

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu tıbbi ürün ek izlemeye tabidir. Böylece yeni güvenlik bilgileri hızla belirlenebilecektir. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Advers reaksiyonların bildirilmesiyle ilgili bilgiler için bkz. bölüm 4.8.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEXPOVIO 20 mg film kaplı tablet
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablet 20 mg selineksor içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde "K20" baskısı bulunan mavi, yuvarlak, bikonveks (4 mm kalınlığında ve 7 mm çapında), film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NEXPOVIO;

- Daha önce en az 1 sıra multipl miyelom (MM) tedavisi almış ve bortezomibe dirençli olmayan relaps/refrakter MM tanılı yetişkin hastaların tedavisinde bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde endikedir.
- Daha önce en az dört sıra tedavi almış, hastalığı en az iki proteazom inhibitörüne (PI), iki immünomodülatör ajana ve bir anti-CD38 monoklonal antikoruna refrakter olan ve aldığı son tedavi sırasında hastalık progresyonu saptanan multipl miyelom tanılı yetişkin hastaların tedavisinde deksametazon ile kombinasyon halinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, multipl miyelomun yönetiminde deneyimli hekimlerin gözetimi altında başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde selineksor (SVd)

S1G1 (1. Siklusun 1. Günü)'den önceki 7 gün içinde yeterli hematopoetik fonksiyonu olan

hastalarda selineksor başlanabilir: Toplam lökosit (WBC) sayısı $\geq 1500/\text{mm}^3$, mutlak nötrofil sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$, hemoglobin $\geq 8,5$ g/dL ve platelet sayısı $\geq 75,000/\text{mm}^3$ (kemik iliği plazma hücre yüzdesi $< \%50$ olan hastalarda) veya $\geq 50,000/\text{mm}^3$ (kemik iliği plazma hücre yüzdesi $\geq \%50$ olan hastalarda).

Otuz beş (35) günlük bir siklus için önerilen selineksor, bortezomib ve deksametazon dozları aşağıdaki gibidir:

- Selineksor 100 mg, her haftanın 1. gününde olmak üzere haftada bir kez oral yoldan alınır. Selineksor dozu doz başına 70 mg/m^2 'yi geçmemelidir.
- Bortezomib $1,3 \text{ mg/m}^2$, 4 hafta boyunca her haftanın 1. gününde olmak üzere haftada bir kez subkütan yoldan uygulanır, ardından 1 hafta ara verilir.
- Deksametazon 20 mg, her haftanın 1. ve 2. gününde olmak üzere haftada iki kez oral yoldan alınır.

Bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde selineksor tedavisi, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar sürdürülmelidir.

Deksametazon ile kombinasyon halinde selineksor (Sd)

Tedavi başlangıcında, kemik iliğindeki plazma hücre oranı $> \%50$ olan hastalarda plt $> 30.000/\text{mm}^3$ ise, kemik iliğindeki plazma hücre oranı $< \%50$ olan hastalarda ise plt $> 75.000/\text{mm}^3$ ise Selineksor tedavisi başlanabilir.

Önerilen selineksor ve deksametazon başlangıç dozları aşağıdaki gibidir:

- Selineksor 80 mg, her haftanın 1. ve 3. gününde oral yoldan alınır.
- Deksametazon 20 mg, her haftanın 1. ve 3. gününde selineksor ile birlikte oral yoldan alınır.

Deksametazon ile kombinasyon halinde selineksor tedavisi, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar sürdürülmelidir.

NEXPOVIO ile birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin pozolojisine ilişkin bilgiler için, söz konusu tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgisini (KÜB) inceleyiniz.

Ertelenen veya atlanan dozlar

Selineksor dozu atlandığı veya ertelendiği takdirde ya da hastanın selineksor dozundan sonra kusması durumunda, doz tekrarlanmamalıdır. Hasta, bir sonraki dozu planlanan bir sonraki doz gününde almalıdır.

Doz modifikasyonları

Advers reaksiyonlar için önerilen NEXPOVIO doz modifikasyonları Tablo 1 ve Tablo 2'de sunulmuştur.

NEXPOVIO ile birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin dozaj modifikasyonuna ilişkin bilgiler için, söz konusu tıbbi ürünlerin KÜB'lerini inceleyiniz.

Tablo 1: Advers reaksiyonlar için önceden belirlenmiş doz modifikasyonu adımları

	Bortezomib ve Deksametazon ile kombinasyon halinde Selineksor (Svd)	Deksametazon ile kombinasyon halinde Selineksor (Sd)
Önerilen başlangıç dozu	Haftada bir kez 100 mg	Her haftanın 1. ve 3. gününde 80 mg (haftada toplam 160 mg)
İlk azaltım	Haftada bir kez 80 mg	Haftada bir kez 100 mg
İkinci azaltım	Haftada bir kez 60 mg	Haftada bir kez 80 mg
Üçüncü azaltım	Haftada bir kez 40 mg	Haftada bir kez 60 mg
Tedavi kesilir*		

* Semptomlar düzelmediği takdirde, tedavi kesilmelidir

Tablo 2: Advers reaksiyonlar için doz modifikasyonu kılavuzu

Advers reaksiyon^a	Ortaya çıkış	Eylem
Hematolojik advers reaksiyonlar		
Trombositopeni		
25,000 ila 75,000/mcL arasında trombosit sayısı	Tümü	• Selineksor dozu 1 düzey azaltılır (bkz. Tablo 1).
Eşzamanlı kanamayla birlikte 25,000 ila 75,000/mcL arasında trombosit sayısı	Tümü	• Selineksora ara verilir. • Kanama düzeldikten sonra, selineksor 1 alt doz düzeyinde yeniden başlatılır (bkz. Tablo 1).
25,000/mcL altında trombosit sayısı	Tümü	• Selineksora ara verilir. • Trombosit sayısı en az 50,000/mcL'ye dönene kadar izlem yapılır. • Selineksor 1 alt doz düzeyinde yeniden başlatılır (bkz. Tablo 1).
Nötropeni		
Ateş olmaksızın 0,5 ila 1,0 x 10 ⁹ /L arasında mutlak nötrofil sayısı	Tümü	• Selineksor dozu 1 düzey azaltılır (bkz. Tablo 1).
0,5 x 10 ⁹ /L altında mutlak nötrofil sayısı VEYA Febril nötropeni	Tümü	• Selineksora ara verilir. • Nötrofil sayısı 1,0 x 10 ⁹ /L veya daha yüksek bir düzeye dönene kadar izlem yapılır. • Selineksor 1 alt doz düzeyinde yeniden başlatılır (bkz. Tablo 1).

Advers reaksiyon ^a	Ortaya çıkış	Eylem
Anemi		
8 g/dL altında hemoglobin	Tümü	- Selineksor dozu 1 düzey azaltılır (bkz. Tablo 1). - Klinik kılavuzlara göre kan transfüzyonu yapılır ve/veya diğer tedaviler uygulanır.
Hayatı tehdit edici sonuçlar (acil girişim endikasyonu)	Tümü	- Selineksora ara verilir. - Hemoglobin 8 g/dL veya daha yüksek bir düzeye dönene kadar izlem yapılır. - Selineksor 1 alt doz düzeyinde yeniden başlatılır (bkz. Tablo 1). - Klinik kılavuzlara göre kan transfüzyonu yapılır ve/veya diğer tedaviler uygulanır.
Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar		
Hiponatremi		
130 mmol/L veya altında sodyum düzeyi	Tümü	- Selineksora ara verilir ve uygun destekleyici tedavi uygulanır. - Sodyum 130 mmol/L veya daha yüksek bir düzeye dönene kadar izlem yapılır. - Selineksor 1 alt doz düzeyinde yeniden başlatılır (bkz. Tablo 1).
Yorgunluk		
7 Günden uzun süren 2. derece VEYA 3. derece	Tümü	- Selineksora ara verilir. - Yorgunluk 1. dereceye veya başlangıç düzeyine dönene kadar izlem yapılır. - Selineksor 1 alt doz düzeyinde yeniden başlatılır (bkz. Tablo 1).
Bulantı ve kusma		
1. veya 2. Derece bulantı (anamlı kilo kaybı, dehidrasyon veya malnütrasyon olmadan oral alımda azalma) VEYA 1. veya 2. Derece kusma (günde 5 veya daha az epizod)	Tümü	Selineksora devam edilir ve ilave bulantı önleyici tıbbi ürünler başlatılır.
3. Derece bulantı (yetersiz oral kalori veya sıvı alımı) VEYA 3. Derece veya daha yüksek derece kusma (günde 6 veya daha fazla epizod)	Tümü	- Selineksora ara verilir. - Bulantı veya kusma 2. dereceye veya daha düşük bir dereceye ya da başlangıç düzeyine dönene kadar izlem yapılır. - İlave bulantı önleyici tıbbi ürünler başlatılır. - Selineksor 1 alt doz düzeyinde yeniden başlatılır (bkz. Tablo 1).
Diyare		

Advers reaksiyon^a	Ortaya çıkış	Eylem
2. Derece (başlangıca göre günde 4 ila 6 dışkı artışı)	1. Olayda	• Selineksora devam edilir ve destekleyici tedavi başlatılır.
	2. Olayda ve sonrasında	• Selineksor dozu 1 düzey azaltılır (bkz. Tablo 1). • Destekleyici tedavi başlatılır.
3. Derece veya daha yüksek derece (başlangıca göre günde 7 dışkı artışı; hastaneye yatış endikasyonu)	Tümü	• Selineksora ara verilir ve destekleyici tedavi başlatılır. • Diyare 2. dereceye veya daha düşük bir dereceye dönene kadar izlem yapılır. • Selineksor 1 alt doz düzeyinde yeniden başlatılır (bkz. Tablo 1).
Kilo kaybı ve anoreksi		
%10 ila %20'nin altında kilo kaybı VEYA Anlamlı kilo kaybıyla veya malnütrisyonla ilişkili anoreksi	Tümü	• Selineksora ara verilir ve destekleyici tedavi başlatılır. • Vücut ağırlığı başlangıç düzeyinin %90'ından fazlasına dönene kadar izlem yapılır. • Selineksor 1 alt doz düzeyinde yeniden başlatılır (bkz. Tablo 1).
Oküler advers reaksiyonlar		
Katarakt hariç 2. derece	Tümü	• Oftalmolojik değerlendirme yapılır. • Selineksora ara verilir ve destekleyici tedavi sağlanır. • Oküler semptomlar 1. dereceye veya başlangıç düzeyine dönene kadar izlem yapılır. • Selineksor 1 alt doz düzeyinde yeniden başlatılır (bkz. Tablo 1).
Katarakt hariç ≥3. derece	Tümü	• Selineksor kalıcı olarak kesilir. • Oftalmolojik değerlendirme yapılır.
Diğer hematolojik olmayan advers reaksiyonlar		
3 veya 4. Derece (hayatı tehdit edici)	Tümü	• Selineksora ara verilir. • 2. Dereceye veya daha düşük bir dereceye dönene kadar izlem yapılır. • Selineksor 1 alt doz düzeyinde yeniden başlatılır (bkz. Tablo 1).

^a Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) versiyon 4.03.

Uygulama şekli

NEXPOVIO oral yoldan kullanılır.

Bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde NEXPOVIO (SVd), her haftanın 1. gününde olmak üzere haftada bir kez yaklaşık olarak aynı saatte oral yoldan alınmalıdır.

Deksametazon ile kombinasyon halinde NEXPOVIO (Sd), her haftanın 1. ve 3. gününde olmak üzere yaklaşık olarak aynı saatte alınmalıdır.

Tablet suyla beraber bütün olarak yutulmalıdır. Etkin madde nedeniyle deride iritasyon riskinin

önlenmesi için, tabletler ezilmemeli, çiğnenmemeli, kırılmamalı veya bölünmemelidir. Yiyeceklerle birlikte veya yiyeceklerden ayrı olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda selineksor dozunun ayarlanması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Son dönem böbrek hastalığı olan veya hemodiyaliz tedavisi alan hastalara ilişkin doz önerisinde bulunmayı sağlayacak veri yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda selineksor dozunun ayarlanması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin doz önerisinde bulunmayı sağlayacak yeterli veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

NEXPOVIO'nun 18 yaşından küçük çocuklarda güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Mevcut veri yoktur (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2). NEXPOVIO, 18 yaşından küçük çocuklarda multipl miyelom tedavisi için kullanılmaz.

Geriatrik popülasyon:

Altmış beş (65) yaş üstü hastalarda selineksor dozunun ayarlanması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı hassasiyet.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Selineksor ile kombinasyon halinde uygulanan tıbbi ürünlerle tedaviye başlanmadan önce, özel kullanım uyarıları ve önlemleri ile önerilen eşzamanlı tedaviler dahil olmak üzere, söz konusu tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) incelenmelidir.

Önerilen eşzamanlı tedaviler

Hastalara tedavi süresince yeterli sıvı ve kalori alımını sürdürmeleri tavsiye edilmelidir. Dehidrasyon riski altında olan hastalarda intravenöz hidrasyon düşünülmelidir.

NEXPOVIO ile tedaviden önce ve tedavi sırasında bir 5-HT3 antagonisti ve/veya diğer bulantı önleyici ajanlarla profilaktik eşzamanlı tedavi sağlanmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Hematoloji

Hastaların tam kan sayımları (CBC) başlangıçta, tedavi sırasında ve klinik açıdan endike olduğunda değerlendirilmelidir. Tedavinin ilk iki ayında daha sık izlem yapılmalıdır.

Trombositopeni

Selineksor kullanan hastalarda, şiddetli olabilen (3/4. derece) trombositopenik olaylar (trombositopeni ve platelet sayısında azalma) sıklıkla bildirilmiştir. Trombositopeni 3/4. derece olduğunda klinik açıdan anlamlı kanamaya yol açabilir ve nadir olgularda potansiyel olarak ölümcül kanamaya neden olabilir (bkz. bölüm 4.8).

Trombositopeni doza ara verme, doz modifikasyonları, trombosit transfüzyonları ve/veya klinik endikasyona göre diğer tedavilerle yönetilebilir. Hastalar kanamayla ilgili bulgu ve semptomlar açısından izlenmeli ve hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Doz modifikasyonu kılavuzu için bkz. bölüm 4.2, Tablo 1 ve Tablo 2.

Nötropeni

Selineksor ile şiddetli (3/4. derece) nötropeni dahil nötropeni bildirilmiştir. Birkaç olguda, 3/4. derece nötropenisi olan hastalarda eşzamanlı enfeksiyonlar meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Nötropenisi olan hastalar enfeksiyonla ilgili bulgular açısından izlenmeli ve hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Nötropeni doza ara verme, doz modifikasyonları ve tıbbi kılavuzlara göre kullanılan koloni uyarıcı faktörler ile yönetilebilir. Doz modifikasyonu kılavuzu için bkz. bölüm 4.2, Tablo 1 ve Tablo 2.

Gastrointestinal toksisite

Bazen şiddetli olabilen bulantı, kusma ve diyare, antiemetik ve anitdiyareik ilaçların kullanılmasını gerektirir (bkz. bölüm 4.8).

Selineksor ile tedaviden önce ve tedavi sırasında 5HT₃ antagonistleri ve/veya diğer bulantı önleyici ajanlarla profilaksi uygulanmalıdır. Risk altındaki hastalarda dehidrasyonun önlenmesi için elektrolitli sıvılar uygulanmalıdır.

Bulantı/kusma doza ara verme, doz modifikasyonları ve/veya klinik endikasyona göre diğer antiemetik tıbbi ürünlerin başlatılmasıyla yönetilebilir. Diyare doza ara verme, doz modifikasyonları ve/veya antidiyareik ilaçların uygulanmasıyla yönetilebilir. Doz modifikasyonu kılavuzu için bkz. bölüm 4.2, Tablo 1 ve Tablo 2.

Kilo kaybı ve anoreksi

Selineksor kilo kaybına ve anoreksiye neden olabilir. Hastaların vücut ağırlığı, beslenme durumu ve hacmi başlangıçta, tedavi sırasında ve klinik açıdan endike olduğunda kontrol edilmelidir. İzlem, tedavinin ilk iki ayında daha sık yapılmalıdır. Yeni veya kötüleşen iştah kaybı ve kilo kaybı olan hastalarda doz modifikasyonu, iştah uyarıcılar ve beslenme danışmanlığı gerekebilir. Doz modifikasyonu kılavuzu için bkz. bölüm 4.2, Tablo 1 ve Tablo 2.

Konfüzyon durumu ve baş dönmesi

Selineksor konfüzyon durumuna ve baş dönmesine neden olabilir. Hastalara, baş dönmesi veya konfüzyon durumunun sorun olabileceği durumlardan kaçınmaları ve bu yönde tıbbi tavsiye olmaksızın baş dönmesine veya konfüzyona neden olabilecek başka tıbbi ürünler kullanmamaları gerektiği açıklanmalıdır. Hastalara semptomlar düzelene kadar araç sürmemeleri veya ağır makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.7).

Hiponatremi

Selineksor hiponatremiye neden olabilir. Hastaların sodyum düzeyleri başlangıçta, tedavi sırasında ve klinik açıdan endike olduğunda kontrol edilmelidir. İzlem, tedavinin ilk iki ayında daha sık yapılmalıdır. Sodyum düzeyleri, eşzamanlı hiperglisemi (serum glukoz değeri >150 mg/dL) ve yüksek serum paraprotein düzeylerine göre düzeltilmelidir. Hiponatremi, diyetin gözden geçirilmesi de dahil olmak üzere tıbbi kılavuzlara göre (intravenöz sodyum klorür çözeltisi ve/veya tuz tabletleri) tedavi edilmelidir.

Hastaların selineksor dozuna ara vermesi ve/veya doz modifikasyonu gerekebilir.

Doz modifikasyonu kılavuzu için bkz. bölüm 4.2, Tablo 1 ve Tablo 2.

