

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NEXPOVIO 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg selineksoori.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Sinine, ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett (4 mm paksune ja 7 mm läbimõõduga), mille ühel küljel on pimetrükk „K20“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustus

NEXPOVIO on näidustatud:

- kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on varem saanud vähemalt ühe ravikuuri;
- kombinatsioonis deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevalt vähemalt neli ravikuuri ja kelle haigus on refraktaarne vähemalt kahe proteasoomi inhibiitori, vähemalt kahe immunomoduleeriva ravimi ja CD38-vastase monoklonaalse antikeha suhtes ning kellel on viimase ravikuuri ajal haigus progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada ja jälgida hulgimüeloomi ravis kogunud arsti järelevalve all.

Annustamine

Selineksoor kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (SVd)

Soovitavad selineksoori, bortesomiibi ja deksametasooni annused 35-päevase tsükli korral on järgmised:

- 100 mg selineksoori suukaudselt üks kord nädalas iga nädala 1. päeval. Selineksoori annus ei tohi ületada 70 mg/m² annuse kohta.
- 1,3 mg/m² bortesomiibi subkutaanselt manustatuna üks kord nädalas iga nädala 1. päeval 4 nädala jooksul, millele järgneb 1 ravimita nädal.
- 20 mg deksametasooni suukaudselt kaks korda nädalas iga nädala 1. ja 2. päeval.

Ravi selineksooriga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Selineksoor kombinatsioonis deksametasooniga (Sd)

Selineksoori ja deksametasooni soovitatavad algannused on järgmised:

- 80 mg selineksoori suukaudselt iga nädala 1. ja 3. päeval.
- 20 mg deksametasooni, mis manustatakse suukaudselt koos selineksooriga iga nädala 1. ja 3. päeval.

Ravi selineksooniga kombinatsioonis deksametasooniga tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Teavet koos NEXPOVIOga manustatavate ravimite annustamise kohta lugege nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõttest.

Edasilükatud või vahelejäetud annused

Kui selineksoori annus jääb vahele või selle võtmine hilineb või patsient oksendab pärast selineksoori annuse võtmist, ei tohi patsient annust korrata. Patsient peab võtma järgmise annuse järgmisel ettenähtud päeval.

Annuse muutmine

Soovitused NEXPOVIO annuse muutmiseks kõrvaltoimete korral on esitatud tabelis 1 ja tabelis 2. Teavet koos NEXPOVIOga manustatava ravimite annuse muutmise kohta lugege nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 1. Annuse muutmise ettenähtud etapid kõrvaltoimete korral

	Selineksoor kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (SVd)	Selineksoor kombinatsioonis deksametasooniga (Sd)
Soovitatav algannus	100 mg üks kord nädalas	80 mg iga nädala 1. ja 3. päeval (kokku 160 mg nädalas)
Esimene vähendamine	80 mg üks kord nädalas	100 mg üks kord nädalas
Teine vähendamine	60 mg üks kord nädalas	80 mg üks kord nädalas
Kolmas vähendamine	40 mg üks kord nädalas	60 mg üks kord nädalas
Lõpetada*		

* Kui sümptomid ei kao, tuleb ravi lõpetada.

Tabel 2. Juhised annuse muutmiseks kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime ^a	Mitmes kord	Tegevus
Hematoloogilised kõrvaltoimed		
Trombotsütopeenia		
Trombotsüütide arv 25000 kuni vähem kui 75000/ μ l	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none">• Vähendada selineksoori annust 1 annusetaseme võrra (vt tabel 1).
Trombotsüütide arv 25000 kuni vähem kui 75000/ μ l koos samaaegse veritsemisega	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none">• Katkestada selineksoori kasutamine.• Pärast veritsemise kadumist alustada selineksoori kasutamist uuesti 1 annusetaseme võrra väiksema annusega (vt tabel 1).
Trombotsüütide arv vähem kui 25000/ μ l	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none">• Katkestada selineksoori kasutamine.• Jälgida kuni trombotsüütide arvu taastumiseni vähemalt 50000/μl tasemel.• Alustada selineksoori kasutamist uuesti 1 annusetaseme võrra väiksema

Kõrvaltoime^a	Mitmes kord	Tegevus
		annusega (vt tabel 1).
Neutropeenia		
Neutrofiilide absoluutarv 0,5 kuni 1,0 x 10 ⁹ /l ilma palavikuta	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none"> Vähendada selineksoori annust 1 annusetaseme võrra (vt tabel 1).
Neutrofiilide absoluutarv vähem kui 0,5 x 10 ⁹ /l <i>VÕI</i> Febriilne neutropeenia	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada selineksoori kasutamine. Jälgida kuni neutrofiilide arvude taastumiseni 1,0 x 10⁹/l või kõrgemal tasemel. Alustada selineksoori kasutamist uuesti 1 annusetaseme võrra väiksema annusega (vt tabel 1).
Aneemia		
Hemoglobiinisisaldus vähem kui 8,0 g/dl	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none"> Vähendada selineksoori annust 1 annusetaseme võrra (vt tabel 1). Teha vereülekandeid ja/või anda muud ravi vastavalt kliinilistele juhistele.
Eluohtlikud tagajärjed (näidustatud kiireloomuline sekkumine)	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada selineksoori kasutamine. Jälgida hemoglobiinisisaldust kuni selle taastumiseni 8 g/dl või kõrgemal tasemel. Alustada selineksoori kasutamist uuesti 1 annusetaseme võrra väiksema annusega (vt tabel 1). Teha vereülekandeid ja/või anda muud ravi vastavalt kliinilistele juhistele.
Mittehematoloogilised kõrvaltoimed		
Hüponatreemia		
Naatriumisisaldus 130 mmol/l või vähem	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada selineksoori kasutamine ja anda toetavat ravi. Jälgida kuni naatriumisisalduste taastumiseni 130 mmol/l või kõrgemal tasemel. Alustada selineksoori kasutamist uuesti 1 annusetaseme võrra väiksema annusega (vt tabel 1).
Väsimus		
2. aste, püsib kauem kui 7 päeva <i>VÕI</i> 3. aste	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada selineksoori kasutamine. Jälgida kuni väsimuse vähenemiseni 1. astmeni või algtasemeni. Alustada selineksoori kasutamist uuesti 1 annusetaseme võrra väiksema annusega (vt tabel 1).
Iiveldus ja oksendamine		
1. või 2. astme iiveldus (suu kaudu tarbimine vähenenud ilma olulise kaalulanguse, dehüdratsiooni või alatoitumusega) <i>VÕI</i> 1. või 2. astme oksendamine (5 või vähem kordi ööpäevas)	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none"> Jätkata selineksoori kasutamist ja alustada lisaks iiveldusvastaste ravimite manustamist.

Kõrvaltoime ^a	Mitmes kord	Tegevus
3. astme iiveldus (ebapiisav kalori- või vedelikutarbimine suu kaudu) <i>VÕI</i> 3. või kõrgema astme oksendamine (6 või rohkem kordi ööpäevas)	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada selineksoori kasutamine. Jälgida kuni iivelduse või oksendamise vähenemiseni 2. või madalama astmeni või algtasemeni. Alustada lisaks iiveldusvastaste ravimite manustamist. Alustada selineksoori kasutamist uuesti 1 annusetaseme võrra väiksema annusega (vt tabel 1).
Kõhulahtisus		
2. aste (algtasemega võrreldes 4 kuni 6 sooletühjendust rohkem ööpäevas)	1.	<ul style="list-style-type: none"> Jätkata selineksoori kasutamist ja alustada toetavat ravi.
	2. ja järgmised	<ul style="list-style-type: none"> Vähendada selineksoori annust 1 annusetaseme võrra (vt tabel 1). Alustada toetavat ravi.
3. või kõrgem aste (algtasemega võrreldes 7 või rohkem sooletühjendust rohkem ööpäevas; näidustatud haiglaravi)	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada selineksoori kasutamine ja alustada toetavat ravi. Jälgida kuni kõhulahtisuse vähenemiseni 2. või madalama astmeni. Alustada selineksoori kasutamist uuesti 1 annusetaseme võrra väiksema annusega (vt tabel 1).
Kaalulangus ja anoreksia		
Kaalulangus 10% kuni vähem kui 20% <i>VÕI</i> anoreksia koos olulise kaalulanguse või alatoitumusega	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada selineksoori kasutamine ja alustada toetavat ravi. Jälgida kuni kehakaalu taastumiseni rohkem kui 90%-ni algtaseme kaalust. Alustada selineksoori kasutamist uuesti 1 annusetaseme võrra väiksema annusega (vt tabel 1).
Silmadega seotud kõrvaltoimed		
2. aste, välja arvatud katarakt	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none"> Teha oftalmoloogiline hindamine. Katkestada selineksoori kasutamine ja alustada toetavat ravi. Jälgida kuni silmasümptomite leevenemiseni 1. astmeni või ravieelse algtasemeni. Alustada selineksoori kasutamist uuesti 1 annusetaseme võrra väiksema annusega (vt tabel 1).
> 3. aste, välja arvatud katarakt	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none"> Lõpetada ravi selineksooriga lõplikult. Teha oftalmoloogiline hindamine.
Muud mittehematoloogilised kõrvaltoimed		
3. või 4. aste (eluohtlik)	Ükskõik mitmes	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada selineksoori kasutamine. Jälgida kuni vähenemiseni 2. või madalama astmeni. Alustada selineksoori kasutamist uuesti 1 annusetaseme võrra väiksema annusega (vt tabel 1).

^a USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsed terminoloogilised kriteeriumid (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), versioon 4.03.

Eirirühmad

Eakad

Üle 65-aastaste patsientide puhul ei ole selineksoori annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2).

Neerupuudulikkus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole selineksoori annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Lõppstaadiumis neeruhaigusega või hemodialüüsiga patsientidele annuse soovitamiseks puuduvad toetavad andmed.

Maksapuudulikkus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole selineksoori annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele annuse soovitamiseks ei ole piisavalt toetavaid andmeid.

Lapsed

NEXPOVIO ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1 ja 5.2).

Puudub NEXPOVIO asjakohane kasutus lastel vanuses alla 18 aasta hulгимüeloomi ravis.

Manustamisviis

NEXPOVIO on suukaudseks kasutamiseks.

