

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нексповио, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: селинексор.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг селинексора.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки голубого цвета, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «K20» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Нексповио показан к применению у взрослых:

- в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном для лечения пациентов с множественной миеломой, которые получили по меньшей мере один предшествующий курс терапии;
- в комбинации с дексаметазоном для лечения пациентов с множественной миеломой, которые ранее получили как минимум четыре курса терапии, и у которых заболевание рефрактерно как минимум к двум ингибиторам протеасом, двум иммуномодулирующим препаратам и моноклональным антителам к CD38, и у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне последней терапии

4.4. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно быть начато и проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт лечения пациентов с множественной миеломой.

Режим дозирования

Селинексор в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (SVd)

Для 35-дневного цикла рекомендуются следующие дозы селинексора, бортезомиба и дексаметазона:

- Селинексор, 100 мг, внутрь, 1 раз в неделю, в 1-й день каждой недели. Доза селинексора не должна превышать 70 мг/м² за один прием.
- Бортезомиб, 1,3 мг/м², подкожно, 1 раз в неделю, в 1-й день каждой недели, каждые 4 недели с последующим перерывом в 1 неделю.
- Дексаметазон, 20 мг, внутрь, 2 раза в неделю, в 1-й и 2-й дни каждой недели.

Лечение селинексором в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Селинексор в комбинации с дексаметазоном (Sd)

Рекомендованы следующие начальные дозы селинексора и дексаметазона:

- Селинексор, 80 мг, внутрь, в 1-й и 3-й дни каждой недели.
- Дексаметазон, 20 мг, внутрь, в 1-й и 3-й дни каждой недели с селинексором.

Лечение селинексором в комбинации с дексаметазоном следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Информация о режиме дозирования лекарственных препаратов, назначаемых в комбинации с препаратом Нексповио, представлена в общих характеристиках данных лекарственных препаратов (ОХЛП).

Задержка или пропуск дозы

Если доза селинексора пропущена или не принята вовремя, или у пациента возникла рвота после приема дозы селинексора, не следует повторно принимать дозу препарата. Пациент должен принять следующую дозу в следующий запланированный день.

Модификация доз

Рекомендации по модификации доз препарата Нексповио при развитии нежелательных реакций представлены в таблице 1 и таблице 2.

Информация о модификации доз лекарственных препаратов, назначаемых в комбинации с препаратом Нексповио, представлена в соответствующих ОХЛП.

Таблица 1. Предусмотренные этапы модификации при развитии нежелательных реакций

	Селинексор в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (SVd)	Селинексор в комбинации с дексаметазоном (Sd)
Рекомендованная начальная доза	100 мг, 1 раз в неделю	80 мг, в 1-й и 3-й дни каждой недели (всего 160 мг в неделю)
Первое снижение	80 мг, 1 раз в неделю	100 мг, 1 раз в неделю
Второе снижение	60 мг, 1 раз в неделю	80 мг, 1 раз в неделю
Третье снижение	40 мг, 1 раз в неделю	60 мг, 1 раз в неделю
Прекращение терапии*		

* Если симптомы не исчезают, лечение следует прекратить.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы при развитии нежелательных реакций

Нежелательная реакция ^a	Частота развития	Действие
Гематологические нежелательные реакции		
Тромбоцитопения		
Количество тромбоцитов от 25 000/мкл до менее чем 75 000/мкл	Любая	Снижение дозы селинексора на 1 уровень (см. таблицу 1).
Количество тромбоцитов от 25 000/мкл до менее чем 75 000/мкл с сопутствующим кровотечением	Любая	- Приостановка терапии селинексором. - Возобновление терапии селинексором в дозе, сниженной на 1 уровень (см. таблицу 1) после прекращения кровотечения.
Количество тромбоцитов менее чем 25 000/мкл	Любая	- Приостановка терапии селинексором. - Наблюдение, пока количество тромбоцитов не составит по крайней мере не менее 50 000/мкл. - Возобновление терапии селинексором в дозе, сниженной на 1 уровень (см. таблицу 1).
Нейтропения		
Абсолютное количество нейтрофилов от 0,5 до $1,0 \times 10^9/\text{л}$, без лихорадки	Любая	Снижение дозы селинексора на 1 уровень (см. таблицу 1).
Абсолютное количество нейтрофилов менее чем $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ИЛИ Фебрильная нейтропения	Любая	- Приостановка терапии селинексором. - Наблюдение, пока количество нейтрофилов не составит $1,0 \times 10^9/\text{л}$ или более. - Возобновление терапии селинексором в дозе, сниженной на 1 уровень (см. таблицу 1).
Анемия		
Гемоглобин менее чем 8,0 г/дл	Любая	- Снижение дозы селинексора на 1 уровень (см. таблицу 1). - Проведение гемотрансфузии и/или другого лечения в соответствии с клиническими рекомендациями.
Угрожающие жизни осложнения (показано экстренное вмешательство)	Любая	- Приостановка терапии селинексором. - Проведение наблюдения до тех пор, пока количество гемоглобина не составит 8 г/дл или более. - Возобновление терапии селинексором в дозе, сниженной на 1 уровень (см. таблицу 1). - Проведение гемотрансфузии и/или другого лечения в соответствии с клиническими рекомендациями.

Негематологические нежелательные реакции		
Гипонатриемия		
Концентрация натрия 130 ммоль/л или менее	Любая	- Приостановка терапии селинексором и назначение соответствующей поддерживающей терапии. - Наблюдение, пока концентрации натрия не составит 130 ммоль/л или более. - Возобновление терапии селинексором в дозе, сниженной на 1 уровень (см. таблицу 1).
Усталость		
2-я степень, продолжительностью 7 дней или более, ИЛИ 3-я степень	Любая	- Приостановка терапии селинексором. - Проведение наблюдения до тех пор, пока усталость не снизится до 1-й степени или до исходного уровня. - Возобновление терапии селинексором в дозе, сниженной на 1 уровень (см. таблицу 1).
Тошнота и рвота		
Тошнота 1-й или 2-й степени (уменьшение количества потребляемой пищи без значимой потери веса, дегидратации или недостаточности питания) ИЛИ Рвота 1-й или 2-й степени (5 эпизодов/сутки или более)	Любое	Продолжение приема селинексора и назначение дополнительных лекарственных препаратов против тошноты.
Тошнота 3-й степени (недостаточное поступление калорий с пищей или нехватка жидкости) ИЛИ Рвота 3-й степени и более (6 и более эпизодов/сутки)	Любое	- Приостановка терапии селинексором. - Проведение наблюдения до тех пор, пока тошнота или рвота не снизятся до 2-й или менее степени или до исходного уровня. - Назначение дополнительных лекарственных препаратов против тошноты. - Возобновление терапии селинексором в дозе, сниженной на 1 уровень (см. таблицу 1).
Диарея		
2-й степени (увеличение частоты дефекаций на 4–6 раз в сутки по сравнению с исходной частотой)	Первое	Продолжение терапии селинексором и назначение поддерживающей терапии.
	Второе и последующие	- Снижение дозы селинексора на 1 уровень (см. таблицу 1). - Назначение поддерживающей терапии.

3-й степени и более (увеличение частоты дефекаций на 7 раз в сутки и более по сравнению с исходной частотой; показана госпитализация)	Любое	- Приостановка терапии селинексором и назначение поддерживающей терапии. - Проведение наблюдения до тех пор, пока тяжесть диареи не снизится до 2-й и менее степени. - Возобновление терапии селинексором в дозе, сниженной на 1 уровень (см. таблицу 1).
Потеря веса и анорексия		
Потеря веса от 10 % до менее чем 20 % ИЛИ Анорексия, связанная со потерей веса или недостаточностью питания	Любое	- Приостановка терапии селинексором и назначение поддерживающей терапии. - Проведение наблюдения до тех пор, пока масса тела не восстановится до ≥ 90 % от массы тела на исходном уровне. - Возобновление терапии селинексором в дозе, сниженной на 1 уровень (см. таблицу 1).
Офтальмологические нежелательные реакции		
2-й степени, за исключением катаракты	Любое	- Офтальмологическое обследование. - Приостановка терапии селинексором и назначение поддерживающей терапии. - Проведение наблюдения до тех пор, пока тяжесть офтальмологических симптомов не снизится до 1-й степени или до исходного уровня. - Возобновление терапии селинексором в дозе, сниженной на 1 уровень (см. таблицу 1).
3-й степени или более, за исключением катаракты	Любое	- Полная отмена терапии селинексором. - Офтальмологическое обследование.
Другие негематологические нежелательные реакции		
3-й или 4-й степени (реакции, угрожающие жизни)	Любое	- Приостановка терапии селинексором. - Проведение наблюдения до тех пор, тяжесть реакции не снизится до 2-й или менее степени. - Возобновление терапии селинексором в дозе, сниженной на 1 уровень (см. таблицу 1).