Katarakt

Selineksor yeni başlangıçlı katarakta veya kataraktın alevlenmesine neden olabilir (bkz. bölüm 4.8). Klinik endikasyona göre oftalmolojik değerlendirme yapılabilir. Katarakt, gerekliyse ameliyat da dahil olmak üzere tıbbi kılavuzlara göre tedavi edilmelidir.

Tümör lizis sendromu

Selineksor ile tedavi alan hastalarda tümör lizis sendromu (TLS) bildirilmiştir. TLS riski yüksek olan hastalar yakından izlenmelidir. TLS kurumsal kılavuza uygun şekilde ve hızlı bir şekilde tedavi edilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/kadınlarda ve erkeklerde kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara selineksor tedavisi aldıkları sürece ve selineksorun son dozunu takiben en az 1 hafta süresince gebe kalmaktan kaçınmaları veya cinsel ilişkiye girmemeleri tavsiye edilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara ve üreme potansiyeli olan erkek hastalara, selineksor tedavisi sırasında ve selineksorun son dozunu takiben en az 1 hafta boyunca gebeliği önlemek için etkili kontrasepsiyon önlemleri almaları veya cinsel ilişkiden kaçınmaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.6).

Sodyum

Bu tıbbi ürün, 20 mg'lık bir tablette 1 mmol (23 mg) 'den az sodyum ihtiva eder, yani esasen 'sodyum içermez'.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik ilaç etkileşimleriyle ilgili özel bir çalışma yapılmamıştır.

Güçlü bir CYP3A4 indükleyicinin eşzamanlı kullanımı, selineksor maruziyetinin azalmasına neden olabilir.

Günde 1000 mg'a kadar dozlarda parasetamol ile birlikte uygulandığında, selineksorun farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin (7 gün boyunca günde 2 kez 500 mg) ile birlikte uygulandığında, selineksorun farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Kadınlarda ve erkeklerde kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara selineksor tedavisi aldıkları sürece ve selineksorun son dozunu takiben en az 1 hafta süresince gebe kalmaktan kaçınmaları veya cinsel ilişkiye girmemeleri tavsiye edilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda selineksor ile tedaviye başlanmadan önce gebelik testi yapılması önerilir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara ve üreme potansiyeli olan erkek hastalara, selineksor tedavisi sırasında ve selineksorun son dozunu takiben en az 1 hafta boyunca gebeliği önlemek için etkili kontrasepsiyon önlemleri almaları veya cinsel ilişkiden kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik

Gebe kadınlarda selineksor kullanımıyla ilgili veri yoktur. Hayvanlarda yapılan çalışmalar selineksorun fetal hasara yol açabileceğini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Gebelik sırasında ve kontrasepsiyon kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda selineksor kullanımı önerilmez.

Selineksor kullanırken gebe kalan hastalarda selineksor tedavisi derhal kesilmeli ve hasta fetus ile ilgili potansiyel tehlike konusunda bilgilendirilmelidir.

Selineksorun gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. NEXPOVIO gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Selineksorun veya metabolitlerinin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne sütü alan çocuklara yönelik risk dışlanamaz. Selineksor ile tedavi sırasında ve son dozu takiben 1 hafta süresince emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvanlarda elde edilen bulgulara göre, selineksor erkeklerde ve kadınlarda fertiliteyi olumsuz yönde etkileyebilir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Selineksor araç sürme ve makine kullanma üzerinde majör etkilere neden olabilir. Selineksor yorgunluğa, konfüzyon durumuna ve baş dönmesine neden olabilir. Hastalara, baş dönmesi veya konfüzyon durumunun sorun olabileceği durumlardan kaçınmaları ve bu yönde tıbbi tavsiye olmaksızın baş dönmesine veya konfüzyona neden olabilecek başka tıbbi ürünler kullanmamaları gerektiği açıklanmalıdır. Hastalara, bu semptomlardan herhangi birini yaşamaları durumunda araç ve makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde selineksorun güvenliliği, 195 multipl miyelom hastasında değerlendirilmiştir. En sık ($\geq$ %30) görülen advers reaksiyonlar arasında trombositopeni (%62), bulantı (%50), yorgunluk (%42), anemi (%37), iştah kaybı (%35), diyare (%33) ve periferik nöropati (%33) yer almıştır.

En sık ($\geq$ %3) bildirilen ciddi advers reaksiyonlar pnömoni (%14,9), katarakt (%4,6), sepsis (%4,1), diyare (%3,6), kusma (%3,6) ve anemi (%3,1) olmuştur.

Deksametazon ile kombinasyon halinde selineksorun güvenliliği, penta-refrakter hastalık görülen 83 hastayı da içeren 214 multipl miyelom hastasında değerlendirilmiştir. En sık ($\geq\%30$) görülen advers reaksiyonlar arasında bulantı (%75), trombositopeni (%75), yorgunluk (%66), anemi (%60), iştah kaybı (%56), kilo verme (%49), diyare (%47), kusma (%43), hiponatremi (%40), nötropeni (%36) ve lökopeni (%30) yer almıştır.

En sık ($\geq\%3$) bildirilen ciddi advers reaksiyonlar pnömoni (%7,5), sepsis (%6,1) trombositopeni (%4,7), akut böbrek hasarı (%3,7) ve anemi (%3,3) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde selineksor (SVd) kullanımına ilişkin klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 3'te özetlenmiştir.

Deksametazon ile kombinasyon halinde selineksor (Sd) kullanımına ilişkin klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Muhtemelen tedavi ile ilgili olduğu düşünülen advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına (SOC) ve mutlak sıklığa göre aşağıda sunulmuştur. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hesaplanamıyor). Advers reaksiyonlar her sıklık grubunda azalan ciddiyet düzeyine göre sunulmuştur.

Tablo 3: Bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde selineksor (SVd) tedavisi alan multipl miyelom hastalarında gözlenen advers ilaç reaksiyonları (AİR)

Sistem organ sınıfı / tercih edilen terim	Tüm AİR'ler/sıklık	3-4. Derece AİR'ler/sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın Pnömoni*, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, nazofarenjit Yaygın Sepsis*, alt solunum yolu enfeksiyonu	Çok yaygın Pnömoni* Yaygın Sepsis*, alt solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, üst solunum yolu enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın Trombositopeni, anemi, nötropeni* Yaygın Lökopeni, lenfopeni	Çok yaygın Trombositopeni, anemi Yaygın Nötropeni*, lenfopeni Yaygın olmayan Lökopeni

Sistem organ sınıfı / tercih edilen terim	Tüm AİR'ler/sıklık	3-4. Derece AİR'ler/sıklık
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın İştah kaybı Yaygın Hiponatremi, dehidrasyon, hipokalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi, hiperkalemi, hipomagnezemi	Yaygın Hiponatremi, dehidrasyon, iştah kaybı, hipokalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi
Psikiyatrik hastalıklar	Çok yaygın İnsomnia Yaygın Konfüzyon durumu,	Yaygın Konfüzyon durumu, insomnia
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın Periferik nöropati, baş dönmesi, baş ağrısı Yaygın Senkop, amnezi*, denge bozukluğu, disguzi, aguzi	Yaygın Senkop, periferik nöropati Yaygın olmayan Baş ağrısı, baş dönmesi, amnezi*
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın Vertigo	Yok
Göz hastalıkları	Çok yaygın Katarakt, görme bulanıklığı*	Çok yaygın Katarakt Yaygın Bulanık görme*
Kardiyak hastalıklar	Yaygın Taşikardi	Yok
Vasküler hastalıklar	Yaygın Hipotansiyon	Yaygın Hipotansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın Öksürük Yaygın Dispne*, epistaksi	Yaygın Epistaksi Yaygın olmayan Dispne*, öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın Bulantı, diyare, kusma, kabızlık Yaygın Karın ağrısı, dispepsi, ağız kuruluğu, gaz	Yaygın Bulantı, diyare, kusma

Sistem organ sınıfı / tercih edilen terim	Tüm AİR'ler/sıklık	3-4. Derece AİR'ler/sıklık
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın Alopesi, gece terlemeleri*, kaşıntı	Yaygın olmayan Gece terlemeleri*
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları	Yaygın Hiperkreatinemi	Yaygın Hiperkreatinemi
Böbrek ve üriner sistem hastalıkları	Yaygın Akut böbrek hasarı	Yaygın Akut böbrek hasarı
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın Yorgunluk, ateş, asteni Yaygın Genel fiziksel sağlıkta kötüleşme, kırgınlık	Çok yaygın Yorgunluk Yaygın Ateş, asteni, genel fiziksel durumun kötüleşmesi
İncelemeler	Çok yaygın Kilo kaybı Yaygın Aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı	Yaygın Kilo verme, aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı
Yaralanma, zehirlenme ve prosedür komplikasyonları	Yaygın Düşme, kontüzyon	Yaygın Düşme

* Aşağıdakiler dahil olmak üzere birden fazla MedDRA tercih edilen teriminin gruplanmış hali:
Pnömoni: pnömoni, akciğer enfeksiyonu, pnömokok pnömonisi, influenza pnömonisi, viral parainfluenza pnömonisi, bakteriyel pnömoni ve fungal pnömoni
- Sepsis: sepsis, septik şok, stafilokok kökenli sepsis ve ürosepsis
- Nötropeni: nötropeni ve febril nötropeni
- Amnezi: amnezi ve hafıza bozukluğu
- Görme bulanıklığı: görme bulanıklığı, görmeyle ilgili bozukluk ve görme keskinliğinde azalma
- Dispne: dispne ve egzersiz dispnesi
- Gece terlemeleri: gece terlemeleri ve hiperhidroz

Tablo 4: Deksametazon ile kombinasyon halinde selineksor (Sd) tedavisi alan hastalarda gözlenen advers ilaç reaksiyonları (AİR)

Sistem organ sınıfı / tercih edilen terim	Tüm AİR'ler/sıklık	3-4. Derece AİR'ler/sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu Yaygın Sepsis, bakteriyemi	Yaygın Pnömoni, sepsis, bakteremi Yaygın olmayan Üst solunum yolu enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın Trombositopeni, anemi, nötropeni, lökopeni, lenfopeni Yaygın Febril nötropeni	Çok yaygın Trombositopeni, anemi, nötropeni, lökopeni, lenfopeni Yaygın Febril nötropeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın Hiponatremi, dehidrasyon, iştah kaybı, hiperglisemi, hipokalemi Yaygın Hipokalsemi, hipofosfatemi, hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperamilazemi, hiperürisemi, hiperlipazemi Yaygın olmayan Tümör lizis sendromu	Çok yaygın Hiponatremi Yaygın Dehidrasyon, iştah kaybı, hipokalemi, hiperglisemi, hipokalsemi, hiperkalemi, hiperamilazemi, hipofosfatemi, hiperürisemi, hiperlipazemi Yaygın olmayan Tümör lizis sendromu
Psikiyatrik hastalıklar	Çok yaygın Konfüzyon durumu, insomnia Yaygın Deliryum, halüsinasyon	Yaygın Konfüzyon durumu, insomnia Yaygın olmayan Deliryum, halüsinasyon

Sistem organ sınıfı / tercih edilen terim	Tüm AİR'ler/sıklık	3-4. Derece AİR'ler/sıklık
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın Baş dönmesi, disguzi, baş ağrısı Yaygın Periferik nöropati, senkop, aguzi, tat alma bozukluğu, denge bozukluğu, bilişsel bozukluk, dikkat bozukluğu, hafıza bozukluğu Yaygın olmayan Ensefalopati	Yaygın Senkop, bilişsel bozukluk Yaygın olmayan Periferik nöropati, ensefalopati
Göz hastalıkları	Çok yaygın Bulanık görme Yaygın Katarakt, görmeyle ilgili bozukluk	Yaygın Katarakt Yaygın olmayan Görme bulanıklığı, görmeyle ilgili bozukluk
Kardiyak hastalıklar	Yaygın Taşikardi	Yok
Vasküler hastalıklar	Yaygın Hipotansiyon	Yaygın olmayan Hipotansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın Dispne, epistaksi, öksürük	Yaygın Dispne Yaygın olmayan Epistaksi
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın Bulantı, diyare, kusma, karın ağrısı, kabızlık Yaygın Dispepsi, ağız kuruluğu, karında rahatsızlık hissi, gaz	Yaygın Bulantı, diyare, kusma, kabızlık Yaygın olmayan Karın ağrısı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın Alopesi, gece terlemeleri, kaşıntı	Yok
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları	Yaygın Kas spazmları, hiperkreatinemi	Yaygın olmayan Kas spazmları, hiperkreatinemi
Böbrek ve üriner sistem hastalıkları	Yaygın Akut böbrek hasarı	Yaygın Akut böbrek hasarı

Sistem organ sınıfı / tercih edilen terim	Tüm AİR'ler/sıklık	3-4. Derece AİR'ler/sıklık
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın Yorgunluk, ateş, asteni Yaygın Genel fiziksel durumun kötüleşmesi, kırgınlık, yürüme bozukluğu, ürperme	Çok yaygın Yorgunluk Yaygın Asteni, genel fiziksel durumun kötüleşmesi, ağrı Yaygın olmayan Ateş
İncelemeler	Çok yaygın Kilo kaybı Yaygın Aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı, kan alkalin fosfataz artışı	Yaygın Alanin aminotransferaz artışı Yaygın olmayan Kilo verme, aspartat aminotransferaz artışı
Yaralanma, zehirlenme ve prosedür komplikasyonları	Yaygın Düşme	Yaygın Düşme

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Enfeksiyonlar

En yaygın hematolojik olmayan toksisitenin enfeksiyon olduğu kaydedilmiştir.

SVd alan hastaların %70'inde enfeksiyon bildirilmiş, hastaların %28'inde 3. veya 4. derece enfeksiyon görülmüştür. Tedavi alan hastaların %28'inde ciddi enfeksiyon ve %4'ünde ölümcül enfeksiyon bildirilmiştir. En yaygın bildirilen enfeksiyonlar, hastaların sırasıyla %21 ve %15'inde olmak üzere üst solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoni olmuştur. Enfeksiyon, hastaların %1'inde dozun kesilmesine, %48'inde tedaviye ara verilmesine ve %10'unda doz azaltımına neden olmuştur.

Sd alan hastaların %53'ünde enfeksiyon bildirilmiştir. Bu olguların %22'sinin 3. veya 4. derece olduğu kaydedilmiştir. Üst solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoni en yaygın bildirilen enfeksiyonlar olmuş (sırasıyla hastaların %15'inde ve %13'ünde), bildirilen enfeksiyonların %25'inin ciddi olduğu ve tedavi edilen hastaların %3'ünde ölümcül enfeksiyon meydana geldiği saptanmıştır. Enfeksiyon, hastaların %7'sinde dozun kesilmesine, %19'unda tedaviye ara verilmesine ve %1'inde doz azaltımına neden olmuştur.

Trombositopeni

SVd alan hastaların %62'sinde trombositopeni meydana gelmiş ve hastaların %41'inde 3. veya 4. derece trombositopeni kaydedilmiştir. Trombositopeninin, hastaların %2'sinde ciddi olduğu bildirilmiştir. Hastaların %41'ini oluşturan ve 3. veya 4. derece trombositopeni görülen hastaların %5'inde 3. derece veya daha yüksek derece eşzamanlı kanama olayları bildirilmiştir (eşzamanlılık, ± 5 gün olarak tanımlanmıştır). Trombositopeni görülen hastaların %2'sinde ölümcül hemoraji meydana gelmiştir. Trombositopeni, hastaların %2'sinde dozun kesilmesine, %35'inde tedaviye ara verilmesine ve %33'ünde doz azaltımına neden olmuştur.

Sd alan hastaların %75'inde trombositopeni meydana gelmiş ve bu AİR'lerin %65'inin 3. veya 4. derece olduğu kaydedilmiştir. Trombositopeninin, hastaların %5'inde ciddi olduğu bildirilmiştir. Hastaların %65'ini oluşturan ve 3. veya 4. derece trombositopeni görülen hastaların %5'inde ciddi/3. derece veya daha yüksek derece eşzamanlı kanama olayları bildirilmiştir (eşzamanlılık, ± 5 gün olarak tanımlanmıştır). Trombositopeni, hastaların %3'ünde dozun kesilmesine, %22'sinde tedaviye ara verilmesine ve %32'sinde doz azaltımına neden olmuştur.

Trombositopeni, doz modifikasyonları (bkz. bölüm 4.2), destekleyici tedavi ve platelet transfüzyonları ile yönetilebilir. Hastalar kanamayla ilgili bulgu ve semptomlar açısından izlenmeli ve hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Nötropeni

SVd alan hastaların %16'sında nötropeni meydana gelmiş ve hastaların %10'unda 3. veya 4. derece nötropeni olayları gelişmiştir. Nötropenin, hastaların %1'inde ciddi olduğu bildirilmiştir. Nötropeni nedeniyle dozu kesilen hasta olmamış; nötropeni, hastaların %9'unda tedaviye ara verilmesine ve %5'inde doz azaltımına neden olmuştur.

SVd alan bir hastada (<%1) ciddi olduğu bildirilen febril nötropeni meydana gelmiş ve 4. derece olarak sınıflandırılmıştır. Febril nötropeni tedaviye ara verilmesine ve doz azaltımına yol açmamış, febril nötropeni nedeniyle dozu kesilen hasta olmamıştır. Üçüncü derece veya daha yüksek derece nötropeni görülen 19 hastanın 3'ünde (%16) ciddi 3. derece veya daha yüksek derece eşzamanlı enfeksiyon bildirilmiştir (eşzamanlılık, ± 5 gün olarak tanımlanmıştır). Eşzamanlı 3. derece veya daha yüksek derece enfeksiyonlar arasında alt solunum yolu enfeksiyonu, bronşit ve kulak enfeksiyonu (her biri 1'er hastada) yer almıştır.

Sd alan hastaların %36'sında nötropeni gelişmiş ve bu olguların %25'inin 3. veya 4. derece olduğu kaydedilmiştir. Nötropenin, hastaların %1'inde ciddi olduğu bildirilmiştir. Nötropeni nedeniyle dozu kesilen hasta olmamış; nötropeni, hastaların %2'sinde tedaviye ara verilmesine ve %6'sında doz azaltımına neden olmuştur.

Sd alan hastaların %3'ünde febril nötropeni gelişmiş, tamamının 3. veya 4. derece olduğu kaydedilmiştir. Febril nötropenin, hastaların %2'sinde ciddi olduğu ve hastaların %1'inden azında (her biri için aynı oran olmak üzere) dozun kesilmesine, tedaviye ara verilmesine veya doz azaltımına neden olduğu bildirilmiştir. Üçüncü derece veya daha yüksek derece nötropeni görülen 53 hastanın 6'sında (%11) ciddi/3. derece veya daha yüksek derece eşzamanlı enfeksiyon bildirilmiştir (eşzamanlılık, ± 5 gün olarak tanımlanmıştır). En yaygın bildirilen 3. derece veya daha yüksek derece eşzamanlı enfeksiyonlar arasında idrar yolu enfeksiyonu (3 hasta) ve sepsis (2 hasta) yer almıştır.

Anemi

SVd alan hastaların %37'sinde anemi meydana gelmiş ve hastaların %16'sında 3. derece anemi saptanırken, hiçbir hastada 4. veya 5. derece anemi kaydedilmemiştir. Aneminin, hastaların %3'ünde ciddi olduğu bildirilmiştir. Anemi, hastaların %1'inde dozun kesilmesine, %6'sında tedaviye ara verilmesine ve %3'ünde doz azaltımına neden olmuştur.

Sd alan hastaların %61'inde anemi gelişmiş ve bu olguların %44'ünün 3. veya 4. derece olduğu kaydedilmiştir. Aneminin, hastaların %3'ünde ciddi olduğu bildirilmiştir. Anemi, hastaların <%1'inde dozun kesilmesine, %4'ünde tedaviye ara verilmesine ve %1'inde doz azaltımına neden olmuştur.

Anemi, doz modifikasyonlar yapılarak (bkz. bölüm 4.2) ve tıbbi kılavuzlara göre kan transfüzyonları ve/veya eritropoetin uygulamasıyla yönetilebilir. Doz modifikasyonu kılavuzu için bkz. bölüm 4.2, Tablo 2.

Gastrointestinal toksisite

SVd alan hastaların %50'sinde mide bulantısı olmuş ve hastaların %8'inde 3. veya 4. derece bulantı olduğu kaydedilmiştir. Bulantının, hastaların %2'sinde ciddi olduğu bildirilmiştir. Bulantı önleyici tedavi uygulandığında, bulantının medyan süresinde 10 günlük iyileşme elde edilmiştir. Bulantı, hastaların %3'ünde dozun kesilmesine, %7'sinde tedaviye ara verilmesine ve %7'sinde doz azaltımına neden olmuştur.

SVd alan hastaların %21'inin kusma şikayeti olmuş ve hastaların %4'ünde 3. derece kusma kaydedilmiştir. Dördüncü derece kusma şikayeti olan hasta olmamıştır. Kusmanın, hastaların %4'ünde ciddi olduğu bildirilmiştir. Kusma, hastaların %2'sinde dozun kesilmesine, %3'ünde tedaviye ara verilmesine ve %3'ünde doz azaltımına neden olmuştur.

SVd alan hastaların %33'ünün diyare şikayeti olmuş ve hastaların %7'sinde 3. veya 4. derece kusma kaydedilmiştir. Diyarenin, hastaların %4'ünde ciddi olduğu bildirilmiştir. Diyare, hastaların %1'inde dozun kesilmesine, %8'inde tedaviye ara verilmesine ve %2'sinde doz azaltımına neden olmuştur.

Sd alan hastaların %79'unda bulantı/kusma gelişmiş ve bu olguların %10'unun 3. veya 4. derece, %3'ünün ciddi olduğu kaydedilmiştir. Bulantı önleyici tedavi uygulandığında, bulantı veya kusmanın medyan süresinde 3 günlük iyileşme elde edilmiştir. Bulantı/kusma, hastaların %5'inde dozun kesilmesine, %8'inde tedaviye ara verilmesine ve %5'inde doz azaltımına neden olmuştur.

Sd alan hastaların %47'sinin diyare şikayeti olmuş, %7'sinde diyarenin 3. veya 4. derece olduğu ve %2'sinde ciddi diyare geliştiği belirlenmiştir. Diyare, hastaların %1'inde dozun kesilmesine, %2'sinde tedaviye ara verilmesine ve %1'sinde doz azaltımına neden olmuştur.

Hiponatremi

SVd alan hastaların %8'inde hiponatremi gelişmiş ve hastaların %5'inde 3. veya 4. derece hiponatremi olduğu kaydedilmiştir. Hiponatreminin, hastaların <%1'inde ciddi olduğu bildirilmiştir. Hiponatremi olgularının çoğu herhangi bir semptomla ilişkilendirilmemiştir. Eşzamanlı nöbet bildirimi olmamıştır. Hiponatremi hiçbir hastada dozun kesilmesine yol açmamış, hastaların <%1'inde tedaviye ara verilmesine ve %1'inde doz azaltımına neden olmuştur.

Sd alan hastaların %40'ında hiponatremi gelişmiş ve bu olguların %24'ünün 3. veya 4. derece olduğu kaydedilmiştir. Hiponatreminin, hastaların %3'ünde ciddi olduğu bildirilmiştir. Hiponatremi olgularının çoğu herhangi bir semptomla ilişkilendirilmemiştir. Eşzamanlı nöbet bildirimi olmamıştır. Hiponatremi hiçbir hastada dozun kesilmesine yol açmamış, hastaların %6'sında tedaviye ara verilmesine ve %1'inde doz azaltımına neden olmuştur.

Katarakt

SVd alan hastalarda, klinik müdahale gerektiren yeni başlangıçlı veya kötüleşen katarakt insidansı %24 olarak bildirilmiştir. Yeni başlangıçlı katarakta kadar geçen medyan süre 233 gün olmuştur. Selineksor tedavisinin başlangıcında katarakt bulunan hastalarda kataraktın kötüleşmesine kadar geçen medyan süre 261 gün olmuştur (SVd). Katarakt tedavinin kesilmesine yol açmamış, hastaların %4'ünde tedaviye ara verilmesine ve %3'ünde doz

azaltımına neden olmuştur. Katarakt, gerekliyse ameliyat da dahil olmak üzere tıbbi kılavuzlara göre tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.2).

Tümör lizis sendromu

Bir (<%1) hastada (Sd alan) ciddi ve 3. derece olarak değerlendirilen tümör lizis sendromu (TLS) meydana gelmiştir. TLS riski yüksek olan hastalar yakından izlenmelidir. TLS kurumsal kılavuza uygun şekilde ve hızlı bir şekilde tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Yaşlı popülasyon

SVd alan multipl miyelom hastalarının %56'sının 65 yaş ve üstü, %17'sinin 75 yaş ve üstü olduğu kaydedilmiştir. Altmış beş (65) yaş ve üstü hastalar daha genç hastalarla karşılaştırıldığında, daha yaşlı hastalarda advers reaksiyon nedeniyle tedaviyi bırakma insidansının daha yüksek (%28 ve %13) ve ciddi advers reaksiyon insidansının da daha yüksek (%57 ve %51) olduğu görülmüştür.

Sd alan multipl miyelom hastalarının %47'sinin 65 yaş ve üstü, %11'inin 75 yaş ve üstü olduğu kaydedilmiştir. Yetmiş beş (75) yaş ve üstü hastalar daha genç hastalarla karşılaştırıldığında, daha yaşlı hastalarda advers reaksiyon nedeniyle tedaviyi bırakma insidansının daha yüksek (%52 ve %25), ciddi advers reaksiyon insidansının daha yüksek (%74 ve %59) ve ölümcül advers reaksiyon insidansının da daha yüksek (%22 ve %8) olduğu görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel:08003140008; Faks:03122183599).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Genel olarak doz aşımaları, standart dozlama için bildirilenlere benzer yan etkilerle ilişkilendirilmiş ve genellikle 1 hafta içinde geri döndürülebilir oldukları kaydedilmiştir.

Semptomlar

Potansiyel akut semptomlar arasında bulantı, kusma, diyare, dehidrasyon ve konfüzyon yer almaktadır. Potansiyel bulgular arasında düşük sodyum düzeyleri, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük kan sayımı yer almaktadır. Hastalar yakından izlenmeli ve uygun şekilde destekleyici tedavi sağlanmalıdır. Şimdiye kadar doz aşımına bağlı ölüm bildirilmemiştir.

Yönetim

Doz aşımı olması durumunda, hasta advers reaksiyonlar açısından izlenmeli ve derhal uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, diğer antineoplastik ajanlar
ATC kodu: L01XX66

Etki mekanizması

Selineksor, spesifik olarak eksportin 1'i (XPO1) bloke eden geri dönüşümlü bir kovalent seçici

nükleer eksport inhibitörü (SINE) bileşiğidir. XPO1, tümör süpresör proteinler (TSP), büyüme düzenleyiciler ve büyümeyi teşvik eden (onkojenik) proteinlerin mRNA'ları dahil olmak üzere birçok kargo proteininin nükleer eksportunun majör mediyatörüdür. Selineksorun XPO1'i inhibe etmesi, çekirdekte belirgin TSP birikimine, hücre döngüsünün durmasına, c-Myc ve siklin D1 gibi bir dizi onkoproteinde azalmalara ve kanser hücrelerinin apoptozuna yol açar. Selineksorun deksametazon ve/veya bortezomib ile kombinasyonu, *in vitro* multipl miyelomda sinerjistik sitotoksik etkiler göstermiş ve proteazom inhibitörlerine dirençli olanlar da dahil olmak üzere *in vivo* mürin ksenograft multipl miyelom modellerinde anti-tümör aktiviteyi artırmıştır.

Kardiyak elektrofizyoloji

Haftada iki kez 175 mg'a kadar çoklu selineksor dozlarının QTc aralığı üzerindeki etkisi, önceden yoğun tedavi almış hematolojik maligniteleri olan hastalarda değerlendirilmiştir. Selineksor, terapötik doz düzeyinde QTc aralığı üzerinde büyük (20 ms'den fazla) bir etki göstermemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Multipl miyelom hastalarının tedavisinde bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde selineksor (SVd)

Bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde selineksorun etkililiği ve güvenliliği, daha önce en az bir tedavi almış multipl miyelom hastalarının yer aldığı bir faz 3, global, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü çalışma olan KCP-330-023 (BOSTON) çalışmasında değerlendirilmiştir. BOSTON çalışmasına alınan hastalarda, en yakın zamanlı tedavi rejiminde veya sonrasında belgelenmiş progresif hastalık kanıtıyla birlikte Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre ölçülebilir miyelom bulunması ve öncesinde multipl miyelom için bir ila üç farklı rejimle tedavi almış olma şartı aranmıştır. Daha önce proteazom inhibitörü (tek başına veya bir kombinasyon tedavisinin parçası olarak) kullanmış olan hastaların tedaviye en azından kısmi yanıt vermiş olmaları ve 3. derece veya daha yüksek derece toksisite nedeniyle bortezomibin kesilmesi öyküsü olmaksızın, son proteazom inhibitörü tedavisinden itibaren en az 6 aylık bir aralık olması gerekli görülmüştür. Hastalarda aranan şartlar arasında ECOG performans skorunun ≤ 2 olması ve yeterli hepatik, renal ve hematopoetik fonksiyon saptanması yer almıştır. Sistemik hafif zincirli amiloidoz, aktif merkezi sinir sistemi miyelomu, 2. derece veya daha yüksek derece periferik nöropati ya da 2. derece ağrılı nöropati, plazma hücreli lösemi, polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati veya deri değişiklikleri (POEMS) sendromu olan hastalar çalışmaya katılımdan hariç tutulmuştur.

Çalışmada, haftada iki kez deksametazon 20 mg (her haftanın 1. ve 2. gününde oral yoldan uygulama) ve haftada bir kez bortezomib 1,3 mg/m² (5. haftada ara verilmek üzere, 1-4. haftaların 1. gününde subkütan uygulama) ile kombinasyon halinde haftada bir kez 100 mg selineksor (her haftanın 1. gününde oral yoldan uygulama) tedavisi [SVd kolu] ilk 8 siklus süresince standart 21 günlük siklus için haftada iki kez bortezomib 1,3 mg/m² (1, 4, 8, 11. günlerde subkütan uygulama) ve haftada iki kez düşük doz deksametazon 20 mg (1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12. günlerde oral yoldan uygulama) ardından ≥ 9 . siklustan itibaren haftada bir kez bortezomib 1,3 mg/m² (5. haftada ara verilmek üzere, 1-4. haftaların 1. gününde subkütan uygulama) ve haftada iki kez düşük doz deksametazon 20 mg (her haftanın 1. ve 2. gününde oral yoldan uygulama) [Vd kolu] tedavisiyle karşılaştırılmıştır.

İki tedavi kolunda da hastalık progresyonu, ölüm veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar tedavi devam etmiştir. Progresif hastalığın (PD) doğrulanmasıyla, kontrol kolundaki (Vd) hastaların SVd (BOSTON rejimi) şeklinde veya haftalık Sd (her haftanın 1. gününde olmak üzere haftada bir kez selineksor 100 mg) ve haftada iki kez düşük doz deksametazon 20 mg (her

haftanın 1. ve 2. gününde uygulama) şeklinde uygulanan selineksor bazlı tedaviye çapraz geçiş yapmalarına izin verilmiştir.

SVd koluna 195 ve Vd koluna 207 hasta olmak üzere toplam 402 hasta randomize edilmiştir.

Başlangıçtaki hasta özellikleri ve hastalık özellikleri Tablo 5'te açıklanmıştır.

Tablo 5: BOSTON Çalışmasındaki relaps/refrakter multipl miyelom hastalarının demografik ve hastalık özellikleri (n=402)

Özellik	SVd (n=195)	Vd (n=207)
Tanıdan randomizasyona kadar geçen medyan süre, yıl (aralık)	3,81 (0,4-23,0)	3,59 (0,4-22,0)
Önceki tedavinin bitiminden itibaren geçen süre, medyan (aralık)	48 hafta (1, 1088)	42 hafta (2, 405)
Önceki tedavi rejimlerinin sayısı, ortalama (aralık)	1,7 (1-3)	1,7 (1-3)
Önceki tedavilerin sayısı (%)		
1	%51	%48
2	%33	%31
3	%16	%21
Yaş, medyan (aralık)	66 yaş (40-87)	67 yaş (38-90)
<65 yaş grubu hastalar, n (%)	86 (44)	75 (36)
65-74 yaş grubu hastalar, n (%)	75 (39)	85 (41)
≥75 yaş grubu hastalar, n (%)	34 (17)	47 (23)
Erkekler:kadınlar, n (%)	115 (59): 80 (41)	115 (56): 92 (44)
Önceki tedavi tipi, n (%)		
Kök hücre nakli	76 (39)	63 (30)
Herhangi bir kombinasyonda lenalidomid	77 (39)	77 (37)
Herhangi bir kombinasyonda pomalidomid	11 (6)	7 (3)
Herhangi bir kombinasyonda bortezomib	134 (69)	145 (70)
Herhangi bir kombinasyonda karfilzomib	20 (10)	21 (10)
Herhangi bir kombinasyonda herhangi bir proteazom inhibitörü	148 (76)	159 (77)
Herhangi bir kombinasyonda daratumumab	11 (6)	6 (3)
Başlangıçta Revize Uluslararası Evreleme Sistemi, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Bilinmiyor	10 (5)	14 (7)
Yüksek riskli sitogenetik ^a , n (%)	97 (50)	95 (46)
ECOG performans durumu: 0 ila 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a del (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21 arasından herhangi birini içerir.

Primer sonlanım noktası, Bağımsız İnceleme Komitesi (BİK) tarafından IMWG Multipl Miyelom için Tek Tip Yanıt Kriterlerine göre değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) olarak belirlenmiştir.

Önceden planlanan ve PFS sınırının geçildiği (medyan 15,1 aylık takip) bir PFS ara dönem analizine dayalı olarak; BOSTON çalışması SVd kolunda Vd koluna kıyasla PFS bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiş, tehlike oranı (HR)=0,70 (%95 GA:

0,53-0,93; p=0,0075) olmak üzere medyan PFS'nin SVd ve Vd kollarında sırasıyla 13,9 ay (%95 GA: 11,7-ulaşılmamış değer) ve 9,5 ay (%95 GA: 8,1-10,8) olduğu saptanmıştır.

Genel yanıt oranında (ORR), SVd kolunda %76,4 ve Vd kolunda %62,3, p=0,0012 olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Çok iyi kısmi yanıt veya daha iyi yanıt oranı ($\geq$ VGPR oranı, kesin tam yanıt [sCR], tam yanıt [CR] ve VGPR'yi içerir), Vd kolunda %32,4 ve SVd kolunda %44,6 olarak kaydedilmiştir.

Yanıta kadar geçen medyan süre, SVd ile tedavi edilen hastalarda 1,4 ay ve Vd ile tedavi edilen hastalarda 1,6 ay olmuştur. Tedaviye yanıt veren hastalar arasında medyan yanıt süresi (DoR), SVd ve Vd kollarında sırasıyla 20,3 ay ve 12,9 ay olarak saptanmıştır.

Önceden planlanmış PFS ara dönem analizi sırasında, 109 genel sağkalım (OS) olayı kaydedilmiş; SVd ve Vd kollarında sırasıyla 47 ve 62 ölüm gerçekleştiği belirlenmiştir (HR=0,84 [%95 GA: 0,57-1,23]). SVd kolunda medyan OS'ye ulaşılmamış, Vd kolunda medyan OS'nin 25 ay olduğu görülmüştür.

