

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

NEXPOVIO 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg selineksorja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Modra, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta (debeline približno 4 mm in s premerom 7 mm) z vtisnjeno oznako „K20“ na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtska indikacija

Zdravilo NEXPOVIO:

- je v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom indicirano za zdravljenje diseminiranega plazmacitoma pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno zdravili z vsaj eno obliko zdravljenja,
- je v kombinaciji z deksametazonom indicirano za zdravljenje diseminiranega plazmacitoma pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno zdravili z vsaj štirimi oblikami zdravljenja ter pri katerih je bolezen neodzivna na vsaj dva zaviralca proteasoma, dve imunomodulirajoči zdravili in monoklonsko protitelo proti CD38 ter pri katerih je po zadnjem zdravljenju prišlo do napredovanja bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju diseminiranega plazmacitoma.

Odmerjanje

Selineksor v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (SVd)

Priporočeni odmerki selineksorja, bortezomiba in deksametazona na podlagi 35-dnevnega cikla so naslednji:

- 100 mg selineksorja peroralno enkrat tedensko na 1. dan vsakega tedna. Odmerek selineksorja ne sme presegati 70 mg/m^2 na odmerek.
- $1,3 \text{ mg/m}^2$ bortezomiba, ki se daje subkutano enkrat tedensko na 1. dan vsakega tedna 4 tedne, čemur sledi 1-tedenski odmor.
- 20 mg deksametazona peroralno dvakrat tedensko na 1. in 2. dan vsakega tedna.

Zdravljenje s selineksorjem v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Selineksor v kombinaciji z deksametazonom (Sd)

Priporočena začetna odmerka selineksorja in deksametazona sta naslednja:

- 80 mg selineksorja peroralno na 1. in 3. dan vsakega tedna.
- 20 mg deksametazona peroralno na 1. in 3. dan vsakega tedna s selineksorjem.

Zdravljenje s selineksorjem v kombinaciji z deksametazonom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Za informacije glede odmerjanja zdravil, ki se dajejo z zdravilom NEXPOVIO, glejte povzetek glavnih značilnosti teh zdravil.

Odloženi ali izpuščeni odmerki

Če je odmerek selineksorja izpuščen ali odložen ali pa bolnik po odmerku selineksorja bruha, bolnik odmerka ne sme vzeti znova. Bolniki naj naslednji odmerek vzamejo na naslednji predvideni dan.

Prilagoditve odmerka

Priporočene prilagoditve odmerka zdravila NEXPOVIO zaradi neželenih učinkov so prikazane v preglednici 1 in preglednici 2.

Za informacije glede prilagoditve odmerka zdravil, ki se dajejo z zdravilom NEXPOVIO, glejte ustrezní povzetek glavnih značilnosti teh zdravil.

Preglednica 1: Vnaprej določeni koraki za prilagoditev odmerka zaradi neželenih učinkov

	Selineksor v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (SVd)	Selineksor v kombinaciji z deksametazonom (Sd)
Priporočeni začetni odmerek	100 mg enkrat tedensko	80 mg na 1. in 3. dan vsakega tedna (skupaj 160 mg na teden)
Prvo zmanjšanje	80 mg enkrat tedensko	100 mg enkrat tedensko
Drugo zmanjšanje	60 mg enkrat tedensko	80 mg enkrat tedensko
Tretje zmanjšanje	40 mg enkrat tedensko	60 mg enkrat tedensko
Ukinitev*		

* Če simptomi niso odpravljani, je treba zdravljenje ukiniti

Preglednica 2: Smernice za prilagoditev odmerka zaradi neželenih učinkov

Neželeni učinek^a	Pojav	Ukrep
Hematološki neželeni učinki		
Trombocitopenija		
Število trombocitov od 25.000 do manj kot 75.000/ μ l	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none">• Zmanjšajte količino selineksorja za 1 raven odmerka (glejte preglednico 1).
Število trombocitov od 25.000 do manj kot 75.000/ μ l s sočasno krvavitvijo	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none">• Prekinite zdravljenje s selineksorjem.• Znova začnite zdravljenje s selineksorjem z odmerkom, nižjim za 1 raven (glejte preglednico 1), ko krvavitev preneha.
Število trombocitov manjše od 25.000/ μ l	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none">• Prekinite zdravljenje s selineksorjem.• Spremljajte, dokler se število trombocitov ne zviša na vsaj 50.000/μl.• Znova začnite zdravljenje s selineksorjem z odmerkom, nižjim za 1 raven (glejte preglednico 1).

Neželeni učinek ^a	Pojav	Ukrep
Nevtropenija		
Absolutno število nevtrofilcev od 0,5 do 1,0 x 10 ⁹ /l brez povišane telesne temperature	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none"> Zmanjšajte količino selineksorja za 1 raven odmerka (glejte preglednico 1).
Absolutno število nevtrofilcev manjše od 0,5 x 10 ⁹ /l <i>ALI</i> febrilna nevtropenija	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none"> Prekinite zdravljenje s selineksorjem. Spremljajte, dokler se število nevtrofilcev ne zviša na 1,0 x 10⁹/l ali višjo raven. Znova začnite zdravljenje s selineksorjem z odmerkom, nižjim za 1 raven (glejte preglednico 1).
Anemija		
Raven hemoglobina manjša od 8,0 g/dl	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none"> Zmanjšajte količino selineksorja za 1 raven odmerka (glejte preglednico 1). Dajte transfuzije krvi in/ali drugo zdravljenje v skladu s kliničnimi smernicami.
Življenjsko nevarne posledice (indicirano je nujno ukrepanje)	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none"> Prekinite zdravljenje s selineksorjem. Spremljajte raven hemoglobina, dokler se ne zviša na 8 g/dl ali več. Znova začnite zdravljenje s selineksorjem z odmerkom, nižjim za 1 raven (glejte preglednico 1). Dajte transfuzije krvi in/ali drugo zdravljenje v skladu s kliničnimi smernicami.
Nehematološki neželeni učinki		
Hiponatriemija		
Raven natrija 130 mmol/l ali manj	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none"> Prekinite zdravljenje s selineksorjem in zagotovite primerno podporno zdravljenje. Spremljajte raven natrija, dokler se ne zviša na 130 mmol/l ali več. Znova začnite zdravljenje s selineksorjem z odmerkom, nižjim za 1 raven (glejte preglednico 1).
Utrujenost		
2. stopnje s trajanjem več kot 7 dni <i>ALI</i> 3. stopnje	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none"> Prekinite zdravljenje s selineksorjem. Spremljajte, dokler se stopnja utrujenosti ne zmanjša na 1. stopnjo ali izhodišče. Znova začnite zdravljenje s selineksorjem z odmerkom, nižjim za 1 raven (glejte preglednico 1).
Navzea in bruhanje		
Navzea 1. ali 2. stopnje (zmanjšan peroralni vnos brez znatne izgube telesne mase, dehidracije ali podhranjenosti) <i>ALI</i> bruhanje 1. ali 2. stopnje (5 epizod ali manj na dan)	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none"> Nadaljujte zdravljenje s selineksorjem in uvedite dodatna zdravila proti navzei.

Neželeni učinek ^a	Pojav	Ukrep
Navzea 3. stopnje (nezadosten peroralni vnos kalorij ali tekočin) <i>ALI</i> bruhanje 3. ali višje stopnje (6 epizod ali več na dan)	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none"> Prekinite zdravljenje s selineksorjem. Spremljajte, dokler se stopnja navzee ali bruhanja ne zmanjša na 2. ali nižjo stopnjo oz. izhodišče. Uvedite dodatna zdravila proti navzei. Znova začnite zdravljenje s selineksorjem z odmerkom, nižjim za 1 raven (glejte preglednico 1).
Diareja		
2. stopnje (povečanje za 4 do 6 odvajanj na dan glede na izhodišče)	1.	<ul style="list-style-type: none"> Nadaljujte zdravljenje s selineksorjem in uvedite podporno zdravljenje.
	2. in nadaljnji	<ul style="list-style-type: none"> Zmanjšajte količino selineksorja za 1 raven odmerka (glejte preglednico 1). Uvedite podporno zdravljenje.
3. stopnje ali višje (povečanje za 7 ali več odvajanj na dan glede na izhodišče; indicirana je hospitalizacija)	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none"> Prekinite zdravljenje s selineksorjem in uvedite podporno zdravljenje. Spremljajte, dokler se stopnja diareje ne zmanjša na 2. stopnjo ali nižjo. Znova začnite zdravljenje s selineksorjem z odmerkom, nižjim za 1 raven (glejte preglednico 1).
Izguba telesne mase in anoreksija		
Izguba telesne mase za od 10 % do manj kot 20 %, <i>ALI</i> anoreksija, povezana z znatno izgubo telesne mase ali podhranjenostjo	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none"> Prekinite zdravljenje s selineksorjem in uvedite podporno zdravljenje. Spremljajte, dokler se masa ne vrne na več kot 90 % izhodiščne mase. Znova začnite zdravljenje s selineksorjem z odmerkom, nižjim za 1 raven (glejte preglednico 1).
Očesni neželeni učinki		
2. stopnja, razen katarakte	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none"> Izvedite oftalmološko oceno. Prekinite zdravljenje s selineksorjem in zagotovite podporno zdravljenje. Spremljajte do zmanjšanja očesnih simptomov na 1. stopnjo ali izhodišče. Znova začnite zdravljenje s selineksorjem z odmerkom, nižjim za 1 raven (glejte preglednico 1).
Stopnja ≥ 3, razen katarakte	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none"> Trajno ukinite zdravljenje s selineksorjem. Izvedite oftalmološko oceno.
Drugi nehematološki neželeni učinki		
3. ali 4. stopnje (življenjsko nevarni)	Kateri koli	<ul style="list-style-type: none"> Prekinite zdravljenje s selineksorjem. Spremljajte do zmanjšanja na 2. stopnjo ali nižjo. Znova začnite zdravljenje s selineksorjem z odmerkom, nižjim za 1 raven (glejte preglednico 1).

a. Merila ameriškega inštituta za rakava obolenja za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI CTCAE), različica 4.03.

Posebne skupine bolnikov

Starejša populacija

Odmerka selineksorja pri bolnikih, starejših od 65 let, ni treba prilagoditi (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Odmerka selineksorja pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko priporočili odmerke pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali hemodializo.

Okvara jeter

Odmerka selineksorja pri bolnikih z blago okvaro jeter ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Podatki, na podlagi katerih bi lahko priporočili odmerke pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter, so nezadostni.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila NEXPOVIO pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1 in 5.2).

