

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NEXPOVIO 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg selineksoria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Sinisiä, pyöreitä ja kaksoiskuperia kalvopäällystettyjä tabletteja (paksuus 4 mm ja halkaisija 7 mm), joiden toisella puolella on painatus "K20".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

NEXPOVIO on tarkoitettu käytettäväksi:

- yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa.
- yhdessä deksametasonin kanssa multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään neljää aiempaa hoitoa, joiden tauti on reagoinut huonosti vähintään kahteen proteasomin estäjään, kahteen immunomodulaattoriin ja CD38-antigeenin monoklonaaliseen vasta-aineeseen ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava ja sitä on seurattava sellaisten lääkärien valvonnassa, joilla on kokemusta multippelin myelooman hoidosta.

Annostus

Selineksori yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (SVd)

Selineksorin, bortetsomibin ja deksametasonin suositellut annokset, jotka perustuvat 35 päivän sykliin, ovat:

- 100 mg selineksoria suun kautta kerran viikossa kunkin viikon päivänä 1. Selineksoriannos ei saa olla yli 70 mg/m² yhtä annosta kohden.
- 1,3 mg/m² bortetsomibia ihon alle kerran viikossa kunkin viikon päivänä 1 neljän viikon ajan, minkä jälkeen pidetään viikon tauko.
- 20 mg deksametasonia suun kautta kahdesti viikossa kunkin viikon päivinä 1 ja 2.

Selineksorin antamista yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee sietämätöntä toksisuutta.

Selineksori yhdessä deksametasonin kanssa (Sd)

Selineksorin ja deksametasonin suositellut aloitusannokset ovat:

- 80 mg selineksoria suun kautta kunkin viikon päivinä 1 ja 3.
- 20 mg deksametasonia suun kautta kunkin viikon päivinä 1 ja 3 yhdessä selineksorin kanssa.

Selineksori- ja deksametasonihoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee sietämätöntä toksisuutta.

Tietoja NEXPOVIO-valmisteen kanssa samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden annostuksesta on kyseisten lääkkeiden valmisteyhteenvedoissa (SPC).

Annosten viivästyminen tai jääminen väliin

Jos selineksoriannos jää väliin tai sen ottaminen viivästyy, tai jos potilas oksentaa otettuaan selineksoriannoksen, ei toista annosta pidä ottaa. Seuraava annos otetaan normaalisti seuraavana antoaikataulun mukaisena päivänä.

Annoksen muuttaminen

Suosituksat NEXPOVIO-annoksen muuttamisesta haittavaikutusten ilmetessä on esitetty taulukossa 1 ja taulukossa 2.

Tietoja NEXPOVIO-valmisteen kanssa samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden annostuksen muuttamisesta on kyseisten lääkkeiden valmisteyhteenvedoissa.

Taulukko 1: Ennalta määritetyt annoksen muuttamisen vaiheet haittavaikutusten ilmetessä

	Selineksori yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (SVd)	Selineksori yhdessä deksametasonin kanssa (Sd)
Suosittelu aloitusannos	100 mg kerran viikossa	80 mg kunkin viikon päivinä 1 ja 3 (yhteensä 160 mg kerran viikossa)
Ensimmäinen annoksen pienentäminen	80 mg kerran viikossa	100 mg kerran viikossa
Toinen annoksen pienentäminen	60 mg kerran viikossa	80 mg kerran viikossa
Kolmas annoksen pienentäminen	40 mg kerran viikossa	60 mg kerran viikossa
Lopeta hoito*		

* Jos oireet eivät häviä, hoito on lopetettava

Taulukko 2: Annoksen muuttamisohjeet haittavaikutusten ilmetessä

Haittavaikutus^a	Esiintyminen	Toimintaohje
Hematologiset haittavaikutukset		
Trombosytopenia		
Trombosyyttiarvo 25 000 – < 75 000/μl	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none">• Pienennä selineksoriannosta 1 annostasolla (ks. taulukko 1).
Trombosyyttiarvo 25 000 – < 75 000/μl ja samanaikainen verenvuoto	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none">• Keskeytä selineksorin anto.• Kun verenvuoto on lakannut, aloita selineksorihoito uudelleen 1 annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).

Haittavaikutus^a	Esiintyminen	Toimintaohje
Trombosyyttiarvo < 25 000/ μ l	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä selineksorin anto. • Seuraa tilannetta, kunnes trombosyyttiarvo palaa vähintään tasolle 50 000/μl. • Aloita selineksorihoito uudelleen 1 annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).
Neutropenia		
Absoluuttinen neutrofiilimäärä 0,5–1,0 x 10 ⁹ /l, ei kuumetta	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none"> • Pienennä selineksoriannosta 1 annostasolla (ks. taulukko 1).
Absoluuttinen neutrofiilimäärä < 0,5 x 10 ⁹ /l <i>TAI</i> Kuumeinen neutropenia	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä selineksorin anto. • Seuraa tilannetta, kunnes neutrofiiliarvo palaa vähintään tasolle 1,0 x 10⁹/l. • Aloita selineksorihoito uudelleen 1 annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).
Anemia		
Hemoglobiiniarvo alle 8,0 g/dl	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none"> • Pienennä selineksoriannosta 1 annostasolla (ks. taulukko 1). • Anna verensiirtoja ja/tai muita hoitoja kliinisten suositusten mukaan.
Henkeä uhkaavia seurauksia (kiireellinen interventio tarpeen)	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä selineksorin anto. • Seuraa tilannetta, kunnes hemoglobiiniarvo palaa vähintään tasolle 8 g/dl. • Aloita selineksorihoito uudelleen 1 annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1). • Anna verensiirtoja ja/tai muita hoitoja kliinisten suositusten mukaan.
Ei-hematologiset haittavaikutukset		
Hyponatremia		
Natriumarvo 130 mmol/l tai vähemmän	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä selineksorihoito ja anna potilaalle asianmukaista tukihoidoa. • Seuraa tilannetta, kunnes natriumarvo palaa vähintään tasolle 130 mmol/l. • Aloita selineksorihoito uudelleen 1 annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).
Väsymys		
Aste 2 jakesto yli 7 päivää <i>TAI</i> Aste 3	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä selineksorin anto. • Seuraa tilannetta, kunnes väsymys lievittyy asteeseen 1 tai lähtöarvoon. • Aloita selineksorihoito uudelleen 1 annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).

Haittavaikutus^a	Esiintyminen	Toimintaohje
Pahoinvointi ja oksentelu		
Asteen 1 tai 2 pahoinvointi (ravinnon saanti suun kautta vähentynyt, mutta ei merkittävää painon laskua, nestehukkaa tai aliravitsemusta) <i>TAI</i> Asteen 1 tai 2 oksentelu (enintään 5 oksennusta päivässä)	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none"> Jatka selineksorihoitoa samalla annoksella ja aloita lisäksi pahoinvointilääkitys.
Asteen 3 pahoinvointi (riittämätön kalorien tai nesteen saanti suun kautta) <i>TAI</i> Vähintään asteen 3 oksentelu (vähintään 6 oksennusta päivässä)	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä selineksorin anto. Seuraa tilannetta, kunnes pahoinvointi tai oksentelu lievittyy asteelle ≤ 2 tai lähtöarvoon. Aloita lisäksi pahoinvointilääkitys. Aloita selineksorihoito uudelleen 1 annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).
Ripuli		
Aste 2 (4–6 ulostamiskertaa/vrk enemmän kuin lähtötilanteessa)	1. kerta	<ul style="list-style-type: none"> Jatka selineksorihoitoa ja aloita tukihoido.
	2 kerta ja myöhemmät kerrat	<ul style="list-style-type: none"> Pienennä selineksoriannosta 1 annostasolla (ks. taulukko 1). Aloita tukihoido.
Vähintään aste 3 (vähintään 7 ulostamiskertaa/vrk enemmän kuin lähtötilanteessa; sairaalahoito aiheellista)	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä selineksorihoito ja aloita tukihoido. Seuraa tilannetta, kunnes ripuli lievittyy asteelle ≤ 2. Aloita selineksorihoito uudelleen 1 annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).
Painon lasku ja ruokahaluttomuus		
Painon lasku 10 % – < 20 % <i>TAI</i> Ruokahaluttomuus, johon liittyy merkittävää painon laskua tai aliravitsemusta	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä selineksorihoito ja aloita tukihoido. Seuraa tilannetta, kunnes paino palaa 90 %:iin lähtötilanteen painosta. Aloita selineksorihoito uudelleen 1 annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).
Silmiin kohdistuvat haittavaikutukset		
Aste 2, paitsi kaihi	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none"> Tee silmätutkimus. Keskeytä selineksorihoito ja aloita tukihoido. Seuraa tilannetta, kunnes silmäoireet lievittyvät asteelle 1 tai lähtöarvoon. Aloita selineksorihoito uudelleen 1 annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).
Vähintään aste 3, paitsi kaihi	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none"> Lopeta selineksorihoito pysyvästi. Tee silmätutkimus.

Haittavaikutus^a	Esiintyminen	Toimintaohje
Muut ei-hematologiset haittavaikutukset		
Aste 3 tai 4 (henkeä uhkaava)	Milloin tahansa	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä selineksorin anto. • Seuraa tilannetta, kunnes haittavaikutus lievittyy asteelle ≤ 2. • Aloita selineksorihoito uudelleen 1 annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).

a. National Cancer Institute -laitoksen yleisen haittavaikutusluokituksen (NCI CTCAE) versio 4.03.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Yli 65-vuotiaiden potilaiden selineksoriannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden selineksoriannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavista tai hemodialyysihoitoa tarvitsevista potilaista ei ole tietoja, joiden perusteella voitaisiin antaa suosituksia annostuksesta.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden selineksoriannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole riittävästi tietoja, joiden perusteella voitaisiin antaa suosituksia annostuksesta.

Pediatriset potilaat

NEXPOVIO-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Ei ole asianmukaista käyttää NEXPOVIO-valmistetta alle 18 vuoden ikäisille lapsille multipppelin myelooman hoitoon.

Antotapa

NEXPOVIO otetaan suun kautta.

NEXPOVIO, jota käytetään yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (SVd), tulee ottaa suun kautta kerran viikossa suunnilleen samaan aikaan kunkin viikon päivänä 1.

