτηση για τους ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει αναστολές πρωτεασώματος (ως μονοθεραπεία ή στο πλαίσιο θεραπείας συνδυασμού) ήταν να έχουν παρουσιάσει τουλάχιστον μερική ανταπόκριση στη θεραπεία και να έχουν παρεμβληθεί τουλάχιστον 6 μήνες από την τελευταία τους θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος, χωρίς ιστορικό οριστικής διακοπής της βορτεζομίμης λόγω τοξικότητας βαθμού 3 ή υψηλότερου. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG ≤ 2 και επαρκή ηπατική, νεφρική και αιμοποιητική λειτουργία. Οι ασθενείς με συστηματική αμυλοείδωση ελαφριάς αλυσίδας, ενεργό μνέλωμα κεντρικού νευρικού συστήματος, περιφερική νευροπάθεια βαθμού 2 ή υψηλότερου ή επώδυνη νευροπάθεια βαθμού 2, πλασματοκυτταρική λευχαιμία, πολυνευροπάθεια, οργανομεγαλία, ενδοκρिनοπάθεια, μονοκλωνική γαμμαπάθεια ή σύνδρομο δερματικών αλλαγών (POEMS) αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή στη δοκιμή.

Στη μελέτη συγκρίθηκε η θεραπεία με 100 mg σελινεξόρης άπαξ εβδομαδιαίως (χορηγούμενα από του στόματος την Ημέρα 1 κάθε εβδομάδας) σε συνδυασμό με 20 mg δεξαμεθαζόνης δύο φορές εβδομαδιαίως (χορηγούμενα από του στόματος τις Ημέρες 1 και 2 κάθε εβδομάδας) και 1,3 mg/m² βορτεζομίμης άπαξ εβδομαδιαίως (χορηγούμενα υποδορίως την Ημέρα 1 των εβδομάδων 1-4 με διακοπή την εβδομάδα 5) [σκέλος SVd] με τη θεραπεία με 1,3 mg/m² βορτεζομίμης δύο φορές εβδομαδιαίως (χορηγούμενα υποδορίως τις Ημέρες 1, 4, 8, 11) μαζί με 20 mg δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης δύο φορές εβδομαδιαίως (χορηγούμενα από του στόματος τις Ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) ενός τυπικού κύκλου 21 ημερών για τους 8 πρώτους κύκλους, ακολουθούμενα από 1,3 mg/m² βορτεζομίμης υποδορίως άπαξ εβδομαδιαίως (χορηγούμενα υποδορίως την Ημέρα 1 των εβδομάδων 1-4 με διακοπή την εβδομάδα 5) μαζί με 20 mg δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης δύο φορές εβδομαδιαίως (χορηγούμενα από του στόματος τις Ημέρες 1 και 2 κάθε εβδομάδας) για τους κύκλους ≥ 9 [σκέλος Vd].

Η θεραπεία συνεχίστηκε και στα δύο σκέλη μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, θανάτου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Αμέσως μετά την επιβεβαίωση εξέλιξης της νόσου (PD), οι ασθενείς στο σκέλος ελέγχου (Vd) μπορούσαν να μεταπηδήσουν στη λήψη θεραπείας με βάση τη σελινεξόρη με τη μορφή εβδομαδιαίου SVd (σχήμα BOSTON) ή εβδομαδιαίου Sd 100 mg σελινεξόρης άπαξ εβδομαδιαίως (Ημέρα 1 κάθε εβδομάδας) και 20 mg δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης δύο φορές εβδομαδιαίως (Ημέρες 1 και 2 κάθε εβδομάδας).

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 402 ασθενείς: 195 στο σκέλος SVd και 207 στο σκέλος Vd.

Στον Πίνακα 5 περιγράφονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών και της νόσου κατά την έναρξη.

Πίνακας 5: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά νόσου ασθενών με υποτροπιάζον ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα στη μελέτη BOSTON (n = 402)

Χαρακτηριστικό	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Διάρκεια χρόνος από τη διάγνωση έως την τυχαιοποίηση, έτη (εύρος)	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
Χρόνος μετά το τέλος της τελευταίας προηγούμενης θεραπείας, διάρκεια (εύρος)	48 εβδομάδες (1; 1 088)	42 εβδομάδες (2; 405)
Αριθμός προηγούμενων σχημάτων θεραπείας, μέσος (εύρος)	1,7 (1; 3)	1,7 (1; 3)
Αριθμός προηγούμενων θεραπειών (%)		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
Ηλικία, διάμεση (εύρος)	66 έτη (40; 87)	67 έτη (38; 90)
Ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, n (%)	86 (44)	75 (36)
Ασθενείς ηλικίας 65-74 ετών, n (%)	75 (39)	85 (41)
Ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, n (%)	34 (17)	47 (23)
Άνδρες: Γυναίκες, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Τύπος προηγούμενης θεραπείας, n (%)		
Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων	76 (39)	63 (30)
Λεναλιδομίδη σε οποιονδήποτε συνδυασμό	77 (39)	77 (37)
Πομαλιδομίδη σε οποιονδήποτε συνδυασμό	11 (6)	7 (3)
Βορτεζομίμη σε οποιονδήποτε συνδυασμό	134 (69)	145 (70)
Καρφιλιζομίμη σε οποιονδήποτε συνδυασμό	20 (10)	21 (10)
Οποιοσδήποτε αναστολέας πρωτεασώματος σε οποιονδήποτε συνδυασμό	148 (76)	159 (77)
Δαρατουμουμάμη σε οποιονδήποτε συνδυασμό	11 (6)	6 (3)
Αναθεωρημένο διεθνές σύστημα σταδιοποίησης κατά την έναρξη, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Άγνωστο	10 (5)	14 (7)
Κυτταρογενετική υψηλού κινδύνου ^α , n (%)	97 (50)	95 (46)
Λειτουργική κατάσταση κατά ECOG: 0 έως 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^α Περιλαμβάνει οποιοδήποτε από τα del (17p)/p53, t (14,16), t (4,14), 1q21.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με τα ενιαία κριτήρια ανταπόκρισης για το πολλαπλό μυέλωμα της IMWG, όπως αξιολογήθηκαν από μια ανεξάρτητη επιτροπή ανασκόπησης (IRC).