^a Общие терминологические критерии оценки тяжести нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE) в редакции 4.03.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекция дозы препарата селинексор не требуется (см. разделы 4.8, 5.1 и 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы препарата селинексор у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени не требуется (см. раздел 5.2).

Данные о применении у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или находящихся на гемодиализе для рекомендаций по режиму дозирования отсутствуют.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы препарата селинексор у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени не требуется (см. раздел 5.2).

Для рекомендаций по режиму дозирования, имеющих данные о применении у пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени недостаточно.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Нексповио у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 5.1 и 5.2).

Препарат Нексповио для лечения множественной миеломы у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

Способ применения

Препарат Нексповио предназначен для приема внутрь.

Препарат Нексповио в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (SVd) следует принимать внутрь примерно в одно и то же время, один раз в неделю, в 1-й день каждой недели.

Препарат Нексповио в комбинации с дексаметазоном (Sd) следует принимать внутрь примерно в одно и то же время, в 1-й и 3-й дни каждой недели.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки не следует раздавливать, разжевывать, разламывать или делить, в целях предотвращения риска раздражения кожи действующим веществом препарата. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к селинексору или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом лечения необходимо ознакомиться с общей характеристикой лекарственных препаратов (ОХЛП), назначаемых в комбинации с селинексором, включая особые указания и меры предосторожности при применении, а также рекомендуемую сопутствующую терапию.

Рекомендуемая сопутствующая терапия

Следует рекомендовать пациентам поддерживать надлежащий уровень потребления жидкости и калорий на протяжении всего лечения. Пациентам с риском развития дегидратации следует рассмотреть возможность проведения внутривенной гидратации.

С профилактической целью следует проводить сопутствующую терапию антагонистом 5-НТ₃ рецепторов и/или другими лекарственными препаратами против тошноты до и во время лечения препаратом Нексповио (см. раздел 4.8).

Общий анализ крови

Общий анализ крови следует проводить пациентам на исходном уровне, во время лечения и по клиническим показаниям. В течение первых двух месяцев лечения контроль показателей крови следует проводить чаще.

Тромбоцитопения

У пациентов, получавших селинексор, часто отмечались случаи тромбоцитопении (тромбоцитопения и снижение количества тромбоцитов), которые могли быть тяжелыми (3-я – 4-я степень). Тромбоцитопения 3-й – 4-й степени в некоторых случаях может приводить к клинически значимому кровотечению, а в редких случаях может вызывать кровотечения, потенциально приводящие к летальному исходу (см. раздел 4.8).

Контроль тромбоцитопении можно осуществлять с помощью приостановки терапии, модификации дозы препарата, переливания тромбоцитов и/или других видов лечения в соответствии с клиническими показаниями. Следует проводить наблюдение за пациентами на предмет наличия признаков и симптомов кровотечения и немедленно проводить их обследование. Рекомендации по модификации доз препарата представлены в таблице 1 и таблице 2 в разделе 4.2.

Нейтропения

Сообщалось о случаях развития нейтропении, включая тяжелую нейтропению (3-я – 4-я степень), при применении препарата селинексор. В нескольких случаях у пациентов с нейтропенией 3-й – 4-й степени развивались сопутствующие инфекции (см. раздел 4.8).

Следует проводить наблюдение за пациентами с нейтропенией на предмет наличия признаков инфекции и немедленно проводить их обследование. Контроль нейтропении можно проводить с помощью приостановки терапии, модификации дозы препарата и назначения колониестимулирующих факторов в соответствии с медицинскими рекомендациями. Рекомендации по модификации доз препарата представлены в таблице 1 и таблице 2 в разделе 4.2.

Желудочно-кишечная токсичность

Тошнота, рвота и диарея, которые в некоторых случаях могут принимать тяжелую форму и требовать назначения лекарственных препаратов против тошноты и противодиарейных лекарственных препаратов (см. раздел 4.8).

Профилактическую терапию антагонистами 5-HT₃ рецепторов и/или другими лекарственными препаратами против тошноты следует проводить до и во время лечения селинексором. Для предотвращения обезвоживания у пациентов в группе риска следует вводить растворы электролитов.

Контроль тошноты/рвоты можно осуществлять с помощью временной приостановки терапии, модификации дозы препарата и/или назначения других лекарственных препаратов против тошноты по клиническим показаниям. Контроль диареи можно осуществлять с помощью временной приостановки терапии, модификации дозы и/или назначения противодиарейных лекарственных препаратов. Рекомендации по модификации доз препарата представлены в таблице 1 и таблице 2 в разделе 4.2.

Потеря веса и анорексия

Селинексор может приводить к потере веса и анорексии. Контроль за показателями веса пациентов, алиментарным статусом и потребляемым объемом пищи следует проводить на исходном уровне, во время лечения и по клиническим показаниям. В течение первых двух месяцев лечения контроль этих показателей следует проводить чаще. Пациентам с вновь возникшими или усугубившимися симптомами снижения аппетита и веса может потребоваться модификация дозы препарата, назначение стимуляторов аппетита и проведение консультаций по вопросам питания. Рекомендации по модификации доз препарата представлены в таблице 1 и таблице 2 в разделе 4.2.

Спутанность сознания и головокружение

Селинексор может вызывать спутанность сознания и головокружение. Следует рекомендовать пациентам избегать ситуаций, при которых головокружение или спутанность сознания могут представлять проблему, и не принимать другие лекарственные препараты, которые могут вызвать головокружение или спутанность сознания, не посоветовавшись с лечащим врачом. Следует рекомендовать пациентам не управлять транспортными средствами и не работать с механизмами до разрешения симптомов (см. раздел 4.7).

Гипонатриемия

Селинексор может вызывать гипонатриемию. Пациентам следует проводить контроль концентрации натрия на исходном уровне, во время лечения и по клиническим показаниям. В течение первых двух месяцев лечения контроль этого показателя следует проводить чаще. При одновременной гипергликемии (концентрация глюкозы в сыворотке более чем 150 мг/дл) и высоких концентрациях парапротеина в сыворотке крови следует проводить коррекцию содержания натрия. Лечение гипонатриемии следует проводить в соответствии с медицинскими рекомендациями (внутривенное введение раствора натрия хлорида), включая пересмотр диеты.

Может потребоваться прерывание терапии селинексором и/или модификация дозы препарата. Рекомендации по модификации доз препарата представлены в таблице 1 и таблице 2 в разделе 4.2.

Катаракта

Селинексор может приводить к развитию или обострению катаракты (см. раздел 4.8). При наличии клинических показаний может быть выполнено офтальмологическое обследование. Лечение катаракты следует проводить в соответствии с медицинскими рекомендациями, включая хирургическое лечение, если оно обосновано.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о случаях развития синдрома лизиса опухоли (СЛО) у пациентов, получающих терапию селинексором. Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами с высоким риском развития СЛО. Лечение СЛО следует проводить незамедлительно в соответствии с принятыми в учреждении рекомендациями.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать избегать беременности или воздерживаться от половых контактов во время лечения селинексором, и в течение как минимум 1 недели после приема последней дозы селинексора.

Женщинам, способным к деторождению, и пациентам мужского пола с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать применение эффективных методов контрацепции или воздерживаться от половой активности для профилактики беременности во время терапии селинексором и в течение как минимум 1 недели после приема последней дозы препарата (см. раздел 4.6).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке 20 мг, то есть, фактически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальные клинические исследования лекарственных взаимодействий не проводились.