Zdravilo NEXPOVIO ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 18 let, za zdravljenje diseminiranega plazmacitoma.

Način uporabe

Zdravilo NEXPOVIO je namenjeno za peroralno uporabo.

Zdravilo NEXPOVIO je v kombinaciji z bortezumibom in deksametazonom (SVd) treba vzeti peroralno ob približno istem času enkrat tedensko na 1. dan vsakega tedna.

Zdravilo NEXPOVIO je v kombinaciji z deksametazonom (Sd) treba vzeti ob približno istem času na 1. in 3. dan vsakega tedna.

Tableto je treba pogoltniti celo z vodo. Tableta se ne sme zdrobiti, žvečiti, prelomiti ali razdeliti, da se prepreči tveganje za draženje kože zaradi učinkovine. Vzame se lahko s hrano ali brez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravila, ki se dajejo v kombinaciji s selineksorjem, je treba povzetek glavnih značilnosti teh zdravil prebrati pred začetkom zdravljenja, vključno s posebnimi opozorili in previdnostnimi ukrepi ter priporočenimi sočasnimi zdravljenji.

Priporočena sočasna zdravljenja

Bolnikom je treba svetovati, naj med celotnim zdravljenjem skrbijo za zadosten vnos tekočine in kalorij. Pri bolnikih s tveganjem za dehidracijo je treba razmisliti o intravenski hidraciji.

Pred zdravljenjem z zdravilom NEXPOVIO in med njim je treba zagotoviti sočasno profilaktično zdravljenje z antagonistom receptorja 5-HT₃ in/ali drugim zdravilom proti navzei (glejte poglavje 4.8).

Hematologija

Pri bolnikih je treba preveriti kompletno krvno sliko v izhodišču, med zdravljenjem in kot je klinično indicirano. V prvih dveh mesecih zdravljenja naj bo spremljanje pogostejše.

Trombocitopenija

Pri bolnikih, ki so prejeli selineksor, so pogosto poročali o trombocitopeničnih dogodkih (trombocitopeniji in zmanjšanem številu trombocitov), ki so lahko hudi (3. ali 4. stopnje). Trombocitopenija 3. ali 4. stopnje lahko včasih povzroči klinično pomembne krvavitve, v redkih primerih pa krvavitve s potencialno smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Trombocitopenija se lahko obvlada s prekinitvijo ali prilagoditvijo odmerka, transfuzijo trombocitov in/ali drugo obliko zdravljenja, kot je klinično indicirano. Bolnike je treba spremljati, če bi prišlo do znakov in simptomov krvavitve, ter jih takoj oceniti. Glede smernic za prilagoditev odmerka glejte preglednico 1 in preglednico 2 v poglavju 4.2.

Nevtropenija

Pri zdravljenju s selineksorjem so poročali o nevtropeniji, vključno s hudo nevtropenijo (3. ali 4. stopnje). V nekaj primerih je pri bolnikih z nevtropenijo 3. ali 4. stopnje prišlo do sočasnih okužb (glejte poglavje 4.8).

Bolnike z nevtropenijo je treba spremljati, če bi prišlo do znakov okužbe, ter jih takoj oceniti. Nevtropenija se lahko obvlada s prekinitvijo ali prilagoditvijo odmerka in kolonije spodbujajočimi faktorji v skladu z medicinskimi smernicami. Glede smernic za prilagoditev odmerka glejte preglednico 1 in preglednico 2 v poglavju 4.2.

Gastrointestinalna toksičnost

Navzea, bruhanje, diareja, pri čemer gre lahko včasih za hude dogodke, zaradi katerih je treba uporabiti antiemetična in antidiaroična zdravila (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem s selineksorjem in med njim je treba zagotoviti profilakso z antagonisti receptorja 5HT₃ in/ali drugim zdravilom proti navzei. Bolnikom s tveganjem je treba dati tekočino z elektroliti, da ne pride do dehidracije.

Navzea/bruhanje se lahko obvlada s prekinitvami, prilagoditvami odmerka in/ali uvedbo drugih antiemetičnih zdravil, kot je klinično indicirano. Diareja se lahko obvlada s prekinitvami, prilagoditvami odmerka in/ali dajanjem zdravil proti diareji. Glede smernic za prilagoditev odmerka glejte preglednico 1 in preglednico 2 v poglavju 4.2.

Izguba telesne mase in anoreksija

Selineksor lahko povzroči izgubo telesne mase in anoreksijo. Pri bolnikih je treba preveriti telesno maso, prehransko stanje in količino hrane v izhodišču, med zdravljenjem in kot je klinično indicirano. V prvih dveh mesecih zdravljenja mora biti spremljanje pogostejše. Pri bolnikih, pri katerih se zmanjšan apetit in zmanjšana telesna masa pojavita na novo ali se slabšata, je morda treba prilagoditi odmere ter uporabiti spodbujevalce apetita in prehransko svetovanje. Glede smernic za prilagoditev odmerka glejte preglednico 1 in preglednico 2 v poglavju 4.2.

Stanje zmedenosti in omotica

Selineksor lahko povzroči stanje zmedenosti in omotico. Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo situacijam, v katerih bi omotica ali stanje zmedenosti lahko predstavljalo težavo, ter naj brez ustreznega zdravniškega nasveta ne jemljejo drugih zdravil, ki lahko povzročijo omotico ali stanje zmedenosti. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler simptomi ne minejo (glejte poglavje 4.7).

Hiponatriemija

Selineksor lahko povzroči hiponatriemijo. Pri bolnikih je treba preveriti raven natrija v izhodišču, med zdravljenjem in kot je klinično indicirano. V prvih dveh mesecih zdravljenja mora biti spremljanje pogostejše. V primeru sočasne hiperglikemije (serumska glukoza > 150 mg/dl) in povišane ravni serumskega paraproteina popravite raven natrija. Hiponatriemijo je treba zdraviti v skladu z medicinskimi smernicami (intravensko dovajanje raztopine natrijevega klorida in/ali tablete s soljo), vključno s prehranskim pregledom. Pri bolnikih bo morda treba prekiniti in/ali prilagoditi odmerek selineksorja. Glede smernic za prilagoditev odmerka glejte preglednico 1 in preglednico 2 v poglavju 4.2.

Katarakta

Selineksor lahko povzroči razvoj nove katarakte ali poslabšanje katarakte (glejte poglavje 4.8). Oftalmološka ocena se lahko izvede, kot je klinično indicirano. Katarakto je treba zdraviti v skladu z medicinskimi smernicami, vključno s kirurškim posegom, če je to upravičeno.

Sindrom tumorske lize

Pri bolnikih, zdravljenih s selineksorjem, so poročali o sindromu tumorske lize. Bolnike z visokim tveganjem za sindrom tumorske lize je treba skrbno spremljati. Sindrom tumorske lize je treba zdraviti takoj v skladu s smernicami ustanove.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se izogibajo zanositvi ali se vzdržijo spolnih odnosov med zdravljenjem s selineksorjem in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku selineksorja.

Ženskam v rodni dobi in moškimi bolnikom z reproduktivno zmožnostjo je treba svetovati, naj za preprečevanje nosečnosti uporabljajo učinkovito metodo kontracepcije ali se vzdržijo spolnih odnosov med zdravljenjem s selineksorjem in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku selineksorja (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 20-miligramsko tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Posebne klinične študije medsebojnega delovanja zdravil se niso izvedle.

Sočasna uporaba močnega induktorja encima CYP3A4 lahko povzroči nižjo izpostavljenost selineksorju.

V farmakokinetiki selineksorja ni bilo opaženih klinično pomembnih razlik, pri sočasnem jemanju z močnim zaviralcem CYP3A4, klaritromicinom (500 mg peroralno dvakrat na dan 7 dni).

V farmakokinetiki selineksorja ni bilo opaženih klinično pomembnih razlik, ko je bil dajan skupaj z do 1.000 mg dnevnega odmerka paracetamola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se izogibajo zanositvi ali se vzdržijo spolnih odnosov med zdravljenjem s selineksorjem in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku selineksorja. Priporoča se, da se pri ženskah v rodni dobi pred začetkom zdravljenja s selineksorjem opravi test nosečnosti.

Ženskam v rodni dobi in moškimi bolnikom z reproduktivno zmožnostjo je treba svetovati, naj za preprečevanje nosečnosti uporabljajo učinkovito metodo kontracepcije ali se vzdržijo spolnosti med zdravljenjem s selineksorjem in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku selineksorja.

Nosečnost

Podatkov o uporabi selineksorja pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale, da lahko selineksor škoduje plodu (glejte poglavje 5.3). Selineksorja ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Če bolnica med jemanjem selineksorja zanosi, je treba zdravljenje s selineksorjem takoj ukiniti, bolnico pa seznaniti z možno nevarnostjo za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se selineksor ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojene otroke ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem s selineksorjem in še 1 teden po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Kot kažejo ugotovitve pri živalih, lahko selineksor poslabša plodnost pri ženskah in moških (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Selineksor ima lahko pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Selineksor lahko povzroči utrujenost, stanje zmedenosti in omotico. Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo situacijam, v katerih bi omotica ali stanje zmedenosti lahko predstavljalo težavo, ter naj brez ustreznega zdravniškega nasveta ne jemljejo drugih zdravil, ki lahko povzročijo omotico ali stanje zmedenosti. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če se pri njih pojavi kateri koli od teh simptomov.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost selineksorja v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom so ocenili pri 195 bolnikih z diseminiranim plazmacitomom. Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 30\%$) so bili trombocitopenija (62%), navzea (50%), utrujenost (42%), anemija (37%), zmanjšan apetit (35%), diareja (33%) in periferna nevropatija (33%).

Resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ($\geq 3\%$), so bili pljučnica (14,9%), katarakta (4,6%), sepsa (4,1%), diareja (3,6%), bruhanje (3,6%) in anemija (3,1%).

Varnost selineksorja v kombinaciji z deksametazonom so ocenili pri 214 bolnikih z diseminiranim plazmacitomom, vključno s 83 bolniki s petkratno neodzivno boleznijo. Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 30\%$) so bili navzea (75%), trombocitopenija (75%), utrujenost (66%), anemija (60%), zmanjšan apetit (56%), zmanjšana telesna masa (49%), diareja (47%), bruhanje (43%), hiponatriemija (40%), nevtropenija (36%) in levkopenija (30%).

Resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ($\geq 3\%$), so bili pljučnica (7,5%), sepsa (6,1%), trombocitopenija (4,7%), akutna ledvična okvara (3,7%) in anemija (3,3%).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih s selineksorjem v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (SVd), so povzeti v preglednici 3.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih s selineksorjem v kombinaciji z deksametazonom (Sd), so povzeti v preglednici 4.

Ti učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželjeni učinki zdravila (NUZ), opaženi pri bolnikih z diseminiranim plazmacitomom, ki so se zdravili s selineksorjem v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (SVD)

Organski sistem/priporočeni izraz	Vsi NUZ/pogostnost	NUZ 3.–4. stopnje/pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti pljučnica*, okužba zgornjih dihal, bronhitis, nazofaringitis pogosti sepsa*, okužba spodnjih dihal	zelo pogosti pljučnica* pogosti sepsa*, okužba spodnjih dihal, bronhitis, okužba zgornjih dihal
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti trombocitopenija, anemija, nevtropenija* pogosti levkopenija, limfopenija	zelo pogosti trombocitopenija, anemija pogosti nevtropenija*, limfopenija občasni levkopenija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti zmanjšan apetit pogosti hiponatriemija, dehidracija, hipokaliemija, hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperkaliemija, hipomagneziemija	pogosti hiponatriemija, dehidracija, zmanjšan apetit, hipokaliemija, hipokalcemija, hipofosfatemija
Psihiatrične motnje	zelo pogosti nespečnost pogosti stanje zmedenosti	pogosti stanje zmedenosti, nespečnost
Bolezni živčevja	zelo pogosti periferna nevropatija, omotica, glavobol pogosti sinkopa, amnezija*, motnja ravnotežja, disgevzija, agevzija	pogosti sinkopa, periferna nevropatija občasni glavobol, omotica, amnezija*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti vrtoglavica	brez

Organski sistem/priporočeni izraz	Vsi NUZ/pogostnost	NUZ 3.–4. stopnje/pogostnost
Očesne bolezni	zelo pogosti katarakta, zamegljen vid*	zelo pogosti katarakta pogosti zamegljen vid*
Srčne bolezni	pogosti tahikardija	brez
Žilne bolezni	pogosti hipotenzija	pogosti hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti kašelj pogosti dispneja*, epistaksa	pogosti epistaksa občasni dispneja*, kašelj
Bolezni prebavil	zelo pogosti navzea, diareja, bruhanje, zaprtost pogosti bolečina v trebuhu, dispepsija, suha usta, flatulenca	pogosti navzea, diareja, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	pogosti alopecija, nočno znojenje*, pruritus	občasni nočno znojenje*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti hiperkreatininemija	pogosti hiperkreatininemija
Bolezni sečil	pogosti akutna ledvična okvara	pogosti akutna ledvična okvara
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti utrujenost, pireksija, astenija pogosti splošno poslabšanje telesnega zdravja, slabo počutje	zelo pogosti utrujenost pogosti pireksija, astenija, splošno poslabšanje telesnega zdravja
Preiskave	zelo pogosti zmanjšana telesna masa pogosti povišana raven aspartat aminotransferaze, povišana raven alanin aminotransferaze	pogosti zmanjšana telesna masa, povišana raven aspartat aminotransferaze, povišana raven alanin aminotransferaze

Organski sistem/priporočeni izraz	Vsi NUZ/pogostnost	NUZ 3.–4. stopnje/pogostnost
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti padec, kontuzija	pogosti padec

* Skupine več priporočenih izrazov po klasifikaciji MedDRA, vključno z izrazi, navedenimi v nadaljevanju:

- Pljučnica: pljučnica, okužba pljuč, pnevmokokna pljučnica, pljučnica zaradi influence, pljučnica zaradi virusa parainfluence, bakterijska pljučnica in glivična pljučnica
- Sepsa: sepsa, septični šok, stafilokokna sepsa in urosepsa
- Nevtropenija: nevtropenija in febrilna nevtropenija
- Amnezija: amnezija in motnje spomina
- Zamegljen vid: zamegljen vid, okvara vida in zmanjšana ostrina vida
- Dispneja: dispneja in dispneja ob naporu
- Nočno znojenje: nočno znojenje in hiperhidroza

Preglednica 4: Neželeni učinki zdravila (NUZ), opaženi pri bolnikih, ki so se zdravili s selineksorjem v kombinaciji z deksametazonom (Sd)

Organski sistem/priporočeni izraz	Vsi NUZ/pogostnost	NUZ 3.–4. stopnje/pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti pljučnica, okužba zgornjih dihal pogosti sepsa, bakteriemija	pogosti pljučnica, sepsa, bakteriemija občasni okužba zgornjih dihal
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti trombocitopenija, anemija, nevtropenija, levkopenija, limfopenija pogosti febrilna nevtropenija	zelo pogosti trombocitopenija, anemija, nevtropenija, levkopenija, limfopenija pogosti febrilna nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti hiponatriemija, dehidracija, zmanjšan apetit, hiperglikemija, hipokaliemija pogosti hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperkaliemija, hipomagneziemija, hiperamilazemija, hiperurikemija, hiperlipazemija občasni sindrom tumorske lize	zelo pogosti hiponatriemija pogosti dehidracija, zmanjšan apetit, hipokaliemija, hiperglikemija, hipokalcemija, hiperkaliemija, hiperamilazemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, hiperlipazemija občasni sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje	zelo pogosti stanje zmedenosti, nespečnost pogosti delirij, halucinacije	pogosti stanje zmedenosti, nespečnost občasni delirij, halucinacije

Organski sistem/priporočeni izraz	Vsi NUZ/pogostnost	NUZ 3.– 4. stopnje/pogostnost
Bolezni živčevja	zelo pogosti omotica, disgevzija, glavobol pogosti periferna nevropatija, sinkopa, agevzija, motnja okusa, motnja ravnotežja, kognitivna motnja, motnje pozornosti, motnje spomina občasni encefalopatija	pogosti sinkopa, kognitivna motnja občasni periferna nevropatija, encefalopatija
Očesne bolezni	zelo pogosti zamegljen vid pogosti katarakta, okvara vida	pogosti katarakta občasni zamegljen vid, okvara vida
Srčne bolezni	pogosti tahikardija	brez
Žilne bolezni	pogosti hipotenzija	občasni hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti dispneja, epistaksa, kašelj	pogosti dispneja občasni epistaksa
Bolezni prebavil	zelo pogosti navzea, diareja, bruhanje, bolečina v trebuhu, zaprtost pogosti dispepsija, suha usta, nelagodje v trebuhu, flatulenca	pogosti navzea, diareja, bruhanje, zaprtost občasni bolečina v trebuhu
Bolezni kože in podkožja	pogosti alopecija, nočno znojenje, pruritus	brez
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti mišični krči, hiperkreatininemija	občasni mišični krči, hiperkreatininemija
Bolezni sečil	pogosti akutna ledvična okvara	pogosti akutna ledvična okvara
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti utrujenost, pireksija, astenija pogosti splošno poslabšanje telesnega zdravja, slabo počutje, motnje hoje, mrzlica	zelo pogosti utrujenost pogosti astenija, splošno poslabšanje telesnega zdravja, bolečina občasni pireksija

Organski sistem/priporočeni izraz	Vsi NUZ/pogostnost	NUZ 3.–4. stopnje/pogostnost
Preiskave	zelo pogosti zmanjšana telesna masa pogosti povišana raven aspartat aminotransferaze, povešana raven alanin aminotransferaze, povešana raven alkalne fosfataze v krvi	pogosti povišana raven alanin aminotransferaze občasni zmanjšana telesna masa, povešana raven aspartat aminotransferaze
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti padec	pogosti padec

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Okužba je bila najpogostejša nehematološka toksičnost.

Pri bolnikih, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z borteomibom in deksametazonom, so poročali o okužbah pri 70 % bolnikov, pri čemer je pri 28 % bolnikov šlo za okužbo 3. ali 4. stopnje. O resnih okužbah so poročali pri 28 % bolnikov, do okužb s smrtnim izidom pa je prišlo pri 4 % zdravljenih bolnikov. Okužbi, o katerih so najpogosteje poročali, sta bili okužba zgornjih dihal pri 21 % bolnikov in pljučnica pri 15 % bolnikov. Zaradi okužbe se je dajanje odmerkov ukinilo pri 1 % bolnikov, zdravljenje se je prekinilo pri 48 % bolnikov, pri 10 % bolnikov pa se je odmerek zmanjšal.

Pri bolnikih, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z deksametazonom, so o okužbah poročali pri 53 % bolnikov. Od tega je pri 22 % šlo za okužbo 3. ali 4. stopnje. Okužbi, o katerih so najpogosteje poročali, sta bili okužba zgornjih dihal in pljučnica (pri 15 % oziroma 13 % bolnikov), pri čemer je bilo resnih 25 % okužb, o katerih so poročali, do okužb s smrtnim izidom pa je prišlo pri 3 % zdravljenih bolnikov. Zaradi okužbe se je dajanje odmerkov ukinilo pri 7 % bolnikov, zdravljenje se je prekinilo pri 19 % bolnikov, pri 1 % bolnikov pa se je odmerek zmanjšal.

Trombocitopenija

Do trombocitopenije je prišlo pri 62 % bolnikov, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z borteomibom in deksametazonom, pri čemer je pri 41 % bolnikov šlo za trombocitopenijo 3. ali 4. stopnje. Trombocitopenija je bila resna pri 2 % bolnikov. Od 41 % bolnikov s trombocitopenijo 3. ali 4. stopnje so o sočasnih primerih krvavitev 3. ali višje stopnje (pri čemer je sočasnost opredeljena kot ± 5 dni) poročali pri 5 % bolnikov. Do krvavitve s smrtnim izidom je prišlo pri 2 % bolnikov s trombocitopenijo. Zaradi trombocitopenije se je dajanje odmerkov ukinilo pri 2 % bolnikov, zdravljenje se je prekinilo pri 35 % bolnikov, pri 33 % bolnikov pa se je odmerek zmanjšal.

Do trombocitopenije je prišlo pri 75 % bolnikov, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z deksametazonom, pri čemer je bilo 65 % teh NUZ 3. ali 4. stopnje. Trombocitopenija je bila resna pri 5 % bolnikov. Od 65 % bolnikov s trombocitopenijo 3. ali 4. stopnje so o resnih sočasnih primerih krvavitev oz. sočasnih primerih krvavitev 3. ali višje stopnje poročali pri 5 % bolnikov (pri čemer je sočasnost opredeljena kot ± 5 dni). Zaradi trombocitopenije se je dajanje odmerkov ukinilo pri 3 % bolnikov, zdravljenje se je prekinilo pri 22 % bolnikov, pri 32 % bolnikov pa se je odmerek zmanjšal.