NEXPOVIO, jota käytetään yhdessä deksametasonin kanssa (Sd), tulee ottaa suunnilleen samaan aikaan kunkin viikon päivinä 1 ja 3. Tabletti niellään kokonaisena veden kera. Sitä ei saa murskata, pureskella, murtaa tai jakaa. Näin vältetään vaikuttavan aineen aiheuttaman ihoärsytyksen riski. Se voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yhdessä selineksorin kanssa annettavien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin on tutustuttava ennen hoidon aloittamista, ja mm. käyttöön liittyvät varoitukset ja varotoimet sekä suositellut samanaikaiset hoidot on tarkistettava.

Suosittelut samanaikaiset hoidot

Potilaita on kehoitettava huolehtimaan riittävästä nesteestä ja kalorien saannista koko hoidon ajan. Jos potilaalla on nestehukan riski, on harkittava laskimonsisäistä nesteytystä.

Ennen NEXPOVIO-hoitoa ja sen aikana on annettava samanaikaista estohoitoa 5-HT3-antagonistilla ja/tai muilla pahoinvointilääkkeillä (ks. kohta 4.8).

Hematologia

Potilaan täydellinen verenkuva (TVK) on tarkistettava lähtötilanteessa, hoidon aikana ja kliinisen tarpeen mukaan. Tiiviimpi seuranta on tarpeen kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Trombosytopenia

Trombosytopeniatapahtumia (trombosytopeniaa ja verihiutale määrän laskua), jotka voivat olla vaikeita (aste 3 tai 4), on raportoitu yleisesti selineksoria saavilla potilailla. Asteen 3 tai 4 trombosytopenia voi joskus aiheuttaa kliinisesti merkitsevän verenvuodon ja harvinaisissa tapauksissa mahdollisesti kuolemaan johtavan verenvuodon (ks. kohta 4.8).

Trombosytopeniaa voidaan hoitaa keskeyttämällä lääkkeen anto, muuttamalla annosta, verihiutaleiden siirroilla ja/tai muilla hoidoilla kliinisen tarpeen mukaan. Potilaita on seurattava verenvuodon merkkien ja oireiden varalta, ja mikäli niitä ilmenee, on tilanne arvioitava viipymättä. Ohjeet annoksen muuttamisesta on annettu kohdan 4.2 taulukossa 1 ja taulukossa 2.

Neutropenia

Neutropeniaa, mukaan lukien vaikeaa neutropeniaa (aste 3 tai 4) on raportoitu selineksorihoidon yhteydessä. Muutamissa tapauksissa potilailla, joilla esiintyi asteen 3 tai 4 neutropeniaa, oli myös samanaikaisia infektioita (ks. kohta 4.8).

Neutropeniapotilaita on seurattava infektion merkkien varalta, ja mikäli niitä ilmenee, on tilanne arvioitava viipymättä. Neutropeniaa voidaan hoitaa keskeyttämällä lääkkeen anto, muuttamalla annosta sekä CSF (colony stimulating factors) -kasvutekijöillä hoitosuosituksen mukaan. Ohjeet annoksen muuttamisesta on annettu kohdan 4.2 taulukossa 1 ja in taulukossa 2

Ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset

Pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, joka voi joskus olla vaikeaa ja vaatia pahoinvointi- ja ripulilääkkeiden käyttöä, on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Ennen selineksorihoidon ja sen aikana on annettava estohoitoa 5-HT3-antagonistilla ja/tai muilla pahoinvointilääkkeillä. Riskipotilaille on annettava elektrolyyttejä sisältäviä nesteitä elimistön kuivumisen välttämiseksi.

Pahoinvointia/oksentelua voidaan hoitaa keskeyttämällä hoito, muuttamalla annosta ja/tai antamalla potilaalle muita pahoinvointilääkkeitä kliinisen tarpeen mukaan. Ripulia voidaan hoitaa keskeyttämällä hoito, muuttamalla annosta ja/tai antamalla potilaalle ripulilääkkeitä. Ohjeet annoksen muuttamisesta on annettu kohdan 4.2 taulukossa 1 ja taulukossa 2.

Painon lasku ja ruokahaluttomuus

Selineksori voi aiheuttaa painon laskua ja ruokahaluttomuutta. Potilaat on punnittava ja heidän ravitsemustilansa ja nestetasapainonsa on tarkistettava lähtötilanteessa, hoidon aikana ja kliinisen tarpeen mukaan. Tiiviimpi seuranta on tarpeen kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Potilaat, joilla ilmenee väsymystä, ruokahalun heikkenemistä ja painon laskua tai joilla nämä pahenevat, saattavat tarvita annosmuutoksia, ruokahalua stimuloivia valmisteita ja ravitsemusneuvontaa. Ohjeet annoksen muuttamisesta on annettu kohdan 4.2 taulukossa 1 ja taulukossa 2.

Sekavuus ja huimaus

Selineksori voi aiheuttaa sekavuutta ja huimausta. Potilaita on kehotettava välttämään tilanteita, joissa huimaus tai sekavuus voisivat aiheuttaa ongelmia, ja olemaan ottamatta muita lääkevalmisteita, jotka voivat aiheuttaa huimausta tai sekavuutta, keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Potilaita on kehotettava välttämään autolla ajamista ja raskaiden koneiden käyttöä, kunnes oireet ovat hävinneet (ks. kohta 4.7).

Hyponatremia

Selineksori voi aiheuttaa hyponatremiaa. Potilaiden natriumarvot on tarkistettava lähtötilanteessa, hoidon aikana ja kliinisen tarpeen mukaan. Tiiviimpi seuranta on tarpeen kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Natriumarvo on korjattava, jos potilaalla on samanaikaisesti hyperglykemia (seerumin glukoosipitoisuus > 150 mg/dl) ja korkea seerumin paraproteiinipitoisuus. Hyponatremiaa tulee hoitaa hoitosuositusten mukaan (laskimoon annettavalla natriumkloridiliuoksella ja/tai suolataletoilla), ja potilaan ruokavalio on tarkistettava. Selineksorihoidon keskeyttäminen ja/tai annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Ohjeet annoksen muuttamisesta on annettu kohdan 4.2 taulukossa 1 ja taulukossa 2.

Kaihi

Selineksori voi aiheuttaa kaihia tai sen pahenemista (ks. kohta 4.8). Silmätutkimus voidaan tehdä kliinisen tarpeen mukaan. Kaihi tulee hoitaa hoitosuositusten mukaan, tarpeen mukaan myös kirurgisesti.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää (TLS) on raportoitu selineksorihoitoa saavilla potilailla. Potilaita, joilla on suuri tuumorilyysioireyhtymän kehittymisriski, on seurattava tiiviisti. Tuumorilyysioireyhtymä on hoidettava ripeästi hoitosuositusten mukaan.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä tai pidättäytymään yhdynnöistä selineksorihoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen selineksoriannoksen jälkeen.

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miespotilaita, jotka voivat saattaa naisen raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokkaita ehkäisymenetelmiä tai pidättäytymään yhdynnöistä raskauksien ehkäisemiseksi selineksorihoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen selineksoriannoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 20 mg:n tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tällä valmisteella ei ole tehty kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

Voimakkaan CYP3A4-indusorin samanaikainen käyttö saattaa pienentää altistusta selineksorille.

Selineksorin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja, kun valmistetta annettiin samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4-estäjän, klaritromysiinin (500 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan), kanssa.

Selineksorin farmakokinetiikassa ei todettu mitään kliinisesti merkitseviä eroja, kun samanaikaisesti annettiin parasetamolia enintään 1 000 mg:n vuorokausiannoksena.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä tai pidättäytymään yhdynnöistä selineksorihoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen selineksoriannoksen jälkeen. Raskaustestin tekemistä ennen selineksorihoidon aloittamista suositellaan naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miespotilaita, jotka voivat saattaa naisen raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokkaita ehkäisymenetelmiä tai pidättäytymään yhdynnöistä raskauksien ehkäisemiseksi selineksorihoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen selineksoriannoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja selineksorin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu, että selineksori voi aiheuttaa sikiövaurioita (ks. kohta 5.3). Selineksorin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Jos potilas tulee raskaaksi selineksorihoidon aikana, selineksorin käyttö on lopetettava välittömästi ja potilaille on kerrottava sikiöön kohdistuvasta mahdollisesta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö selineksori tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava selineksorihoidon ajaksi ja 1 viikoksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehtyjen löydösten perusteella selineksori saattaa heikentää naisten ja miesten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Selineksorilla voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Selineksori voi aiheuttaa väsymystä, sekavuutta ja huimausta. Potilaita on kehoitettava välttämään tilanteita, joissa huimaus tai sekavuus voisivat aiheuttaa ongelmia, ja olemaan ottamatta muita lääkevalmisteita, jotka voivat aiheuttaa huimausta tai sekavuutta, keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Potilaita on kehoitettava välttämään autolla ajamista ja koneiden käyttöä, jos heillä esiintyy mitään näistä oireista.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Selineksorin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmän turvallisuutta on arvioitu 195:llä multippelia myeloomaa sairastavalla potilaalla. Yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 30 %) olivat trombosytopenia (62 %), pahoinvointi (50 %), väsymys (42 %), anemia (37 %), ruokahalun heikkeneminen (35 %), ripuli (33 %) ja perifeerinen neuropatia (33 %).

Yleisimmin raportoituja vakavia haittavaikutuksia (≥ 3 %) olivat keuhkokuume (14,9 %), kaihi (4,6 %), sepsis (4,1 %), ripuli (3,6 %), oksentelu (3,6 %) ja anemia (3,1 %).

Selineksorin ja deksametasonin yhdistelmän turvallisuutta on arvioitu 214:llä multippelia myeloomaa sairastavalla potilaalla, joista 83:n tauti oli reagoinut huonosti viiteen lääkkeeseen. Yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 30 %) olivat pahoinvointi (75 %), trombosytopenia (75 %), väsymys (66 %), anemia (60 %), ruokahalun heikkeneminen (56 %), painon lasku (49 %), ripuli (47 %), oksentelu (43 %), hyponatremia (40 %), neutropenia (36 %) ja leukopenia (30 %).

Yleisimmin raportoituja vakavia haittavaikutuksia (≥ 3 %) olivat keuhkokuume (7,5 %), sepsis (6,1 %) trombosytopenia (4,7 %), akuutti munuaisvaurio (3,7 %) ja anemia (3,3 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa selineksoria annettiin yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (SVd), raportoidut haittavaikutukset on esitetty yhteenvetona taulukossa 3.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa selineksoria annettiin yhdessä deksametasonin kanssa (Sd), raportoidut haittavaikutukset on esitetty yhteenvetona taulukossa 4.