Одновременное применение селинексора с мощными индукторами изофермента CYP3A4 может приводить к снижению воздействия селинексора.

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике селинексора при одновременном применении с сильным ингибитором изофермента CYP3A4 кларитромицином (внутри, в дозе 500 мг, два раза в день, в течение 7 дней).

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике селинексора при одновременном применении с парацетамолом в дозе 1000 мг/сутки.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины, с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать избегать беременности или воздерживаться от половых контактов во время лечения селинексором и в течение как минимум 1 недели после приема последней дозы селинексора. Женщинам, способным к деторождению, рекомендуется проводить тест на беременность до начала терапии селинексором.

Женщинам, способным к деторождению, и пациентам мужского пола с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать применение эффективных методов контрацепции или воздерживаться от половой активности для профилактики беременности во время терапии селинексором и в течение как минимум 1 недели после приема последней дозы селинексора.

Беременность

Данные о применении селинексора у беременных отсутствуют. В исследованиях на животных было установлено, что применение селинексора может причинить вред плоду (см. раздел 5.3). Селинексор не рекомендуется применять во время беременности и у женщин, способных к деторождению, которые не используют методы контрацепции.

В случае наступления беременности во время терапии селинексором следует незамедлительно прекратить прием препарата и предупредить пациентку о потенциальной опасности для плода.

Лактация

Неизвестно, проникает ли селинексор или его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для детей, находящихся на грудном вскармливании. В период терапии селинексором и в течение 1 недели после приема последней дозы препарата рекомендуется воздерживаться от грудного вскармливания.

Фертильность

По данным доклинических исследований, селинексор может приводить к нарушению фертильности у самок и самцов (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Селинексор может оказывать выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Селинексор может вызывать усталость, спутанность сознания и головокружение. Следует рекомендовать пациентам избегать ситуаций, при которых головокружение или спутанность и сознания могут быть проблемой, и не принимать другие лекарственные препараты, которые могут вызвать головокружение или спутанность сознания, не посоветовавшись с лечащим врачом. В случае развития каких-либо из перечисленных симптомов следует рекомендовать пациентам воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата селинексор в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном оценивалась у 195 пациентов с множественной миеломой. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 30\%$) были тромбоцитопения (62 %), тошнота (50 %), утомляемость (42 %), анемия (37 %), снижение аппетита (35 %), диарея (33 %) и периферическая нейропатия (33 %).

Наиболее часто регистрируемыми серьезными нежелательными реакциями ($\geq 3\%$) были пневмония (14,9 %), катаракта (4,6 %), сепсис (4,1 %), диарея (3,6 %), рвота (3,6 %) и анемия (3,1 %).

Безопасность препарата селинексор в комбинации с дексаметазоном оценивалась у 214 пациентов с множественной миеломой, включая 83 пациента с рефрактерностью к 5 классам препаратов. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 30\%$) были тошнота (75 %), тромбоцитопения (75 %), утомляемость (66 %), анемия (60 %), снижение аппетита (56 %), снижение массы тела (49 %), диарея (47 %), рвота (43 %), гипонатриемия (40 %), нейтропения (36 %) и лейкопения (30 %).

Наиболее часто регистрируемыми серьезными нежелательными реакциями ($\geq 3\%$) были пневмония (7,5 %), сепсис (6,1 %), тромбоцитопения (4,7 %), острое повреждение почек (3,7 %) и анемия (3,3 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях селинексора в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (SVd), представлены в таблице 3.

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях селинексора в комбинации с дексаметазоном (Sd), представлены в таблице 4.

Нежелательные реакции представлены в виде распределения по системно-органным классам (СОК) и с указанием частоты возникновения. Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 3. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), наблюдаемые у пациентов с множественной миеломой, получавших терапию селинексором в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (SVd)

Системно-органный класс, предпочтительный термин	Все НЛР/частота	НЛР 3-й – 4-й степени/частота
Инфекции и инвазии	Очень часто Пневмония*, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, назофарингит Часто Сепсис*, инфекция нижних дыхательных путей	Очень часто Пневмония* Часто Сепсис*, инфекция нижних дыхательных путей, бронхит, инфекция верхних дыхательных путей

Системно-органный класс, предпочтительный термин	Все НЛР/частота	НЛР 3-й – 4-й степени/ частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто Тромбоцитопения, анемия, нейтропения* Часто Лейкопения, лимфопения	Очень часто Тромбоцитопения, анемия Часто Нейтропения*, лимфопения Нечасто Лейкопения
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто Снижение аппетита Часто Гипонатриемия, дегидратация, гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия, гиперкалиемия, гипوماгнемия	Часто Гипонатриемия, дегидратация, снижение аппетита, гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия
Психические нарушения	Очень часто Бессонница Часто Спутанность сознания	Часто Спутанность сознания, бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто Периферическая нейропатия, головокружение, головная боль Часто Синкопа, амнезия*, нарушение равновесия, дисгевзия, агевзия	Часто Синкопа, периферическая нейропатия Нечасто Головная боль, головокружение, амнезия*
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто Катаракта, помутнение в поле зрения*	Очень часто Катаракта Часто Помутнение в поле зрения*
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто Вертиго	Отсутствует
Нарушения со стороны сердца	Часто Тахикардия	Отсутствует
Нарушения со стороны сосудов	Часто Артериальная гипотензия	Часто Артериальная гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто Кашель Часто Одышка*, носовое кровотечение	Часто Носовое кровотечение Нечасто Одышка*, кашель

Системно-органный класс, предпочтительный термин	Все НЛР/частота	НЛР 3-й – 4-й степени/ частота
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто Тошнота, диарея, рвота, запор Часто Боль в животе, диспепсия, сухость во рту, скопление газов в желудке	Часто Тошнота, диарея, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто Алопеция, ночная потливость*, зуд	Нечасто Ночная потливость*
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто Гипекреатинемия	Часто Гипекреатинемия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто Острое повреждение почек	Часто Острое повреждение почек
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто Усталость, пирексия, астения Часто Ухудшение общего физического состояния, недомогание	Очень часто Усталость Часто Пирексия, астения, ухудшение общего физического состояния
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто Снижение веса Часто Повышение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы	Часто Снижение веса, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности аланинаминотрансферазы
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто Падение, ушиб	Часто Падение

* Группировка более чем одного предпочтительного термина MedDRA, включая:

- Пневмония: пневмония, легочная инфекция, пневмококковая пневмония, пневмония, вызванная вирусом гриппа, пневмония, вызванная вирусом парагриппа, бактериальная пневмония и грибковая пневмония;
- Сепсис: сепсис, септический шок, стафилококковый сепсис и уросепсис;
- Нейтропения: нейтропения и фебрильная нейтропения;
- Амнезия: амнезия и нарушение памяти;
- Помутнение в поле зрения: помутнение в поле зрения, нарушение зрения и снижение остроты зрения;
- Одышка: одышка и одышка при физической нагрузке;
- Ночная потливость: ночная потливость и гипергидроз.

