

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NEXPOVIO 20 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg selineksoro.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Mėlynos spalvos, apvalios, abiejose pusėse išgaubtos plėvele dengta tabletės (4 mm storio ir 7 mm skersmens tabletė), kurių vienoje pusėje įspausta „K20“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinė indikacija

NEXPOVIO skirtas:

- deriniu su bortezomibu ir deksametazonu suaugusių pacientų, sergančių daugybine mieloma, kurie anksčiau buvo gydyti bent vieną kartą, gydymui;
- derinant su deksametazonu skirtas suaugusių pacientų, sergančių daugybine mieloma, gydymui, kai buvo taikytos bent keturios gydymo schemos ir kai liga yra atspari mažiausiai dviem proteasomos inhibitoriams, dviem imunomodulatoriams bei monokloniniam antikūnui prieš CD38, ir kai taikant paskutinę gydymo schemą pasireiškė ligos progresavimas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradėtas ir stebimas gydytojų, turinčių dauginės mielomos gydymo patirties.

Dozavimas

Selineksoras deriniu su bortezomibu ir deksametazonu (SVd)

Rekomenduojamos selineksoro, bortezomibo ir deksametazono dozės, pagrįstos 35 dienų ciklu, yra šios:

- 100 mg selineksoro, vartojamo per burną kartą per savaitę kiekvienos savaitės 1-ą dieną. Selineksoro dozė turi neviršyti 70 mg/m² vienoje dozėje.
- 1,3 mg/m² bortezomibo, leidžiamo po oda kiekvienos savaitės 1-ą dieną kiekvieną savaitę 4 savaites, po to darant 1 savaitės pertrauką.
- 20 mg deksametazono, vartojamo per burną du kartus per savaitę kiekvienos savaitės 1-ą ir 2-ą dienas.

Gydymą selineksoro deriniu su bortezomibu ir deksametazonu reikia tęsti tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Selineksoras deriniu su deksametazonu (Sd)

Rekomenduojamos selineksoro ir deksametazono pradinės dozės yra tokios:

- 80 mg selineksoro dozė vartojama per burną kiekvienos savaitės 1 ir 3 dienomis
- Deksametazono dozė yra 20 mg, vartojama per burną kiekvienos savaitės 1 ir 3 dienomis kartu su selineksoru.

Gydymą selineksoro ir deksametazono deriniu reikia tęsti tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Informacijos apie vaistinių preparatų, vartojamų kartu su NEXPOVIO, dozavimą rasite šių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Pavėluotos arba praleistos dozės

Jei selineksoro dozė praleidžiama ar atidedama arba jei selineksoro dozė suvartojęs pacientas vemia, pacientas neturi vartoti kartotinės dozės. Kitą dozę pacientas turi suvartoti įprastu metu.

Dozės koregavimas

Rekomendacijos dėl NEXPOVIO dozės koregavimo pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms pateiktos 1 ir 2 lentelėse.

Informacijos apie vaistinių preparatų, vartojamų kartu su NEXPOVIO, dozavimo keitimą rasite atitinkamoje jų PCS.

1 lentelė. Iš anksto nustatytos dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

	Selineksoras deriniu su borteomibu ir deksametazonu (SVd)	Selineksoras deriniu su deksametazonu (Sd)
Rekomenduojama pradinė dozė	100 mg kartą per savaitę	80 mg kiekvienos savaitės 1-ą ir 3-ią dieną (viso 160 mg per savaitę)
Pirmasis sumažinimas	80 mg kartą per savaitę	100 mg kartą per savaitę
Antrasis sumažinimas	60 mg kartą per savaitę	80 mg kartą per savaitę
Trečiasis sumažinimas	40 mg kartą per savaitę	60 mg kartą per savaitę
Nutraukti*		

* Jei simptomai neišnyksta, gydymą reikia nutraukti.

2 lentelė. Dozės koregavimo gairės pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujama reakcija ^a	Pasireiškimas	Veiksmas
Hematologinės nepageidaujamos reakcijos		
Trombocitopenija		
Trombocitų skaičius nuo 25 000 iki mažiau nei 75 000 mikrolitre	Bet kuris	• Selineksoro dozę sumažinti 1 lygiu (žr. 1 lentelę).
Trombocitų skaičius nuo 25 000 iki mažiau nei 75 000 mikrolitre <i>su kraujavimu</i>	Bet kuris	• Selineksoro vartojimą pertraukti. • Kai kraujavimas išnyks, selineksoro vėl pradėti vartoti ankstesnę dozę sumažinus 1 lygiu (žr. 1 lentelę).
Trombocitų skaičius mažesnis nei 25 000 mikrolitre	Bet kuris	• Selineksoro vartojimą pertraukti. • Stebėti, kol trombocitų skaičius vėl pasieks bent 50 000 mikrolitre. • Selineksoro vėl pradėti vartoti ankstesnę dozę sumažinus 1 lygiu (žr. 1 lentelę).