Nämä reaktiot on esitetty elinjärjestelmäluokituksen (SOC) ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kussakin yleisyydsuokituksessa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Selineksorin, bortetomibin ja deksametasonin yhdistelmää (SVd) saaneilla, multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla todetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset / yleisyys	Asteen 3–4 haittavaikutukset / yleisyys
Infektiot	Hyvin yleinen Keuhkokuume*, ylähengitystieinfektio, bronkiitti, nasofaryngiitti Yleinen Sepsis*, alahengitystieinfektio	Hyvin yleinen Keuhkokuume* Yleinen Sepsis*, alahengitystieinfektio, bronkiitti, ylähengitystieinfektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen Trombosytopenia, anemia, neutropenia* Yleinen Leukopenia, lymfopenia	Hyvin yleinen Trombosytopenia, anemia Yleinen Neutropenia*, lymfopenia Melko harvinainen Leukopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen Ruokahalun heikkeneminen Yleinen Hyponatremia, nestehukka, hypokalemia, hypokalsemia, hypofosfatemia, hyperkalemia, hypomagnesemia	Yleinen Hyponatremia, nestehukka, ruokahalun heikkeneminen, hypokalemia, hypokalsemia, hypofosfatemia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen Unettomuus Yleinen Sekavuus	Yleinen Sekavuus, unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen Perifeerinen neuropatia, huimaus, päänsärky Yleinen Pyörtyminen, muistinmenetys*, tasapainohäiriö, makuhäiriö, makuain puute	Yleinen Pyörtyminen, perifeerinen neuropatia Melko harvinainen Päänsärky, huimaus, muistinmenetys*
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen Kiertohuimaus	Ei ole
Silmät	Hyvin yleinen Kaihi, näön hämärtyminen*	Hyvin yleinen Kaihi Yleinen Näön hämärtyminen*
Sydän	Yleinen Takykardia	Ei ole
Verisuonisto	Yleinen	Yleinen

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset / yleisyys	Asteen 3–4 haittavaikutukset / yleisyys
	Hypotensio	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen Yskä Yleinen Hengenahdistus*, nenäverenvuoto	Yleinen Nenäverenvuoto Melko harvinainen Hengenahdistus*, yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ummetus Yleinen Vatsakipu, ruoansulatusvaivat, suun kuivuminen, ilmavaivat	Yleinen Pahoinvointi, ripuli, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen Hiustenlähtö, yöhikoilu*, kutina	Melko harvinainen Yöhikoilu*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen Hyperkreatinemia	Yleinen Hyperkreatinemia
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen Akuutti munuaisvaurio	Yleinen Akuutti munuaisvaurio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen Väsytys, kuume, voimattomuus Yleinen Fyysisen yleiskunnon heikkeneminen, huonovointisuus	Hyvin yleinen Väsytys Yleinen Kuume, voimattomuus, fyysisen yleiskunnon heikkeneminen
Tutkimukset	Hyvin yleinen Painon lasku Yleinen Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, alaniiniaminotransferaasiarvon nousu	Yleinen Painon lasku, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, alaniiniaminotransferaasiarvon nousu
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleinen Kaatumiset, ruhje	Yleinen Kaatumiset

* Useamman kuin yhden suositellun MedDRA-termin joukko, mukaan lukien:

- Keuhkokuume: keuhkokuume, keuhkoinfektio, pneumokokkikeuhkokuume, influenssan aiheuttama keuhkokuume, parainfluenssaviruksen aiheuttama keuhkokuume, bakteerikeuhkokuume ja sienen aiheuttama keuhkokuume
- Sepsis: sepsis, septinen sokki, stafylokkisepsis ja urosepsis
- Neutropenia: neutropenia ja kuumeinen neutropenia
- Muistinmenetys: muistinmenetys ja muistin heikkeneminen
- Näön hämärtyminen: näön hämärtyminen, näköhäiriö ja näöntarkkuuden huononeminen
- Hengenahdistus: hengenahdistus ja rasisuhengenahdistus
- Yöhikoilu: yöhikoilu ja liikkahikoilu

Taulukko 4: Selineksorin ja deksametasolin yhdistelmää (Sd) saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset / yleisyys	Asteen 3–4 haittavaikutukset / yleisyys
Infektiot	Hyvin yleinen Keuhkokuume, ylähengitystieinfektio Yleinen Sepsis, bakteremia	Yleinen Keuhkokuume, sepsis, bakteremia Melko harvinainen Ylähengitystieinfektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen Trombosytopenia, anemia, neutropenia, leukopenia, lymfopenia Yleinen Kuumeinen neutropenia	Hyvin yleinen Trombosytopenia, anemia, neutropenia, leukopenia, lymfopenia Yleinen Kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen Hyponatremia, nestehukka, ruokahalun heikkeneminen, hyperglykemia, hypokalemia Yleinen Hypokalsemia, hypofosfatemia, hyperkalemia, hypomagnesemia, hyperamylasemia, hyperurikemia, hyperlipasemia Melko harvinainen Tuumorilyysioireyhtymä	Hyvin yleinen Hyponatremia Yleinen Nestehukka, ruokahalun heikkeneminen, hypokalemia, hyperglykemia, hypokalsemia, hyperkalemia, hyperamylasemia, hypofosfatemia, hyperurikemia, hyperlipasemia Melko harvinainen Tuumorilyysioireyhtymä
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen Sekavuus, unettomuus Yleinen Hourailu, aistiharhat	Yleinen Sekavuus, unettomuus Melko harvinainen Hourailu, aistiharhat
Hermosto	Hyvin yleinen Huimaus, makuhäiriöt, päänsärky Yleinen Perifeerinen neuropatia, pyörtyminen, makuaistin puute, makuhäiriö, tasapainohäiriö, kognitiivinen häiriö, tarkkaavaisuushäiriö, muistin huononeminen Melko harvinainen Enkefalopatia	Yleinen Pyörtyminen, kognitiivinen häiriö Melko harvinainen Perifeerinen neuropatia, enkefalopatia
Silmät	Hyvin yleinen Näön hämärtyminen Yleinen Kaihi, näköhäiriö	Yleinen Kaihi Melko harvinainen Näön hämärtyminen, näköhäiriö

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset / yleisyys	Asteen 3–4 haittavaikutukset / yleisyys
Sydän	Yleinen Takykardia	Ei ole
Verisuonisto	Yleinen Hypotensio	Melko harvinainen Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä	Yleinen Hengenahdistus Melko harvinainen Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, vatsakipu, ummetus Yleinen Ruoansulatusvaivat, suun kuivuminen, epämiellyttävä tunne vatsassa, ilmavaivat	Yleinen Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ummetus Melko harvinainen Vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen Hiustenlähtö, yöhikoilu, kutina	Ei ole
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen Lihasspasmit, hyperkreatinemia	Melko harvinainen Lihasspasmit, hyperkreatinemia
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen Akuutti munuaisvaurio	Yleinen Akuutti munuaisvaurio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen Väsymys, kuume, voimattomuus Yleinen Fyysisen yleiskunnon heikkeneminen, huonovointisuus, kävelyn häiriöt, vilunväreet	Hyvin yleinen Väsymys Yleinen Voimattomuus, fyysisen yleiskunnon heikkeneminen, kipu Melko harvinainen Kuume
Tutkimukset	Hyvin yleinen Painon lasku Yleinen Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, alaniiniaminotransferaasiarvon nousu, veren alkalisen fosfataasiarvon nousu	Yleinen Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu Melko harvinainen Painon lasku, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu
Vammat ja myrkytykset	Yleinen Kaatumiset	Yleinen Kaatumiset

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Infektio oli yleisin ei-hematologinen toksisuus.

Infektioita raportoitiin 70 %:lla SVD-hoitoa saaneista potilaista, ja 28 %:lla esiintyi asteen 3 tai 4 infektioita. Vakavia infektioita raportoitiin 28 %:lla hoidetuista potilaista, ja 4 %:lla infektio johti kuolemaan. Ylähengitystieinfektio ja keuhkokuume olivat yleisimmin raportoituja infektioita (21 %:lla ja vastaavasti 15 %:lla potilaista). Infektio johti hoidon lopettamiseen 1 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 48 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 10 %:lla potilaista.

Infektioita raportoitiin 53 %:lla Sd-hoitoa saaneista potilaista. Niistä 22 % oli asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia. Ylähengitystieinfektio ja keuhkokuume olivat yleisimmin raportoituja infektioita (15 %:lla ja vastaavasti 13 %:lla potilaista). Raportoiduista infektioista 25 % oli vakavia, ja infektio johti kuolemaan 3 %:lla hoitoa saaneista potilaista. Infektio johti hoidon lopettamiseen 7 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 19 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 1 %:lla potilaista.

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa esiintyi 62 %:lla SVD-hoitoa saaneista potilaista, ja 41 %:lla esiintyi asteen 3 tai 4 trombosytopeniaa. Trombosytopenia oli vakavaa 2 %:lla potilaista. Potilaista, joilla esiintyi asteen 3 tai 4 trombosytopeniaa (41 %), 5 %:lla raportoitiin vähintään asteen 3 samanaikaisia verenvuototapahtumia (samanaikaisuus määriteltiin ± 5 päiväksi). Kuolemaan johtaneita verenvuotoja esiintyi 2 %:lla potilaista, joilla oli trombosytopeniaa. Trombosytopenia johti hoidon lopettamiseen 2 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 35 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 33 %:lla potilaista.

Trombosytopeniaa esiintyi 75 %:lla Sd-hoitoa saaneista potilaista, ja 65 % tapauksista oli asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia. Trombosytopenia oli vakavaa 5 %:lla potilaista. Potilaista, joilla esiintyi asteen 3 tai 4 trombosytopeniaa (65 %), 5 %:lla raportoitiin vakavia / vähintään asteen 3 samanaikaisia verenvuototapahtumia (samanaikaisuus määriteltiin ± 5 päiväksi). Trombosytopenia johti hoidon lopettamiseen 3 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 22 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 32 %:lla potilaista.

Trombosytopeniaa voidaan hoitaa muuttamalla annosta (ks. kohta 4.2), tukihoidolla ja verihiihtaleiden siirroilla. Potilaita on seurattava verenvuodon merkkien ja oireiden varalta, ja mikäli niitä ilmenee, on tilanne arvioitava viipymättä (ks. kohta 4.4).

Neutropenia

Neutropeniaa esiintyi 16 %:lla SVD-hoitoa saaneista potilaista, ja 10 %:lla esiintyi asteen 3 tai 4 neutropeniaa. Neutropenia oli vakavaa 1 %:lla potilaista. Yksikään potilaista ei lopettanut hoitoa neutropenian takia, ja neutropenia johti hoidon keskeyttämiseen 9 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 5 %:lla potilaista.