Таблица 4. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), наблюдаемые у пациентов, получавших терапию селинексором в комбинации с дексаметазоном (Sd)

Системно-органный класс, предпочтительный термин	Все НЛР/частота	НЛР 3-й – 4-й степени/частота
Инфекции и инвазии	Очень часто Пневмония, инфекция верхних дыхательных путей Часто Сепсис, бактериемия	Часто Пневмония, сепсис, бактериемия Нечасто Инфекции верхних дыхательных путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто Тромбоцитопения, анемия, нейтропения, лейкопения, лимфопения Часто Фебрильная нейтропения	Очень часто Тромбоцитопения, анемия, нейтропения, лейкопения, лимфопения Часто Фебрильная нейтропения
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто Гипонатриемия, дегидратация, снижение аппетита, гипергликемия, гипокалиемия Часто Гипокальциемия, гипофосфатемия, гиперкалиемия, гипомагниемия, гиперамилаземия, гиперурикемия, гиперлипаземия Нечасто Синдром лизиса опухоли	Очень часто Гипонатриемия Часто Дегидратация, снижение аппетита, гипокалиемия, гипергликемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гиперамилаземия, гипофосфатемия, гиперурикемия, гиперлипаземия Нечасто Синдром лизиса опухоли
Психические нарушения	Очень часто Спутанность сознания, бессонница Часто Делирий, галлюцинации	Часто Спутанность сознания, бессонница Нечасто Делирий, галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто Головокружение, дисгевзия, головная боль Часто Периферическая нейропатия, синкопа, агевзия, дисгевзия, нарушение равновесия, когнитивное расстройство, расстройство внимания, нарушение памяти	Часто Синкопа, когнитивное расстройство Нечасто Периферическая нейропатия, энцефалопатия

Системно-органный класс, предпочтительный термин	Все НЛР/частота	НЛР 3-й – 4-й степени/ частота
	Нечасто Энцефалопатия	
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто Помутнение в поле зрения Часто Катаракта, нарушение зрения	Часто Катаракта Нечасто Помутнение в поле зрения, нарушение зрения
Нарушения со стороны сердца	Часто Тахикардия	Отсутствует
Нарушения со стороны сосудов	Часто Артериальная гипотензия	Нечасто Артериальная гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто Одышка, носовое кровотечение, кашель	Часто Одышка Нечасто Носовое кровотечение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто Тошнота, диарея, рвота, боль в животе, запор Часто Диспепсия, сухость во рту, ощущение дискомфорта в животе, скопление газов в желудке	Часто Тошнота, диарея, рвота, запор Нечасто Боль в животе
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто Алопеция, ночная потливость, зуд	Отсутствует
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто Мышечные спазмы, гипекреатинемия	Нечасто Мышечные спазмы, гипекреатинемия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто Острое повреждение почек	Часто Острое повреждение почек
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто Усталость, пирексия, астения Часто Ухудшение общего физического состояния, недомогание, нарушение походки, озноб	Очень часто Усталость Часто Астения, ухудшение общего физического состояния, боль Нечасто Пирексия

Системно-органный класс, предпочтительный термин	Все НЛР/частота	НЛР 3-й – 4-й степени/ частота
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто Снижение веса Часто Повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Часто Повышение активности аланинаминотрансферазы Нечасто Снижение веса; повышение активности аспартатаминотрансферазы
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто Падение	Часто Падение

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

Наиболее частым проявлением негематологической токсичности были инфекции.

Среди пациентов, получавших SVd, инфекции были зарегистрированы у 70 % пациентов, при этом у 28 % пациентов инфекции имели 3-ю или 4-ю степень тяжести. Серьезные инфекции были зарегистрированы у 28 % пациентов, при этом у 4 % пациентов, получавших лечение, были зарегистрированы инфекции с летальным исходом. Инфекция верхних дыхательных путей и пневмония были наиболее часто регистрируемыми инфекциями у 21 % и 15 % пациентов, соответственно. Инфекции привели к отмене терапии препаратом у 1 % пациентов, к приостановке лечения – у 48 % пациентов, и к снижению дозы препарата – у 10 % пациентов.

Среди пациентов, получавших Sd, инфекции были зарегистрированы у 53 % пациентов. Из них 22 % пациентов имели инфекции 3-й или 4-й степени тяжести. Инфекция верхних дыхательных путей и пневмония регистрировались наиболее часто (у 15 % и 13 % пациентов, соответственно), при этом 25 % зарегистрированных случаев инфекции были серьезными, а летальные исходы наблюдались у 3 % пациентов, получавших лечение. Инфекции привели к отмене терапии препаратом у 7 % пациентов, к приостановке лечения – у 19 % пациентов, и к снижению дозы препарата – у 1 % пациентов.

Тромбоцитопения

Среди пациентов, получавших SVd, тромбоцитопения возникла у 62 % пациентов, при этом у 41 % пациентов тромбоцитопения имела 3-ю или 4-ю степень тяжести. Серьезная тромбоцитопения была зарегистрирована у 2 % пациентов. Из 41 % пациентов с тромбоцитопенией 3-й или 4-й степени случаи сопутствующих кровотечений 3-й степени или выше были зарегистрированы у 5 % пациентов (явление считалось сопутствующим, если оно возникало в течение $\pm$ 5 дней). Кровотечения с летальным исходом возникли у 2 % пациентов с тромбоцитопенией. Тромбоцитопения привела к отмене терапии препаратом у 2 % пациентов, к приостановке лечения – у 35 % пациентов, и к снижению дозы препарата – у 33 % пациентов.

Среди пациентов, получавших Sd, тромбоцитопения возникла у 75 % пациентов, при этом у 65 % из них отмечались НЛР 3-й или 4-й степени тяжести. Серьезная тромбоцитопения была зарегистрирована у 5 % пациентов. Из 65 % пациентов с тромбоцитопенией 3-й или 4-й степени случаи сопутствующих серьезных кровотечений / кровотечений $\geq$ 3-й степени были зарегистрированы у 5 % пациентов (явление считалось сопутствующим, если оно возникало в течение $\pm$ 5 дней). Тромбоцитопения привела к отмене терапии препаратом у 3 % пациентов, к приостановке лечения – у 22 % пациентов, и к снижению дозы препарата – у 32 % пациентов.

Контроль тромбоцитопении можно проводить с помощью модификации дозы препарата (см. раздел 4.2), поддерживающей терапии и трансфузии тромбоцитов. Следует осуществлять наблюдение за пациентами для выявления признаков и симптомов кровотечения, и немедленно проводить их обследование (см. раздел 4.4).

Нейтропения

Среди пациентов, получавших SVd, нейтропения возникла у 16 % пациентов, при этом у 10 % пациентов нейтропения имела 3-ю или 4-ю степень тяжести. Серьезная нейтропения была зарегистрирована у 1 % пациентов. Ни у кого из пациентов нейтропения не привела к отмене терапии препаратом; нейтропения привела к приостановке лечения у 9 % пациентов, и к снижению дозы препарата — у 5 % пациентов.

Фебрильная нейтропения, зарегистрированная как серьезное нежелательное явление, возникла у одного пациента (менее чем 1 %), получавшего SVd, и имела 4-ю степени тяжести. Фебрильная нейтропения привела к приостановке лечения и снижению дозы препарата; не было зарегистрировано ни одного случая отмены терапии препаратом по причине фебрильной нейтропении. Из 19 пациентов с нейтропенией 3-й и более степени тяжести случаи сопутствующих серьезных инфекций 3-й и более степени тяжести были зарегистрированы у 3 (16 %) пациентов (явление считалось сопутствующим, если оно возникало в течение ± 5 дней). Сопутствующие инфекции 3-й и более степени тяжести включали инфекцию нижних дыхательных путей, бронхит и инфекцию уха (по 1 пациенту в каждом случае).

Среди пациентов, получавших Sd, нейтропения возникла у 36 % пациентов, при этом у 25 % из них отмечалась 3-я или 4-я степень тяжести. Серьезная нейтропения была зарегистрирована у 1 % пациентов. Ни у кого из пациентов нейтропения не привела к отмене терапии препаратом; нейтропения привела к приостановке лечения у 2 % пациентов, и к снижению дозы препарата у 6 % пациентов.

Фебрильная нейтропения возникла у 3 % пациентов, получавших Sd; все случаи имели 3-ю или 4-ю степени тяжести. Серьезная фебрильная нейтропения была зарегистрирована у 2 % пациентов и привела к отмене препарата, приостановке лечения или снижению дозы менее чем у 1 % пациентов (в каждом случае). Из 53 пациентов с нейтропенией 3-й и более степени случаи сопутствующих серьезных инфекций / инфекций 3-й или более степени были зарегистрированы у 6 (11 %) пациентов (явление считалось сопутствующим, если оно возникало в течение ± 5 дней). Наиболее часто регистрируемые сопутствующие инфекции 3-й или более степени включали инфекции мочевыводящих путей (3 пациента) и сепсис (2 пациента).

Анемия

Среди пациентов, получавших SVd, анемия возникла у 37 % пациентов, при этом у 16 % пациентов анемия имела 3-ю степень тяжести; ни у одного из пациентов не было зарегистрировано анемии 4-й или 5-й степени тяжести. Серьезная анемия была зарегистрирована у 3 % пациентов. Анемия привела к отмене терапии препаратом у 1 % пациентов, к приостановке лечения — у 6 % пациентов, и к снижению дозы препарата у 3 % пациентов.