NEXPOVIOt kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (SVd) tuleb võtta suukaudselt üks kord nädalas iga nädala 1. päeval ligikaudu samal ajal.

NEXPOVIOt kombinatsioonis deksametasooniga (Sd) tuleb manustada iga nädala 1. ja 3. päeval ligikaudu samal ajal. Tablett tuleb veega tervelt alla neelata. Seda ei tohi purustada, närida, katki murda ega osadeks jagada, et vältida toimeainega nahaärrituse põhjustamise ohtu. Seda võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi alustamist tuleb lugeda kombinatsioonis selineksooriga manustatavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtet, sealhulgas erihoiatusi ja ettevaatusabinõusid kasutamiseks ja soovitusi samaaegse ravi kohta.

Soovitatav samaaegne ravi

Patsientidel tuleb soovitada tarbida kogu ravi ajal piisavalt vedelikke ja kaloreid. Dehüdratsiooni riski korral tuleb kaaluda patsiendi intravenoosset hüdreerimist.

Enne ravi NEXPOVIOga ja ravi ajal tuleb kasutada profülaktilist ravi 5-HT3 antagonisti ja/või muude iiveldusvastaste ravimitega (vt lõik 4.8).

Hematoloogia

Patsientidel tuleb täisvere analüüsi hinnata ravi alustamisel, ravi ajal ja kliinilise näidustuse korral. Esimesel kahel ravikuul tuleb seda sagedamini jälgida.

Trombotsütopeenia

Selineksoori kasutataval patsientidel esines sageli trombotsütopeenilisi nähte (trombotsütopeeniat ja trombotsüütide arvu vähenemist), mis võib olla raske (3./4. astmega). 3./4. astme trombotsütopeenia võib vahel põhjustada kliiniliselt olulisi veritsusi ja võib harvadel juhtudel viia potentsiaalselt surmaga lõppevate veritsuste tekkimiseni (vt lõik 4.8).

Trombotsütopeenia raviks võib annustamise katkestada, annust muuta, teha trombotsüütide ülekandeid ja/või anda muud kliiniliselt näidustatud ravi. Patsiente tuleb jälgida veritsemise nähtude ja sümptomite suhtes ning kohe hinnata. Juhiseid annuse muutmiseks vt lõigu 4.2 tabelist 1 ja tabelist 2.

Neutropeenia

Selineksoori kasutamisel on esinenud neutropeeniat (3./4. aste). Mõnel juhul tekkis 3. või 4. astme neutropeeniaga patsientidel samaaegseid infektsioone (vt lõik 4.8).

Neutropeeniaga patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude suhtes ja kohe hinnata. Neutropeenia raviks võib annustamise katkestada või annust muuta või kasutada kolooniaid stimuleerivaid faktoreid, järgides ravijuhiseid. Juhiseid annuse muutmiseks vt lõigu 4.2. tabelist 1 ja tabelist 2.

Seedetrakti toksilisus

Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, mis võib vahel olla raske ja vajada antiemeetikumide ja kõhulahtisusevastaste ravimite kasutamist (vt lõik 4.8).

Enne ravi selineksooriga ja ravi ajal tuleb kasutada profülaktilist ravi 5HT3 antagonistide ja/või muude iiveldusvastaste ravimitega. Dehüdratsiooni riskiga patsientidele tuleb manustada dehüdratsiooni vältimiseks elektrolüüte sisaldavaid vedelikke.

Iivelduse/oksendamise raviks võib annustamise katkestada, annuseid muuta ja/või alustada teiste antiemeetikumide kasutamisega vastavalt kliinilisele näidustusele. Kõhulahtisust saab ravida annustamise katkestamise, annuse muutmise ja/või kõhulahtisuse vastaste ravimite manustamisega. Annuse muutmise suunised leiate lõigust 4.2 tabelist 1 ja tabelist 2.

Kaalulangus ja anoreksia

Selineksoor võib põhjustada kaalulangust ja anoreksiat. Patsientide kehakaalu, toitumisalast seisundit ja mahtu tuleb kontrollida ravi alustamisel ja kliinilise näidustuse korral. Esimesel kahel ravikuul tuleb seda sagedamini jälgida. Isu vähenemise ja kaalulanguse tekkimisel või süvenemisel võib olla vajalik patsiendi annust muuta, stimuleerida söögiisu või pakkuda toitumisalast nõustamist. Juhiseid annuse muutmiseks vt lõigu 4.2 tabelist 1 ja tabelist 2.

Segasusseisund ja pearinglus

Selineksoor võib põhjustada segasusseisundit või pearinglust. Patsientidele tuleb anda juhised vältida olukordi, kus pearinglus või segasusseisund võib probleeme tekitada, ning mitte võtta ilma piisavate meditsiiniliste nõuanneteta teisi ravimeid, mis võivad põhjustada pearinglust või segasusseisundit. Patsientidel tuleb soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda raskeid masinaid enne, kui sümptomid taanduvad (vt lõik 4.7).

Hüponatreemia

Selineksoor võib põhjustada hüponatreemiat. Patsientidel tuleb naatriumisaldust kontrollida ravi alustamisel, ravi ajal ja kliinilise näidustuse korral. Esimesel kahel ravikuul tuleb seda sagedamini jälgida. Samaaegse hüperglükeemia (seerumi glükoosisaldus > 150 mg/dl) ja kõrgete seerumi paraproteiini sisalduste korral tuleb naatriumisaldusi korrigeerida. Hüponatreemiat tuleb ravida ravijuhiste kohaselt (intravenoosne naatriumkloriidi lahus ja/või soolatabletid), sealhulgas vaadata üle toitumine. Patsientidel võib olla vajalik selineksoori annustamine katkestada ja/või annust muuta. Juhiseid annuse muutmiseks vt lõigu 4.2 tabelist 1 ja tabelist 2.

Katarakt

Selineksoor võib põhjustada katarakti tekkimist või ägenemist (vt lõik 4.8). Olenevalt kliinilisest näidustusest võib teha oftalmoloogilise hindamise. Katarakti tuleb ravida vastavalt ravijuhendile, sealhulgas vajadusel kirurgiliselt.

Tuumorilüüsi sündroom

Selineksooriga ravitavatel patsientidel on esinenud tuumorilüüsi sündroomi. Tuumorilüüsi kõrge riskiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Tuumorilüüsi sündroomi tuleb kohe ravida raviasutuse juhiste kohaselt.

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada ravi ajal selineksooriga ja vähemalt 1 nädal pärast selineksoori viimase annuse saamist vältida rasestumist või loobuda seksuaalvahekordadest.

Fertiilses eas naistel ja eostamisvõimelistel meespatsientidel tuleb soovitada kasutada ravi ajal selineksooriga ja vähemalt 1 nädal pärast selineksoori viimase annuse saamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid või loobuda seksuaalvahekordadest partneri raseduse vältimiseks (vt lõik 4.6).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 20 mg tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiaalseid kliinilisi ravimite koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Tugeva CYP3A4 indutseerija samaaegsel kasutamisel võib selineksoori kontsentratsioon väheneda.

Manustamisel koos tugeva CYP3A4 inhibiitori klaritromütsiiniga (500 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul) ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi selineksoori farmakokineetikas.

Manustamisel koos kuni 1000 mg parasetamooli annusega ööpäevas kliiniliselt olulisi erinevusi selineksoori farmakokineetikas ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada ravi ajal selineksooriga ja vähemalt 1 nädal pärast selineksoori viimase annuse saamist vältida rasestumist või loobuda seksuaalvahekordadest. Fertiilses eas naistel on soovitatav enne selineksooriga ravi alustamist teha rasedustest.

Fertiilses eas naistel ja eostamisvõimelistel meespatsientidel tuleb soovitada kasutada ravi ajal selineksooriga ja vähemalt 1 nädal pärast selineksoori viimase annuse saamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid või loobuda seksuaalvahekordadest partneri raseduse vältimiseks.

Rasedus

Selineksoori kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud võimalikku kahjulikku toimet loote arengule (vt lõik 5.3). Selineksoori ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui patsient rasestub selineksoori võtmise ajal, tuleb selineksoori kasutamine kohe lõpetada ja patsienti nõustada võimaliku ohu suhtes lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas selineksoor või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada selineksooriga ravimise ajal ja 1 nädalaks pärast viimast

annust.

Fertiilsus

Loomkatsete tulemuste põhjal võib selineksoor kahjustada emas- ja isasloomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Selineksoor võib mõjutada tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Selineksoor võib põhjustada väsimust, segasust ja peeringlust. Patsientidele tuleb anda juhised vältida olukordi, kus peeringlus või segasusseisund võib probleeme tekitada, ning mitte võtta ilma piisavate meditsiiniliste nõuanneteta teisi ravimeid, mis võivad põhjustada peeringlust või segasusseisundit. Patsientidel tuleb soovitada nende sümptomite tekkimisel mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Selineksoori ohutust kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga hinnati 195 hulgimüeloomiga patsiendil. Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 30\%$) olid trombotsütopeenia (62%), iiveldus (50%), väsimus (42%), aneemia (37%), isu vähenemine (35%), kõhulahtisus (33%) ja perifeerne neuropaatia (33%).

Kõige sagedamini esinenud tõsised kõrvaltoimed ($\geq 3\%$) olid kopsupõletik (14,9%), katarakt (4,6%), sepsis (4,1%), kõhulahtisus (3,6%), oksendamine (3,6%) ja aneemia (3,1%).

Selineksoori ohutust kombinatsioonis deksametasooniga on hinnatud 214 hulgimüeloomiga patsiendil, sealhulgas 83 patsiendil, kelle haigus on refraktaarne viie ravi suhtes. Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 30\%$) olid iiveldus (75%), trombotsütopeenia (75%), väsimus (66%), aneemia (60%), isu vähenemine (56%), kaalulangus (49%), kõhulahtisus (47%), oksendamine (43%), hüponatreemia (40%), neutropeenia (36%) ja leukopeenia (30%).

Kõige sagedamini esinenud tõsised kõrvaltoimed ($\geq 3\%$) olid kopsupõletik (7,5%), sepsis (6,1%), trombotsütopeenia (4,7%), äge neerukahjustus (3,7%) ja aneemia (3,3%).

Kõrvaltoimete tabel

Selineksoori ja bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni (SVd) kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete kokkuvõte on esitatud tabelis 3.