Asteen 4 vakavaa kuumeista neutropeniaa raportoitiin yhdellä SVD-hoitoa saaneella potilaalla (< 1 %). Kuumeinen neutropenia johti hoidon keskeyttämiseen ja annoksen pienentämiseen, mutta yksikään potilas ei lopettanut hoitoa kuumeisen neutropenian takia. Niistä 19 potilaasta, joilla esiintyi vähintään asteen 3 neutropeniaa, 3 potilaalla (16 %) raportoitiin vakavia vähintään asteen 3 samanaikaisia infektioita (samanaikaisuus määriteltiin ± 5 päiväksi). Vähintään asteen 3 samanaikaisia infektioita olivat alahengitystieinfektio, bronkiitti ja korvatulehdus (kutakin näistä esiintyi 1 potilaalla).

Neutropeniaa esiintyi 36 %:lla Sd-hoitoa saaneista potilaista, ja 25 % tapauksista oli asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia. Neutropenia oli vakavaa 1 %:lla potilaista. Yksikään potilaista ei lopettanut hoitoa neutropenian takia, ja neutropenia johti hoidon keskeyttämiseen 2 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 6 %:lla potilaista.

Kuumeista neutropeniaa esiintyi 3 %:lla potilaista, ja kaikki tapaukset olivat asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia. Vakavaa kuumeista neutropeniaa raportoitiin 2 %:lla potilaista, ja neutropenia johti hoidon lopettamiseen, hoidon keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen alle 1 %:lla potilaista (kukin erikseen). Niistä 53 potilaasta, joilla esiintyi vähintään asteen 3 neutropeniaa, kuudella potilaalla (11 %) raportoitiin vakavia / vähintään asteen 3 samanaikaisia infektioita (samanaikaisuus määriteltiin ± 5 päiväksi). Useimmin raportoituja vähintään asteen 3 samanaikaisia infektioita olivat virtsatieinfektio (3 potilaalla) ja sepsis (2 potilaalla).

Anemia

Anemiaa esiintyi 37 %:lla SVd-hoitoa saaneista potilaista, ja 16 %:lla esiintyi asteen 3 anemiaa. Yhdelläkään potilaalla ei esiintynyt asteen 4 tai 5 anemiaa. Anemia oli vakavaa 3 %:lla potilaista. Anemia johti hoidon lopettamiseen 1 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 6 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 3 %:lla potilaista.

Anemiaa esiintyi 61 %:lla Sd-hoitoa saaneista potilaista, ja 44 % tapauksista oli asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia. Anemia oli vakavaa alle 3 %:lla potilaista. Anemia johti hoidon lopettamiseen < 1 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 4 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 1 %:lla potilaista.

Anemiaa voidaan hoitaa muuttamalla annosta (ks. kohta 4.2) sekä verensiirroilla ja/tai erytropoietiinin annolla hoitosuosituksen mukaan. Ohjeet annoksen muuttamisesta on annettu kohdan 4.2 taulukossa 2.

Ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset

Pahoinvointia esiintyi 50 %:lla SVd-hoitoa saaneista potilaista, ja 8 %:lla esiintyi asteen 3 tai 4 pahoinvointia. Pahoinvointi oli vakavaa 2 %:lla potilaista. Kun potilaille annettiin pahoinvointilääkkeitä, pahoinvoinnin mediaanikesto lyheni 10 vuorokaudella. Pahoinvointi johti hoidon lopettamiseen 3 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 7 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 7 %:lla potilaista.

Oksentelua esiintyi 21 %:lla SVd-hoitoa saaneista potilaista, ja 4 %:lla potilaista esiintyi asteen 3 oksentelua. Yhdelläkään potilaalla ei esiintynyt asteen 4 oksentelua. Oksentelu oli vakavaa 4 %:lla potilaista. Oksentelu johti hoidon lopettamiseen 2 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 3 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 3 %:lla potilaista.

Ripulia esiintyi 33 %:lla SVd-hoitoa saaneista potilaista, ja 7 %:lla esiintyi asteen 3 tai 4 ripulia. Ripuli oli vakavaa 4 %:lla potilaista. Ripuli johti hoidon lopettamiseen 1 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 8 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 2 %:lla potilaista.

Pahoinvointia/oksentelua esiintyi 79 %:lla Sd-hoitoa saaneista potilaista, ja 10 % tapauksista oli asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia ja vakavia 3 %:lla potilaista. Kun potilaille annettiin pahoinvointilääkkeitä, pahoinvoinnin tai oksentelun mediaanikesto lyheni 3 vuorokaudella. Pahoinvointi/oksentelu johti hoidon lopettamiseen 5 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 8 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 5 %:lla potilaista.

Ripulia esiintyi 47 %:lla Sd-hoitoa saaneista potilaista, 7 % tapauksista oli asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia, ja ripuli oli vakavaa 2 %:lla potilaista. Ripuli johti hoidon lopettamiseen 1 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 2 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 1 %:lla potilaista.

Hyponatremia

Hyponatremiaa esiintyi 8 %:lla SVd-hoitoa saaneista potilaista, ja 5 %:lla esiintyi asteen 3 tai 4 hyponatremiaa. Hyponatremia oli vakavaa < 1 %:lla potilaista. Useimpiin hyponatremiatapauksiin ei liittynyt mitään oireita. Samanaikaisia kouristuskohtauksia ei raportoitu. Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa hyponatremian takia, ja se johti hoidon keskeyttämiseen < 1 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 1 %:lla potilaista.

Hyponatremiaa esiintyi 40 %:lla Sd-hoitoa saaneista potilaista, ja 24 % tapauksista oli asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia. Hyponatremia oli vakavaa alle 3 %:lla potilaista. Useimpiin hyponatremiatapauksiin ei liittynyt mitään oireita. Samanaikaisia kouristuskohtauksia ei raportoitu. Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa hyponatremian takia, ja se johti hoidon keskeyttämiseen 6 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 1 %:lla potilaista.

Kaihi

Kliinistä interventiota edellyttävän kaihin ilmaantumisesta tai pahenemisesta raportoitiin 24 %:lla SVd-hoitoa saaneista potilaista. Mediaaniaika kaihin ilmaantumiseen oli 233 päivää. Potilailla, joilla oli kaihi selineksorihoitoa aloitettaessa, mediaaniaika kaihin pahenemiseen oli 261 päivää (SVd).

Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa kaihin takia, ja se johti hoidon keskeyttämiseen 4 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 3 %:lla potilaista. Kaihi tulee hoitaa hoitosuosituksen mukaan, tarpeen mukaan myös kirurgisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.2).

Tuumorilyysioireyhtymä

Yhdellä (Sd-hoitoa saaneella) potilaalla (< 1 %) ilmeni tuumorilyysioireyhtymä (TLS), joka luokiteltiin asteen 3 vakavaksi häiritsevänä tapahtumaksi. Potilaita, joilla on suuri tuumorilyysioireyhtymän kehittymisriski, on seurattava tiiviisti. Tuumorilyysioireyhtymä on hoidettava ripeästi hoitosuosituksen mukaan (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

SVd-hoitoa saaneista, multippelia myeloomaa sairastaneista potilaista 56 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 17 % oli vähintään 75-vuotiaita. Verrattaessa vähintään 65-vuotiaita potilaita nuorempiin potilaisiin havaittiin, että vanhemmat potilaat lopettivat hoidon useammin häiritsevän vaikutuksen takia (28 % vs. 13 %) ja heillä esiintyi enemmän vakavia häiritseviä vaikutuksia (57 % vs. 51 %).

Sd-hoitoa saaneista, multippelia myeloomaa sairastaneista potilaista 47 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 11 % oli vähintään 75-vuotiaita. Verrattaessa vähintään 75-vuotiaita potilaita nuorempiin potilaisiin havaittiin, että vanhemmat potilaat lopettivat hoidon useammin häiritsevän vaikutuksen (52 % vs. 25 %), vakavan häiritsevän vaikutuksen (74 % vs. 59 %) tai kuolemaan johtaneen häiritsevän vaikutuksen (22 % vs. 8 %) takia.

Epäillyistä häiritseviksi ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häiritseviksi. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häiritsevyysarvioinnin jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häiritseviksi liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen liittyvät häiritsevät vaikutukset ovat yleensä olleet samankaltaisia kuin ne, joita on raportoitu tavanomaisten annosten yhteydessä, ja häiritsevät vaikutukset ovat yleensä korjaantuneet 1 viikon kuluessa.

Oireet

Mahdollisia akuutteja oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, nestehukka ja sekavuus. Mahdollisia yliannostuksen merkkejä ovat matalat natriumarvot, kohonneet maksaentsyymi-arvot ja matalat veriarvot. Potilaiden vointia on seurattava tiiviisti, ja heille on annettava asianmukaista tukihoidoa. Yliannostuksesta johtuvia kuolemia ei ole tähän mennessä raportoitu.

Hoito

Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava häiritsevien vaikutusten varalta, ja asiaankuuluvaa oireenmukaista hoitoa on annettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, muut antineoplastiset aineet, ATC-koodi: L01XX66

Vaikutusmekanismi

Selineksori on reversiibeli, kovalenttinen tumakuljetuksen selektiivinen estäjä (SINE), joka spesifisesti estää eksportiini 1:n (XPO1) toimintaa. XPO1:n rooli monien lastiproteiinien tumakuljetuksessa on merkittävä. Tällaisia lastiproteiineja ovat esimerkiksi tuumorisuppressoriproteiinit (TSP), kasvun säätelijät ja kasvua edistävien (onkogeneenisten) proteiinien mRNA. Selineksorin XPO1-estovaikutus

johtaa TSP-proteiinien huomattavaan kertymiseen tumaan, solusyklin pysähtymiseen, useiden onkoproteiinien (esim. c-Myc ja sykliini D1) määrän vähenemiseen ja syöpäsolujen apoptoosiin. Selineksorin ja deksametasonin ja/tai bortetsomibin yhdistelmällä on osoitettu olevan synergistisiä sytotoksisia vaikutuksia multippelissa myeloomassa *in vitro* ja voimakkaampia kasvainten kasvua estäviä vaikutuksia multippelin myelooman ksenograftimalleissa hiirillä *in vivo*, proteasomin estäjille resistentit kasvaimet mukaan lukien.