Среди пациентов, получавших Sd, анемия возникла у 61 % пациентов, при этом у 44 % из них отмечалась 3-я или 4-я степень тяжести. Серьезная анемия была зарегистрирована у 3 % пациентов. Анемия привела к отмене терапии препаратом менее чем у 1 % пациентов, к приостановке лечения у 4 % пациентов, и к снижению дозы препарата у 1 % пациентов.

Контроль анемии можно проводить с помощью модификации дозы препарата (см. раздел 4.2) и гемотрансфузий и/или назначения эритропоэтина в соответствии с медицинскими рекомендациями. Рекомендации по модификации доз препарата представлены в таблице 2

в разделе 4.2.

Желудочно-кишечная токсичность

Среди пациентов, получавших SVd, тошнота возникла у 50 % пациентов, при этом у 8 % пациентов тошнота имела 3-ю или 4-ю степень тяжести. Серьезная тошнота была зарегистрирована у 2 % пациентов. При назначении лекарственных препаратов против тошноты медиана продолжительности тошноты уменьшилась на 10 дней. Тошнота привела к отмене терапии препаратом у 3 % пациентов, к приостановке лечения – у 7 % пациентов, и к снижению дозы препарата – у 7 % пациентов.

Среди пациентов, получавших SVd, рвота возникла у 21 % пациентов, при этом у 4 % пациентов рвота имела 3-ю степень тяжести. Ни у кого из пациентов не отмечалась рвота 4-й степени тяжести. Серьезная рвота была зарегистрирована у 4 % пациентов. Рвота привела к отмене терапии препаратом у 2 % пациентов, к приостановке лечения у 3 % пациентов, и к снижению дозы препарата у 3 % пациентов.

Среди пациентов, получавших SVd, диарея возникла у 33 % пациентов, при этом у 7 % пациентов диарея имела 3-ю или 4-ю степень тяжести. Серьезная диарея была зарегистрирована у 4 % пациентов. Диарея привела к отмене терапии препаратом у 1 % пациентов, к приостановке лечения у 8 % пациентов, и к снижению дозы препарата у 2 % пациентов.

Среди пациентов, получавших Sd, тошнота/рвота возникла у 79 % пациентов, при этом у 10 % из них отмечалась 3-я или 4-я степень тяжести, а у 3 % пациентов тошнота/рвота была расценена как серьезная. При назначении лекарственных препаратов против тошноты медиана продолжительности рвоты уменьшилась на 3 дня. Тошнота/рвота привели к отмене терапии препаратом у 5 % пациентов, к приостановке лечения у 8 % пациентов, и к снижению дозы препарата у 5 % пациентов.

Среди пациентов, получавших Sd, диарея возникла у 47 % пациентов, при этом у 7 % пациентов диарея имела 3-ю или 4-ю степень тяжести, а у 2 % пациентов была расценена как серьезная. Диарея привела к отмене терапии препаратом у 1 % пациентов, к приостановке лечения – у 2 % пациентов, и к снижению дозы препарата – у 1 % пациентов.

Гипонатриемия

Среди пациентов, получавших SVd, гипонатриемия возникла у 8 % пациентов, при этом у 5 % пациентов гипонатриемия имела 3-ю или 4-ю степень тяжести. Серьезная гипонатриемия была зарегистрирована у <1 % пациентов. Большинство случаев гипонатриемии были бессимптомными. Не сообщалось о случаях развития сопутствующих судорог. Не было зарегистрировано ни одного случая отмены препарата по причине гипонатриемии, однако она привела к приостановке лечения у <1 % пациентов, и к снижению дозы препарата – у 1 % пациентов.

Среди пациентов, получавших Sd, гипонатриемия возникла у 40 % пациентов, при этом у 24 % из них отмечалась 3-я или 4-я степень тяжести. Серьезная гипонатриемия была зарегистрирована у 3 % пациентов. Большинство случаев гипонатриемии были бессимптомными. Не сообщалось о случаях развития сопутствующих судорог. Не было зарегистрировано ни одного случая отмены препарата по причине гипонатриемии, однако она привела к приостановке лечения у 6 % пациентов, и к снижению дозы препарата у 1 % пациентов.

Катаракта

Среди пациентов, получавших SVd, частота возникновения или ухудшения катаракты, требующей клинического вмешательства, была зарегистрирована у 24 % пациентов. Медиана времени до развития катаракты составила 233 дня. Медиана времени до ухудшения симптомов

катаракты у пациентов с диагнозом катаракты на момент начала терапии селинексором составила 261 день (SVd). Не было зарегистрировано ни одного случая отмены препарата по причине катаракты, однако она привела к приостановке лечения у 4 % пациентов, и к снижению дозы препарата у 3 % пациентов. Лечение катаракты следует проводить в соответствии с медицинскими рекомендациями, включая хирургическое лечение, если оно обосновано (см. разделы 4.4 и 4.2).

Синдром лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли (СЛО) развивался у одного (<1 %) пациента (который получал Sd) и расценивался как серьезное нежелательное явление 3-й степени тяжести. Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами с высоким риском развития СЛО. Лечение СЛО следует проводить незамедлительно в соответствии с принятыми в учреждении рекомендациями (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Среди пациентов с множественной миеломой, получавших SVd, 56 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, при этом 17 % пациентов были в возрасте 75 лет и старше. При сравнении пациентов в возрасте ≥ 65 лет с более молодыми пациентами, у пожилых пациентов наблюдалась более высокая частота прекращения лечения из-за нежелательных реакций (28 % по сравнению с 13 %), и более высокая частота серьезных нежелательных реакций (57 % по сравнению с 51 %).

Среди пациентов с множественной миеломой, получавших Sd, 47 % пациентов были в возрасте ≥ 65 лет, при этом 11 % пациентов были в возрасте ≥ 75 лет. При сравнении пациентов в возрасте 75 лет и старше с более молодыми пациентами, у пожилых пациентов наблюдалась более высокая частота прекращения лечения из-за нежелательных реакций (52 % по сравнению с 25 %), более высокая частота серьезных нежелательных реакций (74 % по сравнению с 59 %) и более высокая частота нежелательных реакций с летальным исходом (22 % по сравнению с 8 %).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

В целом, передозировка сопровождалась развитием побочных эффектов, аналогичных таковым при стандартном режиме дозирования, которые, как правило, носили обратимый характер и разрешались в течение 1 недели.

Симптомы

Потенциальные острые симптомы включают тошноту, рвоту, диарею, обезвоживание и спутанность сознания. Потенциальные признаки включают низкую концентрацию натрия, повышенную активность ферментов печени и снижение количества форменных элементов крови. Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами и, при необходимости, обеспечивать поддерживающую терапию. На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного случая летального исхода в результате передозировки.

Лечение

В случае передозировки следует проводить наблюдение за пациентом на предмет выявления нежелательных реакций и незамедлительно назначить соответствующее симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства.

Код АТХ: L01XX66

Механизм действия

Селинексор представляет собой обратимый ковалентный селективный ингибитор ядерного экспорта (SINE), который специфически блокирует экспортин 1 (XPO1). XPO1 является основным медиатором ядерного экспорта многих транспортных белков, включая белки опухолевых супрессоров (TSP), регуляторы роста и мРНК белков, стимулирующих рост клеток (онкогенные белки). Ингибирование XPO1 селинексором приводит к значительному накоплению TSP в ядре клетки, остановке клеточного цикла, снижению содержания нескольких онкогенных белков, таких как c-Мус и циклин D1, а также к апоптозу опухолевых клеток. Комбинированное применение селинексора с дексаметазоном и/или бортезомибом продемонстрировало синергические цитотоксические эффекты при множественной миеломе *in vitro* и повышенную противоопухолевую активность на моделях ксенотрансплантатов множественной миеломы *in vivo*, в том числе резистентных к ингибиторам протеасом.

Электрофизиология сердца

Влияние селинексора на интервал QTc при многократном введении в дозах до 175 мг два раза в неделю оценивали у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, ранее получавших интенсивную предшествующую терапию. Селинексор в терапевтической дозе не оказывал значительного (т. е. не более 20 мс) влияния на интервал QTc.