Toplam 22,1 aylık medyan takiple güncellenen bir tanımlayıcı analizde, bulguların primer analizle tutarlı olduğu saptanmıştır. Etkililik bulguları Tablo 6'da ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 6: BOSTON çalışmasında bağımsız inceleme komitesi tarafından değerlendirilen etkililik bulguları (medyan takip 22,1 ay)

	SVd (n=195)	Vd (n=207)
Progresyonsuz Sağkalım (PFS)^a Tehlike Oranı (%95 GA)	0,71 (0,54-0,93)	
Medyan PFS, ay (%95 GA)	13,2 (11,7-23,4)	9,5 (8,1-10,8)
Genel Yanıt Oranı (ORR)^b, n (%) %95 GA	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)
Yanıta Kadar Geçen Süre, ay (%95 GA)	1,4 (1,4-1,5)	1,6 (1,5-2,1)
Medyan Yanıt Süresi, ay (%95 GA)^c	17,3 (12,6-26,3)	12,9 (9,3-15,8)
Genel Sağkalım (OS, medyan takip 28,7 ay)^a Olay sayısı, n (%) Medyan OS, ay (%95 GA) Tehlike Oranı (%95 GA)	68 (35) 36,7 ay (30,2- ulaşılmamış değer) 0,88 (0,63-1,22)	80 (39) 32,8 ay (27,8- ulaşılmamış değer)

SVd= selineksor-bortezomib-deksametazon, Vd= bortezomib-deksametazon, sCR= kesin tam yanıt, CR= tam yanıt, VGPR= çok iyi kısmi yanıt, PR= kısmi yanıt

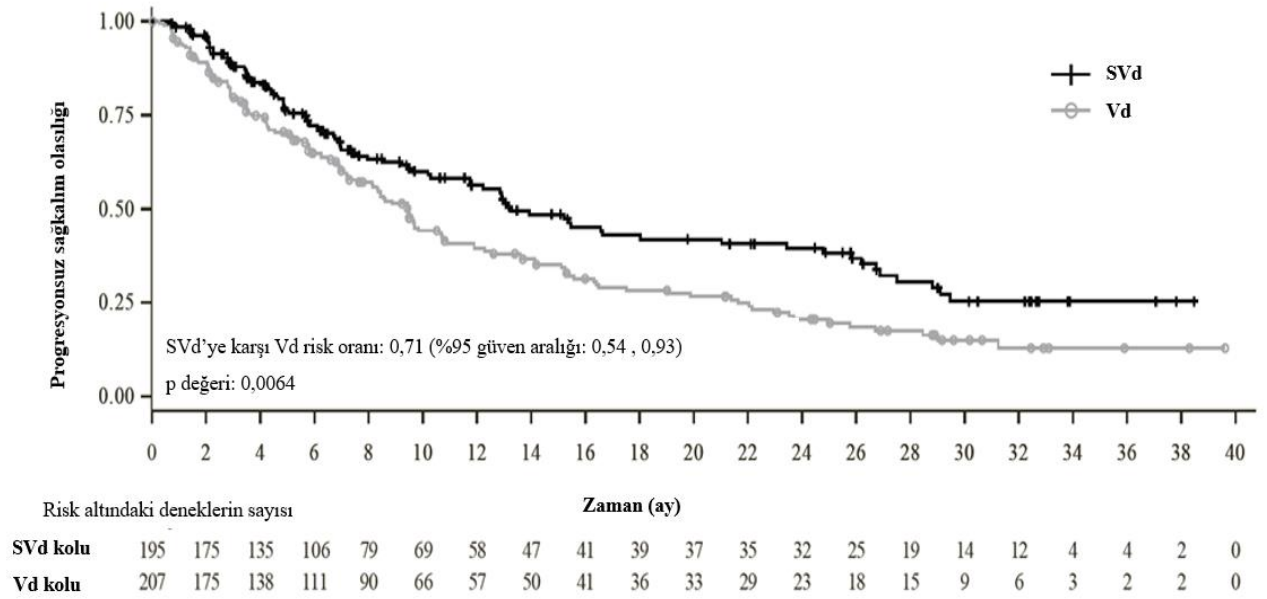
*Bildirilen etkililik bulguları, 15 Şubat 2021 veri kesme tarihine dayalı bir tanımlayıcı analize karşılık gelmektedir.

^a Tehlike oranı, gruplanmış Cox orantılı tehlike regresyon modeline, p değeri ise gruplanmış log-sıra testine dayalıdır.

^b sCR+ CR + VGPR + PR dahil; p değeri Cochran-Mantel-Haenszel testine dayalıdır.

^c PR veya daha iyi yanıt veren hastaları içermektedir

Şekil 1: BOSTON çalışmasında PFS Kaplan-Meier Eğrisi (medyan takip 22,1 ay)



Önceden belirlenmiş önemli bir sekonder sonlanım noktası olan ≥ 2 . derece periferik nöropati oranının, SVd kolundaki bortezomib dozunun daha düşük olmasına bağlı olarak, SVd kolunda (%21) Vd koluna kıyasla (%34) daha düşük olduğu ve olasılık oranının 0,50 [%95 GA: 0,32-0,79, $p=0,0013$] olduğu belirlenmiştir.

Relaps/refrakter multipl miyelom hastalarının tedavisinde deksametazon ile kombinasyon halinde selineksor (Sd)

Faz 2, çok merkezli, tek tedavi kollu, açık etiketli bir çalışma olan KCP-330-012 (STORM) çalışmasına relaps gelişmiş ve/veya refrakter multipl miyelom (RRMM) hastaları alınmıştır. STORM Bölüm 2'ye alınan hastalarda aranan şartlar arasında IMWG kriterlerine göre ölçülebilir hastalık olması; daha önce bir alkile edici ajan, glukokortikoidler, bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid ve bir anti-CD38 monoklonal antikoru dahil olmak üzere üç veya daha fazla antimiyeleom tedavi rejimi almış olmak; miyelomun glukokortikoidlere, bir proteazom inhibitörüne, bir immünomodülatör ajana, bir anti-CD38 monoklonal antikoru ve alınan son tedavi basamağına refrakter olduğunun belgelenmiş olması yer almıştır. Hastalarda ECOG performans durumu skorunun ≤ 2 olması ve yeterli hepatik, renal ve hematopoetik fonksiyon saptanması şartları aranmıştır. Dışlama tutma kriterleri sistemik hafif zincirli amiloidoz, aktif merkezi sinir sistemi miyelomu, 3. derece veya daha yüksek derece periferik nöropati ya da 2. derece ağrılı nöropati olarak belirlenmiştir.

Hastalar, her haftanın 1. ve 3. gününde 20 mg deksametazon ile kombinasyon halinde 80 mg selineksor tedavisi almıştır. Hastalık progresyonu, ölüm veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar tedavi devam etmiştir.

STORM Bölüm 2'ye alınan hastalar ($n=123$) arasında, seksen üç (83) hastada iki proteazom inhibitörüne (bortezomib, karfilzomib), iki immünomodülatör ajana (lenalidomid,

pomalidomid) ve bir anti-CD38 monoklonal antikoruna (daratumumab) refrakter RRMM kaydedilmiştir. Bu 83 hastada selineksor tedavisinin medyan süresi 9 hafta olmuştur (aralık: 1 ila 61 hafta). Alınan medyan toplam selineksor dozu, haftada 880 mg (aralık: 160 ila 6220 mg) ve medyan doz 105 mg (aralık: 22 ila 180 mg) olarak kaydedilmiştir.

Aşağıda sunulan veriler, hastalığı bortezomib (B), karfilzomib (C), lenalidomid (L), pomalidomid (P) ve daratumumab (D) için refrakter olan (penta-refrakter) 83 hastadan elde edilmiştir.

Hastaların hastalık ve önceki tedavi özellikleri Tablo 7’de yer almaktadır.

Tablo 7: Haftada iki kez 80 mg selineksor ve 20 mg deksametazon tedavisi alan, relaps/refrakter multipl miyelom hastalarının (n=83) demografik ve hastalık özellikleri

Özellikler	
Tanıdan çalışma tedavisi başlangıcına kadar geçen medyan süre, yıl (aralık)	7 yıl (1, 23)
Önceki tedavi rejimlerinin sayısı, medyan (aralık)	8 (4, 18)
Yaş, medyan (aralık)	65 yaş (40, 86)
<65 yaş grubu hastalar, n (%)	40 (48)
65-74 yaş grubu hastalar, n (%)	31 (37)
≥75 yaş grubu hastalar, n (%)	12 (15)
Erkekler:Kadınlar, n (%)	51 E (61): 32 K (39)
Spesifik tedavi kombinasyonlarına refrakter olma durumu, n (%)	
Penta-refrakter (BCLPD)	83 (100)
Herhangi bir kombinasyonda daratumumab	57 (69)
Tek ajan olarak daratumumab	26 (31)
Daha önce kök hücre nakli ¹ , n (%)	67 (81)
≥2 nakil	23 (28)
Daha önce CAR-T hücre tedavisi, n (%)	2 (2,4)
Başlangıçta Revize Entegre Evreleme Sistemi, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Yüksek riskli sitogenetik, n (%) (del (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21 arasından herhangi birini içerir)	47 (57)
ECOG performans durumu: 0 ila 1, n (%)	74 (89)

¹ Bir hastaya allojenik kök hücre nakli yapılmıştır.

Primer etkililik sonlanım noktası, Bağımsız İnceleme Komitesi tarafından IMWG multipl miyelom için tek tip yanıt kriterlerine göre değerlendirilen genel yanıt oranıdır (ORR). Yanıtlar aylık olarak ve IMWG kılavuzuna göre değerlendirilmiştir. Tablo 8, etkililik bulgularına genel bir bakış sunmaktadır.

Tablo 8: Bağımsız İnceleme Komitesi tarafından değerlendirilen etkililik bulguları (STORM, haftada iki kez 80 mg selineksor ve 20 mg deksametazon tedavisi alan, relaps/refrakter multipl miyelom hastaları)

Etkililik sonlanım noktası	NEXPOVIO 80 mg + deksametazon 20 mg n=83
Genel yanıt oranı (ORR), n (%) (sCR + VGPR + PR dahil) ¹	21 (25,3)
%95 güven aralığı	16,4-36
sCR, MRD negatif, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Minimal yanıt (MR), n (%)	10 (12,0)
Stabil hastalık (SD), n (%)	32 (38,6)
Progresif hastalık (PD)/değerlendirilemeyen (NE), n (%)	20 (24,1)
İlk yanıt kadar geçen medyan süre (hafta) (aralık: 1 ila 10 hafta)	3,9
Medyan yanıt süresi (DOR), ay (%95 güven aralığı)	3,8 (2,3-10,8)

¹sCR= kesin tam yanıt, CR= tam yanıt, VGPR= çok iyi kısmi yanıt, PR= kısmi yanıt

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu (EMA) RRMM tedavisi için pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde selineksor çalışmalarına ilişkin sonuçların sunulmasıyla ilgili zorunluluğu kaldırmıştır (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Oral yoldan uygulamayı takiben selineksor tepe plazma konsantrasyonu olan C_{maks} değerine 4 saat içinde ulaşılır. Yüksek oranda yağ içeren bir öğünle (öğünün toplam kalori içeriğinin yaklaşık %50'si yağdan gelecek şekilde 800-1000 kalori) birlikte uygulanması, selineksorun farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki göstermemiştir.

Dağılım

Selineksor, insan plazma proteinlerine %95,0 oranında bağlanır. Bir popülasyon farmakokinetiği (PK) analizinde, kanser hastalarında selineksorun görünür dağılım hacmi (Vd/F) 133 L olarak saptanmıştır.

Biyotransformasyon

Selineksor CYP3A4, çoklu UDP-glukuronoziltransferazlar (UGT) ve glutatyon S-transferazlar (GST) tarafından metabolize edilir.

Eliminasyon

Tek bir 80 mg'lık selineksor dozunu takiben ortalama yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 6 ila 8 saattir. Bir popülasyon PK analizinde, kanser hastalarında selineksorun görünür toplam klirensi (CL/F) 18.6 L/h olarak saptanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

İlerlemiş hematolojik ve katı tümör maligniteleri olan hastalarda doz artırma çalışmalarında selineksor, doğrusal PK ve dozla orantılı maruz kalma (konsantrasyona karşı zaman eğrisi altındaki alan [AUC] ve gözlenen maksimum konsantrasyon [C_{maks}]) sergilemiştir. Selineksor haftada iki kez (veya bir kez) dozlanır ve tekrarlanan dozlamayı takiben önemli bir birikim ($R < 1$) görülmez.

Özel popülasyonlar

Yaş, cinsiyet ve ırk

Yaş (18 ila 94 yaş), cinsiyet veya ırk, selineksorun farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki göstermemiştir.

Popülasyon PK veri kümesinde yaş ve ırk anlamlı bir eşdeğişken olarak tanımlanmamış, cinsiyet ise anlamlı eşdeğişken olarak tanımlanmıştır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliğinin derecesi, Cockcroft-Gault denklemiyle hesaplanan kreatinin klirensine göre belirlenmiştir. Böbrek fonksiyonu normal ($n=283$, CLcr: ≥ 90 mL/dak) ve hafif ($n=309$, CLcr: 60 ila 89 mL/dak), orta şiddette ($n=185$, CLcr: 30 ila 59 mL/dak) veya şiddetli ($n=13$, CLcr: 15 ila 29 mL/dak) böbrek disfonksiyonu görülen hastaların popülasyon PK analizlerinin bulguları, kreatinin klirensinin NEXPOVIO'nun PK özellikleri üzerinde hiçbir etkisinin olmadığına işaret etmiştir. Bu nedenle hafif, orta şiddette veya şiddetli böbrek yetmezliğinin selineksorun PK özelliklerini değiştirmesi beklenmez ve böbrek disfonksiyonu olan hastalarda selineksor dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği

Popülasyon PK analizi, hafif karaciğer yetmezliğinin (bilirubin $>1-1,5$ x ULN veya AST $>ULN$ ancak bilirubin $\leq ULN$, $n=119$) selineksorun PK özellikleri üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. Benzer bir bulgu, orta şiddette (bilirubin $>1,5-3$ x ULN; herhangi bir AST düzeyi, $n=10$) ve şiddetli karaciğer yetmezliği (bilirubin >3 x ULN; herhangi bir AST düzeyi, $n=3$) olan az sayıda hastada da gözlenmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Tekrarlanan Doz Toksisitesi

Sıçanlarda yapılan 13 haftalık tekrarlanan doz çalışmasındaki bulgular, vücut ağırlığı artışında ve gıda tüketiminde azalma, hematopoetik/lenfoid hipoplazi ve erkek/dişi üreme organlarında etkiler olduğunu göstermiştir. Maymunlarda yapılan 13 haftalık çalışmada gözlenen tedaviyle ilgili etkiler arasında vücut ağırlığında azalma, gastrointestinal etkiler ve lenfoid/hematolojik depresyon yer almıştır. Anoreksi dahil olmak üzere gastrointestinal toksisitelerin, vücut ağırlığı artışındaki azalmaların ve gıda tüketimindeki azalmanın santral sinir sistemi aracılığıyla olduğu kaydedilmiştir. Bu toksisiteler için herhangi bir güvenlik sınırı belirlenmemiştir.

Genotoksisite

Selineksor, bakteriyel ters mutasyon testinde mutajenik bulunmamıştır. Selineksor, insan lenfositleriyle yapılan *in vitro* sitogenetik analizde veya *in vivo* sıçan mikronükleus testinde klastojenik olarak değerlendirilmemiştir.

Karsinojenite

Selineksor ile karsinojenite çalışması yapılmamıştır.

Üreme ve Gelişme Toksisitesi

Selineksor ile hayvanlarda fertilite çalışması yapılmamıştır. Tekrarlanan doz oral toksisite çalışmalarında, sıçanlara ve maymunlara 13 haftaya kadar selineksor uygulanmıştır. Sıçanlarda epididim ve testislerde sperm, spermatid ve germ hücrelerinin sayısına azalma, yine sıçanlarda over foliküllerinde azalma ve maymunlarda ise tek hücreli testis nekrozu gözlenmiştir. Bu bulgular, insanlar için önerilen 80 mg'lık dozda kaydedilen maruziyetin (EAA_{son}) sırasıyla yaklaşık 0,11, 0,28 ve 0,53 katına denk gelen sistemik maruziyetlerde gözlenmiştir. Gebe sıçanlarda, insanlar için önerilen 80 mg'lık dozda kaydedilen maruziyetin (EAA_{son}) altındaki sistemik maruziyetlere denk gelen günlük maruziyette gelişimsel etkiler görülmüştür.

Diğer Toksisiteler

Bir kobay duyarlılaştırma testi, %25'lik selineksorun 24. ve 48. saatte hafif bir II. derece dermal temas aşırı duyarlılık yanıtını indüklediğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (pH-101) (E460i)
Kroskarmeloz sodyum (E468)
Povidon K30 (E1201)
Kolloidal silikon dioksit (E551)
Magnezyum stearat (E470b)
Mikrokristalin selüloz (PH-102) (E460i)
Sodyum lauril sülfat (E514i)

Tablet kaplaması

Talk (E553b)
Kısmen hidrolize edilmiş poli(vinil alkol) (E1203)
Gliseril monostearat (E471)
Polisorbat 80 (E433)
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol (E1521)
İndigo karmin alüminyum lake (E132)
Parlak mavi FCF alüminyum lake (E133)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

5 yıl.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Bir blisterde 2, 3, 4, 5 veya 8 adet film kaplı tablet içeren PVC/PCTFE/PVC-alüminyum blisterler.

Bir dış kutuda, her biri bir blister içeren dört adet ocuk emniyetli i kutu bulunur. Kutular toplam 8, 12, 16, 20 veya 32 film kaplı tablet içerir. Tüm ambalaj boyutları pazara sunulmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini Stemline İlaç San. ve Tic. A.ř.

Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4 Maslak Office Building 34485 Maslak,

Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2024/273

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.08.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