Sydämen elektrofysiologia

Useiden selineksoriannosten, jotka olivat suuruudeltaan enintään 175 mg kahdesti viikossa, vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin potilailla, jotka olivat saaneet hematologisiin syöpiin runsaasti aiempia hoitoja. Terapeuttisella annostasolla selineksorilla ei ollut suurta vaikutusta (eli enintään 20 ms) QTc-aikaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Selineksori yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (SVd) multippelialue myeloomaa sairastavien potilaiden hoidossa

Selineksorin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa KCP-330-023 (BOSTON). Kyseessä oli vaiheen 3 maailmanlaajuinen, satunnaistettu, avoin, aktiivikontrolloitu tutkimus multippelialue myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. BOSTON-tutkimukseen otetuilla potilailla oli oltava International Myeloma Working Group (IMWG) -työryhmän laatimien kriteerien mukainen mitattavissa oleva myelooma ja dokumentoidusti näyttöä taudin etenemisestä viimeisimmän hoidon aikana tai sen jälkeen, ja heidän oli pitänyt saada aiemmin ≥ 1 eri hoitoa multippeliin myeloomaan. Proteasomin estäjiä (yksin tai yhdistelmähoiton osana) aiemmin saaneiden potilaiden oli pitänyt saavuttaa vähintään osittainen hoitovaste, edellisestä proteasomin estäjillä toteutetusta hoidosta oli pitänyt kuluu vähintään 6 kuukautta, eivätkä potilaat olleet saaneet lopettaa bortetsomibihoitoa vähintään asteen 3 toksisuuden takia. Potilaiden ECOG-toimintakykyluokan oli oltava ≤ 2 , ja heillä oli oltava riittävä maksan ja munuaisten toiminta sekä hematopoieettinen toiminta. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli systeeminen kevytkeijuamyloidoosi, aktiivinen keskushermoston myelooma, vähintään asteen 2 perifeerinen neuropatia tai asteen 2 kivulias neuropatia, plasmaseluleukemia, polyneuropatia, organomegalia, endokrinopatia, monoklonaalinen gammopatia tai POEMS-oireyhtymä, johon liittyy ihomuutoksia.

Tutkimuksessa yhdistelmähoitoa, jossa potilaat saivat selineksoria 100 mg kerran viikossa (suun kautta kunkin viikon päivänä 1), deksametasonia 20 mg kahdesti viikossa (suun kautta kunkin viikon päivinä 1 ja 2) ja bortetsomibia 1,3 mg/m² kerran viikossa (ihon alle viikkojen 1–4 päivänä 1, minkä jälkeen viikolla 5 pidettiin hoitotauko) [SVd-ryhmä], verrattiin yhdistelmähoitoon, jossa potilaat saivat bortetsomibia 1,3 mg/m² kahdesti viikossa (ihon alle päivinä 1, 4, 8, 11) ja pieniannoksista deksametasonia 20 mg kahdesti viikossa (suun kautta päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) standardipituuisena 21 päivän syklinä ensimmäisten 8 syklin ajan ja sen jälkeen bortetsomibia 1,3 mg/m² kerran viikossa (ihon alle viikkojen 1–4 päivänä 1, minkä jälkeen viikolla 5 pidettiin hoitotauko) ja pieniannoksista deksametasonia 20 mg kahdesti viikossa (suun kautta kunkin viikon päivinä 1 ja 2) syklistä 9 alkaen [Vd-ryhmä].

Molempien ryhmien hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni, potilas kuoli tai potilaalla ilmeni sietämätöntä toksisuutta. Vahvistetun taudin etenemisen (PD) jälkeen verrokkiryhmän (Vd) potilaat saivat siirtyä selineksoripohjaiseen hoitoon, jolloin he saivat viikoittaista SVd-hoitoa (BOSTON-hoito-ohjelma) tai viikoittaista Sd-hoitoa 100 mg selineksoria kerran viikossa (kunkin viikon päivänä 1) ja pieniannoksista deksametasonia 20 mg kahdesti viikossa (kunkin viikon päivinä 1 ja 2).

Satunnaistettuja potilaita oli yhteensä 402: SVd-ryhmässä 195 ja Vd-ryhmässä 207.

Taulukossa 5 on kuvattu potilaiden ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa.

Taulukko 5: Uusiutunutta ja hoitoon huonosti reagoivaa multippleliä myeloomaa sairastavien potilaiden demografiset tiedot ja sairauden piirteet BOSTON-tutkimuksessa (n = 402)

Piirteet	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Mediaaniaika diagnoosista satunnaistamiseen, vuotta (vaihteluväli)	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
Viimeisimmän aiemman hoidon päättymisestä kulunut aika, mediaani (vaihteluväli)	48 viikkoa (1, 1 088)	42 viikkoa (2, 405)
Aiempien hoito-ohjelmien lukumäärä, keskiarvo (vaihteluväli)	1,7 (1; 3)	1,7 (1; 3)
Aiempien hoitojen lukumäärä (%)		
1	51 %	48 %
2	33 %	31 %
3	16 %	21 %
Ikä, mediaani (vaihteluväli)	66 vuotta (40, 87)	67 vuotta (38, 90)
Alle 65-vuotiaat potilaat, n (%)	86 (44)	75 (36)
65–74-vuotiaat potilaat, n (%)	75 (39)	85 (41)
Vähintään 75-vuotiaat potilaat, n (%)	34 (17)	47 (23)
Miehiä : Naisia, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Aiemman hoidon tyyppi, n (%)		
Kantasolusiirto	76 (39)	63 (30)
Lenalidomidi missä tahansa yhdistelmässä	77 (39)	77 (37)
Pomalidomidi missä tahansa yhdistelmässä	11 (6)	7 (3)
Bortetsomibi missä tahansa yhdistelmässä	134 (69)	145 (70)
Karfiltomibi missä tahansa yhdistelmässä	20 (10)	21 (10)
Mikä tahansa proteasomin estäjä missä tahansa yhdistelmässä	148 (76)	159 (77)
Daratumumabi missä tahansa yhdistelmässä	11 (6)	6 (3)
Tarkistettu kansainvälinen vaikeusasteluokitus lähtötilanteessa, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Tuntematon	10 (5)	14 (7)
Suuren riskin sytogenetiikka^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
ECOG-toimintakykyluokka: 0–1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Mikä tahansa seuraavista: del (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21.

Ensisijainen päätetapahtuma oli riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) arvioima elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) IMWG -työryhmän laatimien multipplelin myelooman yleisten vastekriteerien perusteella.

Etukäteen suunnitellun PFS-välialalyysin perusteella, jossa PFS-rajaa arvo ylitettiin (seurannan mediaani 15,1 kuukautta), BOSTON-tutkimuksessa PFS:n osoitettiin pidentyneen tilastollisesti merkitsevästi SVd-ryhmässä verrattuna Vd-ryhmään; riskisuhde (HR) = 0,70 (95 %:n lv: 0,53–0,93; p = 0,0075), PFS:n mediaani SVd-ryhmässä 13,9 kuukautta (95 %:n lv: 11,7; ei saavutettu) ja Vd-ryhmässä 9,5 kuukautta (95 %:n lv: 8,1; 10,8).

Kokonaisvasteprocentti (ORR) suureni tilastollisesti merkitsevästi ja oli SVd-ryhmässä 76,4 % vs. Vd-ryhmässä 62,3 %, p = 0,0012. ≥ erittäin hyvä osittainen vasteprocentti (≥ VGPR-vasteprocenttiin sisältyvät täydellinen vaste lisäehdoin [sCR], täydellinen vaste [CR] ja VGPR) oli SVd-ryhmässä 44,6 % ja Vd-ryhmässä 32,4 %.

Mediaaniaika vasteen saavuttamiseen oli SVd-hoitoa saaneilla potilailla 1,4 kuukautta ja Vd-hoitoa saaneilla potilailla 1,6 kuukautta. Vasteen saavuttaneilla potilailla vasteen mediaanikesto (DoR) oli SVd-ryhmässä 20,3 kuukautta ja Vd-ryhmässä 12,9 kuukautta.

Etukäteen suunnitellun PFS-välianalyysin ajankohtana oli todettu 109 kokonaiselinaikaan (OS) liittyvää tapahtumaa: SVd-ryhmässä oli todettu 47 kuolemaa ja Vd-ryhmässä 62 kuolemaa (HR = 0,84 [95 %:n lv: 0,57; 1,23]). OS-mediaania ei saavutettu SVd-ryhmässä, ja se oli Vd-ryhmässä 25 kuukautta.

Tulokset päivitetystä kuvailevasta analyysistä, jossa seurannan mediaani oli 22,1 kuukautta, olivat yhtäpitäviä ensisijaisen analyysin kanssa. Tehotulokset on esitetty taulukossa 6 ja kuvassa 1.

Taulukko 6: Riippumattoman arviointilautakunnan arvioimat tehotulokset BOSTON-tutkimuksessa (seurannan mediaani 22,1 kuukautta)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS)^a Riskisuhde (95 %:n lv)	0,71 (0,54; 0,93)	
PFS:n mediaani kuukausina (95 %:n lv)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Kokonaisvasteprocentti (ORR)^b, n (%) 95 %:n lv	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)
Aika vasteen saavuttamiseen, kuukautta (95 %:n lv)	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Vasteen mediaanikesto, kuukautta (95 %:n lv)^c	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
Kokonaiselinaika (OS, seurannan mediaani 28,7 kuukautta)^a Tapahtumien lukumäärä, n (%) OS-mediaani; kuukautta (95 %:n lv) Riskisuhde (95 %:n lv)	68 (35) 36,7 (30,2; ei saavutettu)	80 (39) 32,8 (27,8; ei saavutettu) 0,88 (0,63; 1,22)

SVd = selineksori-bortetsomibi-deksametasoni, Vd = bortetsomibi-deksametasoni, sCR = täydellinen vaste lisäehdoin (stringent complete response), CR = täydellinen vaste, VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste, PR = osittainen vaste

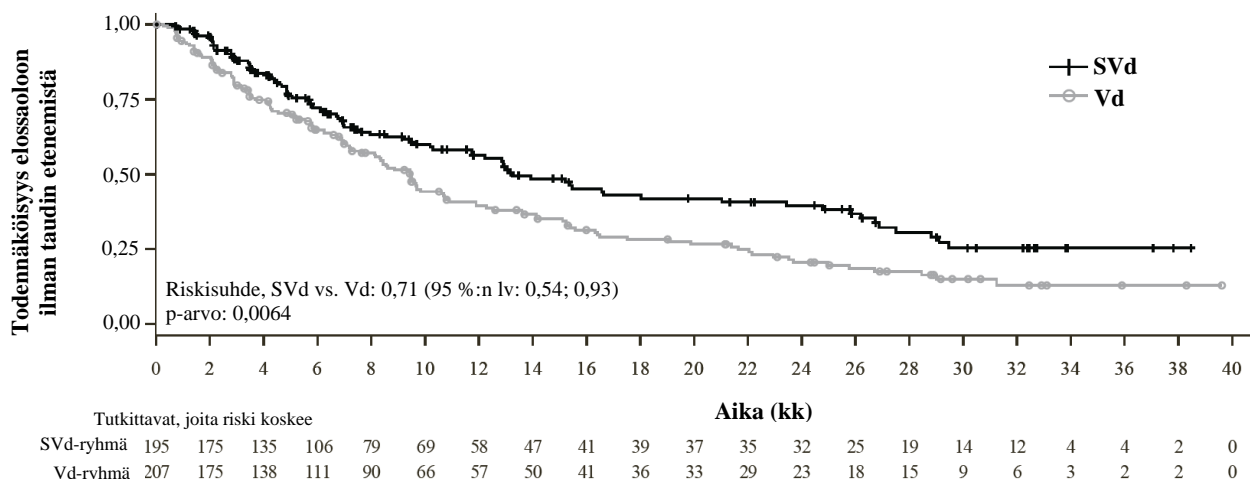
* Raportoidut tehotulokset vastaavat kuvailevaa analyysia, joka perustuu tietojen katkaisupisteeseen 15.2.2021.