Клиническая эффективность и безопасность

Селинексор в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (SVd) для лечения пациентов с множественной миеломой

Эффективность и безопасность селинексора в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном оценивали в рамках международного, рандомизированного, открытого, активно-контролируемого исследования III фазы КСР-330-023 (BOSTON) у пациентов с

множественной миеломой, получивших как минимум одну предшествующую линию терапии. Согласно критериям включения в исследование BOSTON, пациенты должны были иметь поддающееся измерению заболевание в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG), документально подтвержденное прогрессирование заболевания во время или после последнего режима терапии, а также должны были ранее получить 1–3 различных режима терапии множественной миеломы. Пациенты, которые ранее получали ингибиторы протеасом (отдельно или в составе комбинированного лечения), должны были иметь по крайней мере частичный ответ на лечение и как минимум 6-месячный интервал с момента последней терапии ингибиторами протеасом, без отмены бортезомиба в анамнезе по причине токсичности 3-й или более степени. Пациенты должны были иметь функциональный статус по шкале ECOG ≤ 2 баллов, удовлетворительное функциональное состояние печени, почек и органов кроветворения. Пациенты с системным амилоидозом легких цепей, активной миеломой центральной нервной системы, периферической нейропатией 2-й или более степени или нейропатией с болевым синдромом 2-й степени, плазмоклеточным лейкозом, полинейропатией, органомегалией, эндокринопатией, моноклональной гаммапатией или синдромом кожных изменений (POEMS) были исключены из участия в исследовании.

В исследовании сравнивали терапию селинексором, 100 мг, внутрь, один раз в неделю, в 1-й день каждой недели) в комбинации с дексаметазоном, 20 мг, внутрь, два раза в неделю (в 1-й и 2-й дни каждой недели) и бортезомибом, 1,3 мг/м², подкожно, один раз в неделю (в 1-й день в течение 1–4 недель с перерывом на 5-й неделе) [группа SVd], с терапией бортезомибом, 1,3 мг/м², подкожно, два раза в неделю (в 1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни), с низкими дозами дексаметазона, 20 мг, внутрь, (в 1-й, 2-й, 4-й, 5-й, 8-й, 9-й, 11-й и 12-й дни) в рамках стандартного 21-дневного цикла в течение первых 8 циклов с последующим введением бортезомиба, 1,3 мг/м², подкожно, один раз в неделю (в 1-й день в течение 1–4 недель с перерывом на 5-й неделе), и с низкой дозой дексаметазона, 20 мг, внутрь, два раза в неделю (в 1-й и 2-й дни каждой недели), в течение ≥ 9 циклов [группа Vd].

Терапию в обеих группах продолжали до прогрессирования заболевания, летального исхода или появления признаков неприемлемой токсичности. При подтвержденном прогрессировании заболевания (ПЗ) пациенты в контрольной группе (Vd) могли перейти в группу терапии на основе селинексора в виде еженедельного режима SVd (режим BOSTON) или еженедельного режима Sd (селинексор, 100 мг, один раз в неделю (в 1-й день каждой недели) и низкие дозы дексаметазона, 20 мг, два раза в неделю (в 1-й и 2-й дни каждой недели).

В исследование было рандомизировано в общей сложности 402 пациента: 195 в группу SVd и 207 в группу Vd.

Исходные характеристики пациентов и особенности заболевания приведены в таблице 5.

Таблица 5. Демографические характеристики и особенности заболевания пациентов с рецидивирующей рефрактерной множественной миеломой в исследовании BOSTON (n = 402)

Характеристика	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Медиана времени с момента постановки диагноза до рандомизации, годы (диапазон)	3,81 (0,4–23,0)	3,59 (0,4–22,0)
Время с момента завершения последней предшествующей терапии, медиана (диапазон)	48 недель (1–1088)	42 недели (2–405)
Количество предшествующих режимов терапии, среднее (диапазон)	1,7 (1–3)	1,7 (1–3)

Характеристика	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Количество предшествующих линий терапии (%)		
1	51 %	48 %
2	33 %	31 %
3	16 %	21 %
Возраст, медиана (диапазон)	66 лет (40–87)	67 лет (38–90)
Пациенты в возрасте < 65 лет, n (%)	86 (44)	75 (36)
Пациенты в возрасте 65–74 лет, n (%)	75 (39)	85 (41)
Пациенты в возрасте ≥ 75 лет, n (%)	34 (17)	47 (23)
Мужчины : Женщины, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Вид предшествующей терапии, n (%)		
Трансплантация стволовых клеток	76 (39)	63 (30)
Терапия леналидомидом в любой комбинации	77 (39)	77 (37)
Терапия помалидомидом в любой комбинации	11 (6)	7 (3)
Терапия бортезомибом в любой комбинации	134 (69)	145 (70)
Терапия карфилзомибом в любой комбинации	20 (10)	21 (10)
Терапия любым ингибитором протеасом в любой комбинации	148 (76)	159 (77)
Терапия даратумумабом в любой комбинации	11 (6)	6 (3)
Форма заболевания на исходном уровне согласно пересмотренной международной системе стадирования, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Неизвестно	10 (5)	14 (7)
Высокий цитогенетический риск^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
Функциональный статус по шкале ECOG: 0–1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Включает любую del (17p)/p53, t (14; 16), t (4; 14), 1q21.

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП) в соответствии с Едиными критериями ответа на терапию при множественной миеломе, разработанными Международной рабочей группой по изучению миеломы (IMWG), которые оценивались независимым наблюдательным комитетом (ННК).

На основании запланированного промежуточного анализа ВБП, где была достигнута заданная граница ВБП (медиана наблюдения 15,1 месяца), в исследовании BOSTON было показано статистически значимое улучшение ВБП в группе SVd по сравнению с группой Vd; отношение рисков (OR) = 0,70 (95 % ДИ: 0,53–0,93; p = 0,0075), медиана ВБП 13,9 месяца (95 % ДИ: 11,7–не достигнуто) и 9,5 месяца (95 % ДИ: 8,1–10,8) в группах SVd и Vd соответственно.

Отмечено статистически значимое улучшение частоты общего ответа (ЧОО): 76,4 % в группе SVd по сравнению с 62,3 % в группе Vd, $p = 0,0012$. Частота $\geq$ очень хорошего частичного ответа ($\geq$ ОХЧО включает строгий полный ответ [сПО], полный ответ [ПО] и ОХЧО) составила 44,6 % в группе SVd по сравнению с 32,4 % в группе Vd.

Медиана времени до достижения ответа составила 1,4 месяца в группе пациентов, получавших SVd, и 1,6 месяца в группе терапии Vd. Медиана продолжительности ответа (ПрО) среди пациентов, ответивших на лечение, составила 20,3 и 12,9 месяца в группах SVd и Vd, соответственно.

На момент проведения запланированного промежуточного анализа ВБП произошли 109 событий общей выживаемости (ОВ); в группах SVd и Vd было зарегистрировано 47 и 62 случая летального исхода соответственно (ОР = 0,84; 95 % [ДИ: 0,57–1,23]). Медиана ОВ в группе SVd не была достигнута, а в группе Vd составила 25 месяцев.

Результаты обновленного описательного анализа с медианой последующего наблюдения 22,1 месяца соответствовали результатам первичного анализа. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 6 и на рисунке 1.