Trombocitopenija se lahko obvlada s prilagoditvijo odmerka (glejte poglavje 4.2), podpornim zdravljenjem ali transfuzijo trombocitov. Bolnike je treba spremljati, če bi prišlo do znakov in simptomov krvavitve, ter jih takoj oceniti (glejte poglavje 4.4).

Nevtropenija

Pri bolnikih, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, je prišlo do nevtropenije pri 16 % bolnikov, pri čemer je pri 10 % bolnikov šlo za nevtropenijo 3. ali 4. stopnje. Nevtropenija je bila resna pri 1 % bolnikov. Pri nobenem od bolnikov se dajanje odmerkov zaradi nevtropenije ni ukinilo, pri čemer se je zaradi nje zdravljenje prekinilo pri 9 % bolnikov, pri 5 % bolnikov pa se je odmerek zmanjšal.

Do resne febrilne nevtropenije je prišlo pri enem bolniku (< 1 %), ki je prejel selineksor v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom; šlo je za febrilno nevtropenijo 4. stopnje. Zaradi febrilne nevtropenije so prekinili zdravljenje in zmanjšali odmerek, zaradi nje pa niso ukinili dajanja odmerkov. Od 19 bolnikov z nevtropenijo 3. ali višje stopnje so o resnih sočasnih okužbah oz. sočasnih okužbah 3. ali višje stopnje (pri čemer je sočasnost opredeljena kot ± 5 dni) poročali pri 3 (16 %) bolnikih. Sočasne okužbe 3. ali višje stopnje so vključevale okužbo spodnjih dihal, bronhitis in vnetje ušes (posamezen bolnik je imel po 1 okužbo).

Do nevtropenije je prišlo pri 36 % bolnikov, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z deksametazonom, pri čemer je bilo 25 % teh primerov 3. ali 4. stopnje. Nevtropenija je bila resna pri 1 % bolnikov. Pri nobenem od bolnikov se dajanje odmerkov zaradi nevtropenije ni ukinilo, pri čemer se je zaradi nje zdravljenje prekinilo pri 2 % bolnikov, pri 6 % bolnikov pa se je odmerek zmanjšal.

Do febrilne nevtropenije je prišlo pri 3 % bolnikov, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z deksametazonom; vsi primeri so bili 3. ali 4. stopnje. Febrilna nevtropenija je bila resna pri 2 % bolnikov, pri čemer so zaradi nje ukinili dajanje odmerkov, prekinili zdravljenje ali zmanjšali odmerek pri manj kot 1 % bolnikov (za posamezni ukrep). Od 53 bolnikov z nevtropenijo 3. ali višje stopnje so o resnih sočasnih okužbah oz. sočasnih okužbah 3. ali višje stopnje poročali pri 6 (11 %) bolnikih (pri čemer je sočasnost opredeljena kot ± 5 dni). Sočasne okužbe 3. ali višje stopnje, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevale okužbo sečil (3 bolniki) in sepso (2 bolnika).

Anemija

Pri bolnikih, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, je prišlo do anemije pri 37 % bolnikov, pri čemer je pri 16 % bolnikov šlo za anemijo 3. stopnje, noben bolnik pa ni imel anemije 4. ali 5. stopnje. Anemija je bila resna pri 3 % bolnikov. Zaradi anemije se je dajanje odmerkov ukinilo pri 1 % bolnikov, zdravljenje se je prekinilo pri 6 % bolnikov, pri 3 % bolnikov pa se je odmerek zmanjšal.

Do anemije je prišlo pri 61 % bolnikov, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z deksametazonom, pri čemer je bilo 44 % teh primerov 3. ali 4. stopnje. Anemija je bila resna pri 3 % bolnikov. Zaradi anemije se je dajanje odmerkov ukinilo pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenje se je prekinilo pri 4 % bolnikov, pri 1 % bolnikov pa se je odmerek zmanjšal.

Anemija se lahko obvlada s prilagoditvijo odmerka (glejte poglavje 4.2), transfuzijami krvi in/ali dajanjem eritropoetina v skladu z medicinskimi smernicami. Glede smernic za prilagoditev odmerka glejte preglednico 2 v poglavju 4.2.

Gastrointestinalna toksičnost

Pri bolnikih, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, je prišlo do navzee pri 50 % bolnikov, pri čemer je pri 8 % bolnikov šlo za navzeo 3. ali 4. stopnje. Navzea je bila resna pri 2 % bolnikov. V primeru zdravljenja navzee se je mediana trajanja navzee izboljšala za 10 dni. Zaradi navzee se je dajanje odmerkov ukinilo pri 3 % bolnikov, zdravljenje se je prekinilo pri 7 % bolnikov, pri 7 % bolnikov pa se je odmerek zmanjšal.

Do bruhanja je prišlo pri 21 % bolnikov, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, pri čemer je pri 4 % bolnikov šlo za bruhanje 3. stopnje. Pri nobenem bolniku ni prišlo do bruhanja 4. stopnje. Bruhanje je bilo resno pri 4 % bolnikov. Zaradi bruhanja se je dajanje odmerkov ukinilo pri 2 % bolnikov, zdravljenje se je prekinilo pri 3 % bolnikov, pri 3 % bolnikov pa se je odmerek zmanjšal.

Do diareje je prišlo pri 33 % bolnikov, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, pri čemer je pri 7 % bolnikov šlo za diarejo 3. ali 4. stopnje. Diareja je bila resna pri 4 % bolnikov. Zaradi diareje se je dajanje odmerkov ukinilo pri 1 % bolnikov, zdravljenje se je prekinilo pri 8 % bolnikov, pri 2 % bolnikov pa se je odmerek zmanjšal.

Do navzee/bruhanja je prišlo pri 79 % bolnikov, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z deksametazonom, pri čemer je bilo 10 % teh primerov 3. ali 4. stopnje, pojav pa je bil resen pri 3 % bolnikov. V primeru zdravljenja navzee se je mediana trajanja navzee ali bruhanja izboljšala za 3 dni. Zaradi navzee/bruhanja se je dajanje odmerkov ukinilo pri 5 % bolnikov, zdravljenje se je prekinilo pri 8 % bolnikov, pri 5 % bolnikov pa se je odmerek zmanjšal.

Do diareje je prišlo pri 47 % bolnikov, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z deksametazonom, pri čemer je pri 7 % šlo za diarejo 3. ali 4. stopnje, diareja pa je bila resna pri 2 % bolnikov. Zaradi diareje so dajanje odmerkov ukinili pri 1 % bolnikov, zdravljenje prekinili pri 2 % bolnikov in odmerek zmanjšali pri 1 % bolnikov.

Hiponatriemija

Pri bolnikih, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, je prišlo do hiponatriemije pri 8 % bolnikov, pri čemer je pri 5 % bolnikov šlo za hiponatriemijo 3. ali 4. stopnje. Hiponatriemija je bila resna pri manj kot 1 % bolnikov. Večina primerov hiponatriemije ni bila povezana z nobenimi simptomi. O sočasnih epileptičnih napadih niso poročali. Zaradi hiponatriemije se dajanje odmerkov ni ukinilo, medtem ko se je zdravljenje prekinilo pri manj kot 1 % bolnikov, pri 1 % bolnikov pa se je odmerek zmanjšal.

Do hiponatriemije je prišlo pri 40 % bolnikov, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z deksametazonom, pri čemer je bilo 24 % primerov 3. ali 4. stopnje. Hiponatriemija je bila resna pri 3 % bolnikov. Večina primerov hiponatriemije ni bila povezana z nobenimi simptomi. O sočasnih epileptičnih napadih niso poročali. Zaradi hiponatriemije se dajanje odmerkov ni ukinilo, medtem ko se je zdravljenje prekinilo pri 6 % bolnikov, pri 1 % bolnikov pa se je odmerek zmanjšal.

Katarakta

Pri bolnikih, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, so pri 24 % bolnikov poročali o incidenci razvoja novih katarakt ali poslabšanja katarakt, pri katerih je bila potrebna klinična intervencija. Mediani čas do razvoja nove katarakte je znašal 233 dni. Mediani čas za poslabšanje katarakte pri bolnikih s katarakto ob začetku zdravljenja s selineksorjem je znašal 261 dni (selineksor v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom). Zaradi katarakte se zdravljenje ni ukinilo, se pa je zdravljenje prekinilo pri 4 % bolnikov in odmerek zmanjšal pri 3 % bolnikov. Katarakto je treba zdraviti v skladu z medicinskimi smernicami, vključno s kirurškim posegom, če je to upravičeno (glejte poglavji 4.4 in 4.2).

Sindrom tumorske lize

Do sindroma tumorske lize je prišlo pri enem bolniku (< 1 %), ki je prejel selineksor v kombinaciji z deksametazonom, in sicer je šlo za 3. stopnjo in resen primer. Bolnike z visokim tveganjem za sindrom tumorske lize je treba skrbno spremljati. Sindrom tumorske lize je treba takoj zdraviti v skladu s smernicami ustanove (glejte poglavje 4.4).

Starejša populacija

Od bolnikov z diseminiranim plazmacitomom, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, jih je bilo 56 % starih 65 let in več, 17 % pa 75 let in več. Primerjava med bolniki, starih 65 let in več, in mlajšimi bolniki je pokazala, da je bila pri starejših bolnikih višja incidenca prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov (28 % v primerjavi s 13 %) in višja incidenca resnih neželenih učinkov (57 % v primerjavi z 51 %).

Od bolnikov z diseminiranim plazmacitomom, ki so prejeli selineksor v kombinaciji z deksametazonom, jih je bilo 47 % starih 65 let ali več, 11 % pa jih je bilo starih 75 let ali več. Primerjava med bolniki, stari 75 let in več, in mlajšimi bolniki je pokazala, da je bila pri starejših bolnikih višja incidenca prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov (52 % v primerjavi s 25 % pri mlajših bolnikih), višja incidenca resnih neželenih učinkov (74 % v primerjavi z 59 %) in višja incidenca neželenih učinkov s smrtnim izidom (22 % v primerjavi z 8 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje je bilo na splošno povezano z neželenimi učinki, podobnimi tistim, o katerih so poročali pri standardnem odmerjanju, na splošno pa so bili reverzibilni v 1 tednu.

Simptomi

Morebitni akutni simptomi vključujejo navzeo, bruhanje, diarejo, dehidracijo in zmedenost. Morebitni znaki vključujejo nizke ravni natrija, povišane vrednosti jetrnih encimov in zmanjšano število krvnih celic. Bolnike je treba skrbno spremljati in zagotoviti ustrezno podporno zdravljenje. Do zdaj niso poročali o smrtnih primerih zaradi prevelikega odmerjanja.

Obvladovanje

V primeru prevelikega odmerjanja spremljajte bolnika, če bi prišlo do kakršnih koli neželenih učinkov, in mu takoj zagotovite ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XX66

Mehanizem delovanja

Selineksor je reverzibilni kovalentni selektivni zaviralec prenosa iz jedra (Selective Inhibitor of Nuclear Export – SINE), ki specifično zavira eksportin 1 (XPO1). XPO1 je glavni posrednik prenosa iz jedra za številne prenašalne beljakovine, vključno s tumorskimi supresorskimi beljakovinami (TSP), rastnimi regulatorji in mRNK-ji (onkogenih) beljakovin, ki spodbujajo rast. Ko selineksor zavira XPO1, se tumorske supresorske beljakovine v jedru obsežneje kopičijo, celični cikel se ustavi, količina nekaterih onkoproteinov, kot sta c-myc in ciklin D1, se zmanjša in pride do apoptoze rakavih celic. Kombinacija selineksorja in deksametazona in/ali bortezomiba je pokazala sinergijske citotoksične učinke na diseminirani plazmacitom *in vitro* in večje protitumorsko delovanje pri mišjih modelih ksenotransplantata diseminiranega plazmacitoma *in vivo*, vključno s tistimi, ki so odporni proti zaviralcem proteasoma.

Elektrofiziologija srca

Učinek, ki ga je dajanje več odmerkov do 175 mg selineksorja dvakrat na teden imelo na interval QTc, so ocenili pri bolnikih, ki so se predhodno intenzivno zdravili zaradi hematoloških malignomov. Selineksor na ravni terapevtskega odmerka ni imel večjega učinka (tj. večjega od 20 ms) na interval QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Selineksor v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (SVd) za zdravljenje bolnikov z diseminiranim plazmacitomom

Učinkovitost in varnost selineksorja v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom sta bili ocenjeni v študiji KCP-330-023 (BOSTON), globalni, randomizirani odprti študiji 3. faze, kontrolirani z učinkovino, pri bolnikih z diseminiranim plazmacitomom, ki so se predhodno zdravili z vsaj eno obliko zdravljenja. Bolniki v okviru študije BOSTON so morali imeti merljiv plazmacitom v skladu z merili mednarodne delovne skupine za mielom (IMWG – International Myeloma Working Group) z dokumentiranimi dokazi napredovanja bolezni ob najnovejšem režimu zdravljenja oziroma po njem ter so predhodno morali prejeti od enega do tri različne predhodne režime za diseminirani plazmacitom. Bolniki, ki so predhodno prejeli zaviralce proteasoma (ločeno ali v okviru kombiniranega zdravljenja), so morali imeti vsaj delni odziv na obliko zdravljenja, od zadnje oblike zdravljenja z zaviralci proteasoma je moralo miniti najmanj 6 mesecev, prav tako v anamnezi niso smeli imeti ukinitve dajanja odmerkov bortezomiba zaradi toksičnosti 3. ali višje stopnje. Bolniki so morali imeti stanje zmogljivosti po ECOG ≤ 2 ter ustrezno jetrno, ledvično in hematopoetsko funkcijo. Bolniki s sistemsko amiloidozo lahkih verig, aktivnim plazmacitomom centralnega živčevja, periferno nevropatijo 2. ali višje stopnje ali bolečo nevropatijo 2. stopnje, plazmacelično levkemijo, polinevropatijo, organomegalijo, endokrinopatijo, monoklonsko gamopatijo ali sindromom kožnih sprememb (POEMS) so bili izključeni iz preskušanja.

V študiji je bilo zdravljenje s 100 mg selineksorja enkrat tedensko (peroralno dajanje na 1. dan vsakega tedna) v kombinaciji z 20 mg deksametazona dvakrat tedensko (peroralno dajanje na 1. in 2. dan vsakega tedna) in 1,3 mg/m² bortezomiba enkrat tedensko (subkutano dajanje na 1. dan 1.–4. tedna z odmorom v 5. tednu) [skupina SVd] primerjano z zdravljenjem z 1,3 mg/m² bortezomiba dvakrat tedensko (subkutano dajanje na 1., 4., 8. in 11. dan) z majhnim odmerkom 20 mg deksametazona dvakrat tedensko (peroralno dajanje na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan) v standardnem 21-dnevem ciklu za prvih 8 ciklov, čemur sledi subkutano dajanje 1,3 mg/m² bortezomiba enkrat tedensko (subkutano dajanje na 1. dan 1.–4. tedna z odmorom v 5. tednu) z majhnim odmerkom 20 mg deksametazona dvakrat tedensko (peroralno dajanje na 1. in 2. dan vsakega tedna) za cikle ≥ 9 [skupina Vd].

Zdravljenje se je pri obeh skupinah nadaljevalo do napredovanja bolezni, smrti ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Po potrjenem napredovanju bolezni so lahko bolniki iz kontrolne skupine (skupine Vd) prešli na zdravljenje, ki temelji na selineksorju, v obliki tedenskega odmerka SVd (režim BOSTON) ali tedenskega odmerka Sd (100 mg selineksorja enkrat tedensko (1. dan vsakega tedna) in majhen odmerek 20 mg deksametazona dvakrat tedensko (1. in 2. dan vsakega tedna)).

Skupno sta bila randomizirana 402 bolnika: 195 v skupini SVd in 207 v skupini Vd.

V preglednici 5 so opisane izhodiščne značilnosti bolnikov in bolezni.

Preglednica 5: Demografske značilnosti in značilnosti boleznih bolnikov z recidivnim neodzivnim diseminiranim plazmacitomom v študiji BOSTON (n = 402)

Značilnost	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Mediana od diagnoze do randomizacije, leta (razpon)	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
Čas od konca zadnje oblike zdravljenja, mediana (razpon)	48 tednov (1, 1088)	42 tednov (2, 405)
Število predhodnih režimov zdravljenja, povprečje (razpon)	1,7 (1, 3)	1,7 (1, 3)
Število predhodnih oblik zdravljenja (%)		
1	51 %	48 %
2	33 %	31 %
3	16 %	21 %
Starost, povprečje (razpon)	66 let (40; 87)	67 let (38; 90)
Bolniki < 65 let, n (%)	86 (44)	75 (36)
Bolniki 65–74 let, n (%)	75 (39)	85 (41)
Bolniki ≥ 75 let, n (%)	34 (17)	47 (23)
Moški: ženske, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Vrsta predhodne oblike zdravljenja, n (%)		
Presaditev matičnih celic	76 (39)	63 (30)
Lenalidomid v kateri koli kombinaciji	77 (39)	77 (37)
Pomalidomid v kateri koli kombinaciji	11 (6)	7 (3)
Bortezomib v kateri koli kombinaciji	134 (69)	145 (70)
Karfilzomib v kateri koli kombinaciji	20 (10)	21 (10)
Kateri koli zaviralec proteasoma v kateri koli kombinaciji	148 (76)	159 (77)
Daratumumab v kateri koli kombinaciji	11 (6)	6 (3)
Razširjeni mednarodni sistem razvrščanja v stadije bolezni ob izhodišču, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Neznano	10 (5)	14 (7)
Visoko citogenetsko tveganje^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
Stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG: od 0 do 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Vključuje kar koli od del (17p)/p53, t (14; 16), t (4; 14), 1q21.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression free survival) v skladu s poenotenimi merili odziva za diseminirani plazmacitom skupine IMWG, kot ga je ovrednotil neodvisni odbor za presojo odziva (IRC – Independent Review Committee).

Na podlagi vnaprej načrtovane vmesne analize PFS, kjer je bila meja za preživetje brez napredovanja bolezni prekoračena (mediana spremljanja v trajanju 15,1 meseca); v študiji BOSTON je bilo zaznано statistično pomembno izboljšanje stopnje PFS v skupini SVd, v primerjavi s skupino Vd; razmerje tveganja (HR) = 0,70 (95-% IZ: 0,53–0,93; p = 0,0075), pri čemer je bila mediana PFS 13,9 meseca (95-% IZ: 11,7; ni doseženo) in 9,5 meseca (95-% IZ: 8,1; 10,8) v skupini SVd oziroma skupini Vd.

Prišlo je do statistično pomembnega izboljšanja celokupne stopnje odziva (ORR – overall response rate): 76,4 % pri skupini SVd v primerjavi z 62,3 % pri skupini Vd, p = 0,0012. Zelo dober delni odziv ≥ (stopnja ≥ VGPR vključuje strogi popolni odziv (sCR), popolni odziv (CR) in VGPR) je znašal 44,6 % pri skupini SVd v primerjavi z 32,4 % pri skupini Vd.

Mediani čas do odziva je znašal 1,4 meseca pri bolnikih, zdravljenih s SVd, in 1,6 meseca pri bolnikih, zdravljenih z Vd. Mediana trajanja odziva (DOR – duration of response) med odzivnimi bolniki je znašala 20,3 meseca pri skupini SVd in 12,9 meseca pri skupini Vd.

V času vnaprej načrtovane vmesne analize PFS je prišlo do 109 dogodkov celokupnega preživetja (OS – overall survival); prišlo je do 47 smrti v skupini SVd in 62 smrti v skupini Vd (HR = 0,84 (95-% IZ: 0,57; 1,23)). Mediana OS ni bila dosežena pri skupini SVd, pri skupini Vd pa je mediana OS znašala 25 mesecev.

V posodobljeni opisni analizi z mediano spremljanja v trajanju 22,1 meseca so bili rezultati skladni s primarno analizo. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 6 in na sliki 1.

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti po vrednotenju neodvisnega odbora za presojo odziva v študiji BOSTON (mediana spremljanja v trajanju 22,1 meseca)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Preživetje brez napredovanja bolezni^a Razmerje tveganja (95-% IZ)	0,71 (0,54; 0,93)	
Mediana PFS v mesecih (95-% IZ)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Celokupna stopnja odziva (ORR)^b, n (%)	150 (76,9)	131 (63,3)
95-% IZ	(70,4; 82,6)	(56,3; 69,9)
sCR	19 (10)	13 (6)
CR	14 (7)	9 (4)
VGPR	54 (28)	45 (22)
PR	63 (32)	64 (31)
Čas do odziva, meseci (95-% IZ)	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediana trajanja odziva, meseci (95-% IZ)^c	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
Celokupno preživetje (OS, mediana spremljanja v trajanju 28,7 meseca)^a		
Število dogodkov, n (%)	68 (35)	80 (39)
Mediana OS, meseci (95-% IZ)	36,7 (30,2; ni doseženo)	32,8 (27,8; ni doseženo)
Razmerje tveganja (95-% IZ)	0,88 (0,63; 1,22)	

SVd = selineksor-bortezomib-deksametazon, Vd = bortezomib-deksametazon, sCR = strogi popolni odziv, CR = popolni odziv, VGPR = zelo dober delni odziv, PR = delni odziv

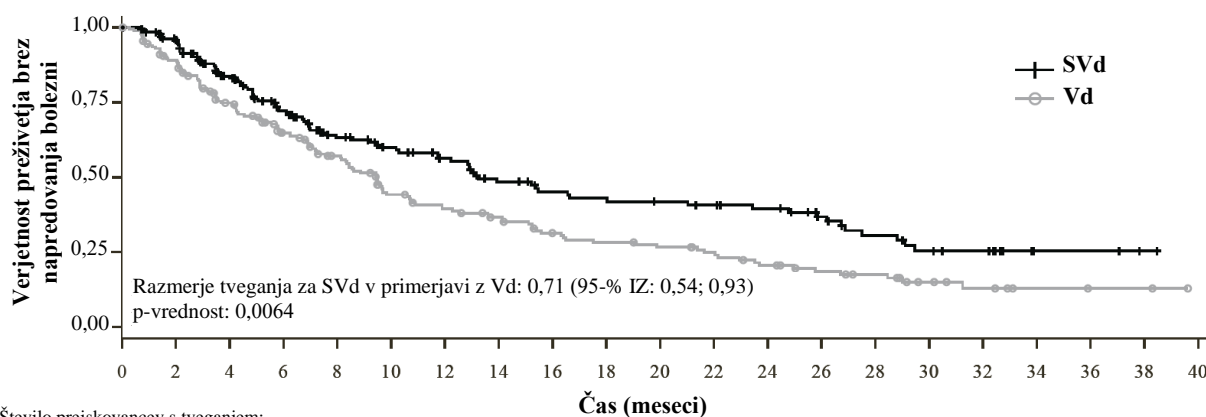
* Poročani rezultati učinkovitosti ustrezajo opisni analizi na podlagi podatkov, zbranih do zaključka zbiranja podatkov 15. februarja 2021.

^a Razmerje tveganja temelji na stratificiranem Coxovem proporcijemskem regresijskem modeliranju tveganj, vrednost p temelji na stratificiranem testu log-rank.

^b Vključuje sCR + CR + VGPR + PR, vrednost p temelji na Cochran-Mantel-Haenszlovem testu.

^c Vključuje odzivne bolnike, ki so dosegli delni ali boljši odziv.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja stopnje PFS v študiji BOSTON (mediana spremljanja v trajanju 22,1 meseca)



Število preiskovancev s tveganjem:

Skupina SVd	195	175	135	106	79	69	58	47	41	39	37	35	32	25	19	14	12	4	4	2	0
Skupina Vd	207	175	138	111	90	66	57	50	41	36	33	29	23	18	15	9	6	3	2	2	0

Periferna nevropatija 2. ali nižje stopnje, ki je vnaprej določen ključni sekundarni opazovani dogodek, je bila manj pogosta pri skupini SVd (21 %) v primerjavi s skupino Vd (34 %); razmerje verjetnosti 0,50 (95-% interval zaupanja (IZ): 0,32; 0,79, $p = 0,0013$), in sicer zaradi manjšega odmerka bortezomiba v skupini SVd.

Selineksor v kombinaciji z deksametazonom (Sd) za zdravljenje bolnikov z recidivnim/neodzivnim diseminiranim plazmacitomom

V študijo KPC-330-012 (STORM), multicentrično odprto študijo z eno skupino 2. faze, so vključili bolnike z recidivnim in/ali neodzivnim diseminiranim plazmacitomom. Bolniki v 2. delu študije STORM so morali imeti merljivo bolezen v skladu z merili IMWG, predhodno so morali prejeti tri ali več režimov zdravljenja za plazmacitom, vključno z alkilirajočim sredstvom, glukokortikosteroidi, bortezomibom, karfilzomibom, lenalidomidom, pomalidomidom in monoklonskim protitelesom proti CD38, ter imeti plazmacitom, ki je bil dokumentirano neodziven na glukokortikoide, zaviralce proteasoma, imunomodilirajoče zdravilo, monoklonsko protitelo proti CD38 in na zadnjo linijo zdravljenja. Bolniki so morali imeti stanje zmogljivosti po ECOG ≤ 2 ter ustrezno jetrno, ledvično in hematopoetsko funkcijo. Izključitvena merila so bila sistemska amiloidoza lahkih verig, aktivni plazmacitom centralnega živčevja, periferna nevropatija 3. ali višje stopnje ali boleča nevropatija 2. ali višje stopnje.

Bolniki so se zdravili z 80 mg selineksorja v kombinaciji z 20 mg deksametazona na 1. in 3. dan vsakega tedna. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni, smrti ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Od bolnikov, vključenih v 2. del študije STORM ($n = 123$), je trinosemdeset (83) bolnikov imelo recidiven in/ali neodziven diseminirani plazmacitom, ki je bil neodziven na dva zaviralca proteasoma (bortezomib, karfilzomib), dva imunomodulatorja (lenalidomid, pomalidomid) in monoklonsko protitelo proti CD38 (daratumumab). Mediana trajanja zdravljenja s selineksorjem pri teh 83 bolnikih je znašala 9 tednov (razpon: od 1 do 61 tednov). Mediana celotnega prejetega odmerka selineksorja je znašala 880 mg (razpon: od 160 do 6 220 mg), pri čemer je mediana odmerka, prejetega na teden, znašala 105 mg (razpon: od 22 do 180 mg).

Spodaj so prikazani podatki za 83 bolnikov, pri katerih je bila bolezen neodzivna na bortezomib (B), karfilzomib (K), lenalidomid (L), pomalidomid (P) in daratumumab (D) (petkratna neodzivnost).

V preglednici 7 so navedene značilnosti bolezni bolnikov in predhodnih zdravljenj.

Preglednica 7: Demografske značilnosti in značilnosti boleznih bolnikov z recidivnim neodzivnim diseminiranim plazmacitomom, ki so se zdravili z 80 mg selineksorja in 20 mg deksametazona dvakrat tedensko (n = 83)

Značilnosti	
Mediana od diagnoze do začetka zdravljenja v študiji, leta (razpon)	7 let (1; 23)
Število predhodnih režimov zdravljenja, mediana (razpon)	8 (4, 18)
Starost, povprečje (razpon)	65 let (40; 86)
Bolniki < 65 let, n (%)	40 (48)
Bolniki 65–74 let, n (%)	31 (37)
Bolniki ≥ 75 let, n (%)	12 (15)
Moški: ženske, n (%)	51 M (61) : 32 Ž (39)
Stanje neodzivnosti na določene kombinacije zdravljenj, n (%)	
Petkratna neodzivnost (BKLPD)	83 (100)
Daratumumab v kateri koli kombinaciji	57 (69)
Daratumumab kot samostojno zdravilo	26 (31)
Presaditev matičnih celic v preteklosti¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 presaditvi	23 (28)
Celična terapija CAR-T v preteklosti, n (%)	2 (2,4)
Razširjeni integrirani sistem razvrščanja v stadije bolezni ob izhodišču, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Visoko citogenetsko tveganje, n (%) (vključuje kar koli od del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) ali 1q21)	47 (57)
Stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG: od 0 do 1, n (%)	74 (89)

¹ En bolnik je imel v preteklosti presaditev alogenskih matičnih celic.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila celokupna stopnja odziva, kot jo je ovrednotil neodvisni odbor za presojo odziva po poenotenih kriterijih odziva za diseminirani plazmacitom, ki jih je pripravila skupina IMWG. Odzive so vrednotili vsak mesec in v skladu s smernicami IMWG. Pregled rezultatov učinkovitosti je v preglednici 8.

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti: po vrednotenju neodvisnega odbora za presojo odziva (STORM, bolniki z recidivnim neodzivnim diseminiranim plazmacitomom, ki so se zdravili z 80 mg selineksorja in 20 mg deksametazona dvakrat tedensko)

Opazovani dogodek učinkovitosti	NEXPOVIO 80 mg + deksametazon 20 mg n = 83
Celokupna stopnja odziva, n (%) (vključuje sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25,3)
95-% interval zaupanja	16,4; 36
sCR, negativna minimalna rezidualna bolezen, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Minimalni odziv (MR), n (%)	10 (12,0)
Stabilna bolezen (SD), n (%)	32 (38,6)
Napredovala bolezen (PD)/ni mogoče oceniti (NE), n (%)	20 (24,1)
Mediani čas do prvega odziva (tedni) (razpon: od 1 do 10 tednov)	3,9
Mediana trajanja odziva (DOR) v mesecih (95-% interval zaupanja)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR = strogi popolni odziv, CR = popolni odziv, VGPR = zelo dober delni odziv, PR = delni odziv

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s selineksorjem za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju recidivnega neodzivnega diseminiranega plazmacitoma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju selineksorja je največja koncentracija v plazmi C_{max} dosežena po 4 urah. Sočasno dajanje z obrokom z veliko vsebnostjo maščob (800–1.000 kalorij, pri katerih so maščobe prispevale približno 50 % skupne kalorične vsebnosti obroka) ni imelo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko selineksorja.

Porazdelitev

Selineksor se v 95 % veže na beljakovine v človeški plazmi. V populacijski farmakokinetični analizi je bil navidezni volumen porazdelitve (Vd/F) selineksorja pri rakavih bolnikih 133 l.

Biotransformacija

Selineksor se presnavlja z encimom CYP3A4, več UDP-glukuronoziltransferazami (UGT) in glutation S-transferazami (GST).

Izločanje

Po enkratnem odmerku 80 mg selineksorja je povprečni razpolovni čas ($t_{1/2}$) od 6 do 8 ur. V populacijski farmakokinetični analizi je bil navidezni celotni očistek (CL/F) selineksorja pri rakavih bolnikih 18,6 l/h.

Posebne skupine bolnikov

Starost, spol in rasa

Starost (od 18 do 94 let), spol ali rasa niso imeli klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko selineksorja.

V naboru podatkov populacijske farmakokinetike ni bilo ugotovljeno, da sta starost in rasa pomembni sopspremenljivki, pri čemer je bilo ugotovljeno, da je spol pomembna sopspremenljivka.

Okvara ledvic

Stopnja okvare ledvic je bila ugotovljena na podlagi očistka kreatinina po izračunu z Cockcroft-Gaultovo enačbo. Rezultati populacijskih farmakokinetičnih analiz pri bolnikih z normalno ($n = 283$, $CLcr: \geq 90$ ml/min), blago ($n = 309$, $CLcr: od 60 do 89$ ml/min), zmerno ($n = 185$, $CLcr: od 30 do 59$ ml/min) ali hudo ($n = 13$, $CLcr: od 15 do 29$ ml/min) okvaro ledvic so pokazali, da očistek kreatinina ni imel vpliva na farmakokinetiko zdravila NEXPOVIO. Zato se ne pričakuje, da bi blaga, zmerna ali huda okvara ledvic spremenila farmakokinetiko selineksorja, in odmerka selineksorja pri bolnikih z okvaro ledvic ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da blaga okvara jeter (bilirubin $> 1-1.5$ x ZMN ali AST $> ZMN$, bilirubin pa $\leq ZMN$, $n = 119$) nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko selineksorja. Podobno so opazili pri manjšem številu bolnikov z zmerno (bilirubin $> 1.5-3$ x ZMN; katera koli vrednost AST, $n = 10$) in hudo okvaro jeter (bilirubin > 3 x ZMN; katera koli vrednost AST, $n = 3$).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Ugotovitve v 13-tedenski študiji s ponavljajočimi odmerki na podganah so bili zmanjšanje povečanja telesne mase in porabe hrane ter hematopoetska/limfatična hipoplazija in učinki na ženske/moške razmnoževalne organe. V 13-tedenski študiji na opicah so opaženi učinki, povezani z zdravljenjem, vključevali izgubo telesne mase, učinke na prebavila in zmanjšanje količine limfnih celic/hematoloških vrednosti. Ugotovili so, da gastrointestinalna toksičnost, vključno z anoreksijo, zmanjšanjem povečanja telesne mase in zmanjšanjem porabe hrane, posreduje centralno živčevje. Za te toksičnosti ni bilo mogoče določiti varne meje.

Genotoksičnost

Selineksor pri preskusu bakterijskih vzvratnih mutacij ni bil mutagen. Selineksor ni bil klastogen niti pri citogenetskem preskusu na človeških limfocitih *in vitro* niti pri preskusu na mikronukleusih podgan *in vivo*.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti s selineksorjem niso izvedli.

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

Študij plodnosti na živalih s selineksorjem niso izvedli. V študijah oralne toksičnosti s ponavljajočimi odmerki so selineksor do 13 tednov dajali podganam in opicam. Pri podganah so opazili zmanjšanje količine sperme, spermatidov in zarodnih celic v obmodku in modih ter tudi zmanjšanje količine ovarijskih foliklov, pri opicah pa nekrozo posameznih celic v modih. Te izsledke so opazili pri sistemskih izpostavljenostih, ki so znašale približno 0,11-kratnik, 0,28-kratnik oziroma 0,53-kratnik izpostavljenosti (AUC_{zadnje}) pri ljudeh pri priporočenem odmerku 80 mg za ljudi. Pri brejih podganah so pri dnevni izpostavljenosti opazili učinke na razvoj pri sistemskih izpostavljenostih, nižjih od izpostavljenosti (AUC_{zadnje}) pri ljudeh pri priporočenem odmerku 80 mg za ljudi.

Druge toksičnosti

Preskus preobčutljivosti pri morskih prašičkih je pokazal, da je selineksor pri 25 % povzročil odziv z blago kontaktno preobčutljivostjo 2. stopnje po 24 in 48 urah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (pH-101) (E460i)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
povidon K30 (E1201)
koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)
mikrokristalna celuloza (pH-102) (E460i)
natrijev lavrilsulfat (E514i)

Obloga tablete

smukec (E553b)
poli(vinil alkohol), delno hidroliziran (E1203)
gliceril monostearat (E471)
polisorbat 80 (E433)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
indigotin (E132)
briljantno modro FCF (E133)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/PVC-aluminija, ki vsebuje po 2, 3, 4, 5 oziroma 8 filmsko obloženih tablet.

Ena zunanja škatla vsebuje štiri notranje škatle, zaščitene pred posegi otrok, ki vsebujejo vsaka po en pretisni omot. Škatle vsebujejo po 8, 12, 16, 20 oziroma 32 filmsko obloženih tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. marec. 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 13. maj 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani EMA <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

NEXPOVIO 20 mg filmsko obložene tablete

selineksor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg selineksorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

40 mg odmerek 8 filmsko obloženih tablet

60 mg odmerek 12 filmsko obloženih tablet

80 mg odmerek 16 filmsko obloženih tablet

100 mg odmerek 20 filmsko obloženih tablet

80 mg odmerek 32 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

40-mg odmerek enkrat tedensko

60-mg odmerek enkrat tedensko

80-mg odmerek enkrat tedensko

100-mg odmerek enkrat tedensko

80-mg odmerek dvakrat tedensko

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Pomembno je, da pri jemanju tega zdravila natančno upoštevate navodila zdravnika ali farmacevta, da se izognete napakam pri odmerjanju.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

NEXPOVIO

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NOTRANJI PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

NEXPOVIO 20 mg filmsko obložene tablete

selineksor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg selineksorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

40-mg odmerek	2 filmsko obloženi tableti
60-mg odmerek	3 filmsko obložene tablete
80-mg odmerek	4 filmsko obložene tablete
100-mg odmerek	5 filmsko obloženih tablet
80-mg odmerek	8 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Postopek odpiranja

1. Pritisnite gumb in ga rahlo pridržite.
2. Izvlecite pretisni omot s tabletami.

40-mg odmerek	enkrat tedensko
60-mg odmerek	enkrat tedensko
80-mg odmerek	enkrat tedensko
100-mg odmerek	enkrat tedensko
80-mg odmerek	dvakrat tedensko

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Pomembno je, da pri jemanju tega zdravila natančno upoštevate navodila zdravnika ali farmacevta, da se izognete napakam pri odmerjanju.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1537/005 notranje pakiranje po 2 tableti
EU/1/21/1537/001 notranje pakiranje po 3 tablete
EU/1/21/1537/002 notranje pakiranje po 4 tablete
EU/1/21/1537/003 notranje pakiranje po 5 tablet
EU/1/21/1537/004 notranje pakiranje po 8 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

NEXPOVIO 20 mg filmsko obložene tablete

selineksor

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Stemline Therapeutics B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

40-mg odmerek

60-mg odmerek

80-mg odmerek

100-mg odmerek

80-mg odmerek

Vzemite 80 mg na 1. dan tedna.

Vzemite 80 mg na 3. dan tedna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

NEXPOVIO 20 mg filmsko obložene tablete selineksor

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo NEXPOVIO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo NEXPOVIO
3. Kako jemati zdravilo NEXPOVIO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila NEXPOVIO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo NEXPOVIO in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo NEXPOVIO vsebuje učinkovino selineksor. Selineksor je zdravilo proti raku, ki je znano kot zaviralec beljakovine XPO1. Zavira delovanje beljakovine XPO1, ki prenaša beljakovine iz celičnega jedra v celično citoplazmo. Nekatere celične beljakovine morajo biti v jedru, sicer ne delujejo pravilno.

Selineksor z zaviranjem delovanja beljakovine XPO1 preprečuje prenos določenih beljakovin iz jedra, ovira neprekinjeno nastajanje rakavih celic in jih nazadnje uniči.

Za kaj se uporablja zdravilo NEXPOVIO

Zdravilo NEXPOVIO se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmacitomom, ki se je po zdravljenju ponovil. Zdravilo NEXPOVIO se uporablja

- skupaj z drugima dvema zdraviloma, ki se imenujeta bortezomib in deksametazon, pri osebah, ki so predhodno prejele vsaj eno obliko zdravljenja,

ALI

- skupaj z deksametazonom pri bolnikih, ki so pred tem prejeli že vsaj štiri vrste zdravljenja plazmacitoma in pri katerih boleznih ni mogoče nadzorovati s predhodnimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje diseminiranega plazmacitoma.

Diseminirani plazmacitom je rak, ki prizadene krvne celice, imenovane plazmatke. Plazmatke običajno proizvajajo beljakovine, ki se borijo proti okužbam. Ljudje z diseminiranim plazmacitomom imajo rakave plazmatke, imenovane tudi mielomske celice, ki lahko poškodujejo kosti in ledvice ter povečajo tveganje za okužbe. Pri zdravljenju z zdravilom NEXPOVIO se mielomske celice uničijo in se zmanjšajo simptomi bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo NEXPOVIO

Ne jemljite zdravila NEXPOVIO

Če ste alergični na selineksor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila NEXPOVIO in med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate ali ste kdaj imeli težave s krvavitvami,
- ste imeli pred kratkim okužbo ali če dobite okužbo,
- vas sili na bruhanje, bruha ali imate drisko,
- izgubite apetit ali telesno maso,
- ste zmedeni in omotični,
- se vaše ravni natrija v krvi znižajo (hiponatriemija),
- se je pri vas na novo pojavila ali poslabšala siva mrena.

Vaš zdravnik vas bo pregledal in vas med zdravljenjem skrbno spremljal. Pred začetkom jemanja zdravila NEXPOVIO in med zdravljenjem bo zdravnik s krvnimi preiskavami preverjal, ali je število krvničk dovolj visoko.

Otroci in mladostniki

Zdravila NEXPOVIO ne smete dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo NEXPOVIO

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost

Priporoča se, da se pri ženskah v rodni dobi pred zdravljenjem z zdravilom NEXPOVIO opravi test nosečnosti.

Zdravila NEXPOVIO ne uporabljajte med nosečnostjo, ker lahko škoduje nerojenemu otroku. Ženske, ki med jemanjem zdravila NEXPOVIO zanosijo, morajo takoj prekiniti zdravljenje in obvestiti zdravnika.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom NEXPOVIO ali 1 teden po zadnjem odmerku ne smete dojiti, ker ni znano, ali se selineksor oziroma njegovi presnovki izločajo v materino mleko in škodujejo dojenemu otroku.

Plodnost

Zdravilo NEXPOVIO lahko negativno vpliva na plodnost pri ženskah in moških.

Kontracepcija

Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo med zdravljenjem in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Moškim se priporoča, naj med zdravljenjem in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito metodo kontracepcije ali se izogibajo spolnim odnosom z ženskami, ki bi lahko zanosile.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo NEXPOVIO lahko povzroči utrujenost, zmedenost in omotico. Če se med zdravljenjem s tem zdravilom pojavi takšen učinek, ne smete voziti vozil ali upravljati strojev.

Zdravilo NEXPOVIO vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 20-miligramsko tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo NEXPOVIO

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je:

- ob uporabi skupaj z bortezomibom in deksametazonom: 100 mg (5 tablet) enkrat dnevno na 1. dan vsakega tedna oziroma kot vam je predpisal zdravnik,
- ob uporabi skupaj z deksametazonom: 80 mg (4 tablete) enkrat dnevno 1. in 3. dan vsakega tedna oziroma kot vam je predpisal zdravnik.

Če se pojavijo neželeni učinki, bo zdravnik morda spremenil odmerjanje.

Pomembno je, da pri jemanju tega zdravila natančno upoštevate navodila zdravnika, da se izognete napakam pri odmerjanju.

Način uporabe

Tablete NEXPOVIO pogoltnite cele s polnim kozarcem vode, s hrano ali med obroki. Tablete ne smete žvečiti, zdrobiti, razdeliti ali prelomiti, da učinkovina ne povzroči draženja kože.

Trajanje uporabe

Zdravnik vam bo odredil trajanje zdravljenja glede na to, kako se vaše telo odziva na zdravljenje, in glede na neželene učinke.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila NEXPOVIO, kot bi smeli

Takoj pokličite zdravnika ali poiščite najbližjo nujno medicinsko pomoč. Škatlo tablet NEXPOVIO vzemite s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo NEXPOVIO

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Prav tako ne vzemite dodatnega odmerka, če po jemanju zdravila NEXPOVIO bruhatе. Vzemite naslednji odmerek ob predvidenem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo NEXPOVIO

Brez zdravnikovega dovoljenja ne smete prenehati jemati ali spreminjati odmerka zdravila NEXPOVIO. Če pa med jemanjem zdravila NEXPOVIO zanosite, morate takoj prekiniti zdravljenje in obvestiti zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Zdravilo NEXPOVIO lahko povzroči naslednje **resne neželene učinke**:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- **zmanjšano število trombocitov**
Pred začetkom jemanja zdravila NEXPOVIO ter po potrebi med zdravljenjem in po zdravljenju bo zdravnik izvajal krvne preiskave. Preiskave, namenjene spremljanju števila trombocitov, bodo pogostejše v prvih dveh mesecih zdravljenja. Glede na število trombocitov lahko zdravnik odredi prekinitve zdravljenja ali prilagodi odmerek. Takoj morate obvestiti zdravnika, če opazite znake zmanjšanega števila trombocitov, kot so:
 - pogost ali prekomeren pojav modric,
 - kožne spremembe, ki so videti kot izpuščaj v obliki rdečkasto vijoličnih pikic,
 - dolgotrajne krvavitve ob urezih,
 - krvavitev iz dlesni ali nosu,
 - kri v urinu ali blatu.
- **zmanjšano število rdečih in belih krvničk**, vključno z nevtrofilci in limfociti.
Pred začetkom jemanja zdravila NEXPOVIO ter po potrebi med zdravljenjem in po zdravljenju bo zdravnik izvajal krvne preiskave za spremljanje števila rdečih in belih krvničk. Te preiskave bodo pogostejše v prvih dveh mesecih zdravljenja. Glede na število krvničk lahko zdravnik odredi prekinitve zdravljenja ali prilagodi odmerek oziroma vam predpiše druga zdravila za povečanje števila krvničk. Takoj obvestite zdravnika, če opazite znake zmanjšanega števila nevtrofilcev, kot je povišana telesna temperatura.
- **utrujenost**
Če na novo začutite utrujenost ali se utrujenost poslabša, obvestite zdravnika. Če utrujenost ne pojenja ali se stopnjuje, lahko zdravnik prilagodi odmerek.
- **občutek slabosti, bruhanje, driska**
Takoj obvestite zdravnika, če vas začne siliti na bruhanje, če bruhatе ali imate drisko. Glede na resnost simptomov lahko zdravnik prilagodi odmerek ali odredi prekinitve zdravljenja. Poleg tega vam lahko zdravnik predpiše zdravila za preprečevanje in zdravljenje siljenja na bruhanje (navzee) in/ali bruhanja in/ali driske, ki jih morate jemati pred ali med zdravljenjem z zdravilom NEXPOVIO.
- **zmanjšan apetit in/ali telesna masa**
Pred začetkom jemanja zdravila NEXPOVIO ter po potrebi med zdravljenjem in po zdravljenju vas bo zdravnik stehal. To bo pogosteje izvajal v prvih dveh mesecih zdravljenja. Če izgubite apetit ali telesno maso, obvestite zdravnika. V primeru zmanjšanega apetita in telesne mase lahko zdravnik prilagodi odmerek in/ali predpiše zdravila za povečanje apetita. Med celotnim zdravljenjem morate skrbeti za zadosten vnos tekočine in kalorij.
- **zmanjšana raven natrija**
Pred začetkom jemanja zdravila NEXPOVIO ter po potrebi med zdravljenjem in po zdravljenju bo zdravnik izvajal krvne preiskave za spremljanje ravni natrija. Te preiskave bodo pogostejše v prvih dveh mesecih zdravljenja. Glede na ravni natrija lahko zdravnik prilagodi odmerek in/ali predpiše tablete ali tekočine s soljo.
- **stanje zmedenosti in omotica**
Če zaznate, da ste v stanju zmedenosti, obvestite zdravnika. Izogibajte se situacijam, v katerih bi omotica ali stanje zmedenosti lahko predstavljalo težavo, in ne jemljite drugih zdravil, ki bi lahko povzročila omotico ali stanje zmedenosti, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če zaznate, da ste v stanju zmedenosti ali omotični, ne smete voziti vozil ali upravljati strojev, dokler to ne mine. Zdravnik lahko prilagodi odmerek za zmanjšanje teh simptomov.
- **siva mrena**
Obvestite zdravnika, če imate simptome sive mreene, kot je dvojni vid, občutljivost za svetlobo ali bleščanje. Če opazite spremembe vida, lahko vaš zdravnik zahteva pregled pri očesnem specialistu (oftalmologu) in morda boste potrebovali kirurški poseg na očesu za odstranjevanje sive mreene in povrnitev vida.

Če opazite katerega od drugih spodaj navedenih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Drugi možni neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- pljučnica
- okužba zgornjih dihal
- bronhitis
- virusna okužba nosu in grla (nazofaringitis)
- poškodbe živcev v rokah in stopalih, ki lahko povzročijo mravljinčenje in odrevenelost (periferna nevropatija)
- krvavitev iz nosu
- glavobol
- dehidracija
- povečana raven sladkorja v krvi
- zmanjšana raven kalija
- pomanjkanje spanja (nespečnost)
- slabše okušanje
- zamegljen vid
- kratka sapa
- kašelj
- bolečina v trebuhu
- zaprtost
- izguba energije
- povišana telesna temperatura

Pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov)

- bakterijska okužba v krvi
- Telo običajno v krvni obtok sprošča kemikalije za boj proti okužbam in ko odziv telesa na te kemikalije ni v ravnovesju, se sprožijo spremembe, ki lahko poškodujejo več organskih sistemov (sepsa).
- zmanjšano število nevtrofilcev s povišano telesno temperaturo
- zmanjšana raven fosfata
- povečana raven kalija
- zmanjšana raven kalcija
- zmanjšana raven magnezija
- psihična zmedenost (halucinacije)
- povečana raven amilaze in lipaze
- povečana raven sečne kisline
- zmedeno razmišljanje (delirij)
- omedlevica (sinkopa)
- povišanje srčnega utripa (tahikardija)
- težave z vidom
- izguba sposobnosti okušanja
- motnja okusa
- motnja ravnotežja
- kognitivna motnja
- motnje pozornosti
- motnje spomina
- znižan krvni tlak (hipotenzija)
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- prebavne motnje, suha usta, nelagodje v trebuhu
- flatulenca ali napenjanje
- srbenje kože
- mišični krč
- težave z ledvicami

- splošno poslabšanje telesnega zdravja, motnje hoje, slabo počutje, mrzlica
- povišane ravni jetrnih encimov (alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze in alkalne fosfataze)
- padec
- motnje spomina, vključno z amnezijo
- povečanje mišičnega encima kreatina
- izpadanje las in dlak
- nočno znojenje, vključno s prekomernim znojenjem
- okužba spodnjih dihal
- modrica

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- hitra razgradnja tumorskih celic, ki je lahko življenjsko nevarna in povzroči simptome, kot so mišični krči, mišična šibkost, zmedenost, izguba ali motnje vida in kratka sapa (sindrom tumorske lize)
- vnetje možganov, ki lahko povzroči zmedenost, glavobol, epileptične napade (encefalopatija)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila NEXPOVIO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu, notranji škatli in zunanji škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite kakršno koli poškodbo ali druge znake, da je bila ovojnina že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo NEXPOVIO

- Učinkovina je selineksor. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg selineksorja.
- Druge sestavine so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, povidon K30, natrijev lavrilsulfat, koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat. Sestavine obloge tablete so smukec, poli(vinil alkohol), delno hidroliziran, gliceril monostearat, polisorbitat 80, titanov dioksid, makrogol, indigotin in briljantno modro FCF. Glejte poglavje 2 „Zdravilo NEXPOVIO vsebuje natrij“.

Izgled zdravila NEXPOVIO in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete NEXPOVIO so modre, okrogle, z vtisnjeno oznako „K20“ na eni strani.

Ena zunanja škatla vsebuje štiri notranja pakiranja, zaščitena pred posegi otrok. Eno notranje pakiranje vsebuje en plastični pretisni omot s po 2, 3, 4, 5 ali 8 tabletami, kar je skupaj 8, 12, 16, 20 ali 32 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec (proizvajalci)

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.