Selineksoori ja deksametasooni kombinatsiooni (Sd) kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete kokkuvõte on esitatud tabelis 4.

Need kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud nende tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Selineksoori ja bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooniga (SVD) ravitud hulgmüeloomiga patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass / eelistermin	Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus	3. kuni 4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	<p>Väga sage Kopsupõletik*, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, nasofarüngiit</p> <p>Sage Sepsis*, alumiste hingamisteede infektsioon</p>	<p>Väga sage Kopsupõletik*</p> <p>Sage Sepsis*, alumiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioon</p>
Vere ja lümfisüsteemi häired	<p>Väga sage Trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia*</p> <p>Sage Leukopeenia, lümfopeenia</p>	<p>Väga sage Trombotsütopeenia, aneemia</p> <p>Sage Neutropeenia*, lümfopeenia</p> <p>Aeg-ajalt Leukopeenia</p>
Ainevahetus- ja toitumishäired	<p>Väga sage Söögiisu vähenemine</p> <p>Sage Hüponatreemia, dehüdratsioon, hüpokaleemia, hüpokaltseemia, hüpopofateemia, hüperkaleemia, hüpomagneseemia</p>	<p>Sage Hüponatreemia, dehüdratsioon, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüpokaltseemia, hüpopofateemia</p>
Pshhiaatrilised häired	<p>Väga sage Unetus</p> <p>Sage Segasusseisund</p>	<p>Sage Segasusseisund, unetus</p>
Närvisüsteemi häired	<p>Väga sage Perifeerne neuropaatia, peeringlus, peavalu</p> <p>Sage Sünkoop, amneesia*, tasakaaluhäire, düsgeusia, ageusia</p>	<p>Sage Sünkoop, perifeerne neuropaatia</p> <p>Aeg-ajalt Peavalu, peeringlus, amneesia*</p>
Kõrva ja labürindi kahjustused	<p>Sage Vertiigo</p>	Ei ole
Silma kahjustused	<p>Väga sage Katarakt, nägemise hägustumine*</p>	<p>Väga sage Katarakt</p> <p>Sage Nägemise hägustumine*</p>

Organsüsteemi klass / eelistermin	Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus	3. kuni 4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus
Südame häired	Sage Tahhükardia	Ei ole
Vaskulaarsed häired	Sage Hüpotensioon	Sage Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage Köha Sage Düspnoe*, ninaverejooks	Sage Ninaverejooks Aeg-ajalt Düspnoe*, köha
Seedetrakti häired	Väga sage Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus Sage Kõhuvalu, düspepsia, suukuivus, puhitus	Sage Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage Alopeetsia, öine higistamine*, sügelus	Aeg-ajalt Öine higistamine*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage Hüperkreatineemia	Sage Hüperkreatineemia
Neerude ja kuseteede häired	Sage Äge neerukahjustus	Sage Äge neerukahjustus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage Väsimus, palavik, asteenia Sage Üldise kehalise tervise halvenemine, halb enesetunne	Väga sage Väsimus Sage Palavik, asteenia, üldise kehalise tervise halvenemine
Uuringud	Väga sage Kaalulangus Sage Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage Kaalulangus, alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage Kukkumine, põrutus	Sage Kukkumine

* Hõlmab mitut MedDRA eelisterminit, sealhulgas:

- Kopsupõletik: kopsupõletik, kopsuinfektsioon, pneumokoki põhjustatud kopsupõletik, gripist põhjustatud kopsupõletik, viiruslikust paragripist põhjustatud kopsupõletik, bakteriaalne kopsupõletik ja seennakkusest põhjustatud kopsupõletik
- Sepsis: sepsis, septiline šokk, stafülokokist põhjustatud sepsis ja urosepsis
- Neutropeenia: neutropeenia ja febrilne neutropeenia
- Amneesia: amneesia ja mälu halvenemine
- Nägemise hägustumine: nägemise hägustumine, nägemise halvenemine ja nägemisteravuse vähenemine
- Düspnoe: düspnoe ja pingutusdüspnoe
- Öine higistamine: öine higistamine ja liighigistamine

Tabel 4. Selineksoori ja deksametasooni kombinatsiooniga (Sd) ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass / eelistatav termin	Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus	3.–4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	<p>Väga sage Kopsupõletik, ülemiste hingamisteede infektsioon</p> <p>Sage Sepsis, baktereemia</p>	<p>Sage Kopsupõletik, sepsis, baktereemia</p> <p>Aeg-ajalt Ülemiste hingamisteede infektsioon</p>
Vere ja lümfisüsteemi häired	<p>Väga sage Trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia, leukopeenia, lümfopeenia</p> <p>Sage Febriilne neutropeenia</p>	<p>Väga sage Trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia, leukopeenia, lümfopeenia</p> <p>Sage Febriilne neutropeenia</p>
Ainevahetus- ja toitumishäired	<p>Väga sage Hüponatreemia, dehüdratsioon, isu vähenemine, hüperglükeemia, hüpokaleemia</p> <p>Sage Hüpokaltseemia, hüpofosfateemia, hüperkaleemia, hüpomagneseemia, hüperamüloseemia, hüperurikeemia, hüperlipaseemia</p> <p>Aeg-ajalt Tuumorilüüsi sündroom</p>	<p>Väga sage Hüponatreemia</p> <p>Sage Dehüdratsioon, isu vähenemine, hüpokaleemia, hüperglükeemia, hüpokaltseemia, hüperkaleemia, hüperamüloseemia, hüpofosfateemia, hüperurikeemia, hüperlipaseemia</p> <p>Aeg-ajalt Tuumorilüüsi sündroom</p>
Psühhiaatrilised häired	<p>Väga sage Segasusseisund, unetus</p> <p>Sage Deliirium, hallutsinatsioon</p>	<p>Sage Segasusseisund, unetus</p> <p>Aeg-ajalt Deliirium, hallutsinatsioon</p>
Närvisüsteemi häired	<p>Väga sage Pearinglus, düsgeusia, peavalu</p> <p>Sage Perifeerne neuropaatia, süngoop, ageusia, maitsetunde häire, tasakaaluhäire, kognitiivne häire, tähelepanuhäire, mälu halvenemine</p> <p>Aeg-ajalt Entsefalopaatia</p>	<p>Sage Süngoop, kognitiivne häire</p> <p>Aeg-ajalt Perifeerne neuropaatia, entsefalopaatia</p>

Organsüsteemi klass / eelistatav termin	Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus	3.–4. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus
Silma kahjustused	Väga sage Nägemise hägustumine Sage Katarakt, nägemise halvenemine	Sage Katarakt Aeg-ajalt Nägemise hägustumine, nägemise halvenemine
Südame häired	Sage Tahhükardia	Ei ole
Vaskulaarsed häired	Sage Hüpotensioon	Aeg-ajalt Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage Düspnoe, ninaverejooks, köha	Sage Düspnoe Aeg-ajalt Ninaverejooks
Seedetrakti häired	Väga sage Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus Sage Düspepsia, suukuivus, ebamugavustunne kõhu piirkonnas, kõhupuhitus	Sage Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus Aeg-ajalt Kõhuvalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage Alopeetsia, öine higistamine, sügelus	Ei ole
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage Lihasspasmid, hüperkreatineemia	Aeg-ajalt Lihasspasmid, hüperkreatineemia
Neerude ja kuseteede häired	Sage Äge neerukahjustus	Sage Äge neerukahjustus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage Väsimus, palavik, asteenia Sage Üldise kehalise tervise halvenemine, halb enesetunne, kõnnakuhäired, külmavärinad	Väga sage Väsimus Sage Asteenia, üldise kehalise tervise halvenemine, valu Aeg-ajalt Palavik
Uuringud	Väga sage Kehakaalu langus Sage Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine	Sage Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aeg-ajalt Kehakaalu langus, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage Kukkumine	Sage Kukkumine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kõige sagedam mittehematoloogiline toksilisus oli infektsioon.

Infektsioone esines 70%-l SVd-d saanud patsientidest ning 28%-l patsientidest tekkis 3. või 4. astme infektsioone. Tõsiseid infektsioone esines 28%-l patsientidest ja surmaga lõppenud infektsioone tekkis 4%-l ravitud patsientidest. Kõige sagedamini esinenud infektsioonid olid ülemiste hingamisteede infektsioon ja kopsupõletik, neid tekkis vastavalt 21%-l ja 15%-l patsientidest. Infektsiooni tõttu lõpetas annustamise 1% patsientidest, katkestas ravi 48% patsientidest ja annust vähendati 10%-l patsientidest.

Sd-d saanud patsientidel esines infektsioone 53%-l patsientidest. Neist 22% olid 3. või 4. astmega. Kõige sagedamini esinenud infektsioonid olid ülemiste hingamisteede infektsioon ja kopsupõletik (vastavalt 15%-l ja 13%-l patsientidest), 25% teatatud infektsioonidest olid tõsised ning surmaga lõppenud infektsioone esines 3%-l ravitud patsientidest. Infektsiooni tõttu lõpetas annustamise 7% patsientidest, katkestas ravi 19% patsientidest ja annust vähendati 1%-l patsientidest.

Trombotsütopeenia

Trombotsütopeeniat esines 62%-l SVd-d saanud patsientidest ning 41%-l patsientidest tekkis 3. või 4. astme trombotsütopeenia. Trombotsütopeenia oli tõsine 2%-l patsientidest. Neist 41% patsientidest, kellel oli 3. või 4. astme trombotsütopeenia, esines 5%-l 3. või kõrgema astme veritsust samaaegselt (samaaegsust määratleti ± 5 päeva). Surmaga lõppenud verejooks tekkis 2%-l trombotsütopeeniaga patsientidest. Trombotsütopeenia tõttu lõpetas annustamise 2% patsientidest, katkestas ravi 35% patsientidest ja annust vähendati 33%-l patsientidest.

Sd-d saanud patsientidel tekkis trombotsütopeenia 75%-l patsientidest ja 65% neist kõrvaltoimetest olid 3. või 4. astmega. Trombotsütopeenia oli tõsine 5%-l patsientidest. Neist 65% patsientidest, kellel oli 3. või 4. astme trombotsütopeenia, esines 5%-l tõsiseid / 3. või kõrgema astme samaaegseid veritsemisnähte (samaaegsust määratleti ± 5 päevana). Trombotsütopeenia tõttu lõpetas annustamise 3% patsientidest, katkestas ravi 22% patsientidest ja annust vähendati 32%-l patsientidest.

Trombotsütopeeniat võib ravida annuse muutmistega (vt lõik 4.2), toetava ravi ja trombotsüütide ülekannetega. Patsiente tuleb jälgida veritsemise nähtude ja sümptomite suhtes ning kohe hinnata (vt lõik 4.4).

Neutropeenia

Neutropeeniat esines 16%-l SVd-d saanud patsientidest ning 10%-l patsientidest tekkis 3. või 4. astme neutropeenia. Neutropeenia oli tõsine 1%-l patsientidest. Mitte ühelgi patsiendil annustamist neutropeenia tõttu ei lõpetatud ning ravi katkestati neutropeenia tõttu 9%-l patsientidest ning annust vähendati 5%-l patsientidest.

Tõsiseks liigitatud febriline neutropeenia tekkis ühel patsiendil (< 1%), kes sai ravi SVd-ga; ning see oli 4. raskusastmega. Febrilise neutropeenia põhjustas ravi katkestamist ja annuse vähendamist; ravi febrilise neutropeenia tõttu ei lõpetatud. Neist 19 patsiendist, kellel oli 3. või kõrgema astme neutropeenia, esines 3 patsiendil (16%) tõsiseid 3. või kõrgema astme samaaegseid (samaaegsust määratleti ± 5 päevana) infektsioone. Samaaegsed 3. või kõrgema astme infektsioonid olid alumiste hingamisteede infektsioon, bronhiit ja kõrvainfektsioon (igat 1 patsiendil).

Sd-d saanud patsientidel tekkis neutropeenia 36%-l patsientidest ja 25% neist kõrvaltoimetest olid 3. või 4. astmega. Neutropeenia oli tõsine 1%-l patsientidest. Mitte ühelgi patsiendil annustamist neutropeenia tõttu ei lõpetatud ning ravi katkestati neutropeenia tõttu 2%-l patsientidest ning annust vähendati 6%-l patsientidest.

Febriilne neutropeenia tekkis 3%-l patsientidest, kõigil juhtudel 3. või 4. astmega. Febriilne neutropeenia oli tõsine 2%-l patsientidest ning põhjustas annustamise lõpetamist, ravi katkestamist või annuse vähendamist (igaüht) vähem kui 1%-l patsientidest. 53-st patsiendist, kellel oli 3. või kõrgema astme neutropeenia, esines 6 (11%) patsiendil tõsisaid / 3. astme või kõrgemaid samaaegseid (samaaegsus määratletud kui ± 5 päeva) infektsioone. Kõige sagedamini esinenud 3. või kõrgema astme samaaegsed infektsioonid olid kuseteede infektsioon (3 patsienti) ja sepsis (2 patsienti).

Aneemia

Aneemiat esines 37%-l SVd-d saanud patsientidest ning 16%-l patsientidest tekkis 3. astme aneemia, 4. või 5. astme aneemiat ühelgi patsiendil ei tekkinud. Aneemia oli tõsine 3%-l patsientidest. Aneemia tõttu lõpetas annustamise 1% patsientidest, katkestas ravi 6% patsientidest ja annust vähendati 3%-l patsientidest.

Sd-d saanud patsientidel tekkis aneemia 61%-l patsientidest ja 44% neist kõrvaltoimetest olid 3. või 4. astmega. Aneemia oli tõsine 3%-l patsientidest. Aneemia tõttu lõpetas annustamise < 1% patsientidest, katkestas ravi 4% patsientidest ja annust vähendati 1%-l patsientidest.

Aneemiat võib ravida annuse muutmise (vt lõik 4.2) ja vereülekannete kasutamisega ja/või erütropoietiini manustamisega ravijuhiste kohaselt. Juhiseid annuse muutmiseks vt lõigu 4.2 tabelist 2.

Seedetrakti toksilisus

Iiveldust esines 50%-l SVd-d saanud patsientidest ning 8%-l patsientidest tekkis 3. või 4. astme iiveldus. Iiveldus oli tõsine 2%-l patsientidest. Iiveldusevastase ravi manustamisel paranes iivelduse või oksendamise mediaanne kestus 10 päeva võrra. Iivelduse tõttu lõpetas annustamise 3% patsientidest, katkestas ravi 7% patsientidest ja annust vähendati 7%-l patsientidest.

Oksendamist esines 21%-l SVd-d saanud patsientidest ning 4%-l patsientidest tekkis 3. astme oksendamine. 4. astme oksendamist ühelgi patsientidest ei tekkinud. Oksendamine oli tõsine 4%-l patsientidest. Oksendamise tõttu lõpetas annustamise 2% patsientidest, katkestas ravi 3% patsientidest ja annust vähendati 3%-l patsientidest.

Kõhulahtisust esines 33%-l SVd-d saanud patsientidest ning 7%-l patsientidest tekkis 3 või 4 astme kõhulahtisus. Kõhulahtisus oli tõsine 4%-l patsientidest. Kõhulahtisuse tõttu lõpetas annustamise 1% patsientidest, katkestas ravi 8% patsientidest ja annust vähendati 2%-l patsientidest

Sd-d saanud patsientidel esines iiveldust/oksendamist 79%-l patsientidest ja 10% neist olid 3. või 4. astmega ning tõsised 3%-l patsientidest. Iiveldusevastase ravi manustamisel paranes iivelduse või oksendamise mediaanne kestus 3 päeva võrra. Iivelduse/oksendamise tõttu lõpetas annustamise 5% patsientidest, katkestas ravi 8% patsientidest ja annust vähendati 5%-l patsientidest.

Kõhulahtisus tekkis 47%-l Sd-d saanud patsientidest ja 7% neist kõrvaltoimetest olid 3. või 4. astmega ning kõhulahtisus oli tõsine 2%-l patsientidest. Kõhulahtisuse tõttu lõpetas annustamise 1% patsientidest, katkestas ravi 2% patsientidest ja annust vähendati 1%-l patsientidest.

Hüponatreemia

Hüponatreemiat esines 8%-l SVd-d saanud patsientidest ning 5%-l patsientidest tekkis 3. või 4. astme hüponatreemia. Hüponatreemia oli tõsine < 1%-l patsientidest. Enamik hüponatreemia juhtumeid olid asümptomaatilised. Samaaegseid krambihooge ei esinenud. Hüponatreemia tõttu annustamist ei lõpetatud ning ravi katkestati selle tõttu < 1%-l patsientidest ning annust vähendati 1%-l patsientidest.

Sd-d saanud patsientidest tekkis hüponatreemia 40%-l patsientidest ja 24% neist kõrvaltoimetest olid 3. või 4. astmega. Hüponatreemia oli tõsine 3%-l patsientidest. Enamik hüponatreemia juhtumeid olid asümptomaatilised. Samaaegseid krambihooge ei esinenud. Hüponatreemia tõttu annustamist ei lõpetatud ning ravi katkestati selle tõttu 6%-l patsientidest ning annust vähendati 1%-l patsientidest.

Katarakt

Kliinilist sekkumist vajanud katarakti tekkimine või süvenemine esines 24%-l SVd-d saanud patsientidest. Mediaanaeg katarakti tekkimiseni oli 233 päeva. Mediaanaeg katarakti süvenemiseni enne ravi selineksooriga olemas olnud kataraktiga patsientidel oli 261 päeva (SVd). Katarakti tõttu annustamist ei lõpetatud ning ravi katkestati selle tõttu 4%-l patsientidest ning annust vähendati 3%-l patsientidest. Katarakti tuleb ravida vastavalt ravijuhendile, sealhulgas vajadusel kirurgiliselt (vt lõigud 4.4 ja 4.2).

Tuumorilüüsi sündroom

Tuumorilüüsi sündroom tekkis ühel (< 1%) (Sd-d saanud) patsiendil ja seda loeti 3. astme ja tõsiseks kõrvaltoimeks. Tuumorilüüsi kõrge riskiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Tuumorilüüsi sündroomi tuleb kohe ravida raviasutuse juhiste kohaselt (vt lõik 4.4).

Eakad

SVd-d saanud hulgimüeloomiga patsientidest olid 56% 65-aastased ja vanemad ning 17% olid 75-aastased ja vanemad. 65-aastaste ja vanemate patsientide võrdlemisel nooremate patsientidega katkestasid vanemad patsiendid sagedamini ravi kõrvaltoime tõttu (28% vs 13%) ning neil esines sagedamini tõsiseid kõrvaltoimeid (57% vs 51%).

Sd-d kasutanud hulgimüeloomiga patsientidest olid 47% 65-aastased ja vanemad ning 11% olid 75-aastased ja vanemad. 75-aastased ja vanemad patsiendid katkestasid võrreldes nooremate patsientidega ravi sagedamini kõrvaltoime tõttu (52% vs 25%), neil esines sagedamini tõsiseid kõrvaltoimeid (74% vs 59%) ja sagedamini surmaga lõppenud kõrvaltoimeid (22% vs 8%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisega seostatud kõrvaltoimed on üldiselt sarnased tavaannuste kasutamisel esinevatega ning need on olnud üldjuhul 1 nädala jooksul tagasipööravad.

Sümptomid

Potentsiaalsed ägedad sümptomid on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, dehüdratsioon ja segasus. Potentsiaalsed tunnused on madal naatriumitase, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja vererakkude arvu vähenemine. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja anda vajaduse korral toetavat ravi. Üleannustamisest põhjustatud surmajuhtumitest ei ole seni teatatud.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete suhtes ja kohe tagada sobiv sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XX66

Toimemehhanism

Selineksoor on tagasipööratav kovalentne tuumast välja transportimise selektiivne inhibiitor (*selective inhibitor of nuclear export*, SINE), ühend, mis blokeerib spetsiifiliselt eksportiin 1 (XPO1). XPO1 on paljude kandevalkude, sealhulgas tuumori supressorvalkude (*tumour suppressor proteins*, TSP), kasvuregulaatorite ja kasvu soodustavate (onkogeensete) valkude mRNA-de, tuumast transportimise

põhiline vahendaja. XPO1 inhibeerimine selineksoori poolt kutsus esile tuumori supressorvalkude märgatava akumulatsiooni tuumas, rakutsükli peatumise, mitme onkovaalgu sisalduse vähenemise, nagu c-Myc ja tsükliin-D1, ja vähirakkude apoptoosi. Selineksoori kombinatsioonil deksametasooni ja/või bortesomiibiga oli hulгимüeloomi korral sünergiline tsütotoksiline toime *in vitro* ning see suurendas hiire ksenograafi hulгимüeloomi mudelites kasvavavastast aktiivsust *in vivo*, sealhulgas resistentsuse korral proteasoomi inhibiitorite suhtes.

Südame elektrofüsioloogia

Mitme kuni 175 mg selineksoori annuse kaks korda nädalas manustamise mõju QTc-intervallile hinnati tugevat varasemat ravi saanud hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel. Selineksoor ei avaldanud QTc-intervallile raviannuse tasemel suurt mõju (s.t mitte üle 20 ms).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Selineksoor kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (SVd) hulгимüeloomiga patsientide raviks

Selineksoori efektiivsust ja ohutust kasutamisel kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga hinnati III faasi ülemaailmses randomiseeritud avatud, aktiivse kontrollrühmaga uuringus KCP-330-023 (BOSTON) hulгимüeloomiga patsientidel, kes olid saanud varem vähemalt ühe ravikuuri. Uuringus BOSTON pidi patsientidel olema mõõdetav müeloomi rahvusvahelise müeloomi tööühma (*International Myeloma Working Group*, IMWG) kriteeriumite kohaselt ja dokumentaalselt tõendatud haiguse progresseerumine nende viimase raviskeemi ajal või järel ning nad pidid olema saanud ravi ühe kuni kolme erineva hulгимüeloomi raviskeemiga. Varem proteasoomi inhibiitoreid (ainsa ravimina või kombinatsioonravi osana) saanud patsientidel pidi olema tekkinud vähemalt osaline ravivastus ning nende viimasest ravist proteasoomi inhibiitoriga pidi olema möödunud vähemalt 6 kuud ning nad ei tohtinud olla lõpetanud ravi bortesomiibiga 3. või kõrgema astme toksilisuse tõttu. Patsientidel pidi olema sooritusvõime ECOG-i järgi ≤ 2 ning piisav maksa- ja neerufunktsioon ja vereloome funktsioon. Uuringusse ei kaasatud süsteemse kerge ahela amüloidoosiga, aktiivse kesknärvisüsteemi müeloomiga, 2. või kõrgema astme perifeerse neuropaatiaga või 2. astme valuliku neuropaatiaga, plasmarakkude leukeemiaga ning polüneuropaatia, organomegalia, endokrinopaatia, monoklonaalse gammopaatia või nahamuutuste (POEMS) sündroomiga patsiente.

Uuringus võrreldi ravi 100 mg selineksooriga üks kord nädalas (manustatud suukaudselt iga nädala 1. päeval) kombinatsioonis 20 mg deksametasooniga kaks korda nädalas (manustatud suukaudselt iga nädala 1. ja 2. päeval) ja 1,3 mg/m² bortesomiibiga üks kord nädalas (manustatud subkutaanselt 1.–4. nädala 1. päeval, jättes 5. nädala vahele) [SVd rühm] raviga, mis koosnes 1,3 mg/m² bortesomiibist kaks korda nädalas (manustatud subkutaanselt 1., 4., 8., 11. päeval) ja väikeses annuses 20 mg deksametasoonist kaks korda nädalas (manustatud suukaudselt 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. päeval), esimese 8 tsükli jooksul standardsete 21-päevaste tsüklikena, ning seejärel 9. ja järgmistel tsüklitel 1,3 mg/m² bortesomiibist üks kord nädalas (manustatud subkutaanselt 1.–4. nädala 1. päeval, jättes 5. nädala vahele) ja väikeses annuses 20 mg deksametasoonist kaks korda nädalas (manustatud suukaudselt iga nädala 1. ja 2. päeval) [Vd rühm].

Ravi jätkati mõlemas rühmas kuni haiguse progresseerumiseni, surmani või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Pärast haiguse progresseerumise (progressive disease, PD) kinnitamist võisid kontrollrühma (Vd) patsiendid minna üle selineksooripõhisele ravile SVd üks kord nädalas (BOSTONI raviskeem) või Sd üks kord nädalas 100 mg selineksoori üks kord nädalas (iga nädala 1. päev) ja väikeses annuses 20 mg deksametasooni kaks korda nädalas (iga nädala 1. ja 2. päeval).

Randomiseeriti kokku 402 patsienti: 195 SVd rühma ja 207 Vd rühma.

Patsientide ravigeelsed demograafilised ja haiguse andmed on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Demograafilised ja haiguse andmed retsidiveerunud refraktaarse hulгимüeloomiga patsientidel uuringus BOSTON (n = 402)

Omadus	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Mediaanaeg diagnoosimisest randomiseerimiseni, aastates (vahemik)	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
Aeg alates viimase varasema ravi lõpust, mediaan (vahemik)	48 nädalat (1; 1088)	42 nädalat (2; 405)
Varasemate raviskeemide arv, keskmine (vahemik)	1,7 (1; 3)	1,7 (1; 3)
Varasemate ravide arv (%)		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
Vanus, mediaan (vahemik)	66 aastat (40; 87)	67 aastat (38; 90)
Alla 65-aastased patsiendid, n (%)	86 (44)	75 (36)
65...74-aastased patsiendid, n (%)	75 (39)	85 (41)
75-aastased ja vanemad patsiendid, n (%)	34 (17)	47 (23)
Mehed: Naised, n (%)	115 (59): 80 (41)	115 (56): 92 (44)
Varasema ravi tüüp, n (%)		
Tüvirakkude siirdamine	76 (39)	63 (30)
Lenalidomiid ükskõik millises kombinatsioonis	77 (39)	77 (37)
Pomalidomiid ükskõik millises kombinatsioonis	11 (6)	7 (3)
Bortesomiib ükskõik millises kombinatsioonis	134 (69)	145 (70)
Karfilsomiib ükskõik millises kombinatsioonis	20 (10)	21 (10)
Ükskõik milline proteasoomi inhibiitor ükskõik millises kombinatsioonis	148 (76)	159 (77)
Daratumumab ükskõik millises kombinatsioonis	11 (6)	6 (3)
Muudetud rahvusvaheline astmesüsteem algtasemel, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Teadmata	10 (5)	14 (7)
Kõrge riskiga tsütogeneetika^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
Sooritusvõime ECOG-i järgi. 0 kuni 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Hõlmab ükskõik millist järgmistest: del (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21.

Esmane tulemusnäitaja oli progresseerumiseta elulemus (progression free survival, PFS) IMWG hulгимüeloomi ühtsete ravivastuse kriteeriumite järgi sõltumatu kontrollikomitee hinnangul.

Progresseerumiseta elulemuse eelnevalt kavandatud vaheanalüüsi põhjal, milles ületati progresseerumiseta elulemuse piirväärtust (mediaanne järelkontrolli kestus 15,1 kuud), paranes progresseerumiseta elulemus uuringus BOSTON SVd rühmas statistiliselt oluliselt võrreldes Vd rühmaga; riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) = 0,70 (95% usaldusvahemik: 0,53–0,93; p = 0,0075), mediaanne progresseerumiseta elulemus SVd rühmas 13,9 kuud (95% usaldusvahemik: 11,7; saavutamata) ja Vd rühmas 9,5 kuud (95% usaldusvahemik: 8,1; 10,8).

Ravivastuse üldine esinemissagedus (*overall response rate*, ORR) paranes statistiliselt oluliselt: SVd rühmas 76,4% vs Vd rühmas 62,3%, p = 0,0012. Saavutatud ≥ väga hea osalise ravivastuse (*very good partial response*, VGPR) esinemissagedus (≥ VGPR-i esinemissagedus hõlmab rangelt täielikku ravivastust [*stringent complete response*, sCR], täielikku ravivastust [*complete response*, CR] ja VGPR-i) oli 44,6% SVd rühmas võrreldes 32,4%-ga Vd rühmas.

Mediaanaeg ravivastuse tekkimiseni oli SVd-ga ravitud patsientidel 1,4 kuud ja Vd-ga ravitud patsientidel 1,6 kuud. Ravivastuse mediaanne kestus (DoR) ravivastusega patsientidel oli SVd rühmas 20,3 kuud ja Vd rühmas 12,9 kuud.

Progresseerumiseta elulemuse eelnevalt kavandatud vaheanalüüsi ajaks oli toimunud 109 üldise elulemuse (*overall survival*, OS) juhtumit; SVd rühmas oli 47 surmajuhtumit ja Vd rühmas 62 surmajuhtumit (HR = 0,84 [95% usaldusvahemik: 0,57; 1,23]). SVd rühmas mediaanset üldist elulemust ei saavutatud ja Vd rühmas oli see 25 kuud.

Uuendatud kirjeldavas analüüsis mediaanse järelkontrolli kestusega 22,1 kuud olid tulemused esmase analüüsi tulemustega kooskõlas. Efektiivsusealased tulemused on esitatud tabelis 6 ja joonisel 1.

Tabel 6. Efektiivsusealased tulemused sõltumatu kontrollikomitee hinnangul uuringus BOSTON (mediaanne järelkontrolli kestus 22,1 kuud)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Progresseerumiseta elulemus (PFS)^a Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,71 (0,54; 0,93)	
Mediaanne progresseerumiseta elulemus kuudes (95% usaldusvahemik)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Üldise ravivastuse esinemissagedus (ORR)^b, n (%) 95% usaldusvahemik	150 (76,9) (70,4; 82,6)	131 (63,3) (56,3; 69,9)
Rangelt täielik ravivastus	19 (10)	13 (6)
Täielik ravivastus	14 (7)	9 (4)
Väga hea osaline ravivastus	54 (28)	45 (22)
Osaline ravivastus	63 (32)	64 (31)
Aeg ravivastuseni, kuudes (95% usaldusvahemik)	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediaanne ravivastuse kestus, kuudes (95% usaldusvahemik)^c	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
Üldine elulemus (OS, mediaanne järelkontrolli kestus 28,7 kuud)^a Juhtude arv, n (%)	68 (35)	80 (39)
Mediaanne üldine elulemus, kuudes (95% usaldusvahemik)	36,7 (30,2; saavutamata)	32,8 (27,8; saavutamata)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,88 (0,63; 1,22)	

SVd = selineksoor-bortesomiib-deksametasoon, Vd = bortesomiib-deksametasoon, sCR = rangelt täielik ravivastus, CR = täielik ravivastus, VGPR = väga hea osaline ravivastus, PR = osaline ravivastus

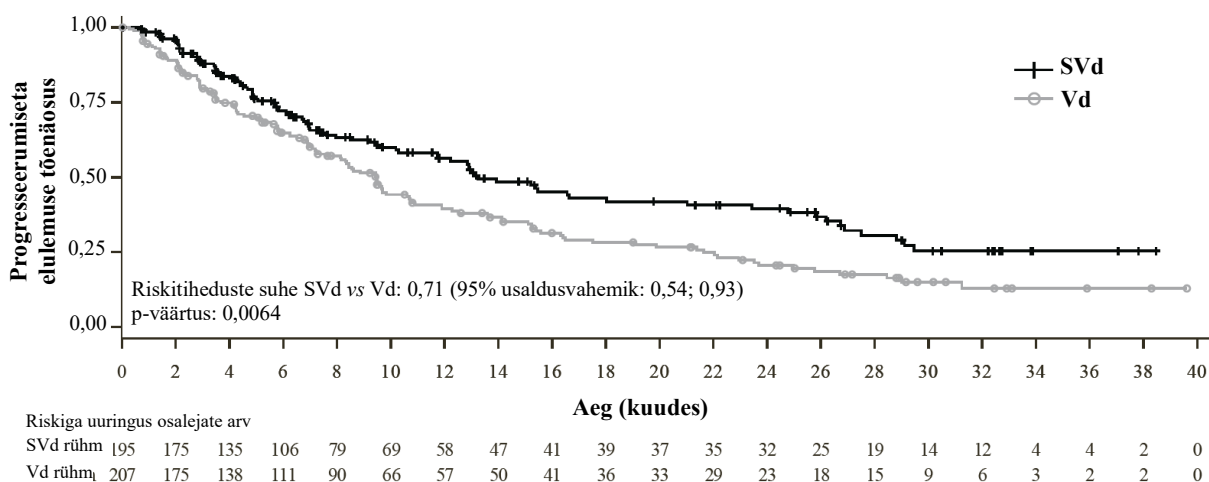
* Esitatud efektiivsusealased tulemused vastavad kirjeldavale analüüsile 15. veebruaril 2022 lõppenud andmete kohta.

^a Riskitiheduste suhe põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide regressioonimudelil, p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

^b Hõlmab sCR + CR + VGPR + PR-i, p-väärtus Cochran-Mantel-Haenszeli testi põhjal.

^c Hõlmab vähemalt osalise ravivastuse saavutanud ravivastusega patsiente

Joonis 1. Progressseerumiseta elulemuse Kaplan-Meieri kõver uuringus BOSTON (mediaanne järelkontrolli kestus 22,1 kuud)



Eelnevalt määratletud põhilise teise tulemusnäitaja, ≥ 2 . astme perifeerse neuropaatia esinemissagedus oli SVd rühmas väiksem (21%) kui Vd rühmas (34%); šansside suhe 0,50 [95% usaldusnäitaja: 0,32; 0,79, $p = 0,0013$], sest bortesomiibi annus oli SVd rühmas väiksem.

Selineksoor kombinatsioonis deksametasooniga (Sd) retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsientide raviks

Uuringus KPC-330-012 (STORM), II faasi mitmekeskuselises, ühe rühmaga avatud uuringus osalesid retsidiveerunud ja/või refraktoorse hulgimüeloomiga (RRMM) patsiendid. Uuringu STORM 2. osas oli nõutav, et patsientidel on mõõdetav haigus IMWG kriteeriumide põhjal, nad olid saanud vähemalt kolm varasemat ravikuuri, sealhulgas alküülvat ainet, glükokortikoide, bortesomiibi, karfilsomiibi, lenalidomiidi, pomalidomiidi ja CD38-vastast monoklonaalset antikeha; ja kelle müeloom on dokumenteeritud refraktoorsena glükokortikoidide, proteasoomi inhibiitori, immunomoduleeriva ravimi, CD38-vastase monoklonaalse antikeha ja viimase raviskeemini. Patsientidel pidi olema sooritusvõime skoor ECOG-i järgi ≤ 2 , piisav maksa-, neeru- ja hematopoeetiline funktsioon. Süsteemne kerge ahela amüloidoos, aktiivne kesknärvisüsteemi müeloom, 3. või kõrgema astmega perifeerne neuropaatia või 2. või kõrgema astmega valulik neuropaatia olid välistamiskriteeriumid.

Patsiente raviti 80 mg selineksooriga kombinatsioonis 20 mg deksametasooniga iga nädala 1. ja 3. päeval. Ravi jätkati kuni haiguse progressseerumiseni, surmani või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Uuringu STORM 2. ossa kaasatud patsientidest ($n = 123$) oli 83-l retsidiveerunud ja/või refraktaarne hulgimüeloom, mis oli refraktaarne kahe proteasoomi inhibiitori suhtes (bortesomiib, karfilsomiib), kahe immunomoduleeriva ravimi (lenalidomiid, pomalidomiid) ja CD38-vastase monoklonaalse antikeha (daratumumab) suhtes. Selineksooriga saadud ravi mediaanne kestus neil 83 patsiendil oli 9 nädalat (vahemik: 1 kuni 61 nädalat). Saadud selineksoori mediaanne koguannus oli 880 mg (vahemik 160 kuni 6220 mg), saadud mediaanne nädalaannus 105 mg (vahemik: 22 kuni 180 mg).

Allpool on esitatud andmed 83 patsiendi kohta, kelle haigus oli refraktaarne bortesomiibi (B), karfilsomiibi (C), lenalidomiidi (L), pomalidomiidi (P) ja daratumumabi (D) suhtes (refraktaarne viie ravimi suhtes).

Tabelis 7 on esitatud patsientide haiguse ja varasema ravi andmed.

Tabel 7. Demograafilised ja haiguse andmed retsidiveerunud refraktaarse hulгимüeloomiga patsientidel, keda raviti 80 mg selineksoori ja 20 mg deksametasooniga kaks korda nädalas (n = 83)

Näitaja	
Mediaanaeg diagnoosimisest uuringuravi alguseni, aastates (vahemik)	7 aastat (1; 23)
Varasemate raviskeemide arv, mediaan (vahemik)	8 (4; 18)
Vanus, mediaan (vahemik)	65 aastat (40; 86)
Alla 65 aasta vanuste patsientide arv, n (%)	40 (48)
65...74 aasta vanuste patsientide arv, n (%)	31 (37)
75-aastaste või vanemate patsientide arv, n (%)	(12 (15))
Mehed: naised, n (%)	51 m (61): 32 n (39)
Refraktaarsus konkreetsete ravikombinatsioonide suhtes, n (%)	
Refraktaarsus viie suhtes (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab ükskõik millises kombinatsioonis	57 (69)
Daratumumab ainsa ravimina	26 (31)
Tehtud tüvirakkude siirdamine¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 siirdamist	23 (28)
Varasem CAR-T rakuteraapia, n (%)	2 (2,4)
Muudetud integreeritud astmesüsteem algtasemel, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Kõrge tsütogeneetika risk, n (%)	47 (57)
(hõlmab ükskõik millist del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) või 1q21)	
Sooritusvõime ECOG-i järgi. 0 kuni 1, n (%)	74 (89)

¹ Ühele patsiendile oli tehtud allogeenne tüvirakkude siirdamine.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ravivastuse üldine esinemissagedus (*overall response rate*, ORR), mida hindas sõltumatu kontrollikomitee IMWG hulгимüeloomi ühtsete ravivastuse kriteeriumite põhjal. Ravivastuseid hinnati kord kuus IMWG juhiste järgi. Tabelis 8 on esitatud efektiivsusega seotud tulemuste ülevaade.

Tabel 8. Efektiivsusega seotud tulemused: sõltumatu kontrollikomitee hinnangul (STORM, retsiveerunud refraktaarse hulгимüeloomiga patsiendid, keda raviti 80 mg selineksoori ja 20 mg deksametasooniga kaks korda nädalas)

Efektiivsuse tulemusnäitaja	NEXPOVIO 80 mg + deksametasoon 20 mg n = 83
Üldise ravivastuse esinemissagedus (ORR), n (%) (hõlmab sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25,3)
95% usaldusvahemik	16,4; 36
sCR, minimaalne jääkhaigus negatiivne, n (%)	1 (1,2)
Täielik ravivastus, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
Osaline ravivastus, n (%)	16 (19,3)
Minimaalne ravivastus (MR), n (%)	10 (12,0)
Stabiilne haigus (SD), n (%)	32 (38,6)
Progresseeruv haigus (PD) / mittehinnatav (NE), n (%)	20 (24,1)
Mediaanaeg esimese ravivastuseni (nädalates) (vahemik: 1 kuni 10 nädalat)	3,9
Mediaanne ravivastuse kestus (DOR) kuudes (95% usaldusvahemik)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR = rangelt täielik ravivastus (*stringent complete response*), CR = täielik ravivastus (*complete response*), VGPR = väga hea osaline ravivastus (*very good partial response*), PR = osaline ravivastus (*partial response*)

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama selineksooriga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta retsiveerunud refraktoorse hulгимüeloomi ravis (teave lastel kasutamise kohta: lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Maksimaalne kontsentratsioon C_{max} vereplasmas saavutati 4 tunni jooksul pärast selineksoori suukaudset manustamist. Suure rasvasisaldusega (800...1000 kcal ja ligikaudu 50% kogu kalorsusest rasvast) toidukorra samaaegne tarbimine selineksoori farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjutanud.

Jaotumine

Selineksoor seondub inimese plasmavalkudega ligikaudu 95,0% ulatuses. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli selineksoori näiv jaotusruumala (CL/F) vähiga patsientidel 133 l.

Biotransformatsioon

Selineksoori metaboliseerivad CYP3A4 ja mitu UDP-glükuronosültransferaasi (UGT) ja glutatioon-S-transferaasi (GST).

Eritumine

Keskmine poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) pärast selineksoori ühekordset annust 80 mg on 6 kuni 8 tundi. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli selineksoori näiv kogukliirens (CL/F) vähiga patsientidel 18,6 l tunnis.

Eirirühmad

Vanus, sugu ja rass

Vanusel (18 kuni 94 aastat), sool ega rassil ei olnud kliiniliselt olulist mõju selineksoori farmakokineetikale.

Populatsiooni farmakokineetika andmekogumis ei olnud vanus ja rass olulised kovariandid, sugu tuvastati olulise kovariandina.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerukahjustuse aste määrati hinnangulise kreatiniini kliirensi järgi Cockcroft-Gaulti võrrandi alusel. Populatsiooni farmakokineetika analüüside tulemused normaalse ($n = 283$, CLcr: ≥ 90 ml/min), kerge ($n = 309$, CLcr: 60 kuni 89 ml/min), mõõduka ($n = 185$, CLcr: 30 kuni 59 ml/min) või raske ($n = 13$, CLcr: 15 kuni 29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel näitas, et kreatiniini kliirens NEXPOVIO farmakokineetikat ei mõjutanud. Seega kerge, mõõdukas või raske neerukahjustus selineksoori farmakokineetikat eeldatavalt ei muuda ning neerukahjustusega patsientidel ei ole selineksoori annuse kohandamine vajalik.

Maksafunktsiooni kahjustus

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei olnud kergel maksakahjustusel (bilirubiin $> 1-1,5$ x üle normi ülemise piiri või ASAT $>$ üle normi ülemise piiri, kuid bilirubiin \leq üle normi ülemise piiri, $n = 119$) kliiniliselt olulist mõju selineksoori farmakokineetikale. Sarnast leitud täheldati vähesel hulgal mõõduka (bilirubiin $> 1,5...3$ x üle normi ülemise piiri; ükskõik milline ASAT, $n = 10$) ja raske maksakahjustusega (bilirubiin > 3 x üle normi ülemise piiri; ükskõik milline ASAT, $n = 3$) patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Leiud rottidel korduvate annustega 13-nädalases uuringus olid kaaluiibe ja toidu tarbimise vähenemine, vereloome/lümfoidide hüpoplaasia ja toimed isa- ja emasloomade reproduktiivorganitele. 13-nädalases uuringus ahvidega olid raviga seotud kõrvaltoimed kehakaalu langus, seedetrakti häired ja lümfikoe/vereloome vähenemine. Toksilisus seedetraktis, sealhulgas anoreksia, kaaluiibe suurenemine ja toidu tarbimise vähenemine, leiti olevat kesknärvisüsteemi vahendatud. Nende toksilisuste ohutuspiiri ei saa kindlaks määrata.

Genotoksilisus

Selineksoor ei olnud mutageenne bakterite pöördmutatsiooni testis. Selineksoor ei olnud klastogeenne inimese lümfotsüütide *in vitro* tsütogeneetilises analüüsis ega *in vivo* roti mikrotoomade testis.

Kantserogeensus

Kantserogeensusu uuringuid ei ole selineksooriga tehtud.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Loomade fertiilsuse uuringuid ei ole selineksooriga tehtud. Suukaudse korduvtoksilisuse uuringutes manustati selineksoori kuni 13 nädala jooksul rottidele ja ahvidele. Rottidel täheldati sperma, spermatiidide ja idurakkude vähenemist munandikottides ja munandites, rottidel munasarjade folliikulite vähenemist ja ahvidel munandite üksikrakkude nekroosi. Nende annusetasemetel korral moodustasid süsteemsed kontsentratsioonid ligikaudu vastavalt 0,11, 0,28 ja 0,53 osa kontsentratsioonist (AUC_{last}) inimesel soovitatava annusega 80 mg. Igapäevasel tiinetele rottidele annustamisel täheldati toimeid arengule süsteemsetel kontsentratsioonidel, mis olid madalamad kontsentratsioonist (AUC_{last}) inimesel soovitatava annusega 80 mg.

Muud toksilisused

Ülitundlikkuse katses merisigadega kutsus selineksoor 25% nahaga kokkupuutumisel 24 ja 48 tunni möödumisel esile kerge, 2. astme ülitundlikkusega reaktsiooni.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos ((pH-101) (E460i)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Povidoon K30 (E1201)
Kolloidne ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)
Mikrokristalliline tselluloos ((pH-102) (E460i)
Naatriumlaaurüülsulfaat (E514i)

Tableti õhuke polümeerikate

Talk (E553b)
Polü(vinüülalkohol), osaliselt hüdrolüüsitud (E1203)
Glütserüülmonostearaat (E471)
Polüsorbaat 80 (E433)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)
Briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/PVC-alumiiniumblistrid sisaldavad 2, 3, 4, 5 või 8 õhukese polümeerikattega tabletti. Ühes väliskarpis on neli lastekindlat sisekarpi, igas üks blister. Karpides on kokku 8, 12, 16, 20 või 32 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. märts 2021

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. mai 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NEXPOVIO 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

selineksoor

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg selineksoori.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

40 mg annus 8 õhukese polümeerikattega tabletti

60 mg annus 12 õhukese polümeerikattega tabletti

80 mg annus 16 õhukese polümeerikattega tabletti

100 mg annus 20 õhukese polümeerikattega tabletti

80 mg annus 32 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

40 mg annus üks kord nädalas

60 mg annus üks kord nädalas

80 mg annus üks kord nädalas

100 mg annus üks kord nädalas

80 mg annus kaks korda nädalas

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Annustamisvigade vältimiseks on oluline võtta seda ravimit täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1537/005	8 õhukese polümeerikattega tabletti (4 pakendit, igas 2)
EU/1/21/1537/001	12 õhukese polümeerikattega tabletti (4 pakendit, igas 3)
EU/1/21/1537/002	16 õhukese polümeerikattega tabletti (4 pakendit, igas 4)
EU/1/21/1537/003	20 õhukese polümeerikattega tabletti (4 pakendit, igas 5)
EU/1/21/1537/004	32 õhukese polümeerikattega tabletti (4 pakendit, igas 8)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

NEXPOVIO

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN

NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEMINE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NEXPOVIO 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

selineksoor

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg selineksoori.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

40 mg annus	2 õhukese polümeerikattega tabletti
60 mg annus	3 õhukese polümeerikattega tabletti
80 mg annus	4 õhukese polümeerikattega tabletti
100 mg annus	5 õhukese polümeerikattega tabletti
80 mg annus	8 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

Avamiseks

1. Vajutage nuppu ja hoidke seda kinni.
2. Tõmmake ravimikaart välja.

40 mg annus	üks kord nädalas
60 mg annus	üks kord nädalas
80 mg annus	üks kord nädalas
100 mg annus	üks kord nädalas
80 mg annus	kaks korda nädalas

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Annustamisviigade vältimiseks on oluline võtta seda ravimit täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1537/005 sisepakend 2 tabletiga
EU/1/21/1537/001 sisepakend 3 tabletiga
EU/1/21/1537/002 sisepakend 4 tabletiga
EU/1/21/1537/003 sisepakend 5 tabletiga
EU/1/21/1537/004 sisepakend 8 tabletiga

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NEXPOVIO 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
selineksoor

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Stemline Therapeutics B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

40 mg annus

60 mg annus

80 mg annus

100 mg annus

80 mg annus

Võtta 80 mg nädala 1. päeval

Võtta 80 mg nädala 3. päeval

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

NEXPOVIO 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid selineksoor

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on NEXPOVIO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne NEXPOVIO võtmist
3. Kuidas NEXPOVIOt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas NEXPOVIOt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on NEXPOVIO ja milleks seda kasutatakse

NEXPOVIO sisaldab toimeainena selineksoori. Selineksoor on vähiravim, mida nimetatakse XPO1 inhibiitoriks. See blokeerib aine XPO1 toimet, mis transpordib rakke raku tuumast raku tsütoplasmasse. Mõningad rakuvalgud peavad õigeks toimimiseks olema tuumas.

XPO1 funktsiooni blokeerimisega takistab selineksoor teatavate valkude väljumist tuumast ja häirib vähirakkude edasist kasvu, mis põhjustab vähirakkude hävimise.

Milleks NEXPOVIOt kasutatakse

NEXPOVIOt kasutatakse hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on pärast ravi tagasi tulnud. NEXPOVIOt kasutatakse

- koos kahe teise ravimi, bortesomiibi ja deksametasooniga, patsientidel, kes on saanud varem vähemalt ühel korral teist ravi;

VÕI

- koos deksametasooniga patsientidel, kes on saanud varem vähemalt nelja liiki müeloomiravi ja kelle haigust ei saa varem kasutatud hulgimüeloomi ravimitega kontrolli alla hoida.

Hulgimüeloom on vähivorm, mis kahjustab teatavat tüüpi vererakke, mida nimetatakse plasmarakkudeks. Plasmarakk produtseerib normaalselt valke infektsioonidega võitlemiseks. Hulgimüeloomi korral on inimesel kantseroossed plasmarakud ehk müeloomirakud, mis võivad luid ja neere kahjustada ja suurendada infektsioonide tekkimise riski. Ravi NEXPOVIOga hävitab müeloomirakke ja vähendab haiguse sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne NEXPOVIO võtmist

NEXPOVIOt ei tohi võtta

kui olete selineksoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne NEXPOVIO võtmist ja ravi ajal pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on või on olnud veritsemishäireid;
- kui teil on hiljuti olnud või tekib infektsioon;
- kui teil tekib iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus;
- kui kaotate isu või kaal langeb;
- kui teil esineb segasusseisund ja pearinglus;
- kui teie vere naatriumisaldus on vähenenud (hüponatreemia);
- kui teil tekib või süveneb katarakt.

Teie arst vaatab teid läbi ja teid jälgitakse ravi ajal hoolikalt. Enne NEXPOVIOga ravi alustamist ja ravi ajal tehakse teile vereanalüüse, et veenduda, et teil on piisavalt vererakke.

Lapsed ja noorukid

NEXPOVIOt ei tohi manustada lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja NEXPOVIO

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus

Enne ravi NEXPOVIOga on soovitatav teha rasestumisvõimelistele naistele rasedustest.

Ärge kasutage NEXPOVIOt raseduse ajal, sest see võib kahjustada teie sündimata last. NEXPOVIO võtmise ajal rasestuvad naised peavad lõpetama kohe ravi ja teavitama oma arsti.

Imetamine

Ärge imetage last ravi ajal NEXPOVIOga või 1 nädala jooksul pärast viimase annuse saamist, sest ei ole teada, kas selineksoor või selle metaboliidid erituvad rinnapiima ja võivad kahjustada rinnaga toidetavat imikut.

Viljakus

NEXPOVIO võib kahjustada naiste ja meeste viljakust.

Rasestumisvastased vahendid

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja kuni vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Meestel on soovitatav kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid või vältida seksuaalvahekordi rasestumisvõimeliste naistega ravi ajal ja kuni vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimast annust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

NEXPOVIO võib põhjustada väsimust, segasust ja pearinglust. Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui teil selle ravimiga ravimise ajal tekib selline reaktsioon.

NEXPOVIO sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 20 mg tablettis, see tähendab, põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas NEXPOVIOT võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on:

- kasutamisel koos bortesomiibi ja deksametasooniga: 100 mg (5 tabletti) üks kord ööpäevas, iga nädala 1. päeval või oma arstilt saadud juhiste kohaselt;
- kasutamisel koos deksametasooniga: 80 mg (4 tabletti) üks kord ööpäevas, iga nädala 1. ja 3. päeval või oma arstilt saadud juhiste kohaselt.

Kõrvaltoimete tekkimisel võib teie arst teie annust muuta.

Annustamisvigade vältimiseks on tähtis võtta seda ravimit täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

Kasutamisi viis

Neelake NEXPOVIO tabletid koos klaasitäie veega tervelt alla, kas koos toiduga või söögikordade vahel. Ärge tablette purustage, närige, jagage osadeks ega murdke katki, et vältida toimeainest põhjustatud nahaärrituse ohtu.

Kasutamise kestus

Arst ütleb teile ravi kestuse olenevalt teie ravivastusest ja kõrvaltoimetest.

Kui te võtate NEXPOVIOT rohkem, kui ette nähtud

Helistage oma arstile või minge kohe lähima haigla erakorralise meditsiini vastuvõttu. Võtke oma NEXPOVIO tablettide karp kaasa.

Kui te unustate NEXPOVIOT võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Ärge võtke lisaannust ka sel juhul, kui oksendate pärast NEXPOVIO võtmist. Võtke oma järgmine annus ettenähtud ajal.

Kui te lõpetate NEXPOVIO võtmise

Ärge lõpetage NEXPOVIO võtmist ega muutke selle annust arstiga nõu pidamata. Kui rasestute NEXPOVIO võtmise ajal, peate ravi kohe lõpetama ja teavitama oma arsti.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet, öelge seda kohe oma arstile või meditsiiniõele.

NEXPOVIO võib põhjustada järgmisi **tõsiseid kõrvaltoimeid**:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- **trombotsüütide arvu vähenemine**
Arst teeb teile vereanalüüsid enne NEXPOVIO võtmise alustamist ja vajaduse korral ravi ajal ja pärast ravi. Neid analüüse tehakse sagedamini esimesel kahel ravikuul, et jälgida trombotsüütide arve teie veres. Lähtuvalt trombotsüütide arvudest võib teie arst lõpetada teie ravi või kohandada annust. Öelge kohe oma arstile, kui teil tekivad vere trombotsüütide sisalduse vähenemise tunnused, näiteks:
 - kergesti tekkivad või ülemäärased verevalumid;
 - nahamuutused punakaslillade täppidega lööbena;
 - lõikehaavade pikaajaline veritsemine;
 - igeme- või ninaverejooks;

- vere sisaldumine uriinis või väljaheites.
- **vere puna- ja valgeliblede vähenemine**, sh neutrofiilid ja lümfotsüüdid.
Arst teeb teile vereanalüüsid teie vere- ja punaliblede arvude jälgimiseks enne NEXPOVIO võtmise alustamist ja vajaduse korral ravi ajal ja pärast ravi. Esimesel kahel ravikuul tehakse analüüse sagedamini. Lähtuvalt teie vererakkude arvudest võib teie arst lõpetada ravi või kohandada annust või ravida teid rakkude arvude suurendamiseks muude ravimitega. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad neutrofiilide sisalduse vähenemise tunnused, näiteks palavik.
- **väsimus**
Teatage oma arstile, kui teil tekib väsimus või see süveneb. Arst võib väsimuse püsimisel või süvenemisel teie annust kohandada.
- **iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus**
Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus. Arst võib sümptomite raskuse põhjal teie annust kohandada või ravi lõpetada. Peale selle võib teie arst määrata teile ravimeid võtmiseks enne NEXPOVIOga ravi alustamist või ravi ajal, et ennetada või ravida iiveldust ja/või oksendamist ja/või kõhulahtisust.
- **isu vähenemine ja/või kaalulangus**
Arst kaalub teid enne NEXPOVIO võtmise alustamist ja vajaduse korral ravi ajal ja pärast ravi. Esimesel kahel ravikuul tehakse seda sagedamini. Öelge oma arstile, kui teil kaob söögiisu või kui kaal langeb. Teie arst võib söögiisu vähenemise ja kaalulanguse korral teie annust kohandada ja/või määrata ravimeid teie isu suurendamiseks. Tarbige kogu ravi ajal piisavalt vedelikke ja kaloreid.
- **naatriumisalduse vähenemine**
Arst teeb teile vereanalüüsid naatriumisalduse kontrollimiseks enne NEXPOVIO võtmise alustamist ja vajaduse korral ravi ajal ja pärast ravi. Esimesel kahel ravikuul tehakse analüüse sagedamini. Arst võib kohandada teie annust ja/või määrata soolatablette või vedelikke olenevalt teie soolasisaldusest.
- **segasusseisund ja pearinglus**
Teatage oma arstile, kui teil tekib segasusseisund. Vältige olukordi, kus pearinglus või segasusseisund võib probleeme tekitada, ning ärge võtke arstiga nõu pidamata teisi ravimeid, mis võivad põhjustada pearinglust või segasusseisundit. Segasusseisundi või pearingluse tekkimisel ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui see taandub. Arst võib nende sümptomite vähendamiseks teie annust kohandada.
- **katarakt**
teatage oma arstile, kui teil tekivad katarakti sümptomid, nagu kahelinägemine, tundlikkus valguse või silmapaistmise suhtes. Kui märkate oma nägemises muutusi, võib teie arst suunata teid silmaarsti (oftalmoloogi) juurde silmade kontrolli ja võite vajada katarakti eemaldamiseks ja nägemise taastamiseks silmaoperatsiooni.

Kui märkate ükskõik millist muud allpool loetletud kõrvaltoimet, öelge seda kohe oma arstile või meditsiiniõele.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- kopsupõletik
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- bronhiit
- nina ja kurgu viirusinfektsioon (nasofarüngiit)
- käe- ja jalanärvide kahjustus, mis võib põhjustada surinat ja tuimust (perifeerne neuropaatia)
- ninaverejooks
- peavalu
- dehüdratsioon
- veresuhkru sisalduse suurenemine
- kaaliumisisalduse vähenemine
- unetus

- maitsetunde halvenemine
- nägemise ähmastumine
- õhupuudus
- köha
- kõhuvalu
- kõhukinnisus
- energiapuudus
- palavik

Sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 100-st)

- bakteriaalne infektsioon veres
- normaalselt vabaneb kehast vereringesse keemilisi aineid infektsiooniga võitlemiseks ning kui keha reaktsioon neile keemilistele ainetele on tasakaalust väljas, vallanduvad muutused, mis võivad kahjustada mitut elundisüsteemi (sepsis)
- neutrofiilide arvu vähenemine koos palavikuga
- fosfaadisisalduse vähenemine
- kaaliumisisalduse suurenemine
- kaltsiumisisalduse vähenemine
- meeltesegusus (hallutsinatsioonid)
- magneesiumisisalduse vähenemine
- amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemine
- kusi happesisalduse suurenemine
- mõttesegadus (deliirium)
- minestamine (sünkoop)
- südamegevuse kiirenemine (tahhükardia)
- nägemise halvenemine
- maitsetunde kadumine
- maitsetunde muutus
- tasakaaluhäire
- kognitiivne häire
- tähelepanuhäired
- mälu halvenemine
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- keerlemistunne (vertiigo)
- seedehäire, suukuivus, ebamugavustunne kõhu piirkonnas
- kõhupuhitus või -paisumine
- nahasügelus
- lihasspasm
- neeruprobleemid
- üldise kehalise tervise halvenemine, kõnnakuhäired, halb enesetunne, külmavärinad
- maksaensüümide (alaniini aminotransferaasi ja aspartaadi aminotransferaasi) aktiivsuse suurenemine
- kukkumine
- mälu halvenemine, sealhulgas mälukaotus
- lihaseensüümi kreatiini aktiivsuse suurenemine
- juuste väljalangemine
- öine higistamine sealhulgas liighigistamine
- alumiste hingamisteede infektsioon
- verevalum

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- kasvajarakkude kiire lagunemine, mis võib olla potentsiaalselt eluohtlik ja põhjustada sümptomeid, nagu lihaskrambid, lihasnõrkus, segasus, nägemise halvenemine või nägemishäired ja õhupuudus (tuumorilüüsi sündroom)
- ajupõletik, mis võib põhjustada segasust, peavalu, krampihooge (entsefalopaatia)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas NEXPOVIOt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil ning sise- ja väliskarbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pakendil vigastusi või rikkumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida NEXPOVIO sisaldab

- Toimeaine on selineksoor. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg selineksoori.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, povidoon K30, naatriumlaurüülsulfaat, kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat. Tableti katte koostisained on talk, osaliselt hüdrolüüsitud polü(vinüülalkohol), glütserüülmonostearaat, polüsorbaat 80, titaandioksiid, makrogool, indigokarmiin alumiiniumlakk ja briljantsinine FCF alumiiniumlakk. Vt lõik 2 „NEXPOVIO sisaldab naatriumi“.

Kuidas NEXPOVIO välja näeb ja pakendi sisu

NEXPOVIO õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, ümmargused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „K20“.

Üks välispakend sisaldab nelja lastekindlat sisepakendit. Üks sisepakend sisaldab üht plastblistrit 2, 3, 4, 5 või 8 tabletiga, kokku 8, 12, 16, 20 või 32 tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja(d)

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

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.