Таблица 6. Результаты оценки эффективности согласно оценке независимого наблюдательного комитета, полученные в исследовании BOSTON (медиана продолжительности последующего наблюдения – 22,1 мес.)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)^а Отношение рисков (95 % ДИ)	0,71 (0,54–0,93)	
Медиана ВБП в месяцах (95 % ДИ)	13,2 (11,7 –23,4)	9,5 (8,1 –10,8)
Частота общего ответа (ЧОО)^б, n (%) (95 % ДИ)	150 (76,9) (70,4, 82,6)	131 (63,3) (56,3, 69,9)
сПО	19 (10)	13 (6)
ПО	14 (7)	9 (4)
ОХЧО	54 (28)	45 (22)
ЧО	63 (32)	64 (31)
Время до достижения ответа, месяцы (95 % ДИ)	1,4 (1,4–1,5)	1,6 (1,5–2,1)
Медиана продолжительности ответа на лечение, месяцы (95 % ДИ)	17,3 (12,6–26,3)	12,9 (9,3–15,8)
Общая выживаемость (ОВ, медиана последующего наблюдения 28,7 месяца)^а		
Количество событий, n (%)	68 (35)	80 (39)
Медиана ОВ, месяцы (95 % ДИ)	36,7 (30,2– не достигнута)	32,8 (27,8– не достигнута)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,88 (0,63–1,22)	

SVd — селинексор-бортезомиб-дексаметазон; Vd — бортезомиб-дексаметазон; сПО — строгий полный ответ; ПО — полный ответ; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ЧО — частичный ответ

* Представленные результаты оценки эффективности соответствуют результатам описательного анализа,

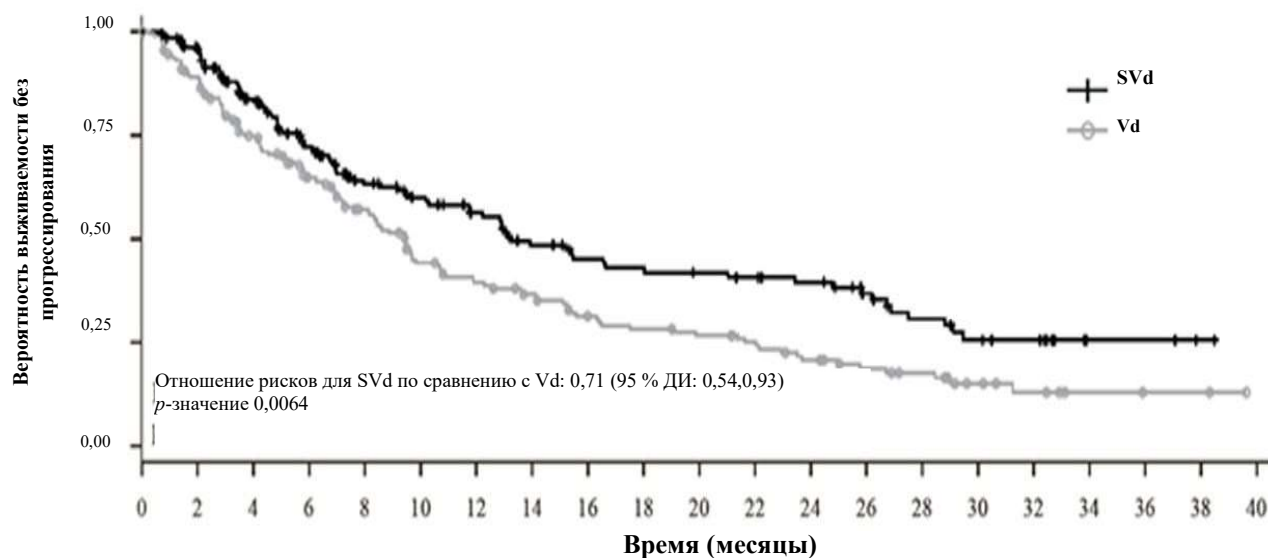
основанного на данных, полученных на дату окончания сбора данных 15 февраля 2021 г.

^a Отношение рисков основано на стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса; р-значение рассчитано с помощью стратифицированного логарифмического рангового критерия.

^b Включает сПО + ПО + ОХЧО + ЧО; р-значение рассчитано с помощью критерия Кохрана — Мантеля — Хензеля.

^c Включает пациентов, ответивших на лечение, которые достигли ЧО или более выраженного ответа.

Рисунок 1. Кривая Каплана-Майера для ВБП в исследовании BOSTON (медиана последующего наблюдения — 22,1 месяца)



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

Периферическая нейропатия ≥ 2 -й степени – предварительно заданная основная вторичная конечная точка – была ниже в группе SVd (21 %) по сравнению с группой Vd (34 %); отношение шансов составило 0,50 (95 % ДИ: 0,32–0,79, $p = 0,0013$) из-за более низкой дозы бортезомиба в группе SVd.

Селинексор в комбинации с дексаметазоном (Sd) при лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой

Исследование KPC-330-012 (STORM) представляет собой многоцентровое, несравнительное, открытое исследование II фазы, в которое были включены пациенты с рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломой (PPMM). Согласно критериям включения в часть 2 исследования STORM, пациенты должны были иметь поддающееся измерению заболевание в соответствии с критериями IMWG, а также должны были ранее получить 3 или более режимов терапии миеломы, включающих алкилирующие средства, глюкокортикоиды, бортезомиб, карфилзомиб, леналидомид, помалидомид и моноклональные антитела к CD38; должны были иметь документально подтвержденный диагноз миеломы, рефрактерной к терапии глюкокортикоидами, ингибиторами протеасом, иммуномодулирующими препаратами, моноклональными антителами к CD38, а также к последней проведенной линии терапии. Пациенты должны были иметь функциональный статус по шкале ECOG ≤ 2 баллов, удовлетворительное функциональное состояние печени, почек и органов кроветворения. Критериями исключения были системный амилоидоз легких цепей, активная миелома центральной нервной системы, периферическая нейропатия 3-й или более степени или нейропатия с болевым синдромом 2-й или более степени.

Пациенты получали терапию селинексором, 80 мг, в комбинации с дексаметазоном, 20 мг, в 1-й и 3-й дни каждой недели. Терапию продолжали до прогрессирования заболевания, летального исхода или появления признаков неприемлемой токсичности.

Среди пациентов, включенных в часть 2 исследования STORM (n = 123), у 83 (восемидесяти трех) пациентов была RРММ, рефрактерная к двум ингибиторам протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), двум иммуномодуляторам (леналидомид, помалидомид) и к моноклональному антителу к CD38 (даратумумаб). Медиана продолжительности терапии селинексором у этих 83 пациентов составила 9 недель (диапазон: от 1 до 61 недели). Медиана общей дозы полученного селинексора составила 880 мг (диапазон: от 160–6220 мг), при этом медиана еженедельной дозы составила 105 мг (диапазон: от 22 до 180 мг).

Представленные ниже данные получены у 83 пациентам с заболеванием, рефрактерным к бортезомибу (В), карфилзомибу (С), леналидомиду (L), помалидомиду (Р) и даратумумабу (D) (рефрактерность к 5 классам препаратов).

В таблице 7 приведены характеристики заболевания и предшествующего лечения пациентов.

Таблица 7. Демографические характеристики и особенности заболевания пациентов с рецидивирующей рефрактерной множественной миеломой, получавших терапию селинексором, 80 мг, и дексаметазоном, 20 мг, два раза в неделю (n = 83)

¹ Аллогенная трансплантация стволовых клеток в анамнезе у одного пациента.

Характеристики	
Медиана времени с момента постановки диагноза до начала лечения в рамках исследования, годы (диапазон)	7 лет (1, 23)
Количество предшествующих режимов терапии, медиана (диапазон)	8 (4–18)
Возраст, медиана (диапазон)	65 лет (40–86)
Пациенты в возрасте <65 лет, n (%)	40 (48)
Пациенты в возрасте 65–74 лет, n (%)	31 (37)
Пациенты в возрасте ≥ 75 лет, n (%)	12 (15)
Мужчины: Женщины, n (%)	51 М (61): 32 Ж (39)
Статус рефрактерности к отдельным терапевтическим комбинациям, n (%)	
Рефрактерность к 5 классам препаратов (BCLPD)	83 (100)
Терапия даратумумабом в любой комбинации	57 (69)
Монотерапия даратумумабом	26 (31)
Трансплантация стволовых клеток в анамнезе¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 трансплантаций	23 (28)
Предшествующая CAR-T-клеточная терапия, n (%)	2 (2,4)
Форма заболевания на исходном уровне согласно пересмотренной интегрированной системе стадирования, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Цитогенетические показатели высокого риска, n (%) (включает любую del (17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14), или 1q21)	47 (57)
Функциональный статус по шкале ECOG: от 0 до 1, n (%)	74 (89)

¹ Аллогенная трансплантация стволовых клеток в анамнезе у одного пациента.