^a Riskisuhde perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen riskin regressiomalliin; p-arvo perustuu stratifioituun log rank -testiin.

^b Sisältää seuraavat: sCR + CR + VGPR + PR; p-arvo perustuu Cochran-Mantel-Haenszelin testiin.

^c Sisältää vähintään PR-hoitovasteen saavuttaneet potilaat.

Kuva 1: Kaplan-Meierin käyrä PFS:stä BOSTON-tutkimuksessa (seurannan mediaani 22,1 kuukautta)



Asteen ≥ 2 perifeeristä neuropatiaa, joka oli etukäteen määritelty keskeinen toissijainen päätetapahtuma, esiintyi SVd-ryhmässä vähemmän (21 %) kuin Vd-ryhmässä (34 %); kerroinsuhde 0,50 [95 %:n lv: 0,32; 0,79, $p = 0,0013$]. Tämä johtui siitä että SVd-ryhmässä käytettiin pienempää bortetsomibiannosta.

Selineksori yhdessä deksametasonin kanssa (Sd) uusiutunutta / hoitoon huonosti reagoivaa multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden hoidossa

Tutkimus KPC-330-012 (STORM) oli vaiheen 2 avoin, yhdellä hoitoryhmällä toteutettu monikeskustutkimus, johon otettiin uusiutunutta ja/tai hoitoon huonosti reagoivaa multippelia myeloomaa (RRMM) sairastavia potilaita. STORM-tutkimuksen osaan 2 otetuilla potilailla oli oltava IMWG-työryhmän laatimien kriteerien mukainen mitattavissa oleva tauti. Heidän oli pitänyt saada aiemmin vähintään kolmea myeloomahoitoa, joihin oli sisältynyt jokin alkyloiva aine, glukokortikoideja, bortetsomibi, karfiltsomibi, lenalidomidi, pomalidomidi ja CD38-antigeenin monoklonaalinen vasta-aine, ja heillä piti olla dokumentoidusti glukokortikoideihin, proteasomin estäjään, immunomodulaattoriin, CD38-antigeenin monoklonaaliseen vasta-aineeseen ja viimeisen linjan hoitoon huonosti reagoiva myelooma. Potilaiden ECOG-toimintakykyluokan oli oltava ≤ 2 , ja heillä oli oltava riittävä maksan ja munuaisten toiminta sekä hematopoeettinen toiminta. Systeeminen kevytkeijuamyeloidoosi, aktiivinen keskushermoston myelooma, vähintään asteen 3 perifeerinen neuropatia tai vähintään asteen 2 kivulias neuropatia olivat poissulkukriteerejä.

Potilaille annettiin 80 mg selineksoria yhdessä 20 mg:n deksametasoniannoksen kanssa jokaisen viikon päivinä 1 ja 3. Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni, potilas kuoli tai potilaalla ilmeni sietämätöntä toksisuutta.

STORM-tutkimuksen osaan 2 otetuista potilaista ($n = 123$) 83 potilaalla oli RRMM, joka oli reagoinut huonosti kahteen proteasomin estäjään (bortetsomibi, karfiltsomibi), kahteen immunomodulaattoriin (lenalidomidi, pomalidomidi) ja CD38-antigeenin monoklonaaliseen vasta-aineeseen (daratumumabi). Näiden 83 potilaan selineksorihoidon mediaanikesto oli 9 viikkoa (vaihteluväli: 1–61 viikkoa). Potilaiden saaman selineksorin kokonaisannoksen mediaani oli 880 mg (vaihteluväli: 160–6 220 mg), ja viikoittaisen annoksen mediaani oli 105 mg (vaihteluväli: 22–180 mg).

Alla esitetyt tiedot ovat peräisin 83 potilaasta, joiden tauti oli reagoinut huonosti bortetsomibiin (B), karfiltsomibiin (C), lenalidomidiin (L), pomalidomidiin (P) ja daratumumabiin (D) (vastaamattomuus viidelle lääkkeelle).

Taulukossa 7 on yhteenvedo potilaiden sairaudesta ja aiemmista hoidoista.

Taulukko 7: Uusiutunutta ja hoitoon huonosti reagoivaa multippleläämyeloomaa sairastavien, 80 mg selineksoria ja 20 mg deksametasonia kahdesti viikossa saaneiden potilaiden (n = 83) demografiset tiedot ja sairauden piirteet

Piirteet	
Mediaaniaika diagnoosista tutkimushoidon alkuun, vuotta (vaihteluväli)	7 vuotta (1, 23)
Aiempien hoito-ohjelmien lukumäärä, mediaani (vaihteluväli)	8 (4; 18)
Ikä, mediaani (vaihteluväli)	65 vuotta (40; 86)
Alle 65-vuotiaat potilaat, n (%)	40 (48)
65–74-vuotiaat potilaat, n (%)	31 (37)
Vähintään 75-vuotiaat potilaat, n (%)	12 (15)
Miehiä: Naisia, n (%)	51 M (61): 32 N (39)
Vastaamattomuus tiettyjen hoitojen yhdistelmille, n (%)	
Viidelle lääkkeelle (BCLPD)	83 (100)
Daratumumabille missä tahansa yhdistelmässä	57 (69)
Daratumumabille aiemmista hoidoista viimeisimmässä	26 (31)
Aiempi kantasolusiirto¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 siirtoa	23 (28)
Aiempi CAR T-soluhoido, n (%)	2 (2,4)
Tarkistettu integroitu vaikeusasteluokitus lähtötilanteessa, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Suuren riskin sytogenetiikka, n (%) (mikä tahansa seuraavista: del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) tai 1q21)	47 (57)
ECOG-toimintakykyluokka: 0–1, n (%)	74 (89)

¹ Yhdelle potilaalle oli tehty allogeeninen kantasolusiirto.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaisvasteprocentti (ORR), jonka riippumaton arviointilautakunta arvioi IMWG-työryhmän laatimien multippleläämyelooman yleisten vastekriteerien perusteella. Vasteet arvioitiin kuukausittain ja IMWG:n suositusten mukaisesti. Taulukossa 8 annetaan yleiskatsaus tehotuloksista.

Taulukko 8: Tehotulokset: arvioijana riippumaton arviointilautakunta (STORM, uusiutunutta ja hoitoon huonosti reagoivaa multippleläämyeloomaa sairastavia potilaita, jotka saivat kahdesti viikossa 80 mg selineksoria ja 20 mg deksametasonia)

Tehon päätetapahtuma	NEXPOVIO 80 mg + deksametasoni 20 mg n = 83
Kokonaisvasteprocentti (ORR), n (%) (mukaan lukien sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25,3)
95 %:n luottamusväli	16,4; 36
sCR, MRD-negatiivinen, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Minimaalinen vaste (MR), n (%)	10 (12,0)
Vakaa tauti (SD), n (%)	32 (38,6)
Etenevä tauti (PD) / ei arvioitavissa (NE), n (%)	20 (24,1)
Mediaaniaika ensimmäiseen vasteeseen (viikkoa) (vaihteluväli: 1–10 viikkoa)	3,9
Vasteen mediaanikesto (DOR), kuukautta (95 %:n luottamusväli)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR = täydellinen vaste lisäehdoin (stringent complete response), CR = täydellinen vaste, VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste, PR = osittainen vaste

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset selineksorin käytöstä RRMM:n hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun selineksoria annetaan suun kautta, huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 4 tunnin kuluessa. Runsaasti rasvaa sisältävän aterian (800–1 000 kaloria, ja noin 50 % aterian kokonaiskalorimäärästä peräisin rasvasta) samanaikaisella nauttimisella ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta selineksorin farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Selineksori sitoutuu 95,0-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. Populaatiofarmakokineettisessä (PK) analyysissä selineksorin näennäinen jakautumistilavuus (V_d/F) oli syöpäpotilailla 133 l.

Biotransformaatio

Selineksori metaboloituu CYP3A4:n sekä useiden UDP-glukuronosyylitransferaasien (UGT) ja glutationi_S-transferaasien (GST) välityksellä.

Eliminaatio

Yhden 80 mg:n annoksen jälkeen selineksorin keskimääräinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on 6–8 tuntia. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä selineksorin näennäinen kokonaispuhdistuma (CL/F) oli syöpäpotilailla 18,6 l/h.

Erityisryhmät

Ikä, sukupuoli ja rotu

Iällä (18–94 vuotta), sukupuolella tai rodulla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta selineksorin farmakokinetiikkaan.

Populaatiofarmakokineettisessä tietojoukossa iän ja rodun ei todettu olevan merkitseviä kovariaatteja; sukupuolen todettiin olevan merkitsevä kovariaatti.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan aste määritettiin Cockcroft-Gaultin kaavalla arvioidun kreatiniinipuhdistuman perusteella. Populaatiofarmakokineettisten analyysien tulokset potilaista, joilla oli normaalisti toimivat munuaiset ($n = 283$, $CL_{cr} \geq 90$ ml/min) tai lievä ($n = 309$, $CL_{cr} : 60–89$ ml/min), keskivaikea ($n = 185$, $CL_{cr} : 30–59$ ml/min) tai vaikea ($n = 13$, $CL_{cr} : 15–29$ ml/min) munuaisten toimintahäiriö, osoittivat, että kreatiniinipuhdistumalla ei ollut vaikutusta NEXPOVIO-valmisteen farmakokinetiikkaan. Siksi lievän, keskivaikean tai vaikean munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta muuttavan selineksorin farmakokinetiikkaa, eikä selineksoriannosta tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten toimintahäiriö.

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan lievällä maksan vajaatoiminnalla (bilirubiini $> 1–1,5 \times ULN$ tai ASAT $> ULN$ mutta bilirubiini $\leq ULN$, $n = 119$) ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta selineksorin farmakokinetiikkaan. Samankaltaisia löydöksiä saatiin pieneltä määrältä potilaita, joilla oli keskivaikea (bilirubiini $> 1,5–3 \times ULN$; ASAT mikä tahansa, $n = 10$) tai vaikea (bilirubiini $> 3 \times ULN$; ASAT mikä tahansa, $n = 3$) maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annostelun toksisuus

Toistuvilla annoksilla tehdyssä, 13 viikon pituisessa rottatutkimuksessa löydöksiä olivat painonnousun väheneminen ja ruoankulutuksen väheneminen, hematopoieettinen/lymfoidinen hypoplasia ja vaikutukset urosten/naaraiden lisääntymiselimiin. Apinoilla tehdyssä 13 viikon pituisessa tutkimuksessa todettuja hoitoon liittyviä vaikutuksia olivat painon lasku, ruoansulatuskanavaan kohdistuvat vaikutukset ja imukudoksen/verisolujen väheneminen. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten, kuten ruokahaluttomuuden, painonnousun vähenemisen ja ruoankulutuksen vähenemisen, havaittiin olevan keskushermostovälitteisiä. Näille haittavaikutuksille ei pystytty määrittämään turvarajaa.

Genotoksisuus

Selineksori ei ollut mutageeninen bakteerien takaisinmutaatiotestissä. Selineksori ei ollut klastogeeninen ihmisen lymfosyyteillä tehdyssä sytogeneettisessä testissä in vitro eikä rotan mikrotumatestissä in vivo.

Karsinogeenisuus

Selineksorilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Selineksorilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä. Suun kautta annetuilla toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa selineksoria annettiin rotille ja apinoille enintään 13 viikon ajan. Rotilla todettiin siittiöiden, esisiittiöiden ja itusolujen määrän vähenemistä lisäkiveksissä ja kiveksissä sekä munarakkuloiden määrän vähenemistä. Apinoilla todettiin kiveksissä yksittäisten solujen nekroosia. Näitä löydöksiä todettiin, kun systeeminen altistus oli noin 0,11-, 0,28- ja 0,53-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen (AUC_{last}) ihmisille suositellulla 80 mg:n annoksella. Kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia havaittiin tiineillä rotilla, joilla altistus oli päivittäistä, kun systeeminen altistus oli pienempi kuin ihmisen altistus (AUC_{last}) ihmisille suositellulla 80 mg:n annoksella.

Muut toksisuudet

Marsujen herkistystestissä osoitettiin, että 25-prosenttinen selineksori sai aikaan lievän asteen II kosketusallergiavasteen 24 ja 48 tunnin kuluttua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (pH-101) (E460i)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Povidoni K30 (E1201)
Kolloidinen piidioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)
Mikrokiteinen selluloosa (pH-102) (E460i)
Natriumlauryylisulfaatti (E514i)

Tabletin päällyste

Talkki (E553b)
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203)
Glyseryylimonostearaatti (E471)
Polysorbaatti 80 (E433)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)
Briljanttisinen FCF -alumiinilakka (E133)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PCTFE/PVC-alumiiniläpipainopakkaukset, jotka sisältävät 2, 3, 4, 5 tai 8 kalvopäällysteistä tablettia. Yhdessä ulkokotelossa on neljä turvasulkimella varustettua sisäkoteloa, joissa kussakin on yksi läpipainopakkaus. Kotelot sisältävät yhteensä 8, 12, 16, 20 tai 32 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1537/005
EU/1/21/1537/001
EU/1/21/1537/002
EU/1/21/1537/003
EU/1/21/1537/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 maaliskuuta 2021
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. toukokuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NEXPOVIO 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

selineksori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg selineksoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

40 mg:n annos 8 kalvopäällysteistä tablettia

60 mg:n annos 12 kalvopäällysteistä tablettia

80 mg:n annos 16 kalvopäällysteistä tablettia

100 mg:n annos 20 kalvopäällysteistä tablettia

80 mg:n annos 32 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

40 mg:n annos kerran viikossa

60 mg:n annos kerran viikossa

80 mg:n annos kerran viikossa

100 mg:n annos kerran viikossa

80 mg:n annos kahdesti viikossa

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Annosvirheiden välttämiseksi on tärkeää, että otat tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1537/005	8 kalvopäällysteistä tablettia (4 x 2 tabletin pakkaus)
EU/1/21/1537/001	12 kalvopäällysteistä tablettia (4 x 3 tabletin pakkaus)
EU/1/21/1537/002	16 kalvopäällysteistä tablettia (4 x 4 tabletin pakkaus)
EU/1/21/1537/003	20 kalvopäällysteistä tablettia (4 x 5 tabletin pakkaus)
EU/1/21/1537/004	32 kalvopäällysteistä tablettia (4 x 8 tabletin pakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

NEXPOVIO

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**SISEMPI LÄPIPAINOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NEXPOVIO 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

selineksori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg selineksoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

40 mg:n annos 2 kalvopäällysteistä tablettia

60 mg:n annos 3 kalvopäällysteistä tablettia

80 mg:n annos 4 kalvopäällysteistä tablettia

100 mg:n annos 5 kalvopäällysteistä tablettia

80 mg:n annos 8 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Avaaminen

1. Paina painiketta ja pidä se pohjaan painettuna.

2. Vedä lääkekortti ulos.

40 mg:n annos kerran viikossa

60 mg:n annos kerran viikossa

80 mg:n annos kerran viikossa

100 mg:n annos kerran viikossa

80 mg:n annos kahdesti viikossa

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Annosvirheiden välttämiseksi on tärkeää, että otat tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1537/005 Sisäpakkaus, jossa 2 tablettia
EU/1/21/1537/001 Sisäpakkaus, jossa 3 tablettia
EU/1/21/1537/002 Sisäpakkaus, jossa 4 tablettia
EU/1/21/1537/003 Sisäpakkaus, jossa 5 tablettia
EU/1/21/1537/004 Sisäpakkaus, jossa 8 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NEXPOVIO 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

selineksori

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Stemline Therapeutics B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

40 mg:n annos

60 mg:n annos

80 mg:n annos

100 mg:n annos

80 mg:n annos

Ota 80 mg viikon 1. päivänä.

Ota 80 mg viikon 3. päivänä

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

NEXPOVIO 20 mg kalvopäällysteiset tabletit selineksori

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä NEXPOVIO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat NEXPOVIO-valmistetta
3. Miten NEXPOVIO-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. NEXPOVIO-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä NEXPOVIO on ja mihin sitä käytetään

NEXPOVIO-valmisteen vaikuttava aine on selineksori. Selineksori on syöpälääke, jota kutsutaan XPO1:n estäjäksi. Se estää XPO1-nimisen, proteiineja solun tumasta solulimaan kuljettavan aineen vaikutuksen. Joidenkin solun proteiinien on oltava tumassa, jotta ne voivat toimia kunnolla.

Estämällä XPO1:n vaikutuksen selineksori estää tiettyjä proteiineja poistumasta tumasta, häiritsee siten syöpäsolujen kasvua ja johtaa syöpäsolujen kuolemaan.

Mihin NEXPOVIO-valmistetta käytetään

NEXPOVIO-valmistetta käytetään hoidon jälkeen uusiutunutta multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon. NEXPOVIO-valmistetta käytetään

- yhdessä kahden muun lääkkeen, bortetsomibin ja deksametasonin, kanssa sellaisten potilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa.

TAI

- yhdessä deksametasonin kanssa sellaisten potilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään neljää aiempaa myeloomahoitoa ja joiden tautia ei ole saatu hallintaan multippelin myelooman hoitoon aiemmin käytetyillä lääkkeillä.

Multippeli myelooma on syöpä, joka vaikuttaa plasmasoluiksi kutsuttuihin verisoluihin. Plasmasolut tuottavat normaalisti proteiineja, jotka torjuvat infektioita. Multippelia myeloomaa sairastavien henkilöiden plasmasolut ovat syöpäsoluja, joita kutsutaan myös myeloomasoluiksi. Ne voivat vahingoittaa luustoa ja munuaisia ja suurentaa infektioriskiä. NEXPOVIO-hoito tuhoaa myeloomasoluja ja vähentää taudin oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat NEXPOVIO-valmistetta

Älä ota NEXPOVIO-valmistetta

jos olet allerginen selineksorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat NEXPOVIO-valmistetta ja hoidon aikana, jos:

- sinulla on tai on aiemmin ollut verenvuoto-ongelmia
- sinulla on äskettäin ollut jokin infektio tai saat jonkin infektion
- kärsit pahoinvoinnista, oksentelusta tai ripulista
- kärsit ruokahaluttomuudesta tai painosi laskee
- sinulla esiintyy sekavuutta ja huimausta
- veresi natriumpitoisuus pienenee (hyponatremia)
- sinulle kehittyä kaihii tai olemassa oleva kaihisi pahenee.

Lääkäri tutkii sinut, ja vointiasi seurataan tiiviisti hoidon aikana. Sinulle tehdään verikokeita verisolujesi riittävyyden tarkistamiseksi ennen NEXPOVIO-hoidon aloittamista ja sen aikana.

Lapset ja nuoret

NEXPOVIO-valmistetta ei pidä antaa alle 18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja NEXPOVIO

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus

Raskaustestin tekemistä ennen NEXPOVIO-hoitoa suositellaan naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Älä käytä NEXPOVIO-valmistetta raskauden aikana, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Naisten, jotka tulevat raskaaksi NEXPOVIO-hoidon aikana, on lopetettava hoito välittömästi ja kerrottava asiasta lääkärille.

Imetys

Älä imetä NEXPOVIO-hoidon aikana tai 1 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen, sillä ei tiedetä, erittyvätkö selineksori tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon ja vahingoittavatko ne imetettävää lasta.

Hedelmällisyys

NEXPOVIO voi heikentää naisten ja miesten hedelmällisyyttä.

Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Miehille, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, suositellaan tehokkaan ehkäisyn käyttämistä tai yhdynnöistä pidättäytymistä hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

NEXPOVIO voi aiheuttaa väsymystä, sekavuutta ja huimausta. Älä aja autoa tai käytä koneita, jos sinulla esiintyy tällaisia vaikutuksia tämän lääkehoidon aikana.

NEXPOVIO sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 20 mg:n tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten NEXPOVIO-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on:

- yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa käytettynä: 100 mg (5 tablettia) kerran päivässä kunkin viikon päivänä 1 tai lääkärin ohjeen mukaan.
- yhdessä deksametasonin kanssa käytettynä: 80 mg (4 tablettia) kerran päivässä kunkin viikon päivinä 1 ja 3 tai lääkärin ohjeen mukaan.

Lääkäri voi muuttaa annostasi, jos saat haittavaikutuksia.

Annosvirheiden välttämiseksi on tärkeää, että otat tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

Käyttötapa

Nielaise NEXPOVIO-tabletit kokonaisina vesilasillisen kera. Voit ottaa tabletit joko ruoan kanssa tai aterioiden välillä. Älä pureskele, murskaa, jaa tai murra tabletteja. Näin vältät vaikuttavan aineen aiheuttaman ihoärsytyksen riskin.

Hoidon kesto

Lääkäri kertoo sinulle, miten kauan hoitoa jatketaan. Tämä määräytyy hoitovasteen ja mahdollisten haittavaikutusten perusteella.

Jos otat enemmän NEXPOVIO-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai hakeudu lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle. Ota NEXPOVIO-tablettien pakkaus mukaan.

Jos unohtat ottaa NEXPOVIO-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Älä myöskään ota ylimääräistä annosta, jos oksennat NEXPOVIO-valmisteen ottamisen jälkeen. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat NEXPOVIO-valmisteen oton

Älä lopeta NEXPOVIO-valmisteen ottamista tai muuta annosta ilman lääkärin hyväksyntää. Jos kuitenkin tulet raskaaksi NEXPOVIO-hoidon aikana, sinun on lopetettava hoito välittömästi ja kerrottava asiasta lääkärille.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset mitä tahansa seuraavista haittavaikutuksista.

NEXPOVIO voi aiheuttaa seuraavia **vakavia haittavaikutuksia**:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- **verihiutaleiden määrän pieneneminen**
Lääkäri tekee sinulle verikokeita ennen NEXPOVIO-hoidon aloittamista ja tarpeen mukaan hoidon aikana ja sen jälkeen. Näillä kokeilla seurataan verihiutalearvojesi, ja niitä tehdään useammin kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Lääkäri voi keskeyttää hoidon tai muuttaa annosta verihiutalearvojesi perusteella. Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla esiintyy verihiutaleiden vähenemisen merkkejä, kuten:
 - mustelmataipumusta tai liiallista mustelmanmuodostusta
 - ihomuutoksia, jotka ilmenevät pistemäisenä, punertavan violetina ihottumana
 - pitkään jatkuvaa verenvuotoa haavoista
 - verenvuotoa ikenistä tai nenästä
 - verta virtsassa tai ulosteessa
- **veren puna- ja valkosolujen (mukaan lukien neutrofiilit ja lymfosyytit) määrän pieneneminen**
Lääkäri tekee sinulle verikokeita puna- ja valkosoluarvojen seuraamiseksi ennen NEXPOVIO-hoidon aloittamista ja tarpeen mukaan hoidon aikana ja sen jälkeen. Näitä kokeita tehdään useammin kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Lääkäri voi keskeyttää hoidon tai muuttaa annosta verisoluarvojesi perusteella tai hoitaa sinua muilla lääkkeillä verisoluarvojen suurentamiseksi. Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla esiintyy neutrofiilien vähenemisen merkkejä, kuten kuumetta.
- **väsymys**
Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee väsymystä tai se pahenee. Lääkäri voi muuttaa annosta, jos sinulla esiintyy sitkeää tai pahenevaa väsymystä.
- **pahoinvointi, oksentelu, ripuli**
Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla esiintyy pahoinvointia, oksentelua tai ripulia. Lääkäri voi muuttaa annosta tai keskeyttää hoidon oireiden vaikeusasteen perusteella. Lääkäri voi myös määrätä sinulle pahoinvoinnin ja/tai oksentelun ja/tai ripulin ehkäisyyn ja hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, jotka otetaan ennen NEXPOVIO-hoitoa tai sen aikana.
- **ruokahalun heikentyminen ja/tai painon lasku**
Lääkäri punnitsee sinut ennen NEXPOVIO-hoidon aloittamista ja tarpeen mukaan hoidon aikana ja sen jälkeen. Näin tehdään useammin kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Kerro lääkärille, jos menetät ruokahalusi tai painosi laskee. Lääkäri voi muuttaa annosta, jos sinulla esiintyy ruokahalun heikentymistä ja painon laskua ja/tai määrätä sinulle ruokahalua lisääviä lääkkeitä. Huolehdi riittävästä nesteestä ja kalorien saannista koko hoidon ajan.
- **natriumarvon lasku**
Lääkäri tekee sinulle verikokeita natriumarvojesi tarkistamiseksi ennen NEXPOVIO-hoidon aloittamista ja tarpeen mukaan hoidon aikana ja sen jälkeen. Näitä kokeita tehdään useammin kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Lääkäri voi muuttaa annosta ja/tai määrää sinulle suolatabletteja tai nesteitä natriumarvojesi perusteella.
- **sekavuus ja huimaus**
Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee sekavuutta. Vältä tilanteita, joissa huimaus tai sekavuus voisivat aiheuttaa ongelmia, äläkä ota muita lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa huimausta tai sekavuutta, keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Jos sinulla ilmenee minkäänlaista sekavuutta tai huimausta, älä aja autoa tai käytä koneita ennen kuin oireet ovat hävinneet. Lääkäri voi muuttaa annosta näiden oireiden vähentämiseksi.
- **kaihi**
Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee kaihin oireita, kuten kaksoiskuvia, valoherkkyyttä tai häikäisyä. Jos havaitset muutoksia näössäsi, lääkäri saattaa pyytää silmälääkärin (oftalmologin) tekemää silmätutkimusta, ja saatat tarvita silmäleikkauksen kaihin poistamiseksi ja näön palauttamiseksi.

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset mitä tahansa alla luetelluista haittavaikutuksista.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä):

- Keuhkokuume
- Ylähengitystieinfektio
- Keuhkoputkitulehdus
- Nenän ja nielun virusinfektio (nasofaryngiitti)
- Käsien ja jalkaterien hermovaurio, joka voi aiheuttaa pistelyä ja puutumista (perifeerinen neuropatia)
- Nenäverenvuoto
- Päänsärky
- Nestehukka
- Verensokeriarvon nousu
- Kaliumarvon lasku
- Unettomuus (insomnia)
- Makuaisin heikkeneminen
- Näön hämärtyminen
- Hengenahdistus
- Yskä
- Vatsakipu
- Ummetus
- Energian puute
- Kuume

Yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 100:sta)

- Veren bakteeri-infektio
- Elimistöä vapautuu normaalisti verenkiertoon infektioita torjuvia kemikaaleja. Jos elimistön vaste näille kemikaaleille on epätasapainossa, se voi laukaista muutoksia, jotka voivat aiheuttaa vaurioita useissa elinjärjestelmissä (verenmyrkytys)
- Neutrofiilimäärän pieneneminen, johon liittyy kuumetta
- Fosfaattiarvon lasku
- Kaliumarvon nousu
- Kalsiumarvon lasku
- Magnesiumarvon lasku
- Sekavuus (aistiharhat)
- Amylaasi- ja lipaasiarvojen nousu
- Virtsahappopitoisuuden nousu
- Ajattelun sekavuus (hourailu)
- Pyörtyminen (synkopee)
- Sydämen nopealyöntisyys (takykardia)
- Näön heikkeneminen
- Makuistin menetys
- Makuhäiriö
- Tasapainohäiriö
- Kognitiivinen häiriö
- Tarkkaavuuden häiriö
- Muistin huononeminen
- Matala verenpaine (hypotensio)
- Kiertohuimaus (vertigo)
- Ruoansulatusvaivat, suun kuivuminen, epämiellyttävä tunne vatsassa
- Ilmavaivat tai vatsan turvotus
- Ihon kutina
- Lihasspasmit
- Munuaisongelmat

- Fyysisen yleiskunnon heikkeneminen, kävelyn häiriöt, huonovointisuus, vilunväreet
- Maksasentsyymiarvojen (alaniiniaminotransferaasin, aspartaattiaminotransferaasin ja alkalisen fosfataasin) nousu
- Kaatumiset
- Muistin huononeminen, mukaan lukien muistinmenetys
- Kreatiiniarvon (eräs lihasentsyymi) nousu
- Hiustenlähtö
- Yöhikoilu, mukaan lukien liimahikoilu
- Alahengitystieinfektio
- Mustelmat

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- kasvainsolujen nopea hajoaminen, joka voi olla hengenvaarallista ja aiheuttaa lihaskouristusten, lihasheikkouden, sekavuuden, näön menetyksen tai näköhäiriöiden ja hengenahdistuksen kaltaisia oireita (tuumorilyysioireyhtymä)
- aivojen tulehdus, joka voi aiheuttaa sekavuutta, päänsärkyä ja kouristuskohtauksia (enkefalopatia)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. NEXPOVIO-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa, sisäkotelossa ja ulkokotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän "Käyt. viim." jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä vaurioita tai merkkejä kajoamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä NEXPOVIO sisältää

- Vaikuttava aine on selineksori. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg selineksoria.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, povidoni K30, natriumlauryylisulfaatti, kolloidinen piidioksidi ja magnesiumstearaatti. Tabletin päällysteen aineet ovat talkki, osittain hydrolysoitu poly(vinyylialkoholi), glyseryylimonostearaatti, polysorbaatti 80, titaanidioksidi, makrogoli, indigokarmiinalumiinilakka ja briljanttisininen FCF -alumiinilakka. Ks. kohta 2 "NEXPOVIO sisältää natriumia".

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

NEXPROVIO kalvopäällysteiset tabletit ovat sinisiä ja pyöreitä tabletteja, joiden toisella puolella on painatus "K20".

Jokaisessa ulkokotelossa on neljä turvasulkimella varustettua sisäpakkausta. Jokainen sisäpakkaus sisältää yhden muovisen läpipainopakkauksen, jossa on 2, 3, 4, 5 tai 8 tablettia, eli pakkauksessa on yhteensä 8, 12, 16, 20 tai 32 tablettia.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja(t)

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark;
Deutschland; Eesti; Ελλάδα; España;
Hrvatska; Ireland; Ísland; Italia;
Κύπρος; Latvija; Lietuva;
Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Polska; Portugal; România;
Slovenija; Slovenská republika;
Suomi/Finland; Sverige**
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +49 (0)800 000 8974
EUmedinfo@stemline.com

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.