Βάσει μιας προσχεδιασμένης ενδιάμεσης ανάλυσης της PFS, όπου υπήρξε υπέρβαση του ορίου για την PFS (διάμεση επόμενη παρακολούθηση στους 15,1 μήνες), στη μελέτη BOSTON παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS στο σκέλος SVd σε σύγκριση με το σκέλος Vd, αναλογία κινδύνου (HR)=0,70 (95% CI: 0,53-0,93, p = 0,0075), διάμεση PFS στους 13,9 μήνες (95% CI: 11,7, δεν επιτεύχθηκε) και στους 9,5 μήνες (95% CI: 8,1; 10,8) στα σκέλη SVd και Vd αντίστοιχα.

Υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR): 76,4% στο σκέλος SVd έναντι 62,3% στο σκέλος Vd, p = 0,0012. Το ποσοστό ≥ πολύ καλής μερικής ανταπόκρισης (στο ποσοστό ≥ VGPR περιλαμβάνονται η αυστηρή πλήρης ανταπόκριση [sCR], η πλήρης ανταπόκριση [CR] και η VGPR) ήταν της τάξης του 44,6% στο σκέλος SVd σε σύγκριση με 32,4% στο σκέλος Vd.

Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,4 μήνες στους ασθενείς υπό θεραπεία με SVd και 1,6 μήνες στους ασθενείς υπό θεραπεία με Vd. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (DoR) μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν ανταπόκριση ήταν 20,3 μήνες και 12,9 μήνες στα σκέλη SVd και Vd αντίστοιχα.

Κατά τον χρόνο της προσχεδιασμένης ενδιάμεσης ανάλυσης της PFS, σημειώθηκαν 109 συμβάντα συνολικής επιβίωσης (OS). Προέκυψαν 47 και 62 θάνατοι στα σκέλη SVd και Vd αντίστοιχα (HR = 0,84 [95% CI: 0,57; 1,23]). Η διάμεση OS δεν επιτεύχθηκε για το σκέλος SVd και ήταν 25 μήνες για το σκέλος Vd.

Σε μια ενημερωμένη περιγραφική ανάλυση με διάμεση επόμενη παρακολούθηση στους 22,1 μήνες, τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με την πρωτεύουσα ανάλυση. Οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας φαίνονται στον Πίνακα 6 και στην Εικόνα 1.

Πίνακας 6: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή ανασκόπησης στη μελέτη BOSTON (διάμεση επόμενη παρακολούθηση στους 22,1 μήνες)*

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)^a Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,71 (0,54; 0,93)	
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR)^β, 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)
Χρόνος έως την ανταπόκριση, μήνες (95% CI)	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης, μήνες (95% CI)^γ	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
Συνολική επιβίωση (OS, διάμεση επόμενη παρακολούθηση στους 28,7 μήνες)^a Αριθμός συμβάντων, n (%) Διάμεση OS, μήνες (95% CI)	68 (35) 36,7 (30,2, δεν επιτεύχθηκε)	80 (39) 32,8 (27,8, δεν επιτεύχθηκε)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,88 (0,63; 1,22)	

SVd=σελινεξόρη-βορτεζομίμη-δεξαμεθαζόνη, Vd=βορτεζομίμη-δεξαμεθαζόνη, sCR= αυστηρή πλήρης ανταπόκριση, CR= πλήρης ανταπόκριση, VGPR= πολύ καλή μερική ανταπόκριση, PR= μερική ανταπόκριση

* Οι αναφερθείσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας αντιστοιχούν σε μια περιγραφική ανάλυση με βάση την ημερομηνία αποκοπής δεδομένων της 15 Φεβ. 2021

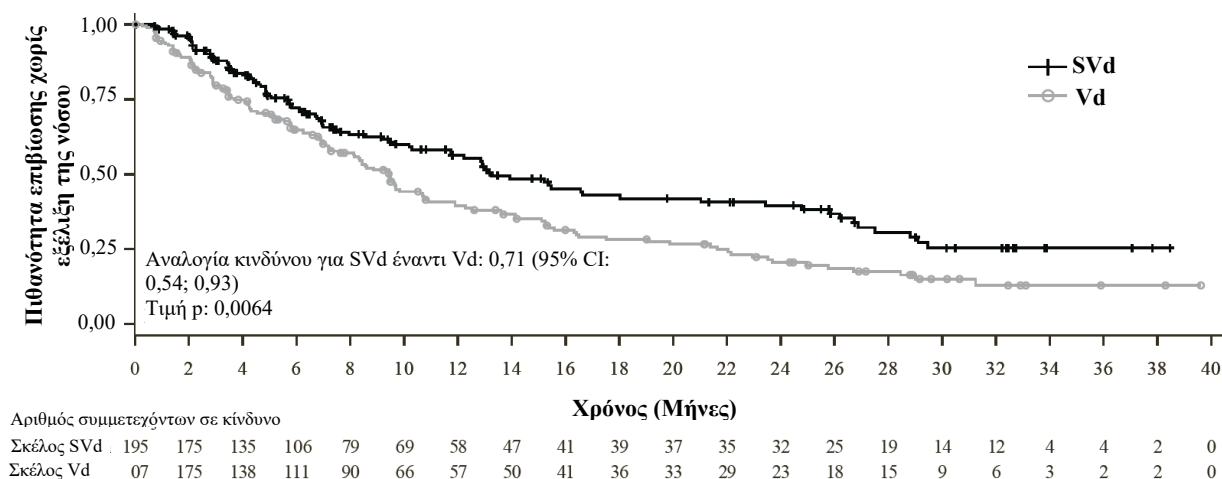
^a Η αναλογία κινδύνου βασίζεται σε προσδιορισμό στρωματοποιημένου μοντέλου παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου του Cox, τιμή p βάσει δοκιμής στρωματοποιημένης λογαριθμικής κατάταξης.

^β Περιλαμβάνονται sCR + CR + VGPR + PR, τιμή p βάσει δοκιμής Cochran-Mantel-Haenszel.

^γ Περιλαμβάνονται ασθενείς που παρουσίασαν ανταπόκριση PR ή καλύτερη

Η περιφερική νευροπάθεια βαθμού ≥ 2, ένα προκαθορισμένο βασικό δευτερεύον τελικό σημείο, ήταν χαμηλότερη στο σκέλος SVd (21%) σε σύγκριση με το σκέλος Vd (34%), αναλογία πιθανοτήτων 0,50 [95% CI: 0,32; 0,79, p = 0,0013], λόγω της χαμηλότερης δόσης βορτεζομίμης στο σκέλος SVd.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη BOSTON (διάμεση επόμενη παρακολούθηση στους 22,1 μήνες)



Σελινεξόρη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (Sd) για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα

Στη μελέτη KPC-330-012 (STORM), μια πολυκεντρική μελέτη ανοικτής επισημάνσης, μονού σκέλους, φάσης 2, εγγράφηκαν ασθενείς με υποτροπιάζον ή/και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα (relapsed and/or refractory multiple myeloma-RRMM). Η STORM Μέρος 2 απαιτούσε οι ασθενείς να έχουν μετρήσιμη νόσο σύμφωνα με τα κριτήρια της IMWG, να έχουν λάβει στο παρελθόν τρία ή περισσότερα θεραπευτικά σχήματα για το μυέλωμα, συμπεριλαμβανομένου ενός αλκυλιωτικού παράγοντα, γλυκοκορτικοειδών, βορτεζομίμπης, καρφιλζομίμπης, λεναλιδομίδης, πομαλιδομίδης και ενός μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του CD38 και το μυέλωμα από το οποίο έπασχαν να ήταν τεκμηριωμένο ότι ήταν ανθεκτικό στα γλυκοκορτικοειδή, σε έναν αναστολέα πρωτεασώματος, σε έναν ανοσοτροποποιητικό παράγοντα και σε ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD38 και στην τελευταία γραμμή θεραπείας. Οι ασθενείς έπρεπε να είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG \leq 2, επαρκή ηπατική, νεφρική και αιμοποιητική λειτουργία. Η συστηματική αμυλοείδωση ελαφριάς αλυσίδας, το ενεργό μυέλωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος, η περιφερική νευροπάθεια βαθμού 3 ή υψηλότερου ή η επώδυνη νευροπάθεια βαθμού 2 ή υψηλότερου αποτελούσαν κριτήρια αποκλεισμού.

Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με 80 mg σελινεξόρης σε συνδυασμό με 20 mg δεξαμεθαζόνης τις Ημέρες 1 και 3 κάθε εβδομάδας. Η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, θανάτου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Μεταξύ των ασθενών που εγγράφηκαν στη μελέτη STORM Μέρος 2 (n = 123), ογδόντα τρεις (83) ασθενείς είχαν RRMM που ήταν ανθεκτικό σε δύο αναστολείς πρωτεασώματος (βορτεζομίμπη, καρφιλζομίμπη), δύο ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη) και ένα φάρμακο μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του CD38 (δαρατουμουμάμπη). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με σελινεξόρη σε αυτούς τους 83 ασθενείς ήταν 9 εβδομάδες (εύρος: 1 έως 61 εβδομάδες). Η διάμεση συνολική δόση σελινεξόρης που ελήφθη ήταν 880 mg (εύρος: 160 έως 6.220 mg), με διάμεση δόση 105 mg (εύρος: 22 έως 180 mg) να λαμβάνεται ανά εβδομάδα.

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται παρακάτω προέρχονται από τους 83 ασθενείς των οποίων η νόσος ήταν ανθεκτική στη βορτεζομίμπη (B), την καρφιλζομίμπη (C), τη λεναλιδομίδη (L), την πομαλιδομίδη (P) και τη δαρατουμουμάμπη (D) (ανθεκτικότητα σε πενταπλό συνδυασμό).

Στον Πίνακα 7 παρέχονται τα χαρακτηριστικά νόσου των ασθενών και προηγούμενης θεραπείας.

Πίνακας 7: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά νόσου ασθενών με υποτροπιάζον ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 80 mg σελινεξόρης και 20 mg δεξαμεθαζόνης δύο φορές εβδομαδιαίως (n = 83)

Χαρακτηριστικά	
Διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση έως την έναρξη της θεραπείας μελέτης, έτη (εύρος)	7 χρόνια (1; 23)
Αριθμός προηγούμενων σχημάτων θεραπείας, διάμεσος (εύρος)	8 (4, 18)
Ηλικία, διάμεση (εύρος)	65 χρόνια (40, 86)
Ασθενείς ηλικίας <65 ετών, n (%)	40 (48)
Ασθενείς ηλικίας 65-74 ετών, n (%)	31 (37)
Ασθενείς ηλικίας ≥75 ετών, n (%)	12 (15)
Άνδρες : Γυναίκες, n (%)	51 Α (61) : 32 Γ (39)
Κατάσταση ανθεκτικότητας σε συγκεκριμένους συνδυασμούς θεραπείας, n (%)	
Ανθεκτικότητα σε πενταπλό συνδυασμό (BCLPD)	83 (100)
Δαρατουμουμάμπη σε οποιονδήποτε συνδυασμό	57 (69)
Δαρατουμουμάμπη ως μονοθεραπεία	26 (31)
Προηγούμενη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων¹, n (%)	67 (81)
≥2 μεταμοσχεύσεις	23 (28)
Προηγούμενη θεραπεία κυττάρων CAR-T, n (%)	2 (2,4)
Αναθεωρημένο ολοκληρωμένο σύστημα σταδιοποίησης κατά την έναρξη, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Κυτταρογενετική υψηλού κινδύνου, n (%) (περιλαμβάνει οποιοδήποτε από τα del(17p)/p53, t(14, 16), t(4, 14) ή 1q21)	47 (57)
Λειτουργική κατάσταση κατά ECOG: 0 έως 1, n (%)	74 (89)

¹Ένας ασθενής είχε υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), όπως αξιολογήθηκε από μια ανεξάρτητη επιτροπή ανασκόπησης βάσει των ενιαίων κριτηρίων ανταπόκρισης της IMWG για το πολλαπλό μυέλωμα. Οι ανταποκρίσεις αξιολογούνταν μηνιαίως και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της IMWG. Ο Πίνακας 8 παρέχει μια επισκόπηση των εκβάσεων αποτελεσματικότητας.

Πίνακας 8: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας: αξιολόγηση από ανεξάρτητη επιτροπή ανασκόπησης (STORM, ασθενείς με υποτροπιάζον ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με 80 mg σελινεξόρης και 20 mg δεξαμεθαζόνης δύο φορές εβδομαδιαίως)

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	NEXPROVIO 80 mg + δεξαμεθαζόνη 20 mg n = 83
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), n (%) (περιλαμβάνει sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25,3)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	16,4; 36
sCR, MRD αρνητικό, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Ελάχιστη ανταπόκριση (MR), n (%)	10 (12,0)
Σταθερή νόσος (SD), n (%)	32 (38,6)
Εξελισσόμενη νόσος (PD)/μη εκτιμήσιμη (NE), n (%)	20 (24,1)
Διάρκεια χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση (εβδομάδες) (εύρος: 1 έως 10 εβδομάδες)	3,9
Διάρκεια διάρκεια ανταπόκρισης (DOR) μήνες (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR = απόλυτη πλήρης ανταπόκριση, CR = πλήρης ανταπόκριση, VGPR = πολύ καλή μερική ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη σελινεξόρη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του RRMM (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Κατόπιν από του στόματος χορήγησης της σελινεξόρης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, C_{max}, επιτυγχάνεται εντός 4 ωρών. Η ταυτόχρονη χορήγηση ενός γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (800-1.000 θερμίδες με περίπου 50% του συνολικού θερμιδικού περιεχομένου του γεύματος από λιπαρά) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σελινεξόρης.

Κατανομή

Η σελινεξόρη δεσμεύεται κατά 95,0% σε πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Σε μια ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (ΦΚ), ο φαινόμενος όγκος κατανομής (Vd/F) της σελινεξόρης ήταν 133 l σε ασθενείς με καρκίνο.

Βιομετασχηματισμός

Η σελινεξόρη μεταβολίζεται από το CYP3A4, τις πολλαπλές UDP-γλυκουρονυλοτρανσφεράσες (UGT) και τις S-τρανσφεράσες της γλουταθειόνης (GST).

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ δόση 80 mg σελινεξόρης, ο μέσος χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) είναι 6 έως 8 ώρες. Σε μια ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ, η φαινόμενη ολική κάθαρση (CL/F) της σελινεξόρης ήταν 18,6 l/h σε ασθενείς με καρκίνο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία, φύλο και φυλή

Η ηλικία (18 έως 94 ετών), το φύλο ή η φυλή δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σελινεξόρης.

Στο σύνολο δεδομένων πληθυσμιακής ΦΚ, η ηλικία και η φυλή δεν προσδιορίστηκαν ως σημαντικές συμμεταβλητές, το φύλο προσδιορίστηκε ως σημαντική συμμεταβλητή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ο βαθμός νεφρικής δυσλειτουργίας προσδιορίστηκε από την κάθαρση κρεατινίνης, όπως εκτιμήθηκε μέσω της εξίσωσης Cockcroft-Gault. Τα αποτελέσματα από αναλύσεις πληθυσμιακής ΦΚ ασθενών με κανονική νεφρική λειτουργία (n = 283, CLcr: ≥ 90 ml/min), ήπια (n = 309, CLcr: 60 έως 89 ml/min), μέτρια (n = 185, CLcr: 30 έως 59 ml/min) ή σοβαρή (n = 13, CLcr: 15 έως 29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία έδειξαν ότι η κάθαρση κρεατινίνης δεν είχε επίδραση στη ΦΚ του NEXPROVIO. Συνεπώς, η ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να μεταβάλουν τη ΦΚ της σελινεξόρης και δεν απαιτούνται τροποποιήσεις στη δόση σελινεξόρης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μια ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ κατέδειξε ότι η ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη > 1-1,5 x ULN ή AST > ULN, αλλά χολερυθρίνη \leq ULN, n = 119) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη ΦΚ της σελινεξόρης. Παρόμοιο εύρημα παρατηρήθηκε σε μικρό αριθμό ασθενών με μέτρια (χολερυθρίνη > 1,5-3 x ULN, οποιαδήποτε AST, n = 10) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη > 3 x ULN, οποιαδήποτε AST, n = 3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Τα ευρήματα στη μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους διάρκειας 13 εβδομάδων ήταν οι μειώσεις στο σωματικό βάρος και την κατανάλωση τροφής και η υποπλασία αιμοποιητικών/λεμφοειδών κυττάρων, καθώς και επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών/θηλυκών. Στη μελέτη σε πιθήκους διάρκειας 13 εβδομάδων, οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιδράσεις που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν απώλεια σωματικού βάρους, γαστρεντερικές επιδράσεις και ατροφία λεμφοειδών/αιμοκυττάρων. Οι γαστρεντερικές τοξικότητες, συμπεριλαμβανομένης της ανορεξίας, της μείωσης του σωματικού βάρους και της μειωμένης κατανάλωσης τροφής παρατηρήθηκε ότι διαμεσολαβούνταν από το ΚΝΣ. Δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί περιθώριο ασφαλείας για αυτές τις τοξικότητες.

Γονοτοξικότητα

Η σελινεξόρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε μια βακτηριακή δοκιμασία αντίστροφης μετάλλαξης. Η σελινεξόρη δεν ήταν κλαστογόνος, ούτε στην *in vitro* κυτταρογενετική δοκιμασία σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα ούτε στην *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων σε αρουραίους.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη σελινεξόρη.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα με τη σελινεξόρη. Στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων από του στόματος, η σελινεξόρη χορηγήθηκε για έως και 13 εβδομάδες σε αρουραίους και πιθήκους. Στους αρουραίους παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων, σπερματίδων και γεννητικών κυττάρων στις επιδιδυμίδες και στους όρχεις, στους αρουραίους

παρατηρήθηκε επίσης μειωμένος αριθμός ωοθυλακίων και στους πιθήκους παρατηρήθηκε νέκρωση μονοκυττάρων των όρχεων. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε συστηματική έκθεση περίπου 0,11, 0,28 και 0,53 φορές, αντίστοιχα, την έκθεση (AUC_{last}) σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο των 80 mg. Με την καθημερινή έκθεση εγκύων αρουραίων, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη σε συστηματικές εκθέσεις κάτω από την έκθεση (AUC_{last}) σε ανθρώπους στη συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση των 80 mg.

Άλλες τοξικότητες

Δοκιμασία ευαισθητοποίησης σε ινδικά χοιρίδια έδειξε ότι η σελινεξόρη στο 25% προκάλεσε ήπια βαθμού II ανταπόκριση υπερευαισθησίας στη δερματική επαφή στις 24 και 48 ώρες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (pH-101) (E460i)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)
Ποβιδόνη K30 (E1201)
Πυριτίου διοξείδιο κolloειδές (E551)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (pH-102) (E460i)
Νάτριο λαουρυλοθειικό (E514i)

Επικάλυψη δισκίου

Τάλκης (E553b)
Μερικώς υδρολυμένη πολυβινυλαλκοόλη (E1203)
Γλυκερόλης μονοστεατικός εστέρας (E471)
Πολυσορβικό 80 (E433)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Μακρογόλη (E1521)
Λάκα αργιούχου ινδικοκαρμινίου (E132)
Λαμπρό κυανό FCF αργιούχος λάκα (E133)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/PCTFE/PVC/αλουμινίου που περιέχουν 2, 3, 4, 5 ή 8 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Ένα εξωτερικό κουτί περιέχει τέσσερα εσωτερικά κουτιά ασφαλείας, το καθένα με μία κυψέλη. Τα κουτιά περιέχουν συνολικά 8, 12, 16, 20 ή 32 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαρτίου 2021
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Μαΐου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του EMA <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΝΕΧΡΟΒΙΟ 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

σελινεξόρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg σελινεξόρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δόση 40 mg 8 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δόση 60 mg 12 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δόση 80 mg 16 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δόση 100 mg 20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δόση 80 mg 32 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Δόση των 40 mg μία φορά την εβδομάδα

Δόση των 60 mg μία φορά την εβδομάδα

Δόση των 80 mg μία φορά την εβδομάδα

Δόση των 100 mg μία φορά την εβδομάδα

Δόση των 80 mg δύο φορές την εβδομάδα

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Είναι σημαντικό να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας για την αποφυγή σφαλμάτων στη χορήγηση της δόσης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1537/005	8 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 συσκευασίες των 2)
EU/1/21/1537/001	12 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 συσκευασίες των 3)
EU/1/21/1537/002	16 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 συσκευασίες των 4)
EU/1/21/1537/003	20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 συσκευασίες των 5)
EU/1/21/1537/004	32 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 συσκευασίες των 8)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΝΕΧΡΟΒΙΟ

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΝΕΧΡΟΒΙΟ 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σελινεξόρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg σελινεξόρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δόση 40 mg	2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Δόση 60 mg	3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Δόση 80 mg	4 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Δόση 100 mg	5 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Δόση 80 mg	8 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

Για να το ανοίξετε

1. Πιέστε το κουμπί και κρατήστε το πατημένο απαλά.
2. Αφαιρέστε την καρτέλα του φαρμάκου.

Δόση των 40 mg	μία φορά την εβδομάδα
Δόση των 60 mg	μία φορά την εβδομάδα
Δόση των 80 mg	μία φορά την εβδομάδα
Δόση των 100 mg	μία φορά την εβδομάδα
Δόση των 80 mg	δύο φορές την εβδομάδα

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Είναι σημαντικό να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας για την αποφυγή σφαλμάτων στη χορήγηση της δόσης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1537/005 Εσωτερική συσκευασία 2 δισκίων
EU/1/21/1537/001 Εσωτερική συσκευασία 3 δισκίων
EU/1/21/1537/002 Εσωτερική συσκευασία 4 δισκίων
EU/1/21/1537/003 Εσωτερική συσκευασία 5 δισκίων
EU/1/21/1537/004 Εσωτερική συσκευασία 8 δισκίων

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΝΕΧΡΟΒΙΟ 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

σελινεξόρη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Stemline Therapeutics B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δόση των 40 mg

Δόση των 60 mg

Δόση των 80 mg

Δόση των 100 mg

Δόση των 80 mg

Λαμβάνετε 80 mg την Ημέρα 1 της εβδομάδας.

Λαμβάνετε 80 mg την Ημέρα 3 της εβδομάδας.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

NEXPROVIO 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σελινεξόρη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το NEXPROVIO και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το NEXPROVIO
3. Πώς να πάρετε το NEXPROVIO
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το NEXPROVIO
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το NEXPROVIO και ποια είναι η χρήση του

Το NEXPROVIO περιέχει τη δραστική ουσία σελινεξόρη. Η σελινεξόρη είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο, γνωστό ως αναστολέας της XPO1. Αποκλείει τη δράση μιας ουσίας που ονομάζεται XPO1, η οποία μεταφέρει πρωτεΐνες από τον πυρήνα των κυττάρων στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων. Ορισμένες κυτταρικές πρωτεΐνες πρέπει να βρίσκονται στον πυρήνα για να λειτουργούν σωστά.

Αποκλείοντας τη λειτουργία της XPO1, η σελινεξόρη προλαμβάνει την έξοδο ορισμένων πρωτεϊνών από τον πυρήνα και εμποδίζει τη συνέχιση της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων, οδηγώντας στον θάνατο των καρκινικών κυττάρων.

Ποια είναι η χρήση του NEXPROVIO

Το NEXPROVIO χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, το οποίο έχει επανεμφανιστεί μετά από θεραπεία. Το NEXPROVIO χρησιμοποιείται

- μαζί με άλλα δύο φάρμακα που ονομάζονται βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε τουλάχιστον άλλη μία προηγούμενη θεραπεία.

Η

- μαζί με δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον τέσσερις προηγούμενους τύπους θεραπείας για το μυέλωμα και η νόσος των οποίων δεν μπορεί να ελεγχθεί με προηγούμενα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος.

Το πολλαπλό μυέλωμα είναι ένας τύπος καρκίνου που επηρεάζει έναν τύπο αιμοκυττάρων, τα οποία ονομάζονται πλασματοκύτταρα. Τα πλασματοκύτταρα κανονικά παράγουν πρωτεΐνες για την καταπολέμηση των λοιμώξεων. Τα άτομα με πολλαπλό μυέλωμα έχουν καρκινικά πλασματοκύτταρα,

τα οποία ονομάζονται και μυελωματικά κύτταρα, και προκαλούν βλάβη στα οστά και τους νεφρούς, ενώ αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης. Η θεραπεία με το NEXPROVIO σκοτώνει τα μυελωματικά κύτταρα και μειώνει τα συμπτώματα της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το NEXPROVIO

Μην πάρετε το NEXPROVIO

σε περίπτωση αλλεργίας στη σελινεξόρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το NEXPROVIO και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν:

- έχετε ή είχατε προβλήματα αιμορραγίας.
- είχατε πρόσφατη λοίμωξη ή έχετε λοίμωξη.
- έχετε ναυτία, έμετο ή διάρροια.
- έχετε χάσει την όρεξή σας ή χάνετε βάρος.
- έχετε σύγχυση και ζάλη.
- έχετε μείωση των επιπέδων νατρίου στο αίμα σας (υπονατριαιμία).
- έχετε νέα εκδήλωση ή επιδείνωση καταρράκτη.

Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει και θα παρακολουθείστε στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πριν ξεκινήσετε το NEXPROVIO και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα υποβάλλεστε σε αιματολογικές εξετάσεις για να επιβεβαιώνεται ότι έχετε αρκετά αιμοκύτταρα.

Παιδιά και έφηβοι

Το NEXPROVIO δεν πρέπει να δίνεται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και NEXPROVIO

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Εγκυμοσύνη

Για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, συνιστάται ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με NEXPROVIO.

Μην χρησιμοποιείτε το NEXPROVIO κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς μπορεί να βλάψει το έμβρυο. Οι γυναίκες που μένουν έγκυες ενώ παίρνουν το NEXPROVIO πρέπει να διακόπτουν αμέσως τη θεραπεία και να ενημερώνουν τον γιατρό τους.

Θηλασμός

Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το NEXPROVIO ή 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση, καθώς δεν είναι γνωστό εάν η σελινεξόρη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και προκαλούν βλάβη στο θηλάζον παιδί.

Γονιμότητα

Το NEXPROVIO μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στη γονιμότητα γυναικών και ανδρών.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Οι άνδρες συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης ή να απέχουν από συνουσία με γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το NEXPROVIO μπορεί να προκαλέσει κόπωση, σύγχυση και ζάλη. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν εμφανίσετε μια τέτοια αντίδραση ενώ υποβάλλεστε σε θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Το NEXPROVIO περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο των 20 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το NEXPROVIO

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

- όταν χρησιμοποιείται μαζί με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη: 100 mg (5 δισκία) μία φορά την ημέρα, κατά την ημέρα 1 κάθε εβδομάδας, ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
- όταν χρησιμοποιείται με δεξαμεθαζόνη: 80 mg (4 δισκία) μία φορά την ημέρα, τις ημέρες 1 και 3 κάθε εβδομάδας, ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να τροποποιήσει τη δόση σας εάν εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως σας είπε ο γιατρός σας για να αποφύγετε λάθη στη δοσολογία.

Μέθοδος χρήσης

Καταπίνετε τα δισκία NEXPROVIO ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, με το φαί ή μεταξύ γευμάτων. Μην μασάτε, συνθλίβετε, χωρίζετε στη μέση ή σπάτε τα δισκία, για την πρόληψη του κινδύνου δερματικού ερεθισμού από τη δραστική ουσία.

Διάρκεια χρήσης

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας με βάση την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση NEXPROVIO από την κανονική

Καλέστε τον γιατρό σας ή μεταβείτε αμέσως στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου. Πάρτε μαζί σας το κουτί με τα δισκία σας NEXPROVIO.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το NEXPROVIO

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Επίσης, μην πάρετε επιπλέον δόση εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του NEXPROVIO. Πάρτε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το πρόγραμμα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το NEXPROVIO

Μην σταματάτε να παίρνετε ή αλλάζετε τη δόση του NEXPROVIO χωρίς την έγκριση του γιατρού σας. Ωστόσο, εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το NEXPROVIO, πρέπει να διακόψετε αμέσως τη θεραπεία και να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το NEXPROVIO μπορεί να προκαλέσει τις παρακάτω **σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- **μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων**
Ο γιατρός σας θα διεξαγάγει αιματολογικές εξετάσεις πριν αρχίσετε να παίρνετε το NEXPROVIO και όπως απαιτείται κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία. Αυτές οι εξετάσεις θα είναι συχνότερες κατά τους πρώτους δύο μήνες θεραπείας, για την παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία ή να προσαρμόσει τη δόση βάσει του αριθμού αιμοπεταλίων σας. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε σημεία μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων, όπως:
 - εύκολη ή υπερβολική δημιουργία μωλώπων
 - αλλαγές του δέρματος που εμφανίζονται ως εξάνθημα με μικροσκοπικές κόκκινες-πορφυρές κηλίδες
 - παρατεταμένη αιμορραγία από κοψίματα
 - αιμορραγία των ούλων ή της μύτης
 - αίμα στα ούρα ή τα κόπρανα
- **μειωμένος αριθμός ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων**, συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων.
Ο γιατρός σας θα διεξαγάγει αιματολογικές εξετάσεις για την παρακολούθηση του αριθμού ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων σας πριν αρχίσετε να παίρνετε το NEXPROVIO και όπως απαιτείται κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία. Αυτές οι εξετάσεις θα είναι συχνότερες κατά τους πρώτους δύο μήνες θεραπείας. Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία ή να προσαρμόσει τη δόση βάσει του αριθμού αιμοκυττάρων σας ή μπορεί να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα για την αύξηση του αριθμού αιμοκυττάρων. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε σημεία μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων, όπως πυρετό.
- **κόπωση**
Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε νέα ή επιδεινούμενη κόπωση. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σε περίπτωση επίμονης ή επιδεινούμενης κόπωσης.
- **ναυτία, έμετος, διάρροια**
Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε ναυτία, έμετο ή διάρροια. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση ή να διακόψει τη θεραπεία βάσει της βαρύτητας των συμπτωμάτων σας. Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει φάρμακα που θα λαμβάνετε πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το NEXPROVIO, για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της ναυτίας ή/και του εμετού ή/και της διάρροιας.
- **μειωμένη όρεξη ή/και σωματικό βάρος**
Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει πριν αρχίσετε να παίρνετε το NEXPROVIO και όπως απαιτείται κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία. Αυτό θα γίνεται συχνότερα κατά τους πρώτους δύο μήνες θεραπείας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χάσετε την όρεξή σας και εάν χάσετε βάρος. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σε περίπτωση μειωμένης όρεξης και βάρους, ή/και να συνταγογραφήσει φάρμακα για την αύξηση της όρεξής σας. Διατηρείτε επαρκή πρόσληψη υγρών και θερμίδων καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σας.
- **μειωμένο επίπεδο νατρίου**
Ο γιατρός σας θα διεξαγάγει αιματολογικές εξετάσεις για τον έλεγχο του επιπέδου νατρίου σας πριν αρχίσετε να παίρνετε το NEXPROVIO και εάν χρειάζεται κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία. Αυτές οι εξετάσεις θα είναι συχνότερες κατά τους πρώτους δύο μήνες θεραπείας. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση ή/και να συνταγογραφήσει δισκία ή υγρά που περιέχουν αλάτι με βάση το επίπεδο νατρίου σας.
- **κατάσταση σύγχυσης και ζάλη**
Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σύγχυση. Αποφεύγετε καταστάσεις όπου η ζάλη ή η κατάσταση σύγχυσης ενδέχεται να αποτελέσουν πρόβλημα και μην παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν ζάλη ή κατάσταση σύγχυσης χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν εμφανίσετε σύγχυση ή ζάλη, έως ότου υποχωρήσουν. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση για τη μείωση αυτών των συμπτωμάτων.

- **καταρράκτης**
Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εκδηλώσετε συμπτώματα καταρράκτη, όπως διπλωπία, ευαισθησία στο φως ή την αντανάκλαση. Αν παρατηρήσετε αλλαγές στην όρασή σας, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει οφθαλμολογική εξέταση από ειδικό για τα μάτια (οφθαλμίατρο) και ίσως χρειαστείτε οφθαλμολογική χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του καταρράκτη και την αποκατάσταση της όρασής σας.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγράφονται παρακάτω.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πνευμονία
- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Βρογχίτιδα
- Ιογενής λοίμωξη στη μύτη και τον λαιμό (Ρινοφαρυγγίτιδα)
- Βλάβη στα νεύρα των χεριών και των ποδιών που μπορεί να προκαλέσει μυρμήγκιασμα και μούδιασμα (περιφερική νευροπάθεια)
- Αιμορραγία της μύτης
- Πονοκέφαλος
- Αφυδάτωση
- Αυξημένο επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- Μειωμένο επίπεδο καλίου
- Απώλεια ύπνου (αϋπνία)
- Διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης
- Θαμπή όραση
- Λαχάνιασμα
- Βήχας
- Κοιλιακός πόνος
- Δυσκοιλιότητα
- Απώλεια ενέργειας
- Πυρετός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα)

- Βακτηριακή λοίμωξη του αίματος
- Ο οργανισμός εκκρίνει φυσιολογικά χημικά στη ροή του αίματος για την καταπολέμηση μιας λοίμωξης. Όταν η ανταπόκριση του οργανισμού στα συγκεκριμένα χημικά είναι διαταραγμένη, προκαλούνται μεταβολές που μπορούν να προκαλέσουν βλάβη σε πολλά οργανικά συστήματα (σηψαιμία)
- Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων με πυρετό
- Μειωμένο επίπεδο φωσφορικών
- Αυξημένο επίπεδο καλίου
- Μειωμένο επίπεδο ασβεστίου
- Μειωμένο επίπεδο μαγνησίου
- Νοητική σύγχυση (ψευδαίσθηση)
- Αυξημένο επίπεδο αμυλάσης και λιπάσης
- Αυξημένο επίπεδο ουρικού οξέος
- Συγχυτική σκέψη (παραλήρημα)
- Λιποθυμία (συγκοπή)
- Αύξηση της καρδιακής συχνότητας (ταχυκαρδία)
- Χαμηλή όραση
- Απώλεια γεύσης
- Διαταραχή της γεύσης
- Διαταραχή της ισορροπίας

- Νοητική διαταραχή
- Διαταραχή της προσοχής
- Επηρασμένη μνήμη
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- Αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
- Δυσπεψία, ξηροστομία, κοιλιακή ενόχληση
- Μετεωρισμός ή φούσκωμα
- Φαγούρα στο δέρμα
- Μυϊκοί σπασμοί
- Νεφρικά προβλήματα
- Επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης, διαταραχές της βάδισης, κακουχία, ρίγη
- Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση και αλκαλική φωσφατάση)
- Πτώση
- Διαταραχές μνήμης, συμπεριλαμβανομένης της αμνησίας
- Αύξηση ενός μυϊκού ενζύμου που ονομάζεται κρεατίνη
- Τριχόπτωση
- Νυχτερινή εφίδρωση συμπεριλαμβανομένης της υπερβολικής εφίδρωσης
- Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Μώλωπες

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- ταχεία διάσπαση των καρκινικών κυττάρων που μπορεί δυνητικά να είναι απειλητική για τη ζωή και προκαλεί συμπτώματα όπως μυϊκές κράμπες, μυϊκή αδυναμία, σύγχυση, απώλεια της όρασης ή διαταραχές και δυσκολία στην αναπνοή (σύνδρομο λύσης όγκου)
- φλεγμονή του εγκεφάλου που μπορεί να προκαλέσει σύγχυση, πονοκέφαλο, σπασμούς (εγκεφαλοπάθεια)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το NEXPROVIO

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία κυψέλης, το εσωτερικό κουτί και το εξωτερικό κουτί μετά την ένδειξη «EXP:». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ζημιά ή ενδείξεις αλλοίωσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το NEXPROVIO

- Η δραστική ουσία είναι η σελινεξόρη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg σελινεξόρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, ποβιδόνη K30, νάτριο λαουρυλοθειικό, πυριτίου διοξείδιο κolloειδές, στεατικό μαγνήσιο. Τα συστατικά της επικάλυψης του δισκίου είναι τάλκης, μερικώς υδρολυμένη πολυ(βινυλαλκοόλη), γλυκερόλης μονοστεατικός εστέρας, πολυσορβικό 80, τιτανίου διοξείδιο, μακρογόλη, λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου και λαμπρό κυανό FCF αργιλούχος λάκα. Βλέπε παράγραφο 2 «Το NEXPROVIO περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του NEXPROVIO και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία NEXPROVIO είναι μπλε, στρογγυλά, χαραγμένα με την ένδειξη «K20» στη μία πλευρά.

Κάθε εξωτερικό κουτί περιέχει τέσσερις εσωτερικές συσκευασίες ασφαλείας. Κάθε εσωτερική συσκευασία περιέχει μία πλαστική κυψέλη με 2, 3, 4, 5 ή 8 δισκία, δηλαδή 8, 12, 16, 20 ή 32 δισκία συνολικά.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής(ές)

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.