Первичной конечной точкой эффективности была частота общего ответа (ЧОО), которая оценивалась независимым наблюдательным комитетом в соответствии с Едиными

критериями ответа на терапию при множественной миеломе, разработанными Международной рабочей группой по изучению миеломы (IMWG). Оценка ответа на лечение проводилась ежемесячно и в соответствии с рекомендациями IMWG.

Обзор результатов оценки эффективности представлен в таблице 8.

Таблица 8. Результаты оценки эффективности: согласно данным оценки независимого наблюдательного комитета (исследование STORM, пациенты с рецидивирующей рефрактерной множественной миеломой, получавшие терапию селинексором, 80 мг, и дексаметазоном, 20 мг, два раза в неделю)

Конечная точка эффективности	Нексповио, 80 мг + дексаметазон, 20 мг n = 83
Частота общего ответа (ЧОО), n (%) (включает сПО + ОХЧО + ЧО) ¹	21 (25,3)
95 % доверительный интервал	16,4, 36
сПО, МОБ-негативный статус, n (%)	1 (1,2)
ПО, n (%)	0 (0)
ОХЧО, n (%)	4 (4,8)
ЧО, n (%)	16 (19,3)
Минимальный ответ (МО), n (%)	10 (12,0)
Стабилизация заболевания (СЗ), n (%)	32 (38,6)
Прогрессирование заболевания (ПЗ) / не поддается оценке (НО), n (%)	20 (24,1)
Медиана времени до достижения первого ответа (недели) (диапазон: 1–10 недель)	3,9
Медиана продолжительности ответа на лечение (ПрО), месяцы (95 % доверительный интервал)	3,8 (2,3–10,8)

¹ сПО – строгий полный ответ; ПО – полный ответ; ОХЧО – очень хороший частичный ответ; ЧО – частичный ответ

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема селинексора внутрь максимальная концентрация в плазме крови $C_{\max}$ достигается в течение 4 часов. Одновременный прием пищи с высоким содержанием жиров (800–1000 калорий, из которых примерно 50 % общей калорийности пищи составляют жиры) не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику селинексора.

Распределение

Селинексор на 95,0 % связывается с белками плазмы крови человека. В популяционном фармакокинетическом (ФК) анализе онкологических больных кажущийся объем распределения (V_d/F) селинексора составил 133 л.

Биотрансформация

Селинексор метаболизируется с участием изофермента CYP3A4, многочисленных УДФ-глюкуронозилтрансфераз (УГТ) и глутатион-S-трансфераз (ГСТ).

Элиминация

После однократного приема селинексора в дозе 80 мг средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 6–8 часов. В популяционном ФК анализе онкологических больных кажущийся общий клиренс (CL/F) селинексора составил 18,6 л/ч.

Особые группы пациентов

Возраст, пол и расовая принадлежность

Возраст (18–94 года), пол или расовая принадлежность не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику селинексора.

В наборе данных популяционного ФК анализа возраст и раса не были идентифицированы как значимая ковариата, а пол был идентифицирован как значимая ковариата.

Пациенты с почечной недостаточностью

Степень почечной недостаточности определяли по клиренсу креатинина, рассчитанному по формуле Кокрофта — Голта. Результаты популяционного ФК анализа пациентов с нормальной функцией почек ($n = 283$, клиренс креатинина (КК): ≥ 90 мл/мин), легкой ($n = 309$, КК: 60–89 мл/мин), средней тяжести ($n = 185$, КК: 30–59 мл/мин) или тяжелой ($n = 13$, КК: 15–29 мл/мин) почечной недостаточностью показали, что КК не влиял на фармакокинетику препарата Нексповио. Таким образом, было установлено, что легкая, средней тяжести или тяжелая почечная недостаточность не оказывает влияние на фармакокинетику селинексора. У пациентов с нарушением функции почек не требуется коррекции дозы селинексора.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Популяционный ФК анализ показал, что легкая печеночная недостаточность (билирубин $> 1\text{--}1,5 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) или аспартатаминотрансфераза (АСТ) $> \text{ВГН}$, но билирубин $\leq \text{ВГН}$, $n = 119$) не оказывала клинически значимого влияния на ФК селинексора. Аналогичные результаты были получены у небольшого числа пациентов со средней тяжести (билирубин $> 1,5\text{--}3 \times \text{ВГН}$; любое значение АСТ, $n = 10$) и тяжелой печеночной недостаточностью (билирубин $> 3 \times \text{ВГН}$; любое значение АСТ, $n = 3$).

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсичность при многократном введении

Результаты 13-недельного исследования многократного введения препарата крысам показали снижение прироста массы тела и потребления пищи, гемопозитическую/лимфоидную гипоплазию, а также изменения в органах репродуктивной системы у самцов и самок. В рамках 13-недельного исследования на обезьянах наблюдаемые эффекты, связанные с лечением, включали потерю веса, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и лимфоидное/гематологическое истощение. Было отмечено, что проявления желудочно-кишечной токсичности, включая анорексию, снижение прибавки массы тела и снижение потребления пищи, были опосредованными центральной нервной системой (ЦНС). Таким образом, в отношении указанных видов токсичности невозможно установить резерв безопасности.

Генотоксичность

Анализ обратных мутаций у бактерий не выявил мутагенности селинексора. Селинексор не проявлял кластогенности ни в цитогенетическом анализе *in vitro* на лимфоцитах человека, ни в микроядерном анализе у крыс *in vivo*.

Канцерогенность

Исследования канцерогенности селинексора не проводились.

Репродуктивная и эмбриональная токсичность

Доклинические исследования воздействия селинексора на фертильность не проводились. В исследованиях токсичности при многократном пероральном применении селинексор вводили крысам и обезьянам в течение 13 недель. У крыс наблюдалось уменьшение количества сперматозоидов, сперматид и зародышевых клеток в придатках яичек и семенниках, а также уменьшение количества фолликулов в яичниках, а у обезьян наблюдался некроз одиночных клеток семенников. Эти результаты наблюдались при системной экспозиции, примерно в 0,11, 0,28 и 0,53 раз соответствующей превышающей экспозицию (площадь под кривой (AUC)_{last}) у человека при применении рекомендуемой дозы 80 мг. Эффекты в отношении эмбриофетального развития наблюдались при ежедневном воздействии на беременных крыс при величине системной экспозиции ниже экспозиции (AUC)_{last}) у человека при применении рекомендуемой дозы 80 мг.

Прочие проявления токсичности

Результаты анализа с сенсибилизацией у морских свинок показал, что селинексор в концентрации 25 % через 24 и 48 часов индуцирует легкую кожную контактную гиперчувствительность II степени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Целлюлоза микрокристаллическая (тип РН-101)

Кроскармеллоза натрия

Повидон К30

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип РН-102)

Натрия лаурилсульфат

Оболочка:

Тальк

Поливиниловый спирт, частично гидролизированный

Глицерина моностеарат

Полисорбат 80

Финишное покрытие:

Поливиниловый спирт, частично гидролизированный

Титана диоксид (Е 171)

Макрогол

Тальк

Алюминиевый лак индигокармина (Е 132)

Алюминиевый лак бриллиантового синего FCF (Е 133)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 2, 3, 4, 5 или 8 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в контурной ячейковой упаковке (блистер) из поливинилхлорида (ПВХ)/политрифторхлорэтилена (ПТФХЭ)/поливинилхлорида (ПВХ)/алюминиевой фольги.

Каждый блистер помещают во внутреннюю коробочку из картона с системой защиты от детей.

По 4 коробочки с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды
Стемлайн Терапьютикс Б.В.
Басисвег 10
1043 AP Амстердам

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ФармЛэнд»
Адрес: 105064, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Басманный, ул. Земляной вал,
д. 9, помещение 2/4
Телефон: +7 (499) 704-60-70
E-mail: info@farmland.bio

Республика Казахстан
Товарищество с ограниченной ответственностью «Фармамондо»

Адрес: 050059, г. Алматы, Медеуский район, улица Хаджи Мукана, дом 36, офис 1.5
Контактное лицо: Ербол Рахашов
Телефон: +7 (701) 752-02-49
Электронная почта: er.rakhashov@yandex.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(010607)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Нексповио доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC