

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

NEXPOVIO 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg selineksora.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Plava, okrugla, bikonveksna tableta (debljine 4 mm i 7 mm u promjeru) s utisnutim "K20" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijska indikacija

NEXPOVIO je indiciran:

- u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju.
- u kombinaciji s deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom, koji su primili najmanje četiri prethodne terapije i u kojih je bolest refraktorna na najmanje dva inhibitora proteasoma, dva imunomodulatorna lijeka i anti-CD38 monoklonsko antitijelo, i koji su pokazali progresiju bolesti tijekom zadnje terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti i pratiti pod nadzorom liječnika iskusnih u liječenju multiplog mijeloma.

Doziranje

Selineksor u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom (SVd)

Ovo su preporučene doze selineksora, bortezomiba i deksametazona na temelju 35-dnevnog ciklusa:

- Selineksor 100 mg peroralno jednom tjedno, 1. dana svakog tjedna. Doza selineksora ne smije prekoračiti 70 mg/m² po dozi.
- Bortezomib 1,3 mg/m² primjenjuje se supkutano jednom tjedno, 1. dana svakog tjedna tijekom 4 tjedna, nakon čega slijedi odmor od 1 tjedna.
- Deksametazon 20 mg peroralno dvaput tjedno, 1. i 2. dana svakog tjedna.

Liječenje selineksorom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom potrebno je nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Selineksor u kombinaciji s deksametazonom (Sd)

Ovo su preporučene početne doze selineksora i deksametazona:

- 80 mg selineksora peroralno 1. i 3. dana svakog tjedna.
- 20 mg deksametazona peroralno 1. i 3. dana svakog tjedna liječenja selineksorom.

Liječenje selineksorom u kombinaciji s deksametazonom potrebno je nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Za informacije o doziranju lijekova koji se primjenjuju uz NEXPOVIO pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Odgođene ili propuštene doze

Ako se doza selineksora propusti ili odgodi ili ako bolesnik povraća nakon doze selineksora, bolesnik ne smije ponoviti dozu. Bolesnik treba uzeti sljedeću dozu na sljedeći predviđeni dan uobičajenog rasporeda.

Prilagodbe doze

Preporučene prilagodbe doze lijeka NEXPOVIO kod nuspojava navedene su u Tablici 1 i Tablici 2. Za informacije o prilagodbi doze lijekova koji se primjenjuju uz NEXPOVIO pogledajte njima pripadajuće sažetke opisa svojstava lijeka.

Tablica 1: Unaprijed određeni koraci prilagodbe doze kod nuspojava

	Selineksor u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom (SVd)	Selineksor u kombinaciji s deksametazonom (Sd)
Preporučena početna doza	100 mg jednom tjedno	80 mg 1. i 3. dan svakog tjedna (ukupno 160 mg tjedno)
Prvo smanjenje	80 mg jednom tjedno	100 mg jednom tjedno
Drugo smanjenje	60 mg jednom tjedno	80 mg jednom tjedno
Treće smanjenje	40 mg jednom tjedno	60 mg jednom tjedno
Prekid*		

* Ako se simptomi ne povuku, liječenje se treba prekinuti

Tablica 2: Smjernice za prilagodbu doze kod nuspojava

Nuspojava ^a	Pojava	Djelovanje
Hematološke nuspojave		
Trombocitopenija		
Broj trombocita 25 000 do manje od 75 000/mcL	Bilo koja	• Smanjiti selineksor za 1 razinu doze (vidjeti Tablicu 1).
Broj trombocita 25 000 do manje od 75 000/mcL s istodobnim krvarenjem	Bilo koja	• Prekinuti primjenu selineksora. • Ponovo početi s primjenom selineksora pri dozi 1 razinu manjoj (vidjeti Tablicu 1), nakon što krvarenje prestane.
Broj trombocita manji od 25 000/mcL	Bilo koja	• Prekinuti primjenu selineksora. • Pratiti dok se broj trombocita ne vrati na najmanje 50 000/mcL. • Ponovo početi s primjenom selineksora pri dozi 1 razinu manjoj (vidjeti Tablicu 1).
Neutropenija		
Apsolutni broj neutrofila 0,5 do 1,0 x 10 ⁹ /L bez vrućice	Bilo koja	• Smanjiti selineksor za 1 razinu doze (vidjeti Tablicu 1).

Nuspojava^a	Pojava	Djelovanje
Apsolutni broj neutrofila manji od $0,5 \times 10^9/L$ <i>ILI</i> Febrilna neutropenija	Bilo koja	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu selineksora. • Pratiti dok se broj neutrofila ne vrati na $1,0 \times 10^9/L$ ili više. • Ponovo početi s primjenom selineksora pri dozi 1 razinu manjoj (vidjeti Tablicu 1).
Anemija		
Hemoglobin manji od 8,0 g/dL	Bilo koja	<ul style="list-style-type: none"> • Smanjiti selineksor za 1 razinu doze (vidjeti Tablicu 1). • Primijeniti transfuzije krvi i/ili druge terapije u skladu s kliničkim smjernicama.
Po život opasne posljedice (indicirana hitna intervencija)	Bilo koja	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu selineksora. • Pratiti hemoglobin dok se razine ne vrate na 8 g/dL ili više. • Ponovo početi s primjenom selineksora pri dozi 1 razinu manjoj (vidjeti Tablicu 1). • Primijeniti transfuzije krvi i/ili druge terapije u skladu s kliničkim smjernicama.
Nehematološke nuspojave		
Hiponatrijemija		
Razina natrija 130 mmol/L ili manje	Bilo koja	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu selineksora i pružiti odgovarajuće potporno liječenje. • Pratiti dok se razine natrija ne vrate na 130 mmol/L ili više. • Ponovo početi s primjenom selineksora pri dozi 1 razinu manjoj (vidjeti Tablicu 1).
Umor		
Stupanj 2 koji traje više od 7 dana <i>ILI</i> Stupanj 3	Bilo koja	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu selineksora. • Pratiti dok se umor ne smanji na stupanj 1 ili početnu vrijednost. • Ponovo početi s primjenom selineksora pri dozi 1 razinu manjoj (vidjeti Tablicu 1).
Mučnina i povraćanje		
Mučnina stupnja 1 ili 2 (peroralni unos smanjen bez značajnog smanjenja težine, dehidracije ili malnutricije) <i>ILI</i> Povraćanje stupnja 1 ili 2 (5 ili manje epizoda dnevno)	Bilo koja	<ul style="list-style-type: none"> • Održavati selineksor i započeti s primjenom dodatnih lijekova protiv mučnine.
Mučnina stupnja 3 (neprijemni unos kalorija ili tekućine peroralno) <i>ILI</i> Povraćanje stupnja 3 ili višeg (6 ili više epizoda dnevno)	Bilo koja	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu selineksora. • Pratiti dok se mučnina ili povraćanje ne smanje na Stupanj 2 ili niži ili na početnu vrijednost. • Započeti s primjenom dodatnih lijekova protiv mučnine. • Ponovo početi s primjenom selineksora pri dozi 1 razinu manjoj (vidjeti Tablicu 1).

Nuspojava ^a	Pojava	Djelovanje
Proljev		
Stupanj 2 (povećanje za 4 do 6 stolica dnevno iznad početne vrijednosti)	1.	<ul style="list-style-type: none"> Održavati primjenu selineksora i uvesti potporno liječenje.
	2. i sljedeći	<ul style="list-style-type: none"> Smanjiti selineksor za 1 razinu doze (vidjeti Tablicu 1). Uvesti potporno liječenje.
Stupanj 3 ili viši (povećanje za 7 stolica dnevno iznad početne vrijednosti; indicirana je hospitalizacija)	Bilo koja	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu selineksora i uvesti potporno liječenje. Pratiti dok se proljev ne smanji na stupanj 2 ili niži. Ponovo početi s primjenom selineksora pri dozi 1 razinu manjoj (vidjeti Tablicu 1).
Gubitak težine i anoreksija		
Gubitak težine od 10 % do manje od 20 % <i>ILI</i> anoreksija povezana sa značajnim gubitkom težine ili malnutricijom	Bilo koja	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu selineksora i uvesti potporno liječenje. Pratiti dok se težina ne vrati na više od 90 % početne vrijednosti težine. Ponovo početi s primjenom selineksora pri dozi 1 razinu manjoj (vidjeti Tablicu 1).
Očne nuspojave		
Stupanj 2, izuzev katarakte	Bilo koja	<ul style="list-style-type: none"> Obaviti oftalmološku procjenu. Prekinuti primjenu selineksora i pružiti potporno liječenje. Pratiti dok se očni simptomi ne smanje na stupanj 1 ili početnu vrijednost. Ponovo početi s primjenom selineksora pri dozi 1 razinu manjoj (vidjeti Tablicu 1).
Stupanj \geq 3, izuzev katarakte	Bilo koja	<ul style="list-style-type: none"> Trajno prekinuti primjenu selineksora. Obaviti oftalmološku procjenu.
Ostale nehematološke nuspojave		
Stupanj 3 ili 4 (životno ugrožavajuće)	Bilo koja	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu selineksora. Pratiti dok se ne smanji na stupanj 2 ili niži. Ponovo početi s primjenom selineksora pri dozi 1 razinu manjoj (vidjeti Tablicu 1).

a. Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verzija 4.03.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze selineksora u bolesnika u dobi iznad 65 godina (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze selineksora u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2). Nema podataka u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti ili na hemodijalizi koji bi poduprli preporuku doze.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze selineksora u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Nema dovoljno podataka u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre koji bi poduprli preporuku doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka NEXPOVIO u djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka (pogledajte dio 5.1 i 5.2).

Nema relevantne primjene lijeka NEXPOVIO u djece mlađe od 18 godina u liječenju multiplog mijeloma.

Način primjene

NEXPOVIO se primjenjuje peroralno.

Kada se primjenjuje u kombinaciji s borteomibom i deksametazonom (SvD) NEXPOVIO se uzima peroralno jednom tjedno, 1. dana svakog tjedna, u približno isto vrijeme.

Kada se primjenjuje u kombinaciji s deksametazonom (Sd) NEXPOVIO se uzima 1. i 3. dana svakog tjedna, u približno isto vrijeme.

Tableta se mora progutati cijela s vodom. Ne smije se drobiti, žvakati, lomiti, ili dijeliti kako bi se spriječio rizik od nadražaja kože djelatnom tvari. Može se uzeti s hranom ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji sa selineksorom, prije početka liječenja potrebno je pročitati sažetak opisa svojstava lijeka tih lijekova, uključujući posebna upozorenja i mjere opreza za uporabu, kao i preporučene istodobne terapije.

Preporučene istodobne terapije

Bolesnike treba savjetovati da održavaju primjeren unos tekućine i kalorija tijekom cijelog liječenja. Potrebno je razmotriti intravensku hidraciju bolesnika u kojih postoji rizik od dehidracije.

Potrebno je pružiti profilaktičku istodobnu terapiju antagonistom 5-HT3 i/ili drugim lijekovima protiv mučnine prije i tijekom terapije lijekom NEXPOVIO (vidjeti dio 4.8).

Hematologija

Bolesnicima se mora napraviti kompletna krvna slika (KKS), prije početka liječenja, tijekom liječenja i kada je to klinički indicirano. Pratite češće tijekom prva dva mjeseca liječenja.

Trombocitopenija

Trombocitopenični događaji (trombocitopenija i smanjen broj trombocita) često su prijavljeni u bolesnika koji su primali selineksor, a koji mogu biti teški (stupnja 3/4). Trombocitopenija stupnja 3/4 ponekad može dovesti do klinički značajnog krvarenja i u rijetkim slučajevima može dovesti do potencijalno smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.8).

Trombocitopenija se može liječiti prekidima doziranja, prilagodbama doze, transfuzijama trombocita i/ili drugim liječenjima u skladu s kliničkom indikacijom. U bolesnika se moraju pratiti znakovi i simptomi krvarenja i moraju se brzo procjenjivati. Za smjernice o prilagodbi doze pogledajte Tablicu 1 i Tablicu 2 u dijelu 4.2

Neutropenija

Uz selineksor je prijavljena teška neutropenija (stupnja 3/4). U nekoliko slučajeva pojavile su se istodobne infekcije u bolesnika s neutropenijom stupnja 3/4 (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s neutropenijom moraju se pratiti znakovi infekcije i moraju se brzo procjenjivati. Neutropenija se može liječiti prekidima doziranja, prilagodbama doze i čimbenicima stimulacije kolonija u skladu s medicinskim smjernicama. Za smjernice o prilagodbi doze pogledajte Tablicu 1 i Tablicu 2 u dijelu 4.2.

Toksični učinci u probavnom sustavu

Mučnina, povraćanje, proljev, koji ponekad mogu biti teški i zahtijevati primjenu lijekova protiv povraćanja i protiv proljeva (vidjeti dio 4.8),

Potrebno je primijeniti profilaksu antagonistima 5HT₃ i/ili sličnim lijekovima protiv mučnine prije i tijekom terapije selineksorom. Potrebno je primijeniti tekućine s elektrolitima kako bi se spriječila dehidracija u rizičnih bolesnika.

Mučnina/povraćanje može se liječiti prekidima doziranja, prilagodbom doziranja i/ili uvođenjem drugih antiemetika kada je to klinički indicirano. Proljev se može liječiti prekidima doziranja, prilagodbama doziranja i/ili primjenom lijekova protiv proljeva. Za smjernice o prilagodbi doze pogledajte Tablicu 1 i Tablicu 2 u dijelu 4.2.

Gubitak težine i anoreksija

Selineksor može uzrokovati gubitak težine i anoreksiju. Bolesnicima se treba provjeriti tjelesna težina, stanje uhranjenosti i volumen prije početka liječenja, tijekom liječenja i kada je to klinički indicirano. Praćenje treba biti češće tijekom prva dva mjeseca liječenja. Za bolesnike koji osjete novi ili pojačani umor, smanjenje apetita i težine možda će biti potrebna prilagodba doze, lijekovi za poticanje apetita i nutricionističko savjetovanje. Za smjernice o prilagodbi doze pogledajte Tablicu 1 i Tablicu 2 u dijelu 4.2.

Konfuzija i omaglica

Selineksor može uzrokovati konfuziju i omaglicu. Bolesnike je potrebno uputiti da izbjegavaju situacije u kojima omaglica ili konfuzija mogu biti problem te da ne uzimaju druge lijekove koji mogu uzrokovati omaglicu ili konfuziju bez primjerenog medicinskog savjeta. Bolesnicima se treba savjetovati da ne voze niti upravljaju teškom mehanizacijom dok se simptomi ne povuku (vidjeti dio 4.7).

Hiponatrijemija

Selineksor može uzrokovati hiponatrijemiju. Bolesnicima je potrebno provjeriti razine natrija prije početka liječenja, tijekom liječenja i kada je to klinički indicirano. Potrebno je češće praćenje tijekom prva dva mjeseca liječenja. Korigirajte razine natrija za istodobnu hiperglikemiju (glukoza u serumu > 150 mg/dL) i visoke razine paraproteina u serumu. Hiponatrijemija se mora liječiti u skladu s medicinskim smjernicama (intravenska otopina natrijeva klorida i/ili tablete soli), uključujući reviziju prehrane. Možda će biti potreban prekid i/ili prilagodba doze selineksora za bolesnika. Za smjernice o prilagodbi doze pogledajte Tablicu 1 i Tablicu 2 u dijelu 4.2.

Katarakta

Selineksor može prouzročiti pojavu nove katarakte ili pogoršanje postojeće (vidjeti dio 4.8). Oftalmološka procjena može se provesti u skladu s kliničkim indikacijama. Kataraktu treba liječiti u skladu s medicinskim smjernicama, uključujući kirurški zahvat ako je to opravdano.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora (engl. tumour lysis syndrome, TLS) prijavljen je u bolesnika koji su primali terapiju selineksorom. Bolesnike s visokim rizikom za TLS mora se pažljivo pratiti. Odmah liječite TLS u skladu sa smjernicama ustanove.

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija za muškarce i žene

Žene u reproduktivnoj dobi potrebno je savjetovati da izbjegavaju začeće ili da apstiniraju od spolnog odnosa tijekom liječenja selineksorom i još najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze selineksora.

Žene u reproduktivnoj dobi i muškarce u reproduktivnoj dobi potrebno je savjetovati da koriste učinkovite kontracepcijske mjere ili da apstiniraju od spolnog odnosa kako bi se spriječilo začeće tijekom liječenja selineksorom i još najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze selineksora (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti od 20 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna klinička ispitivanja interakcija lijekova.

Istodobna primjena jakih CYP3A4 induktora može dovesti do smanjene izloženosti selineksoru.

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici selineksora pri istodobnoj primjeni s klaritromicinom, jakim inhibitorom CYP3A4 (500 mg peroralno dva puta na dan tijekom 7 dana).

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici selineksora pri istodobnoj primjeni s paracetamolom u dnevnoj dozi do 1000 mg.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi potrebno je savjetovati da izbjegavaju začeće ili da apstiniraju od spolnog odnosa tijekom liječenja selineksorom i još najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze selineksora.

Preporučuje se test na trudnoću za žene u reproduktivnoj dobi prije početka liječenja selineksorom.

Žene u reproduktivnoj dobi i muškarce u reproduktivnoj dobi potrebno je savjetovati da koriste učinkovite kontracepcijske mjere ili da apstiniraju od spolnog odnosa kako bi se spriječilo začeće tijekom liječenja selineksorom i još najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze selineksora.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni selineksora u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su da selineksor može uzrokovati oštećenja u fetusa (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek selineksor tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja selineksora, selineksor se odmah mora ukinuti, a bolesnicu se mora obavijestiti o potencijalnoj opasnosti za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se selineksor ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja selineksorom i još tjedan nakon zadnje doze.

Plodnost

Na temelju nalaza na životinjama selineksor može umanjiti plodnost u žena i muškaraca (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Selineksor može imati značajan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Selineksor može uzrokovati umor, konfuziju i omaglicu. Bolesnike je potrebno uputiti da izbjegavaju situacije u kojima omaglica ili konfuzija mogu biti problem te da ne uzimaju druge lijekove koji mogu uzrokovati omaglicu ili konfuziju bez primjerenog medicinskog savjeta. Bolesnicima je potrebno savjetovati da ne voze niti upravljaju strojevima ako osjete bilo koji od tih simptoma.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost selineksora u kombinaciji s bortezumibom i deksametazonom procijenjena je u 195 bolesnika s multiplim mijelomom. Najčešće nuspojave ($\geq 30\%$) bile su trombocitopenija (62 %), mučnina (50 %), umor (42 %), anemija (37 %), smanjen apetit (35 %), proljev (33 %) i periferna neuropatija (33 %).

Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave ($\geq 3\%$) bile su pneumonija (14,9 %), katarakta (4,6 %), sepsa (4,1 %), proljev (3,6 %), povraćanje (3,6 %) i anemija (3,1 %).

Sigurnost selineksora u kombinaciji s deksametazonom procijenjena je u 214 bolesnika s multiplim mijelomom, uključujući 83 bolesnika s peterostruko refraktornom bolesti. Najčešće nuspojave ($\geq 30\%$) bile su mučnina (75 %), trombocitopenija (75 %), umor (66 %), anemija (60 %), smanjen apetit (56 %), smanjena tjelesna težina (49 %), proljev (47 %), povraćanje (43 %), hiponatrijemija (40 %), neutropenija (36 %) i leukopenija (30 %).

Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave ($\geq 3\%$) bile su pneumonija (7,5 %), sepsa (6,1 %) trombocitopenija (4,7 %), akutno oštećenje bubrega (3,7 %) i anemija (3,3 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima sa selineksorom u kombinaciji s bortezumibom i deksametazonom (SVd) sažeto su navedene u Tablici 3.

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima sa selineksorom u kombinaciji s deksametazonom (Sd) sažeto su navedene u Tablici 4.

Te su nuspojave prikazane klasifikacijom organskih sustava i prema učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene redoslijedom smanjenja ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave uočene u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih selineksorom u kombinaciji s bortezumibom i deksametazonom (SVd)

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave/učestalost	Nuspojave stupnjeva 3 – 4/učestalost
Infekcije i infestacije	Vrlo često Pneumonija*, infekcija gornjeg dišnog sustava, bronhitis, nazofaringitis Često Sepsa*, infekcija donjih dišnih puteva	Vrlo često Pneumonija* Često Sepsa*, infekcija donjih dišnih puteva, bronhitis, infekcija gornjeg dišnog sustava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često Trombocitopenija, anemija, neutropenija* Često Leukopenija, limfopenija	Vrlo često Trombocitopenija, anemija Često Neutropenija*, limfopenija Manje često Leukopenija

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave/učestalost	Nuspojave stupnjeva 3 – 4/učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često Smanjen apetit Često Hiponatrijemija, dehidracija, hipokalemija, hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperkalemija, hipomagnezemija	Često Hiponatrijemija, dehidracija, smanjen apetit, hipokalemija, hipokalcemija, hipofosfatemija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često Nesanica Često Konfuzija	Često Konfuzija, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često Periferna neuropatija, omaglica, glavobolja Često Sinkopa, amnezija*, poremećaj ravnoteže, disgeuzija, ageuzija	Često Sinkopa, periferna neuropatija Manje često Glavobolja, omaglica, amnezija*
Poremećaji uha i labirinta	Često Vrtoglavica	Nema
Poremećaji oka	Vrlo često Katarakta, zamagljen vid*	Vrlo često Katarakta Često Zamagljen vid*
Srčani poremećaji	Često Tahikardija	Nema
Krvožilni poremećaji	Često Hipotenzija	Često Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Vrlo često Kašalj Često Dispneja*, epistaksa	Često Epistaksa Manje često Dispneja*, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često Mučnina, proljev, povraćanje, konstipacija Često Bol u abdomenu, dispepsija, suha usta, flatulencija	Često Mučnina, proljev, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često Alopecija, noćna znojenja*, pruritus	Manje često Noćna znojenja*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često Hiperkreatinemija	Često Hiperkreatinemija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često Akutno oštećenje bubrega	Često Akutno oštećenje bubrega

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave/učestalost	Nuspojave stupnjeva 3 – 4/učestalost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često Umor, pireksija, astenija Često Pogoršanje općeg fizičkog zdravlja, malaksalost	Vrlo često Umor Često Pireksija, astenija, pogoršanje općeg fizičkog zdravlja
Pretrage	Vrlo često Smanjenje težine Često Povećane vrijednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrijednosti alanin aminotransferaze	Često Smanjenje težine, povećane vrijednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrijednosti alanin aminotransferaze
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često Pad, kontuzija	Često Pad

* Grupiranje više od jednog MedDRA preporučenog pojma uključujući:

- Pneumonija: pneumonija, plućna infekcija, pneumokokna pneumonija, pneumonija uzrokovana virusom influence, pneumonija uzrokovana virusom parainfluence, bakterijska pneumonija i gljivična pneumonija
- Sepsa: sepsa, septički šok, stafilokokna sepsa i urosepsa
- Neutropenija: neutropenija i febrilna neutropenija
- Amnezija: amnezija i oštećenje pamćenja
- Zamagljen vid: zamagljen vid, oštećenje funkcije vida i smanjena oštrina vida
- Dispneja: dispneja i dispneja pri naporu
- Noćna znojenja: noćna znojenja i hiperhidroza

Tablica 4: Nuspojave uočene u bolesnika liječenih selineksorom u kombinaciji s deksametazonom (Sd)

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave stupnjeva 3 – 4 / učestalost
Infekcije i infestacije	Vrlo često Pneumonija, infekcija gornjeg dišnog sustava Često Sepsa, bakterijemija	Često Pneumonija, sepsa, bakterijemija Manje često Infekcija gornjeg dišnog sustava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često Trombocitopenija, anemija, neutropenija, leukopenija, limfopenija Često Febrilna neutropenija	Vrlo često Trombocitopenija, anemija, neutropenija, leukopenija, limfopenija Često Febrilna neutropenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često Hiponatrijemija, dehidracija, smanjen apetit, hiperglikemija, hipokalemija Često Hipokalcemija,	Vrlo često Hiponatrijemija Često Dehidracija, smanjeni apetit, hipokalemija, hiperglikemija, hipokalcemija, hiperkalemija,

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave stupnjeva 3 – 4 / učestalost
	hipofosfatemija, hiperkalemija, hipomagnezija, hiperamilazemija, hiperuricemija, hiperlipazemija Manje često Sindrom lize tumora	hiperamilazemija, hipofosfatemija, hiperuricemija, hiperlipazemija Manje često Sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često Konfuzija, nesаница Često Delirij, halucinacije	Često Konfuzija, nesаница Manje često Delirij, halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često Omaglica, disgeuzija, glavobolja Često Periferna neuropatija, sinkopa, ageuzija, poremećaj okusa, poremećaj ravnoteže, kognitivni poremećaj, poremećaj pažnje, oštećenje pamćenja Manje često Encefalopatija	Često Sinkopa, kognitivni poremećaj Manje često Periferna neuropatija, encefalopatija
Poremećaji oka	Vrlo često Zamagljen vid Često Katarakta, oštećenje funkcije vida	Često Katarakta Manje često Zamagljen vid, oštećenje funkcije vida
Srčani poremećaji	Često Tahikardija	Nema
Krvožilni poremećaji	Često Hipotenzija	Manje često Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često Dispneja, epistaksa, kašalj	Često Dispneja Manje često Epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često Mučnina, proljev, povraćanje, bol u abdomenu, konstipacija Često Dispepsija, suha usta, nelagoda u abdomenu, flatulencija	Često Mučnina, proljev, povraćanje, konstipacija Manje često Bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često Alopecija, noćna znojenja, pruritus	Nema
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često Mišićni spazam, hiperkreatinemija	Manje često Mišićni spazam, hiperkreatinemija

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave stupnjeva 3 – 4 / učestalost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često Akutno oštećenje bubrega	Često Akutno oštećenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često Umor, pireksija, astenija Često Pogoršanje općeg fizičkog zdravlja, malaksalost, poremećaj načina hoda, zimica	Vrlo često Umor Često Astenija, pogoršanje općeg fizičkog zdravlja, bol Manje često Pireksija
Pretrage	Vrlo često Smanjenje težine Često Povećane vrijednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrijednosti alanin aminotransferaze, povećane vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	Često Povećane vrijednosti alanin aminotransferaze Manje često Smanjenje težine, povećane vrijednosti aspartat aminotransferaze
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često Pad	Često Pad

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

Infekcija je bila najčešća nehematološka toksičnost.

U bolesnika koji su primili SVd, infekcije su prijavljene u 70 % bolesnika, a 28 % bolesnika imalo je infekcije stupnja 3 ili 4. Ozbiljne infekcije su prijavljene u 28 % bolesnika, a fatalne infekcije su se javile u 4 % liječenih bolesnika. Infekcije gornjeg dišnog sustava i pneumonija bile su najčešće prijavljene infekcije u 21 %, odnosno u 15 % bolesnika. Infekcija je dovela do trajnog prekida doziranja u 1 % bolesnika, privremenog prekida liječenja u 48 % bolesnika i smanjenja doze u 10 % bolesnika.

U bolesnika koji su primili Sd, infekcije su se javile u 53 % bolesnika. Od toga, 22 % bilo je stupnja 3 ili 4. Infekcija gornjeg dišnog sustava i pneumonija bile su najčešće prijavljene infekcije (u 15 %, odnosno 13 % bolesnika) s 25 % prijavljenih infekcija koje su bile ozbiljne, a fatalne infekcije javile su se u 3 % liječenih bolesnika. Infekcija je dovela do trajnog prekida doziranja u 7 % bolesnika, privremenog prekida liječenja u 19 % bolesnika i smanjenja doze u 1 % bolesnika.

Trombocitopenija

U bolesnika koji su primili SVd, trombocitopenija se javila u 62 % bolesnika, a 41 % bolesnika imalo je trombocitopeniju stupnja 3 ili 4. Trombocitopenija je bila ozbiljna u 2 % bolesnika. Od 41 % bolesnika sa stupnjem trombocitopenije 3 ili 4, u 5 % bolesnika prijavljeni su istodobni događaji krvarenja koji su bili stupnja 3 ili višeg (istodobnost definirana kao ± 5 dana). Krvarenje sa smrtnim ishodom se javilo u 2 % bolesnika s trombocitopenijom. Trombocitopenija je dovela do trajnog prekida doziranja u 2 % bolesnika, privremenog prekida liječenja u 35 % bolesnika i smanjenja doze u 33 % bolesnika.

U bolesnika koji su primili Sd, trombocitopenija se javila u 75 % bolesnika, a 65 % od tih nuspojava bilo je stupnja 3 ili 4. Trombocitopenija je bila ozbiljna u 5 % bolesnika. Od 65 % bolesnika sa stupnjem trombocitopenije 3 ili 4, u 5 % bolesnika prijavljeni su istodobni događaji krvarenja koji

su bili ozbiljni/stupnja 3 ili višeg (istodobnost definirana kao ± 5 dana). Trombocitopenija je dovela do trajnog prekida doziranja u 3 % bolesnika, privremenog prekida liječenja u 22 % bolesnika i smanjenja doze u 32 % bolesnika.

Trombocitopenija se može liječiti prilagodbama doze (pogledajte dio 4.2), potpornim liječenjem i i transfuzijama trombocita. U bolesnika se moraju pratiti znakovi i simptomi krvarenja i moraju se brzo procjenjivati (vidjeti dio 4.4).

Neutropenija

U bolesnika koji su primili SVd, neutropenija se javila u 16 % bolesnika, a 10 % bolesnika imalo je događaje neutropenije stupnja 3 ili 4. Neutropenija je bila ozbiljna u 1 % bolesnika. U nijednog bolesnika nije došlo do trajnog prekida doziranja zbog neutropenije, a neutropenija je dovela do privremenog prekida liječenja u 9 % bolesnika i smanjenja doze u 5 % bolesnika.

Febrilna neutropenija, prijavljena kao ozbiljna, javila se u jednog bolesnika (< 1 %) koji je primio SVd, i bila je stupnja 4. Febrilna neutropenija dovela je do privremenog prekida liječenja i smanjenja doze; nije došlo do trajnog prekida doziranja zbog febrilne neutropenije. Od 19 bolesnika s neutropenijom stupnja 3 ili višim, u 3 bolesnika (16 %) prijavljene su istodobne infekcije koje su bile ozbiljne stupnja 3 ili višeg (istodobnost definirana kao ± 5 dana). Istodobne infekcije stupnja 3 ili višeg uključivale su infekciju donjih dišnih puteva, bronhitis, i infekciju uha (po 1 bolesnik).

U bolesnika koji su primili Sd, neutropenija se javila u 36 % bolesnika, a 25 % od tih nuspojava bilo je stupnja 3 ili 4. Neutropenija je bila ozbiljna u 1 % bolesnika. U nijednog bolesnika nije došlo do trajnog prekida doziranja zbog neutropenije, a neutropenija je dovela do privremenog prekida liječenja u 2 % bolesnika i smanjenja doze u 6 % bolesnika.

Febrilna neutropenija javila se u 3 % bolesnika koji su primili Sd; u svih je bila stupnja 3 ili 4. Febrilna neutropenija bila je prijavljena kao ozbiljna u 2 % bolesnika i dovela je do prekida doziranja, privremenog prekida liječenja ili smanjenja doze u manje od 1 % bolesnika (pojedinačno). Od 53 bolesnika s neutropenijom stupnja 3 ili višim, u 6 bolesnika (11 %) prijavljene su istodobne infekcije koje su bile ozbiljne/stupnja 3 ili višeg (istodobnost definirana kao ± 5 dana). Najčešće prijavljene istodobne infekcije stupnja 3. ili višeg uključivale su infekcije mokraćnog sustava (3 bolesnika) i sepsu (2 bolesnika).

Anemija

U bolesnika koji su primili SVd, anemija se javila u 37 % bolesnika, a 16 % bolesnika imalo je anemiju stupnja 3, dok niti jedan bolesnik nije imao anemiju stupnja 4 ili 5. Anemija je bila ozbiljna u 3 % bolesnika. Anemija je dovela do trajnog prekida doziranja u 1 % bolesnika, privremenog prekida liječenja u 6 % bolesnika i smanjenja doze u 3 % bolesnika.

U bolesnika koji su primili Sd, anemija se javila u 61 % bolesnika, a 44 % od tih nuspojava bilo je stupnja 3 ili 4. Anemija je bila ozbiljna u 3 % bolesnika. Anemija je dovela do trajnog prekida doziranja u < 1 % bolesnika, privremenog prekida liječenja u 4 % bolesnika i smanjenja doze u 1 % bolesnika.

Anemija se može liječiti prilagodbama doze (vidjeti dio 4.2) i transfuzijama krvi i/ili primjenom eritropoetina u skladu s medicinskim smjernicama. Za smjernice o prilagodbama doze pogledajte Tablicu 2 u dijelu 4.2

Toksični učinci na probavni sustav

U bolesnika koji su primili SVd, mučnina se javila u 50 % bolesnika, a 8 % bolesnika imalo je mučninu stupnja 3 ili 4. Mučnina je bila ozbiljna u 2 % bolesnika. Kada se primjenjivala terapija protiv mučnine, medijan trajanja mučnine poboljšao se za 10 dana. Mučnina je dovela do trajnog prekida doziranja u 3 % bolesnika, privremenog prekida liječenja u 7 % bolesnika i smanjenja doze u 7 % bolesnika.

Povraćanje se javilo u 21 % bolesnika koji su primili SVd, a 4 % bolesnika imalo je povraćanje stupnja 3. Niti jedan bolesnik nije imao povraćanje stupnja 4. Povraćanje je bilo ozbiljno u 4 % bolesnika. Povraćanje je dovelo do trajnog prekida doziranja u 2 % bolesnika, privremenog prekida liječenja u 3 % bolesnika i smanjenja doze u 3 % bolesnika.

Proljev se javio u 33 % bolesnika koji su primili SVd, a 7 % bolesnika imalo je proljev stupnja 3 ili 4. Proljev je bio ozbiljan u 4 % bolesnika. Proljev je doveo do trajnog prekida doziranja u 1 % bolesnika, privremenog prekida liječenja u 8 % bolesnika i smanjenja doze u 2 % bolesnika.

U bolesnika koji su primili Sd, mučnina/povraćanje se javila u 79 % bolesnika, a 10 % od tih nuspojava bilo je stupnja 3 ili 4, a ozbiljne su bile u 3 % bolesnika. Kada se primjenjivala terapija protiv mučnine, medijan trajanja mučnine ili povraćanja poboljšao se za 3 dana. Mučnina/povraćanje je dovelo do trajnog prekida doziranja u 5 % bolesnika, privremenog prekida liječenja u 8 % bolesnika i smanjenja doze u 5 % bolesnika.

Proljev se javio u 47 % bolesnika koji su primili Sd a 7 % je bilo stupnja 3 ili 4. Proljev je bio ozbiljan u 2 % bolesnika. Proljev je doveo do trajnog prekida doziranja u 1 % bolesnika, privremenog prekida liječenja u 2 % i do smanjenja doze u 1 % bolesnika.

Hiponatrijemija

U bolesnika koji su primili SVd, hiponatrijemija se javila u 8 % bolesnika, a 5 % bolesnika imalo je hiponatrijemiju stupnja 3 ili 4. Hiponatrijemija je bila ozbiljna u <1 % bolesnika. Većina slučajeva hiponatrijemije nije bila povezana ni s jednim simptomom. Nije bilo prijavljenih istodobnih napadaja. Hiponatrijemija nije dovela do trajnog prekida doziranja, a dovela je do privremenog prekida liječenja u <1 % bolesnika i smanjenja doze u 1 % bolesnika.

U bolesnika koji su primili Sd, hiponatrijemija se javila u 40 % bolesnika, a 24 % bilo je stupnja 3 ili 4. Hiponatrijemija je bila ozbiljna u 3 % bolesnika. Većina slučajeva hiponatrijemije nije bila povezana ni s jednim simptomom. Nije bilo prijavljenih istodobnih napadaja. Hiponatrijemija nije dovela do trajnog prekida doziranja, a dovela je do privremenog prekida liječenja u 6 % bolesnika i smanjenja doze u 1 % bolesnika.

Katarakta

U bolesnika koji su primali SVd, incidencija nove pojave ili pogoršanja katarakte koja je zahtijevala kliničku intervenciju prijavljena je u 24 % bolesnika. Medijan vremena do nove pojave katarakte bio je 233 dana. Medijan vremena do pogoršanja katarakte u bolesnika s kataraktom na početku terapije selineksorom bio je 261 dan (SVd). Katarakta nije dovela do trajnog prekida liječenja, a dovela je do privremenog prekida liječenja u 4 % bolesnika i smanjenja doze u 3 % bolesnika. Kataraktu je potrebno liječiti u skladu s medicinskim smjernicama, uključujući kirurški zahvat ako je to opravdano (vidjeti dijelove 4.4 i 4.2).

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora (TLS) javio se u jednog (< 1 %) bolesnika (koji su primili Sd) se smatrao stupnjem 3 i ozbiljnim. Bolesnike s visokim rizikom za TLS potrebno je pažljivo pratiti. Odmah liječite TLS u skladu sa smjernicama ustanove (vidjeti dio 4.4).

Starija populacija

Od bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili SVd, 56 % je bilo u dobi od 65 godina i više, dok je 17 % bilo u dobi od 75 godina i više. Kada se uspoređuje bolesnike u dobi od 65 godina i više s mlađim bolesnicima, stariji su bolesnici imali veću incidenciju trajnog prekida zbog nuspojava (28 % naspram 13 %) i veću incidenciju ozbiljnih nuspojava (57 % u odnosu na 51 %).

Od bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili Sd, 47 % bilo je u dobi od 65 godina i više, dok je 11 % bilo u dobi od 75 godina i više. Kada se uspoređuje bolesnike u dobi od 75 godina i više s mlađim bolesnicima, stariji su bolesnici imali veću incidenciju trajnog prekida zbog nuspojava (52 % naspram 25 %), veću incidenciju ozbiljnih nuspojava (74 % naspram 59 %), i veću incidenciju smrtonosnih nuspojava (22 % naspram 8 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Općenito, predoziranja su povezivana s nuspojavama sličnima onima koje se prijavljene za standardno doziranje i općenito su reverzibilne unutar 1 tjedna.

Simptomi

Potencijalni akutni simptomi uključuju mučninu, povraćanje, proljev, dehidraciju i konfuziju. Potencijalni znakovi uključuju niske razine natrija, povišene jetrene enzime i niske vrijednosti za krvnu sliku. Bolesnike se mora pažljivo pratiti i pružiti im odgovarajuću potpurno liječenje. Dosad nije prijavljena nijedna smrt uslijed predoziranja.

Liječenje

U slučaju predoziranja, pratite hoće li se u bolesnika javiti bilo koja nuspojava i odmah primijenite odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, drugi antineoplastici, ATK oznaka: L01XX66

Mehanizam djelovanja

Selineksor je reverzibilni kovalentni selektivni inhibitor eksporta iz jezgre (SINE) koji posebno blokira eksportin 1 (XPO1). XPO1 je glavni medijator eksportiranja mnogih teretnih („cargo“) proteina iz jezgre, uključujući proteine supresije tumora (engl. tumour suppressor proteins, TSP), regulatore rasta i mRNA (onkogeničnih) proteina koji potiču rast. Inhibicija XPO1 pomoću selineksora vodi do značajne akumulacije TSP-ova u jezgri, zaustavljanja staničnog ciklusa, redukcija u nekoliko onkoproteina, kao što su c-Myc i ciklin D1 i apoptoze stanica karcinoma. Kombinacija selineksora i deksametazona i/ili bortezomiba pokazala je sinergističke citotoksične učinke u multiplom mijelomu *in vitro* i povećanu antitumorsku aktivnost u modelima multiplog mijeloma mišjih ksenotransplantata *in vivo*, uključujući one otporne na proteasomske inhibitore.

Elektrofiziologija srca

Učinak više doza selineksora do 175 mg dvaput tjedno u intervalu QTc procijenjen je u bolesnika s prethodno intenzivno liječenim hematološkim malignim bolestima. Selineksor nije imao velik učinak (tj. ne veći od 20 ms) na QTc interval pri terapijskoj razini doze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Selineksor u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom (SVd) u liječenju bolesnika s multiplim mijelomom.

Djelotvornost i sigurnost selineksora u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom procijenjene su u fazi 3 ispitivanja KCP-330-023 (BOSTON), globalnom, randomiziranom, otvorenom, aktivno kontroliranom ispitivanju, u bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Za ispitivanje BOSTON bilo je potrebno da bolesnici imaju mjerljiv mijelom prema kriterijima Međunarodne radne skupine za mijelom (IMWG) s dokumentiranim dokazima progresivne bolesti tijekom ili nakon posljednjeg režima liječenja, koji su prethodno primili jedan do tri prethodna različita režima za multipli mijelom. Bolesnici koji su prethodno primali proteasomske inhibitore

(samostalno ili kao dio kombiniranog liječenja) morali su imati barem djelomični odgovor na liječenje i najmanje 6-mjesečni interval od posljednje terapije proteasomskim inhibitorima, bez anamneze trajnog prekida liječenja bortezomibom zbog toksičnosti stupnja 3 ili više. Bolesnici su morali imati funkcionalni status ECOG \leq 2, adekvatnu jetrenu, bubrežnu i hematopoetsku funkciju. Bolesnici sa sistemskom amiloidozom lakih lanaca, aktivnim mijelomom središnjeg živčanog sustava, perifernom neuropatijom stupnja 2 ili višeg, ili bolnom neuropatijom stupnja 2, leukemijom plazma stanica, polineuropatijom, organomegalijom, endokrinopatijom, monoklonskom gamapatijom, ili kožnim promjenama (POEMS sindromom) isključeni su iz sudjelovanja u ispitivanju.

Ispitivanje je uspoređivalo liječenje selineksorom od 100 mg jednom tjedno (primijenjen peroralno 1. dana svakog tjedna) u kombinaciji s deksametazonom od 20 mg dvaput tjedno (primijenjen peroralno 1. i 2. dana svakog tjedna) i jednom tjedno bortezomibom 1,3 mg/m² (primijenjen supkutano 1. dana svakog tjedna tijekom 1. do 4. tjedna s pauzom 5. tjedna) [skupina SVd] i liječenje bortezomibom 1,3 mg/m² dvaput tjedno (primijenjen supkutano 1., 4., 8., 11. dana) s niskom dozom deksametazona od 20 mg dvaput tjedno (primijenjenom peroralno 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. dana) tijekom standardnog ciklusa od 21 dan za prvih 8 ciklusa, nakon čega je slijedio supkutani bortezomib 1,3 mg/m² jednom tjedno (primijenjen supkutano 1. dana svakog tjedna tijekom 1. do 4. tjedna s pauzom 5. tjedna) s niskom dozom deksametazona od 20 mg dvaput tjedno (primijenjenom peroralno 1. i 2. dana svakog tjedna) tijekom ciklusa \geq 9 [skupina Vd].

Liječenje se nastavilo u obje skupine do progresije bolesti, smrti ili neprihvatljive toksičnosti. Nakon potvrđene progresivne bolesti (PD), bolesnici iz kontrolne skupine (Vd) mogli su prijeći na liječenje temeljeno na selineksoru u obliku tjednog SVd (režim BOSTON) ili tjednog Sd selineksor 100 mg jednom tjedno (1. dan svakog tjedna) i niskoj dozi deksametazona 20 mg dvaput tjedno (1. i 2. dan svakog tjedna).

Randomizirano je ukupno 402 bolesnika: 195 u skupini SVd i 207 u skupini Vd.

U Tablici 5 opisane su karakteristike bolesnika i bolesti na početku ispitivanja.

Tablica 5: Demografske karakteristike i karakteristike bolesti bolesnika s relapsnim refraktornim multiplim mijelomom u ispitivanju BOSTON (n= 402)

Karakteristike	SVd (n= 195)	Vd (n= 207)
Medijan vremena od dijagnoze do randomizacije, u godinama (raspon)	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
Vrijeme od završetka posljednjeg prethodnog liječenja, medijan (raspon)	48 tjedna (1; 1088)	42 tjedna (2; 405)
Broj prethodnih režima liječenja, srednja vrijednost (raspon)	1,7 (1; 3)	1,7 (1; 3)
Broj prethodnih liječenja (%)		
1	51 %	48 %
2	33 %	31 %
3	16 %	21 %
Dob, medijan (raspon)	66 godina (40; 87)	67 godina (38; 90)
Bolesnici u dobi <65 godina, n (%)	86 (44)	75 (36)
Bolesnici u dobi 65-74, n (%)	75 (39)	85 (41)
Bolesnici u dobi ≥75 godina, n (%)	34 (17)	47 (23)
Muškarci: Žene, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Vrsta prethodnog liječenja, n (%)		
Transplantacija matičnih stanica	76 (39)	63 (30)
Lenalidomid u bilo kojoj kombinaciji	77 (39)	77 (37)
Pomalidomid u bilo kojoj kombinaciji	11 (6)	7 (3)
Bortezomib u bilo kojoj kombinaciji	134 (69)	145 (70)
Karfilzomib u bilo kojoj kombinaciji	20 (10)	21 (10)
Bilo koji proteasomski inhibitor u bilo kojoj kombinaciji	148 (76)	159 (77)
Daratumumab u bilo kojoj kombinaciji	11 (6)	6 (3)
Početna klasifikacija prema Revidiranom međunarodnom sustavu za određivanje stadija, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Nepoznato	10 (5)	14 (7)
Visokorizična citogenetika^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
Procjena funkcionalnog statusa ECOG: 0 do 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Uključuje sve del (17p)/p53, t (14; 16), t (4; 14) ili 1q21.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) na temelju uniformnih kriterija odgovora Međunarodne radne skupine za multipli mijelom, prema procjeni neovisnog povjerenstva za procjenu (engl. *Independent Review Committee, IRC*).

Na temelju unaprijed planirane interim analize PFS-a, gdje je prijeđena granica za PFS (medijan praćenja od 15,1 mjesec); BOSTON je pokazao statistički značajno poboljšanje PFS-a u skupini SVd u usporedbi sa skupinom Vd; omjer hazarda (HR)= 0,70 (omjer pouzdanosti 95 %: 0,53-0,93; p= 0,0075), medijan PFS-a od 13,9 mjeseci (interval pouzdanosti 95 %: 11,7, nije dosegnut) i 9,5 mjeseci (interval pouzdanosti 95 %: 8,1; 10,8) u skupini SVd, odnosno u skupini Vd.

Došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupne stope odgovora (ORR): 76,4 % u skupini SVd naspram 62,3 % u skupini Vd, p= 0,0012. Stopa vrlo dobrog ili još boljeg djelomičnog odgovora (stopa ≥ VGPR uključuje striktan potpuni odgovor [sCR], potpuni odgovor [CR] i VGPR) bila je 44,6 % u skupini SVd u usporedbi sa 32,4 % u skupini Vd.

Medijan vremena do odgovora bio je 1,4 mjeseca u bolesnika liječenih sa SVd i 1,6 mjeseci u bolesnika liječenih sa Vd. Medijan trajanja odgovora (DOR), među bolesnicima koji su odgovorili, bio je 20,3 mjeseca u bolesnika liječenih sa SVd, odnosno 12,9 mjeseci u bolesnika liječenih sa Vd.

U vrijeme unaprijed planirane interim analize PFS-a zabilježeno je 109 događaja ukupnog preživljenja (OS); bilo je 47 i 62 smrtnih događaja u skupni SVd, odnosno u skupini Vd (HR= 0,84 [interval pouzdanosti 95 %: 0,57; 1,23]). Medijan OS-a nije dosegnut u skupini SVd i iznosio je 25 mjeseci u skupini Vd.

U ažuriranoj deskriptivnoj analizi djelotvornosti s medijanom praćenja od 22,1 mjeseca, rezultati su bili u skladu s primarnom analizom. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 6 i na Slici 1.

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti ocijenjeni od strane neovisnog povjerenstva za procjenu u ispitivanju BOSTON (medijan praćenja 22,1 mjesec)

	SVd (n= 195)	Vd (n= 207)
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)^a Omjer hazarda (95 % CI)	0,71 (0,54; 0,93)	
Medijan PFS-a u mjesecima (95 % CI)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Ukupna stopa odgovora (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)
Vrijeme do odgovora, u mjesecima (95 % CI)	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Medijan trajanja odgovora, u mjesecima (95 % CI)^c	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
Ukupno preživljenje (OS, medijan praćenja 28,7 mjeseci)^a Broj događaja, n (%)	68 (35)	80 (39)
Medijan OS-a, u mjesecima (95 % CI)	36,7 (30,2, nije dosegnuto)	32,8 (27,8, nije dosegnuto)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,88 (0,63; 1,22)	

SVd=selineksor-bortezomib-deksametazon, Vd=bortezomib-deksametazon, sCR= striktan potpuni odgovor, CR= potpuni odgovor, VGPR= vrlo dobar djelomičan odgovor, PR= djelomičan odgovor, CI= interval pouzdanosti

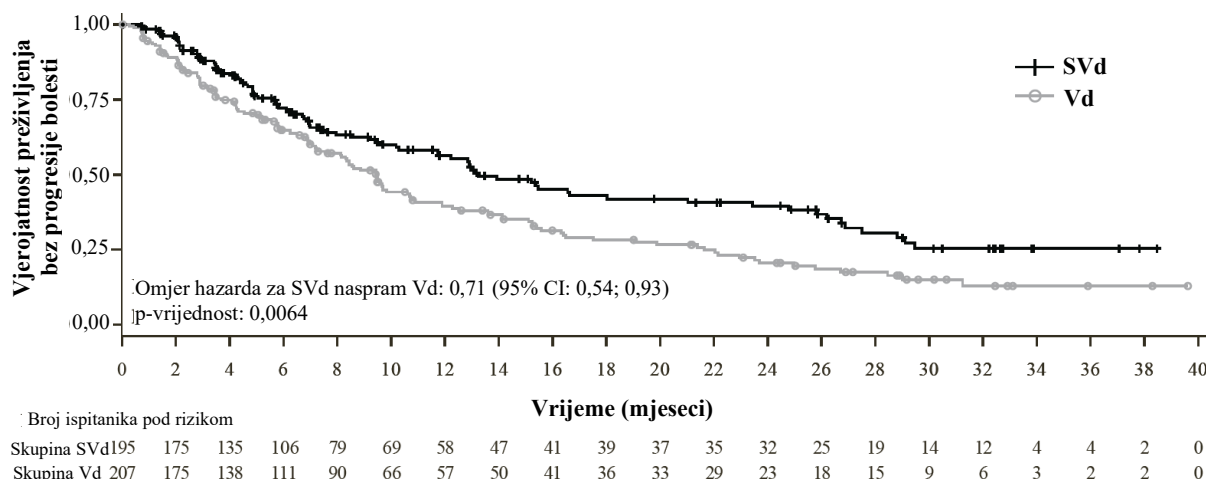
* Prijavljeni rezultati djelotvornosti odgovaraju deskriptivnoj analizi koja se temeljila na podacima do 15.2.2021.

^a Omjer hazarda temelji se na stratificiranom Coxovom regresijskom modelu proporcionalnog hazarda, p-vrijednost se temelji na stratificiranom log-rang testu.

^b Uključuje sCR + CR + VGPR + PR, p vrijednost temeljenu na testu Cochran-Mantel-Haenszel.

^c Uključuje bolesnike s odgovorom koji su postigli PR ili bolji rezultat

Slika 1: Krivulja Kaplan-Meier PFS-a u ispitivanju BOSTON (medijan praćenja 22,1 mjesec)



Periferna neuropatija stupnja ≥ 2 , unaprijed određena ključna sekundarna mjera ishoda, bila je niža u skupini SVd (21 %) u usporedbi sa skupinom Vd (34 %); omjer izgleda 0,50 [interval pouzdanosti 95 %: 0,32; 0,79, $p = 0,0013$], zbog niže doze bortezomiba u skupini SVd.

Selineksor u kombinaciji s deksametazonom (Sd) u liječenju bolesnika s relapsnim/refraktornim multiplim mijelomom.

Faza 2 multicentričnog, otvorenog ispitivanja KPC-330-012 (STORM), s jednom skupinom, uključivala je bolesnike s relapsnim i/ili refraktornim multiplim mijelomom (RRMM). Ispitivanje STORM Part 2 je zahtijevalo da bolesnici imaju mjerljivu bolest prema kriterijima IMWG-a, da su prethodno primili tri ili više režima liječenja protiv mijeloma, uključujući alkilirajuća sredstva, glukokortikoide, bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i anti-CD38 monoklonsko antitijelo; a čiji mijelom je dokumentiran kao refraktoran na glukokortikoide, proteasomski inhibitor, imunomodulatorni lijek, anti-CD38 monoklonsko antitijelo i na posljednju liniju terapije. Bolesnici su morali imati rezultat za ECOG funkcionalni status ≤ 2 , adekvatnu jetrenu, bubrežnu i hematopoetsku funkciju. Sistemska amiloidoza lakih lanaca, aktivni mijelom središnjeg živčanog sustava, periferna neuropatija stupnja 3 ili višeg, ili bolna neuropatija stupnja 2 ili višeg bili su kriteriji isključivanja.

Bolesnici su bili liječeni selineksorom od 80 mg u kombinaciji sa 20 mg deksametazona 1. i 3. dana svakog tjedna. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti, smrti ili neprihvatljive toksičnosti.

Od bolesnika uključenih u ispitivanju STORM Part 2 ($n=123$), osamdeset tri (83) bolesnika imalo je RRMM koji je bio refraktoran na dva proteasomska inhibitora (bortezomib, karfilzomib), dva imunomodulatora (lenalidomid, pomalidomid) i jedno anti-CD38 monoklonsko antitijelo (daratumumab). Medijan trajanja liječenja selineksorom u tih 83 bolesnika bio je 9 tjedana (raspon: 1 do 61 tjedana). Medijan primljene ukupne doze selineksora bio je 880 mg (raspon od 160 do 6220 mg), s medijanom doze od 105 mg (raspon: 22 do 180 mg) primljenog tjedno.

Podaci navedeni u nastavku su dobiveni od 83 bolesnika čija je bolest bila refraktorna na bortezomib (B), karfilzomib (C), lenalidomid (L), pomalidomid (P) i daratumamab (D) (peterostruko refraktorno).

Tablica 7. navodi karakteristike bolesti pacijenata i prethodnog liječenja.

Tablica 7: Demografske karakteristike i karakteristike bolesti bolesnika s relapsnim refraktornim multiplim mijelomom liječenih selineksorom od 80 mg i deksametazonom 20 mg dvaput tjedno (n = 83)

Karakteristike	
Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja u ispitivanju, u godinama (raspon)	7 godina (1; 23)
Broj prethodnih režima liječenja, medijan (raspon)	8 (4; 18)
Dob, medijan (raspon)	65 godina (40; 86)
Bolesnici < 65 godina, n (%)	40 (48)
Bolesnici 65-74 godina, n (%)	31 (37)
Bolesnici ≥ 75 godina, n (%)	12 (15)
Muškarci: Žene, n (%)	51 M (61): 32 Ž (39)
Refraktorni status specifičnih kombinacija liječenja, n (%)	
Peterostruko refraktorno (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab u bilo kojoj kombinaciji	57 (69)
Daratumumab kao jedini lijek	26 (31)
Prethodna transplantacija matičnih stanica¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 transplantacije	23 (28)
Prethodna CAR-T stanična terapija, n (%)	2 (2,4)
Početna klasifikacija prema Revidiranom integriranom sustavu za određivanje stadija, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Visokorizična citogenetika, n (%) (uključuje sve del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) ili 1q21)	47 (57)
Procjena općeg stanja prema skali ECOG: 0 do 1, n (%)	74 (89)

¹ Jedan bolesnik imao je alogenu transplantaciju matičnih stanica.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je ukupna stopa odgovora prema procjeni neovisnog povjerenstva za procjenu (engl. Independent Review Committee, IRC) na temelju uniformnih kriterija IMWG-a za multipli mijelom. Odgovori su procjenjivani mjesečno i u skladu sa smjernicama IMWG-a. Tablica 8 navodi pregled rezultata djelotvornosti.

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti: prema procjeni neovisnog povjerenstva za procjenu (STORM, bolesnici s relapsnim refraktornim multiplim mijelomom koji je liječen dvaput tjedno selineksorom 80 mg i deksametazonom 20 mg)

Mjera ishoda djelotvornosti	NEXPOVIO 80 mg + deksametazon 20 mg n = 83
Ukupna stopa odgovora, n (%) (uključuje sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25,3)
Interval pouzdanosti 95 %	16,4; 36
sCR, MRD negativno, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Minimalni odgovor (MR), n (%)	10 (12,0)
Stabilna bolest (SD), n (%)	32 (38,6)
Progresivna bolest (PD) /ne može se procijeniti (NE), n (%)	20 (24,1)

Mjera ishoda djelotvornosti	NEXPOVIO 80 mg + deksametazon 20 mg n = 83
Medijan vremena do prvog odgovora (u tjednima) (raspon: 1 to 10 tjedana)	3,9
Medijan trajanja odgovora (DOR) u mjesecima (interval pouzdanosti 95 %)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR (engl. stringent complete response) = striktan potpuni odgovor; CR (engl. complete response) = potpuni odgovor; VGPR (engl. very good partial response) = vrlo dobar djelomičan odgovor; PR (engl. partial response) = djelomičan odgovor

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka selineksora u svim podskupinama pedijatrijske populacije za RRMM (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene selineksora vršna koncentracija u plazmi, C_{max} dosegnuta je unutar 4 sata. Istodobna primjena obroka s visokim udjelom masti (800 – 1000 kalorija s približno 50 % ukupnog kalorijskog sadržaja obroka iz masti) nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku selineksora.

Distribucija

Selineksor je 95,0 % vezan za proteine ljudske plazme. U analizi populacijske farmakokinetike (PK), prividni volumen distribucije (Vd/F) selineksora iznosio je 133 L u bolesnika s karcinomom.

Biotransformacija

Selineksor metaboliziraju CYP3A4, multiple UDP-glukuronosiltransferaze (UGT-ovi) i glutation S- transferaze (GST-ovi).

Eliminacija

Nakon jedne doze selineksora od 80 mg srednja vrijednost poluvijeka ($t_{1/2}$) iznosila je 6 do 8 sati. U analizi populacijske farmakokinetike (PK), prividni ukupni klirens (CL/F) selineksora iznosio je 18,6 L/h u bolesnika s karcinomom.

Posebne populacije

Dob, spol i rasa

Dob (18 do 94 godina), spol ili rasa nisu imali nikakav klinički značajan učinak na farmakokinetiku selineksora.

U PK skupu podataka populacije, dob i rasa nisu bile identificirane kao značajna kovarijanta, a spol je bio identificiran kao značajna kovarijanta.

Oštećenje funkcije bubrega

Stupanj oštećenja funkcije bubrega utvrđen je klirensom kreatinina prema formuli Cockcroft-Gault. Rezultati iz analize populacijske farmakokinetike bolesnika s normalnom funkcijom (n = 283, CLcr: ≥ 90 mL/min), blagom (n = 309, CLcr: 60 do 89 mL/min), umjerenom (n = 185, CLcr: 30 do 59 mL/min) ili teškom (n = 13, CLcr: 15 do 29 mL/min) bubrežnom disfunkcijom indicirali su da klirens kreatinina nije imao utjecaja na PK lijeka NEXPOVIO. Stoga se ne očekuje da će blago, umjereno ili teško oštećenje funkcije bubrega izmijeniti PK selineksora te nije potrebna prilagodba doze selineksora u bolesnika s bubrežnom disfunkcijom.

Oštećenje funkcije jetre

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da blago oštećenje funkcije jetre (bilirubin > 1-1.5 x ULN ili AST > ULN, ali bilirubin ≤ ULN, n = 119) nije imalo nikakav značajan klinički učinak na PK selineksora. Slični nalazi su zapaženi u manjem broju bolesnika s umjerenim (bilirubin > 1.5-3 x ULN; bilo kakav AST, n = 10) i teškim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin > 3 x ULN; bilo kakav AST, n = 3).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljene doze

Nalazi u 13-tjednom ispitivanju ponovljene doze u štakora bili su smanjenje tjelesne težine i unosa hrane, hematopoetska/limfoidna hipoplazija te učinci na muške/ženske reproduktivne organe. U 13-tjednom ispitivanju majmuna, uočeni učinci povezani s liječenjem uključivali su gubitak tjelesne mase, učinke na probavni sustav i snižavanje limfoidnih/hematoloških vrijednosti. Toksičnosti probavnog sustava, uključujući anoreksiju, smanjenje tjelesne težine i unosa hrane posredovane su središnjim živčanim sustavom (SZS). Nije se mogla utvrditi sigurnosna granica navedenih toksičnosti.

Genotoksičnost

Selineksor nije bio mutagen u testu bakterijske reverzne mutacije. Selineksor nije bio klastogen u *in vitro* citogenetičkom testu na ljudskim limfocitima ili u *in vivo* mikronukleus testu štakora.

Karcinogenost

Ispitivanja karcinogenosti nisu provedena za selineksor.

Toksičnost za reprodukciju i razvoj

Ispitivanja plodnosti u životinja nisu provedena za selineksor. U ispitivanjima oralne toksičnosti ponovljene doze, selineksor je primjenjivan do 13 tjedana u štakora i majmuna. Uočen je reducirani broj spermija, spermatida i zametnih stanica u epididimisima i testisima u štakora, smanjenje jajnih folikula također je uočeno u ženki štakora i nekroza pojedinačnih stanica testisa u majmuna. Ti su nalazi uočeni pri sistemskom izlaganju od približno 0,11, 0,28, i 0,53 puta većih od izlaganja (AUC_{last}) u ljudi pri preporučenoj dozi od 80 mg. Uočeni su učinci na razvoj uz dnevno izlaganje u gravidnih štakorica pri sistemskom izlaganju (AUC_{last}) manjem od onog u ljudi pri preporučenoj dozi od 80 mg.

Ostale toksičnosti

Test senzibilizacije u zamoraca pokazao je da je selineksor pri 25% izazvao kontaktnu reakciju preosjetljivosti kože blagog 2. stupnja, nakon 24 i 48 sati.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Mikrokristalična celuloza (pH-101) (E460i)
Karmelozanatrij (E468)
Povidon K30 (E1201)
Koloidni silicijev dioksid (E551)
Magnezijev stearat (E470b)
Mikrokristalična celuloza (pH-102) (E460i)
Natrijev laurilsulfat (E514i)

Ovojnica tablete

Talk (E553b)
Poli(vinilni alkohol) djelomično hidroliziran (E1203)
Glicerilmonostearat (E471)
Polisorbat 80 (E433)
Titanijev dioksid (E171)

Makrogol (E1521)
Indigo carmine aluminum lake (E132)
Brilliant blue FCF aluminum lake (E133)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/PVC-aluminijski blisteri koji sadrže 2, 3, 4, 5 ili 8 filmom obloženih tableta. Jedno vanjsko pakiranje sadrži četiri unutarnja pakiranja koja onemogućavaju otvaranje djeci, svako s jednim blisterom. Kutije sadrže ukupno 8, 12, 16, 20 ili 32 filmom obložene tablete. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26 ožujka 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. svibnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

NEXPOVIO 20 mg filmom obložene tablete

selineksor

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg selineksora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

Doza od 40 mg 8 filmom obloženih tableta

Doza od 60 mg 12 filmom obloženih tableta

Doza od 80 mg 16 filmom obloženih tableta

Doza od 100 mg 20 filmom obloženih tableta

Doza od 80 mg 32 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Doza od 40 mg jednom tjedno

Doza od 60 mg jednom tjedno

Doza od 80 mg jednom tjedno

Doza od 100 mg jednom tjedno

Doza od 80 mg dvaput tjedno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Važno je uzimati ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik radi izbjegavanja pogrešaka pri doziranju.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1537/005	8 filmom obloženih tableta (4 pakiranja po 2)
EU/1/21/1537/001	12 filmom obloženih tableta (4 pakiranja po 3)
EU/1/21/1537/002	16 filmom obloženih tableta (4 pakiranja po 4)
EU/1/21/1537/003	20 filmom obloženih tableta (4 pakiranja po 5)
EU/1/21/1537/004	32 filmom obložene tablete (4 pakiranja po 8)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

NEXPOVIO

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

UNUTARNJE BLISTER PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

NEXPOVIO 20 mg filmom obložene tablete

selineksor

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg selineksora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

Doza od 40 mg 2 filmom obložene tablete

Doza od 60 mg 3 filmom obložene tablete

Doza od 80 mg 4 filmom obložene tablete

Doza od 100 mg 5 filmom obloženih tableta

Doza od 80 mg 8 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Za otvaranje

1. Pritisnite gumb i nježno ga držite prema dolje.

2. Izvucite karticu s lijekom.

Doza od 40 mg jednom tjedno

Doza od 60 mg jednom tjedno

Doza od 80 mg jednom tjedno

Doza od 100 mg jednom tjedno

Doza od 80 mg dvaput tjedno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Važno je uzimati ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik radi izbjegavanja pogrešaka

pri doziranju.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1537/005	Unutarnje pakiranje s 2 tablete
EU/1/21/1537/001	Unutarnje pakiranje s 3 tablete
EU/1/21/1537/002	Unutarnje pakiranje s 4 tablete
EU/1/21/1537/003	Unutarnje pakiranje s 5 tableta
EU/1/21/1537/004	Unutarnje pakiranje s 8 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

NEXPOVIO 20 mg filmom obložene tablete

selineksor

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stemline Therapeutics B.V.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Doza od 40 mg

Doza od 60 mg

Doza od 80 mg

Doza od 100 mg

Doza od 80 mg

Uzeti 80 mg na 1. dan u tjednu.

Uzeti 80 mg na 3. dan u tjednu.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

NEXPOVIO 20 mg filmom obložene tablete selineksor

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je NEXPOVIO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati NEXPOVIO
3. Kako uzimati NEXPOVIO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati NEXPOVIO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je NEXPOVIO i za što se koristi

NEXPOVIO sadrži djelatnu tvar selineksor. Selineksor je lijek protiv raka poznat kao inhibitor za XPO1. Blokira djelovanje tvari XPO1 koja transportira proteine iz stanične jezgre u staničnu citoplazmu. Neki stanični proteini moraju biti u jezgri za ispravno funkcioniranje.

Blokiranjem funkcije XPO1, selineksor sprječava izlaz određenih proteina iz jezgre i posredovanje u stalnom rastu stanica raka te vodi do smrti stanica raka.

Za što se koristi NEXPOVIO

NEXPOVIO se koristi za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji se vraća nakon liječenja.

NEXPOVIO se koristi

- zajedno s dva druga lijeka koji se zovu bortezomib i deksametazon u osoba koje su primile najmanje jednu prethodnu terapiju,

ILI

- zajedno s deksametazonom u bolesnika koji su primili najmanje četiri prethodne vrste terapije za mijelom i čija se bolest ne može kontrolirati prethodno korištenim lijekovima za liječenje multiplog mijeloma.

Multipli mijelom je rak koji utječe na vrstu krvnih stanica pod nazivom plazma stanice. Plazma stanica normalno proizvodi proteine za borbu protiv infekcija. Osobe s multiplim mijelomom imaju zloćudne plazma stanice, također poznate pod nazivom mijelomske stanice, koje mogu oštetiti kosti i bubrege i povećati rizik od infekcije. Liječenje lijekom NEXPOVIO ubija mijelomske stanice i smanjuje simptome bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati NEXPOVIO

Nemojte uzimati NEXPOVIO

ako ste alergični na selineksor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (navedeni u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete NEXPOVIO i tijekom liječenja ako:

- imate ili ste imali probleme s krvarenjem.
- ste imali nedavnu infekciju ili ako dobijete infekciju.
- imate mučninu, povraćate ili imate proljev.
- izgubite apetit ili izgubite na težini.
- osjećate konfuziju i omaglicu.
- imate smanjene razine natrija u krvi (hiponatrijemija).
- imate novonastalu kataraktu ili pogoršanje postojećih katarakte.

Liječnik će Vas pregledati i bit ćete pažljivo praćeni tijekom liječenja. Prije početka uzimanja lijeka NEXPOVIO i tijekom liječenja, obaviti ćete krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li dovoljno krvnih stanica.

Djeca i adolescenti

NEXPOVIO se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i NEXPOVIO

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća

Preporučuje se test na trudnoću za žene u reproduktivnoj dobi prije liječenja lijekom NEXPOVIO. Ne koristite NEXPOVIO tijekom trudnoće jer može naštetiti nerođenom djetetu. Žene koje zatrudne tijekom uzimanja lijeka NEXPOVIO odmah moraju prekinuti liječenje i obavijestiti liječnika.

Dojenje

Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom NEXPOVIO i još 1 tjedan nakon zadnje doze, jer nije poznato hoće li se selineksor ili njegovi metaboliti izlučiti u majčino mlijeko i naškoditi dojenčadi.

Plodnost

NEXPOVIO može smanjiti žensku i mušku plodnost.

Kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze.

Muškarcima se preporučuje da koriste učinkovite kontracepcijske mjere ili da izbjegavaju spolni odnos sa ženama u reproduktivnoj dobi tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon zadnje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima

NEXPOVIO može uzrokovati umor, konfuziju i omaglicu. Ne vozite niti upravljajte strojevima ako osjetite takve nuspojave tijekom liječenja ovim lijekom.

NEXPOVIO sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti od 20 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati NEXPOVIO

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je:

- kada se uzima zajedno s borteomibom i deksametaonom: 100 mg (5 tableta) jednom dnevno, 1. dan svakog tjedna, ili prema uputama Vašeg liječnika.
- kada se uzima zajedno s deksametaonom: 80 mg (4 tablete) jednom dnevno, 1. i 3. dana svakog tjedna ili prema uputama Vašeg liječnika.

Liječnik može promijeniti dozu u slučaju nuspojava.

Važno je uzimati ovaj lijek točno onako kao Vam je rekao liječnik da bi se spriječile pogreške u doziranju.

Način primjene

Progutajte tablete NEXPOVIO cijele s punom čašom vode, uz hranu ili između obroka. Nemojte žvakati, drobiti, dijeliti na dijelove ili lomiti tablete kako bi se spriječio rizik od nadražaja kože djelatnom tvari.

Trajanje primjene

Liječnik će Vam reći koliko traje liječenje na temelju Vašeg odgovora na liječenje i nuspojava.

Ako uzmete više NEXPOVIO nego što ste trebali

Nazovite svog liječnika ili se odmah uputite u najbližu bolničku hitnu pomoć. Sa sobom ponesite kutiju s NEXPOVIO tabletama.

Ako ste zaboravili uzeti NEXPOVIO

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Također, nemojte uzeti dodatnu dozu ako povratite nakon uzimanja lijeka NEXPOVIO. Uzmite sljedeću dozu prema rasporedu.

Ako prestanete uzimati NEXPOVIO

Nemojte prestati uzimati ili promijeniti dozu lijeka NEXPOVIO bez odobrenja liječnika. No, ako zatrudnite tijekom uzimanja lijeka NEXPOVIO odmah morate prekinuti liječenje i obavijestiti liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava.

NEXPOVIO može uzrokovati sljedeće **ozbiljne nuspojave**:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- **smanjen broj trombocita (krvnih pločica) u krvi**
Vaš će liječnik provesti pretrage krvi prije nego što počnete uzimati NEXPOVIO te prema potrebi tijekom i nakon liječenja. Te će pretrage biti češće tijekom prva dva mjeseca liječenja kako bi se pratio broj trombocita u krvi. Vaš liječnik može zaustaviti liječenje ili prilagoditi dozu ovisno o broju trombocita. Odmah obavijestite liječnika u slučaju znakova smanjenog broja trombocita, primjerice u slučaju:
 - lakog i prekomjernog stvaranja modrica
 - promjena na koži koje se javljaju kao osip u obliku crveno-ljubičastih točkica
 - duljeg krvarenja iz porezotina
 - krvarenja iz zubnog mesa ili nosa
 - krvi u mokraći ili stolici

- **smanjen broj crvenih i bijelih krvnih stanica**, uključujući neutrofile i limfocite.
Vaš će liječnik provesti pretrage krvi kako bi pratio broj crvenih i bijelih krvnih stanica prije nego što počnete uzimati NEXPOVIO te prema potrebi tijekom i nakon liječenja. Te pretrage bit će češće tijekom prva dva mjeseca liječenja. Vaš liječnik može zaustaviti liječenje ili prilagoditi dozu ovisno o broju krvnih stanica ili Vas može liječiti drugim lijekovima za povećanje broja stanica. Odmah obavijestite svog liječnika u slučaju znakova smanjenog broja neutrofila, primjerice u slučaju vrućice.
- **umor**
Obavijestite liječnika u slučaju pojave umora ili se pogoršanja postojećeg umora. Vaš liječnik može prilagoditi dozu u slučaju ustrajnog ili pogoršavajućeg umora.
- **mučnina, povraćanje, proljev**
Odmah obavijestite liječnika u slučaju pojave mučnine, povraćanja ili proljeva. Vaš liječnik može prilagoditi dozu ili zaustaviti liječenje ovisno o težini simptoma. Nadalje, liječnik Vam može propisati lijekove koji se uzimaju prije ili tijekom terapije lijekom NEXPOVIO kako bi se spriječila ili liječila mučnina i/ili povraćanje i/ili proljev.
- **smanjen apetit i/ili težina**
Vaš će Vas liječnik izvagati prije nego što počnete uzimati NEXPOVIO te prema potrebi tijekom i nakon liječenja. To će bit češće tijekom prva dva mjeseca liječenja. Obavijestite liječnika ako izgubite apetit i ako izgubite na težini. Vaš liječnik može prilagoditi dozu u slučaju smanjenog apetita i težine i/ili propisati lijekove za povećanje apetita. Održavajte primjeren unos tekućine i kalorija tijekom cijelog liječenja.
- **smanjena razina natrija**
Vaš će liječnik provesti pretrage krvi za provjeru razine natrija prije nego što počnete uzimati NEXPOVIO te prema potrebi tijekom i nakon liječenja. Te pretrage bit će češće tijekom prva dva mjeseca liječenja. Vaš liječnik može prilagoditi dozu i/ili propisati tablete soli ili tekućine ovisno o razini natrija.
- **stanje konfuzije i omaglica**
Obavijestite liječnika ako osjetite konfuziju. Izbjegavajte situacije u kojima omaglica ili konfuzija mogu biti problem te ne uzimajte druge lijekove koji mogu uzrokovati omaglicu ili konfuziju bez razgovora s liječnikom. Ne vozite niti upravljajte strojevima ako osjetite konfuziju ili omaglicu dok ne nestane. Vaš liječnik može prilagoditi dozu za smanjenje tih simptoma.
- **katarakta**
Obavijestite liječnika ako osjetite simptome katarakte kao što su dvostruki vid, osjetljivost na svjetlost ili odsjaj. Ako primijetite promjene na Vašem vidu, Vaš liječnik može zatražiti pregled očiju kod specijalista za oči (oftalmolog) i možda ćete trebati operaciju oka radi uklanjanja katarakte i vraćanja vida.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava.

Ostale moguće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Pneumonija
- Infekcija gornjeg dišnog sustava
- Bronhitis
- Virusna infekcija nosa i grla (nazofaringitis)
- Oštećenje živaca u šakama i stopalima koje može uzrokovati trnce i utrnulost (periferna neuropatija)
- Krvarenje iz nosa
- Glavobolja
- Dehidracija
- Povećana razina šećera u krvi
- Smanjena razina kalija
- Nesanica

- Oštećenje osjeta okusa
- Zamagljen vid
- Nedostatak zraka
- Kašalj
- Bol u abdomenu
- Zatvor
- Gubitak energije
- Vrućica

Često (mogu se javiti u više od 1 na 100 osoba)

- Bakterijska infekcija u krvi
- Tijelo normalno oslobađa kemijske tvari u krvotok kako bi se borilo protiv infekcije, kada je odgovor tijela na te kemijske tvari neuravnotežen, javljaju se promjene koje mogu oštetiti više organskih sustava (sepsa)
- Smanjen broj neutrofila s vrućicom
- Smanjena razina fosfata
- Povećana razina kalija
- Smanjena razina kalcija
- Smanjena razina magnezija
- Mentalna konfuzija (halucinacija)
- Povećana razina amilaze i lipaze
- Povećana razina mokraćne kiseline
- Konfuzne misli (delirij)
- Nesvjestica (sinkopa)
- Povećanje otkucaja srca (tahikardija)
- Slab vid
- Gubitak okusa
- Poremećaj okusa
- Poremećaj ravnoteže
- Kognitivni poremećaj
- Poremećaj pažnje
- Oštećenje pamćenja
- Niski krvni tlak (hipotenzija)
- Osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- Probavne tegobe, suha usta, nelagoda u abdomenu
- Flatulencija ili nadutost
- Svrbež kože
- Mišićni spazam
- Problemi s bubrezima
- Pogoršanje općeg fizičkog zdravlja, poremećaj hoda, malaksalost, zimica
- Povećane vrijednosti jetrenih enzima (alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze i alkalne fosfataze)
- Pad
- Oštećenje pamćenja, uključujući gubitak pamćenja (amnezija)
- Povećanje kreatina (mišićnog enzima)
- Gubitak kose
- Noćna znojenja uključujući pretjerano znojenje
- Infekcija donjih dišnih puteva
- Modrice

Manje često (mogu se javiti u do 1 u 100 osoba):

- brz raspad tumorskih stanica što potencijalno može biti opasno po život i uzrokovati simptome kao što su grčevi u mišićima, slabost u mišićima, konfuzija, gubitak vida ili poremećaj i nedostatak zraka (sindrom lize tumora)
- upala mozga koja može uzrokovati konfuziju, glavobolju, napadaje (encefalopatija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati NEXPOVIO

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blister pakiranju, unutarnjem pakiranju i vanjskom pakiranju iza oznake "Roka valjanosti." Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje ili znakove pokušaja otvaranja pakiranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što NEXPOVIO sadrži

- Djelatna tvar je selineksor. Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg selineksora.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, karmelozanatrij, povidon K30, natrijev laurilsulfat, koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat. Za ovojnici tablete sastojci su talk, poli(vinilni alkohol) djelomično hidroliziran, glicerilmonostearat, polisorbit 80, titanijev dioksid, makrogol, indigo carmine aluminum lake i brilliant blue FCF aluminum lake. Pogledajte 2. dio „NEXPOVIO sadrži natrij“:

Kako NEXPOVIO izgleda i sadržaj pakiranja

NEXPOVIO filmom obložene tablete su plave, okrugle s utisnutim "K20" na jednoj strani.

Jedno vanjsko pakiranje sadrži četiri unutarnja pakiranja koja onemogućavaju otvaranje djeci. Jedno unutarnje pakiranje sadrži jedan plastični blister sa 2, 3, 4, 5 ili 8 tableta s ukupno 8, 12, 16, 20 ili 32 tablete.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač(i)

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

Deutschland

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

France

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

Österreich

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u mm/gggg.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.