Nepageidaujama reakcija^a	Pasireiškimas	Veiksmas
Neutropenija		
Absoliutūs neutrofilų skaičius nuo 0,5 iki 1,0 x 10 ⁹ /l, be karščiavimo	Bet kuris	<ul style="list-style-type: none"> Selineksoro dozę sumažinti 1 lygiu (žr. 1 lentelę).
Absoliutūs neutrofilų skaičius mažesnis nei 0,5 x 10 ⁹ /l <i>ARBA</i> Febrilinė neutropenija	Bet kuris	<ul style="list-style-type: none"> Selineksoro vartojimą pertraukti. Stebėti, kol neutrofilų skaičius vėl pasieks bent 1,0 x 10⁹/l. Selineksoro vėl pradėti vartoti ankstesnę dozę sumažinus 1 lygiu (žr. 1 lentelę).
Anemija		
Hemoglobino koncentracija nesiekia 8,0 g/dl	Bet kuris	<ul style="list-style-type: none"> Selineksoro dozę sumažinti 1 lygiu (žr. 1 lentelę). Skirti kraujo perpylimus ir (arba) kitus gydymo būdus pagal klinikines gaires.
Gyvybei pavojingos pasekmės (reikalinga skubi intervencija)	Bet kuris	<ul style="list-style-type: none"> Selineksoro vartojimą pertraukti. Hemoglobino koncentraciją stebėti, kol ji vėl pasieks 8 g/dl ar daugiau. Selineksoro vėl pradėti vartoti ankstesnę dozę sumažinus 1 lygiu (žr. 1 lentelę). Skirti kraujo perpylimus ir (arba) kitus gydymo būdus pagal klinikines gaires.
Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos		
Hiponatremija		
Natrio koncentracija 130 mmol/l arba mažesnė	Bet kuris	<ul style="list-style-type: none"> Pertraukti selineksoro vartojimą ir skirti tinkamą simptominį gydymą. Stebėti, kol natrio koncentracija vėl pasieks 130 mmol/l ar daugiau. Selineksoro vėl pradėti vartoti ankstesnę dozę sumažinus 1 lygiu (žr. 1 lentelę).
Nuovargis		
2 laipsnio, trunkantis ilgiau nei 7 dienas <i>ARBA</i> 3 laipsnio	Bet kuris	<ul style="list-style-type: none"> Selineksoro vartojimą pertraukti. Stebėti, kol nuovargis sumažės iki 1 laipsnio arba pradinio lygio. Selineksoro vėl pradėti vartoti ankstesnę dozę sumažinus 1 lygiu (žr. 1 lentelę).
Pykinimas ir vėmimas		
1 arba 2 laipsnio pykinimas (per burną suvartojamas kiekis sumažėjo be reikšmingo kūno masės sumažėjimo, dehidracijos ar mitybos nepakankamumo) <i>ARBA</i> 1 arba 2 laipsnio vėmimas (5 arba mažiau epizodų per dieną)	Bet kuris	<ul style="list-style-type: none"> Toliau vartoti selineksoro ir papildomai pradėti vartoti vaistinius preparatus nuo pykinimo.

Nepageidaujama reakcija^a	Pasireiškimas	Veiksmas
3 laipsnio pykinimas (nepakankamas per burną suvartojamų kalorijų ir skysčių kiekis) <i>ARBA</i> 3 arba didesnio laipsnio vėmimas (6 arba daugiau epizodų per dieną)	Bet kuris	<ul style="list-style-type: none"> Selineksoro vartojimą pertraukti. Stebėti, kol pykinimas arba vėmimas sumažės iki 2 ar mažesnio laipsnio arba pradinio lygio. Skirti papildomų pykinimą slopinančių vaistinių preparatų. Selineksoro vėl pradėti vartoti ankstesnę dozę sumažinus 1 lygiu (žr. 1 lentelę).
Viduriavimas		
2 laipsnio (per dieną tuštinamasi 4–6 kartus, palyginti su pradiniu lygiu)	1-asis	<ul style="list-style-type: none"> Toliau vartoti selineksoro ir skirti simptominių gydymą.
	2-asis ir paskesni	<ul style="list-style-type: none"> Selineksoro dozę sumažinti 1 lygiu (žr. 1 lentelę). Skirti simptominių gydymą.
3 arba didesnio laipsnio (per dieną tuštinamasi 7 kartus ar daugiau, palyginti su pradiniu lygiu; reikalinga hospitalizacija)	Bet kuris	<ul style="list-style-type: none"> Pertraukti selineksoro vartojimą ir skirti simptominių gydymą. Stebėti, kol viduriavimas sumažės iki 2 arba mažesnio laipsnio. Selineksoro vėl pradėti vartoti ankstesnę dozę sumažinus 1 lygiu (žr. 1 lentelę).
Kūno masės sumažėjimas ir anoreksija		
Nuo 10 % iki mažiau nei 20 % kūno masės sumažėjimas <i>ARBA</i> Anoreksija, susijusi su reikšmingu kūno masės sumažėjimu arba mitybos nepakankamumu	Bet kuris	<ul style="list-style-type: none"> Pertraukti selineksoro vartojimą ir skirti simptominių gydymą. Stebėti, kol kūno masė padidės iki daugiau nei 90 % pradinės kūno masės. Selineksoro vėl pradėti vartoti ankstesnę dozę sumažinus 1 lygiu (žr. 1 lentelę).
Nepageidaujamos akių reakcijos		
2 laipsnio, išskyrus kataraktą	Bet kuris	<ul style="list-style-type: none"> Atlikti oftalmologinį įvertinimą. Pertraukti selineksoro vartojimą ir suteikti palaikomąją priežiūrą. Stebėti, kol akių simptomai sumažės iki 1 laipsnio arba pradinio lygio. Selineksoro vėl pradėti vartoti ankstesnę dozę sumažinus 1 lygiu (žr. 1 lentelę).
≥ 3 laipsnio, išskyrus kataraktą	Bet kuris	<ul style="list-style-type: none"> Visam laikui nutraukti selineksoro vartojimą. Atlikti oftalmologinį įvertinimą.
Kitos nepageidaujamos nehematologinės reakcijos		
3 arba 4 laipsnio (pavojaingos gyvybei)	Bet kuris	<ul style="list-style-type: none"> Selineksoro vartojimą pertraukti. Stebėti, kol sumažės iki 2 arba mažesnio laipsnio. Selineksoro vėl pradėti vartoti ankstesnę dozę sumažinus 1 lygiu (žr. 1 lentelę).

a. Nacionalinio vėžio instituto bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai (angl. „National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events“), 4.03 versija.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Vyresniems kaip 65 metų pacientams selineksoro dozės koreguoti nereikia (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, selineksoro dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Nėra duomenų apie pacientus, sergančius galutinės stadijos inkstų liga ar kuriems atliekama hemodializė, kuriais būtų galima pagrįsti dozavimo rekomendacijas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, selineksoro dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie pacientus, sergančius vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, yra per mažai, kad būtų galima pagrįsti dozavimo rekomendacijas.

Vaikų populiacija

NEXPOVIO saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

NEXPOVIO nėra skirtas jaunesniems nei 18 metų vaikams dauginei mielomai gydyti.

Vartojimo metodas

NEXPOVIO skirtas vartoti per burną.

NEXPOVIO kartu su bortezumibu ir deksametazonu (SVd) reikia vartoti per burną maždaug tuo pačiu metu kartą per savaitę kiekvienos savaitės 1-ą dieną.

NEXPOVIO deriniu su deksametazonu (Sd) reikia vartoti maždaug tuo pačiu laiku kiekvienos savaitės 1 ir 3 dienomis.

Tabletę reikia nuryti visą užsigeriant vandeniu. Jos negalima smulkinti, kramtyti, sulaužyti ar padalyti, kad veiklioji medžiaga nedirgintų odos. Ją galima vartoti su maistu arba be jo.

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdamas gydymą vaistiniais preparatais, vartojamais deriniu su selineksoru, būtina susipažinti su šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukomis (PCS), įskaitant specialius įspėjimus ir atsargumo priemones bei rekomenduojamus kartu taikomus gydymo būdus.

Rekomenduojamas papildomas gydymas

Pacientams reikia patarti per visą gydymą gerti pakankamai skysčių ir vartoti pakankamai kalorijų. Pacientams, kuriems kyla dehidratacijos rizika, reikia apsvarstyti galimybę skirti intraveninių skysčių.

Prieš pradėdamas gydyti NEXPOVIO ir gydymo metu reikia kartu profilaktiškai skirti 5-HT₃ antagonistą ir (arba) kitų pykinimą slopinančių vaistinių preparatų (žr. 4.8 skyrių).

Hematologija

Prieš pradėdamas gydymą, jo metu ir kai kliniškai reikalinga, pacientams reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą (BKT). Per pirmuosius du gydymo mėnesius stebėkite dažniau.

Trombocitopenija

Trombocitopeniniai reiškiniai (trombocitopenija ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas) buvo dažnai nustatytas selineksorą vartojusiems pacientams, šie reiškiniai gali būti sunkūs (buvo 3/4 laipsnio). 3/4 laipsnio trombocitopenija kartais gali nulemti kliniškai reikšmingą kraujavimą, o retais atvejais kraujavimas gali baigtis mirtimi (žr. 4.8 skyrių).

Trombocitopeniją galima kontroliuoti pertraukiant dozę, modifikuojant, trombocitų masės transfuzijomis ir (arba) taikant kitą kliniškai reikalingą gydymą. Pacientus reikia stebėti, ar neatsirado kraujavimo požymių bei simptomų ir juos nedelsiant įvertinti. Dozės koregavimo gairės pateiktos 4.2 skyriaus 1 ir 2 lentelėse.

Neutropenija

Vartojant selineksorą, buvo nustatyta neutropenija, įskaitant sunkią neutropeniją (3/4 laipsnio). Keletu atvejų 3/4 laipsnio neutropenija sergantiems pacientams pasireiškė gretutinės infekcijos (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus, kuriems yra neutropenija, reikia stebėti, ar neatsirado infekcijos požymių ir juos nedelsiant įvertinti. Neutropeniją galima kontroliuoti pertraukiant dozę, ją koreguojant, kolonijų augimą stimuliuojančiais veiksniais, pagal medicininės rekomendacijas. Dozės koregavimo gairės pateiktos 4.2 skyriaus 1 ir 2 lentelėse.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, kurie kartais gali būti sunkūs, todėl gali reikėti vartoti vaistinių preparatų nuo vėmimo ir viduriavimo (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydyti selineksoru ir gydymo metu reikia profilaktiškai skirti 5HT3 antagonistų ir (arba) kitų pykinimą slopinančių vaistinių preparatų. Norint išvengti dehidratacijos, rizikos grupėje esantiems pacientams reikia skirti skysčių su elektrolitais.

Pykinimą / vėmimą galima kontroliuoti pertraukiant gydymą, koreguojant dozę ir (arba) gydymą kitais antiemetikais, jei kliniškai reikalinga. Viduriavimą galima kontroliuoti pertraukiant gydymą, koreguojant dozę ir (arba) skiriant vaistų nuo viduriavimo. Dozės koregavimo gairės pateikiamos 4.2 skyriaus 1 lentelėje ir 2 lentelėje.

Kūno masės sumažėjimas ir anoreksija

Selineksoras gali sukelti kūno masės mažėjimą ir anoreksiją. Prieš pradėdant gydymą, jo metu ir kai kliniškai reikalinga reikia tikrinti pacientų kūno masę, mitybos būklę ir tūrį. Per pirmuosius du gydymo mėnesius stebėti reikia dažniau. Pacientams, kuriems sumažėjo ar toliau mažėja apetitas ir kūno masė, gali tekti koreguoti apetito stimuliatorių dozę ir juos konsultuoti dėl mitybos. Dozės koregavimo gairės pateiktos 4.2 skyriaus 1 ir 2 lentelėse.

Suglumimo būseną ir svaigulys

Selineksoras gali sukelti suglumimo būseną ir svaigulį. Pacientams reikia nurodyti vengti situacijų, kai gali kilti problemų dėl svaigulio ir suglumimo būsenos, ir tinkamai nepasitarus su gydytojais nevartoti kitų vaistinių preparatų, kurie gali sukelti svaigulį ar suglumimo būseną. Pacientams reikia patarti nevairuoti arba nevaldyti galingų mechanizmų, kol simptomai išnyks (žr. 4.7 skyrių).

Hiponatremija

Selineksoras gali sukelti hiponatremiją. Prieš pradėdant gydymą, jo metu ir kai kliniškai reikalinga reikia tikrinti pacientų natrio koncentraciją. Per pirmuosius du gydymo mėnesius stebėti reikia dažniau. Tinkama natrio koncentracija esant hiperglikemijai (gliukozės koncentracija serume > 150 mg/dl) ir didelė paraproteino koncentracija serume. Hiponatremija turėtų būti gydoma pagal medicininės rekomendacijas (intraveniniu natrio chlorido tirpalu ir (arba) druskos tabletėmis), įskaitant mitybos peržiūrą. Pacientams selineksoro vartojimą gali tekti pertraukti ir (arba) koreguoti jo dozę. Dozės koregavimo gairės pateiktos 4.2 skyriaus 1 ir 2 lentelėse.

Katarakta

Selineksoras gali sukelti kataraktos pasireiškimą arba paūmėjimą (žr. 4.8 skyrių). Esant klinikinių indikacijų, gali būti atliktas oftalmologinis įvertinimas. Katarakta turi būti gydoma pagal medicininės rekomendacijas, įskaitant operaciją, jei būtina.

Navikų lizės sindromas

Buvo gauta pranešimų apie selineksoru gydomiems pacientams pasireiškusį navikų lizės sindromą (NLS). Pacientus, kuriems yra didelė NLS rizika, reikia atidžiai stebėti. NLS tuojau pat gydykite pagal įstaigos gaires.

Vaisingo amžiaus moterims / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti vengti pastoti arba susilaikyti nuo lytinių santykių gydantis selineksoru ir mažiausiai 1 savaitę po paskutinės selineksoro dozės.

Vaisingo amžiaus moterims ir pacientams vyrams gydymo selineksoru metu ir mažiausiai 1 savaitę po paskutinės selineksoro dozės reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones arba susilaikyti nuo lytinių santykių, kad jų partnerės nepastotų (žr. 4.6 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato 20 mg tabletėje mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specialių klinikinių vaistinio preparato sąveikos tyrimų neatlikta.

Kartu vartojant stiprų CYP3A4 induktorių gali sumažėti selineksoro ekspozicija.

Vartojant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, klaritromicinu (500 mg per burną, du kartus per parą, 7 dienas), kliniškai reikšmingų selineksoro farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

Vartojant kartu su iki 1 000 mg paracetamolio paros doze, kliniškai reikšmingų selineksoro farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterims / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti vengti pastoti arba susilaikyti nuo lytinių santykių gydantis selineksoru ir mažiausiai 1 savaitę po paskutinės selineksoro dozės. Prieš pradėdant gydymą selineksoru vaisingo amžiaus moterims rekomenduojamas nėštumo testas.

Vaisingo amžiaus moterims ir pacientams vyrams gydymo selineksoru metu ir mažiausiai 1 savaitę po paskutinės vaistinio preparato dozės reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones arba susilaikyti nuo lytinių santykių, kad jų partnerės nepastotų.

Nėštumas

Duomenų apie selineksoro vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad selineksoras gali pakenkti vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Selineksoro nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevirtoja kontracepcijos priemonių.

Jeigu selineksorą vartojanti pacientė pastoja, selineksoro vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pacientę reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar selineksoras ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti. Gydymo selineksoru metu ir 1 savaitę po paskutinės vaistinio preparato dozės žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų išvadomis, selineksoras gali pakenkti moterų ir vyrų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Selineksoras gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti stipriai. Selineksoras gali sukelti nuovargį, suglumimo būseną ir svaigulį. Pacientams reikia nurodyti vengti situacijų, kai gali kilti problemų dėl svaigulio ir suglumimo būsenos, ir tinkamai nepasitarus su gydytojais nevartoti kitų vaistinių preparatų, kurie gali sukelti svaigulį ar suglumimo būseną. Pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei jiems pasireiškia bet kuris iš šių simptomų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Selineksoro saugumas, vartojant deriniu su bortezomibu ir deksametazonu, buvo įvertintas 195 pacientams, sergantiems daugybine mieloma. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 30\%$) buvo trombocitopenija (62%), pykinimas (50%), nuovargis (42%), anemija (37%), sumažėjęs apetitas (35%), viduriavimas (33%) ir periferinė neuropatija (33%).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 3\%$), apie kurias gauta daugiausia pranešimų, buvo pneumonija (14,9%), katarakta (4,6%), sepsis (4,1%), viduriavimas (3,6%), vėmimas (3,6%) ir anemija (3,1%).

Selineksoro saugumas, vartojant deriniu su deksametazonu, buvo įvertintas 214 pacientų, sergančių daugine mieloma, įskaitant 83 pacientus, sergančius penkiems vaistiniams preparatams atsparia liga. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 30\%$) buvo pykinimas (75%), trombocitopenija (75%), nuovargis (66%), anemija (60%), sumažėjęs apetitas (56%), sumažėjusi kūno masė (49%), viduriavimas (47%), vėmimas (43%), hiponatremija (40%), neutropenija (36%) ir leukopenija (30%).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 3\%$), apie kurias gauta daugiausia pranešimų, buvo pneumonija (7,5%), sepsis (6,1%), trombocitopenija (4,7%), ūminis inkstų pažeidimas (3,7%) ir anemija (3,3%).

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu, kurių metu selineksoras buvo vartojamas deriniu su bortezomibu ir deksametazonu (SVd), apibendrintos 3 lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu, kurių metu selineksoras buvo vartojamas deriniu su deksametazonu (Sd), apibendrintos 4 lentelėje.

Šios reakcijos pateikiamos pagal organų sistemų klases (OSK) ir pagal dažnį. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), stebėtos daugybine mieloma sergantiems pacientams, gydytiems selineksoru deriniu su bortezomibu ir deksametazonu (SVD)

Organų sistemų klasė / tinkamiausias terminas	Visos NRV / dažnis	3–4 laipsnio NRV / dažnis
Infekcijos ir infestacijos	<p>Labai dažnas Pneumonija*, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, nazofaringitas</p> <p>Dažnas Sepsis*, apatinių kvėpavimo takų infekcija</p>	<p>Labai dažnas Pneumonija*</p> <p>Dažnas Sepsis*, apatinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija</p>
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<p>Labai dažnas Trombocitopenija, anemija, neutropenija*</p> <p>Dažnas Leukopenija, limfopenija</p>	<p>Labai dažnas Trombocitopenija, anemija</p> <p>Dažnas Neutropenija*, limfopenija</p> <p>Nedažnas Leukopenija</p>
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<p>Labai dažnas Sumažėjęs apetitas</p> <p>Dažnas Hiponatremija, dehidratacija, hipokalemija, hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperkalemija, hipomagnezemija</p>	<p>Dažnas Hiponatremija, dehidratacija, sumažėjęs apetitas, hipokalemija, hipokalcemija, hipofosfatemija</p>
Psichikos sutrikimai	<p>Labai dažnas Nemiga</p> <p>Dažnas Suglumimo būseną</p>	<p>Dažnas Suglumimo būseną, nemiga</p>
Nervų sistemos sutrikimai	<p>Labai dažnas Periferinė neuropatija, svaigulys, galvos skausmas</p> <p>Dažnas Sinkopė, amnezija*, pusiausvyros sutrikimas, disgeuzija, ageuzija</p>	<p>Dažnas Sinkopė, periferinė neuropatija</p> <p>Nedažnas Galvos skausmas, svaigulys, amnezija*</p>
Ausų ir labirintų sutrikimai	<p>Dažnas Galvos svaigimas</p>	Nėra
Akių sutrikimai	<p>Labai dažnas Katarakta, neryškus matymas*</p>	<p>Labai dažnas Katarakta</p> <p>Dažnas Neryškus matymas*</p>
Širdies sutrikimai	<p>Dažnas Tachikardija</p>	Nėra

Organų sistemų klasė / tinkamiausias terminas	Visos NRV / dažnis	3–4 laipsnio NRV / dažnis
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas Hipotenzija	Dažnas Hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas Kosulys Dažnas Dusulys*, kraujavimas iš nosies	Dažnas Kraujavimas iš nosies Nedažnas Dusulys*, kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas Pykinimas, viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas Dažnas Pilvo skausmas, dispepsija, sausa burna, dujų susikaupimas virškinimo trakte	Dažnas Pykinimas, viduriavimas, vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas Plaukų slinkimas, naktinis prakaitavimas*, niežėjimas	Nedažnas Naktinis prakaitavimas*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas Hiperkreatinemija	Dažnas Hiperkreatinemija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas Ūminis inkstų pažeidimas	Dažnas Ūminis inkstų pažeidimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas Nuovargis, karščiavimas, astenija Dažnas Bendros fizinės sveikatos būklės pablogėjimas, negalavimas	Labai dažnas Nuovargis Dažnas Karščiavimas, astenija, bendros fizinės sveikatos būklės pablogėjimas
Tyrimai	Labai dažnas Kūno masės sumažėjimas Dažnas Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas Kūno masės sumažėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas Kritimas, kontūzija	Dažnas Kritimas

* Daugiau nei vieno MedDRA tinkamiausio termino grupavimas, įskaitant:

- Pneumonija: pneumonija, plaučių infekcija, pneumokokinė pneumonija, gripinė pneumonija, virusinė parainfluenzae pneumonija, bakterinė pneumonija ir grybelinė pneumonija
- Sepsis: sepsis, septinis šokas, stafilokokinis sepsis ir urosepsis
- Neutropenija: neutropenija ir febrilinė neutropenija
- Amnezija: amnezija ir atminties sutrikimas
- Neryškus matymas: neryškus matymas, regėjimo sutrikimas ir sumažėjęs regėjimo aštrumas
- Dusulys: dusulys ir fizinio krūvio sukeltas dusulys
- Naktinis prakaitavimas: naktinis prakaitavimas ir hiperhidrozė

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV), pastebėtos pacientams, gydytiems selineksoro deriniu su deksametazonu (Sd)

Organų sistemų klasė / tinkamiausias terminas	Visos NRV / dažnis	3–4 laipsnio NRV / dažnis
Infekcijos ir infestacijos	<p>Labai dažnas Pneumonija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija</p> <p>Dažnas Sepsis, bakteriemija</p>	<p>Dažnas Pneumonija, sepsis, bakteriemija</p> <p>Nedažnas Viršutinių kvėpavimo takų infekcija</p>
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<p>Labai dažnas Trombocitopenija, anemija, neutropenija, leukopenija, limfopenija</p> <p>Dažnas Febrilinė neutropenija</p>	<p>Labai dažnas Trombocitopenija, anemija, neutropenija, leukopenija, limfopenija</p> <p>Dažnas Febrilinė neutropenija</p>
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<p>Labai dažnas Hiponatremija, dehidratacija, sumažėjęs apetitas, hiperglikemija, hipokalemija</p> <p>Dažnas Hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperkalemija, hipomagnezemija, hiperamilazemija, hiperurikemija, hiperlipazemija</p> <p>Nedažnas Navikų lizės sindromas</p>	<p>Labai dažnas Hiponatremija</p> <p>Dažnas Dehidratacija, sumažėjęs apetitas, hipokalemija, hiperglikemija, hipokalcemija, hiperkalemija, hiperamilazemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, hiperlipazemija</p> <p>Nedažnas Navikų lizės sindromas</p>
Psichikos sutrikimai	<p>Labai dažnas Suglumimo būseną, nemiga</p> <p>Dažnas Delyras, haliucinacija</p>	<p>Dažnas Suglumimo būseną, nemiga</p> <p>Nedažnas Delyras, haliucinacija</p>
Nervų sistemos sutrikimai	<p>Labai dažnas Svaigulys, disgeuzija, galvos skausmas</p> <p>Dažnas Periferinė neuropatija, sinkopė, ageuzija, skonio sutrikimas, kognityvinis sutrikimas, dėmesio sutrikimas, atminties sutrikimas</p> <p>Nedažnas Encefalopatija</p>	<p>Dažnas Sinkopė, kognityvinis sutrikimas</p> <p>Nedažnas Periferinė neuropatija, encefalopatija</p>
Akių sutrikimai	<p>Labai dažnas Neryškus regėjimas</p> <p>Dažnas Katarakta, regėjimo sutrikimas</p>	<p>Dažnas Katarakta</p> <p>Nedažnas Neryškus regėjimas, regėjimo</p>

Organų sistemų klasė / tinkamiausias terminas	Visos NRV / dažnis	3–4 laipsnio NRV / dažnis
		sutrikimas
Širdies sutrikimai	Dažnas Tachikardija	Nėra
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas Hipotenzija	Nedažnas Hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas Dispneja, kraujavimas iš nosies, kosulys	Dažnas Dispneja Nedažnas Kraujavimas iš nosies
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas Pykinimas, viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas Dažnas Dispepsija, sausa burna, nemalonus pojūtis pilve, dujų susidarymas	Dažnas Pykinimas, viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas Nedažnas Pilvo skausmas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas Nuplikimas, naktinis prakaitavimas, niežėjimas	Nėra
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas Raumenų spazmai, hiperkreatinemija	Nedažnas Raumenų spazmai, hiperkreatinemija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas Ūminis inkstų pažeidimas	Dažnas Ūminis inkstų pažeidimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas Nuovargis, karščiavimas, astenija Dažnas Bendros fizinės sveikatos būklės pablogėjimas, negalavimas, eisenos sutrikimas, drebulys	Labai dažnas Nuovargis Dažnas Astenija, bendros fizinės sveikatos būklės pablogėjimas, skausmas Nedažnas Karščiavimas
Tyrimai	Labai dažnas Kūno masės sumažėjimas Dažnas Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Dažnas Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas Nedažnas Kūno masės sumažėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas Kritimas	Dažnas Kritimas

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Infekcijos

Infekcija buvo dažniausias nehematologinis toksinis poveikis.

Infekcijos pasireiškė 70 % SVd vartojusių pacientų, o 28 % pacientų sirgo 3 ar 4 laipsnio infekcijomis. Sunkios infekcijos pasireiškė 28 % vartojusių pacientų, o mirtina infekcija pasireiškė 4 % gydytų pacientų. Daugiausia pranešimų gauta apie viršutinių kvėpavimo takų infekciją ir pneumoniją, atitinkamai 21 % ir 15 % pacientų. Dėl infekcijos gydymą reikėjo nutraukti 1 % pacientų, 48 % pacientų gydymas buvo pertrauktas, o 10 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Infekcijos pasireiškė 53 % Sd vartojusių pacientų. 22 % iš jų ji buvo 3 arba 4 laipsnio. Daugiausia pranešimų gauta apie viršutinių kvėpavimo takų infekciją ir pneumoniją (atitinkamai 15 % ir 13 % pacientų), 25 % infekcijų, apie kurias buvo pranešta, buvo sunkios ir mirtinos, jos pasireiškė 3 % gydytų pacientų. Dėl infekcijos gydymą reikėjo nutraukti 7 % pacientų, 19 % pacientų gydymas buvo pertrauktas, o 1 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Trombocitopenija

Trombocitopenija pasireiškė 62 % SVd vartojusių pacientų, o 41 % pacientų sirgo 3 ar 4 laipsnio trombocitopenija. 2 % pacientų trombocitopenija buvo sunki. Buvo pranešta, kad iš 41 % pacientų, kuriems pasireiškė 3 ar 4 laipsnio trombocitopenija, 5 % pacientų tuo pat metu pasireiškė 3 ar didesnio laipsnio kraujavimas (vienalaikiškumas apibrėžiamas kaip ± 5 dienos). Mirtinas kraujavimas pasireiškė 2 % trombocitopenija sergančių pacientų. Dėl trombocitopenija gydymą reikėjo nutraukti 2 % pacientų, 35 % pacientų gydymas buvo pertrauktas, o 33 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Trombocitopenija pasireiškė 75 % Sd vartojusių pacientų, o 65 % iš jų NRV buvo 3 ar 4 laipsnio. 5 % pacientų trombocitopenija buvo sunki. Buvo pranešta, kad iš 65 % pacientų, kuriems pasireiškė 3 ar 4 laipsnio trombocitopenija, 5 % pacientų tuo pat metu pasireiškė sunkus, 3 arba didesnio laipsnio kraujavimas (vienalaikiškumas apibrėžiamas kaip ± 5 dienos). Dėl trombocitopenijos gydymą reikėjo nutraukti 3 % pacientų, 22 % pacientų gydymas buvo pertrauktas, o 32 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Trombocitopeniją galima kontroliuoti koreguojant dozę (žr. 4.2 skyrių), simptominiu gydymu ir trombocitų masės transfuzijomis. Pacientus reikia stebėti, ar neatsirado kraujavimo požymių bei simptomų ir juos nedelsiant įvertinti (žr. 4.4 skyrių).

Neutropenija

Neutropenija pasireiškė 16 % SVd vartojusių pacientų, o 10 % pacientų sirgo 3 ar 4 laipsnio neutropenija. Neutropenija buvo sunki 1 % pacientų. Nė vienam pacientui dėl neutropenijos gydymas nebuvo nutrauktas; 9 % pacientų dėl neutropenijos gydymas buvo pertrauktas, o 5 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Buvo pranešta apie vienam pacientui (< 1 %), vartojusiam SVd, pasireiškusią sunkią febrilinę neutropeniją; ji buvo 4 laipsnio. Dėl febrilinės neutropenijos gydymą reikėjo pertraukti arba sumažinti dozę; dėl febrilinės neutropenijos dozės vartojimas nutrauktas nebuvo. Buvo pranešta, kad iš 19 pacientų, kuriems pasireiškė 3 ar didesnio laipsnio neutropenija, 3 (16 %) pacientams tuo pat metu pasireiškė sunki 3 ar didesnio laipsnio infekcija (vienalaikiškumas apibrėžiamas kaip ± 5 dienos). Tuo pačiu metu pasireiškusios 3 ar didesnio laipsnio infekcijos apėmė apatinių kvėpavimo takų infekciją, bronchitą ir ausų infekciją (po 1 pacientą).

Neutropenija pasireiškė 36 % Sd vartojusių pacientų, o 25 % iš jų neutropenija buvo 3 arba 4 laipsnio. Neutropenija buvo sunki 1 % pacientų. Nė vienam pacientui dėl neutropenijos gydymas nebuvo nutrauktas; 2 % pacientų dėl neutropenijos gydymas buvo pertrauktas, o 6 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Febrilinė neutropenija pasireiškė 3 % pacientų; visais atvejais ji buvo 3 arba 4 laipsnio. Buvo pranešta apie 2 % pacientų pasireiškusią sunkią febrilinę neutropeniją, dėl kurios gydymą reikėjo nutraukti, pertraukti arba sumažinti dozę (kiekvienam atveju – mažiau nei 1 % pacientų). Buvo pranešta, kad iš

53 pacientų, kuriems pasireiškė 3 ar didesnio laipsnio neutropenija, 6 (11 %) pacientams tuo pat metu pasireiškė sunkios / 3 arba didesnio laipsnio infekcijos (vienalaikiškumas apibrėžiamas kaip ± 5 dienos). 3 ar aukštesnio laipsnio gretutinės infekcijos, apie kurias gauta daugiausia pranešimų, buvo šlapimo takų infekcija (3 pacientai) ir sepsis (2 pacientai).

Anemija

Anemija pasireiškė 37 % Svd vartojusių pacientų, 16 % pacientų buvo 3 laipsnio anemija ir nė vienam pacientui nepasireiškė 4 ar 5 laipsnio anemija. Anemija buvo sunki 3 % pacientų. Dėl anemijos gydymą reikėjo nutraukti 1 % pacientų, 6 % pacientų gydymas buvo pertrauktas, o 3 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Sd vartojusiems pacientams anemija pasireiškė 61 % pacientų, o 44 % iš jų anemija buvo 3 arba 4 laipsnio. 3 % pacientų anemija buvo sunki. Dėl anemijos gydymą reikėjo nutraukti < 1 % pacientų, 4 % pacientų gydymas buvo pertrauktas, o 1 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Anemiją galima kontroliuoti koreguojant dozę (žr. 4.2 skyrių), kraujo perpylimu ir (arba) skiriant eritropoetinę pagal medicininės rekomendacijas. Dozės koregavimo gairės pateiktos 4.2 skyriaus 2 lentelėje.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Pykinimas pasireiškė 50 % Svd vartojusių pacientų, o 8 % pacientų buvo 3 ar 4 laipsnio pykinimas. 2 % pacientų pykinimas buvo sunkus. Skyrus gydymą nuo pykinimo, vidutinė pykinimo trukmė sutrumpėjo 10 dienų. Dėl pykinimo gydymą reikėjo nutraukti 3 % pacientų, 7 % pacientų gydymas buvo pertrauktas, o 7 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Vėmimas pasireiškė 21 % Svd vartojusių pacientų, o 4 % pacientų buvo 3 laipsnio vėmimas. Nė vienam pacientui nepasireiškė 4 laipsnio vėmimas. 4 % pacientų vėmimas buvo sunkus. Dėl vėmimo gydymą reikėjo nutraukti 2 % pacientų, 3 % pacientų gydymas buvo pertrauktas, o 3 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Viduriavimas pasireiškė 33 % Svd vartojusių pacientų o 7 % pacientų buvo 3 ar 4 laipsnio viduriavimas. 4 % pacientų viduriavimas buvo sunkus. Dėl viduriavimo gydymą reikėjo nutraukti 1 % pacientų, 8 % pacientų gydymas buvo pertrauktas, o 2 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Pykinimas / vėmimas pasireiškė 79 % Sd vartojusių pacientų, o 10 % iš jų pykinimas / vėmimas buvo 3 arba 4 laipsnio. 3 % pacientų jis buvo sunkus. Skyrus gydymą nuo pykinimo, vidutinė pykinimo ar vėmimo trukmė sutrumpėjo 3 dienomis. Dėl pykinimo / vėmimo gydymą reikėjo nutraukti 5 % pacientų, 8 % pacientų gydymas buvo pertrauktas, o 5 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Viduriavimas pasireiškė 47 % Sd vartojusių pacientų, o 7 % pacientų viduriavimas buvo 3 arba 4 laipsnio ir 2 % pacientų viduriavimas buvo sunkus. Dėl viduriavimo 1 % pacientų gydymas buvo nutrauktas, 2 % pacientų gydymas buvo pertrauktas, o 1 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Hiponatremija

Hiponatremija pasireiškė 8 % Svd vartojusių pacientų, o 5 % pacientų buvo 3 ar 4 laipsnio hiponatremija. Hiponatremija buvo sunki < 1 % pacientų. Dauguma hiponatremijos atvejų nebuvo susiję su jokiais simptomais. Pranešimų apie tuo pat metu pasireiškusių traukulius nebuvo gauta. Dėl neutropenijos dozės vartojimas nebuvo nutrauktas ir dėl jos < 1 % pacientų gydymas buvo pertrauktas, o 1 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Hiponatremija pasireiškė 40 % Sd vartojusių pacientų, o 24 % pacientų ji buvo 3 arba 4 laipsnio. 3 % pacientų pasireiškė sunki hiponatremija. Dauguma hiponatremijos atvejų nebuvo susiję su jokiais simptomais. Pranešimų apie tuo pat metu pasireiškusių traukulius nebuvo gauta. Dėl neutropenijos gydymas nebuvo nutrauktas nė vienam pacientui; 6 % pacientų dėl neutropenijos gydymas buvo pertrauktas, o 1 % pacientų buvo sumažinta dozė.

Katarakta

Naujai prasidėjusi arba pasunkėjusi katarakta, dėl kurios reikėjo klinikinės intervencijos, buvo nustatyta 24 % SVd vartojusių pacientų. Laiko mediana iki naujos kataraktos pradžios buvo 233 dienos. Kataraktos pasunkėjimo laiko mediana pacientams, kuriems pasireiškė katarakta gydymo selineksoru pradžioje, buvo 261 diena (SVd). Dėl kataraktos gydymas nebuvo nutrauktas ir dėl jos 4 % pacientų gydymas buvo pertrauktas, o 3 % pacientų buvo sumažinta dozė. Katarakta turi būti gydoma pagal medicininės rekomendacijas, įskaitant operaciją, jei būtina (žr. 4.4 ir 4.2 skyrius).

Navikų lizės sindromas

Navikų lizės sindromas (NLS) pasireiškė vienam (< 1 %) pacientui (kuris vartojo Sd); sindromas buvo laikomas 3 laipsnio ir rimtu. Pacientus, kuriems yra didelė NLS rizika, reikia atidžiai stebėti. NLS tuojau pat gydykite pagal įstaigos gaires (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai

Iš daugine mieloma sergančių pacientų, vartojusių SVd, 56 % buvo 65 metų ir vyresni, o 17 % – 75 metų ir vyresni. Lyginant 65 metų ir vyresnius pacientus su jaunesniais, vyresniems pacientams gydymas buvo nutrauktas dažniau dėl nepageidaujamos reakcijos (28 %, plg. su 13 %) ir dažniau dėl sunkių nepageidaujamų reakcijų (57 %, plg. su 51 %).

Iš daugine mieloma sergančių pacientų, vartojusių Sd, 47 % buvo 65 metų ir vyresni, o 11 % – 75 metų ir vyresni. Lyginant 75 metų ir vyresnius pacientus su jaunesniais, vyresniems pacientams gydymas buvo nutrauktas dažniau dėl nepageidaujamos reakcijos (52 %, plg. su 25 %), dažniau dėl sunkių nepageidaujamų reakcijų (74 %, plg. su 59 %) ir dažniau pasireiškė mirtinos nepageidaujamos reakcijos (22 %, plg. su 8 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Apskritai perdozavus pasireiškęs šalutinis poveikis buvo panašus į tą, kuris buvo pastebėtas vartojant įprastinę dozę, ir paprastai išnyko per 1 savaitę.

Simptomai

Galimi ūminiai simptomai yra pykinimas, vėmimas, viduriavimas, dehidratacija ir sumišimas. Galimi požymiai yra maža natrio koncentracija, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ir sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius. Pacientus reikia atidžiai stebėti ir prireikus skirti simptominių gydymą. Iki šiol nebuvo gauta pranešimų apie mirtimi pasibaigusius perdozavimo atvejus.

Gydymas

Perdozavimo atveju stebėkite, ar pacientui neatsirado nepageidaujamų reakcijų, ir nedelsdami skirkite tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastinės medžiagos, kitos antineoplastinės medžiagos, ATC kodas – L01XX66

Veikimo mechanizmas

Selineksoras yra grįžtamojo poveikio kovalentinio selektyvaus branduolio išnašos inhibitoriaus (angl. „selective inhibitor of nuclear export“, SINE) junginys, kuris specifiskai blokuoja eksportiną 1 (XPO1). XPO1 yra pagrindinis daugelio baltymų-krovinių, įskaitant navikus slopinančius baltymus

(angl. „tumor suppressor protein“, TSP), augimo reguliatorius ir augimą skatinančių (onkogeninių) baltymų iRNR branduolio išnašos mediatorius. Selineksorui slopinant XPO1, branduolyje pastebimai kaupiasi TSP, sustabdomas ląstelių ciklas, sumažėja kelių onkogeninių baltymų (kaip antai c-Myc ir ciklino D1) kiekis ir vyksta vėžinių ląstelių apoptozė. Selineksoro ir deksametazono ir (arba) bortezomibo derinys parodė sinergetinį citotoksinį poveikį daugybinei mielomai *in vitro* ir padidino priešnavikinį aktyvumą pelių ksenografijos daugybinės mielomos modeliuose *in vivo*, įskaitant atsparius proteasomų inhibitoriams.

Poveikis širdies elektrofiziologijai

Buvo įvertintas selineksoro poveikis pacientų, anksčiau intensyviai gydytų nuo piktybinių kraujo ligų, QTc intervalui, du kartus per savaitę skiriant kartotines iki 175 mg selineksoro dozes. Vartojant terapinę selineksoro dozę didelio poveikio QTc intervalui jis neturėjo (t. y. poveikis neviršijo 20 ms).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Selineksoras deriniu su bortezomibu ir deksametazonu (SVd) daugybine mieloma sergantiems pacientams gydyti

Selineksoro veiksmingumas ir saugumas vartojant jį deriniu su bortezomibu ir deksametazonu buvo vertinamas 3 fazės visuotiniame, atsitiktinių imčių, atviraime, aktyviai kontroliuojamame KCP-330-023 (BOSTON) tyrime, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys daugybine mieloma, kuriems anksčiau buvo taikomas bent vienas gydymo būdas. Į BOSTON tyrimą buvo atrinkti pacientai, kurie atitiko šiuos reikalavimus: jie turėjo sirgti pagal Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. „International Myeloma Working Group“, IMWG) kriterijus išmatuojama liga, ligos progresavimas paskutinės taikytos gydymo schemos metu arba po jos turėjo būti pagrįstas dokumentais ir jie anksčiau turėjo būti gydyti pagal tris ar daugiau mielomos gydymo schemų. Pacientai, kurie anksčiau buvo vartoję proteasomų inhibitorių (vienus arba kaip sudėtinio gydymo dalį), turėjo turėti bent dalinį atsaką į gydymą ir turėjo būti mažiausiai 6 mėnesių pertrauka nuo paskutinio gydymo proteasomos inhibitoriais, praėityje bortezomibo vartojimas neturėjo būti nutrauktas dėl 3 ar didesnio laipsnio toksinio poveikio. Pacientų funkcinė būklė pagal ECOG turėjo būti įvertinta ≤ 2 balu, o kepenų, inkstų ir kraujodaros funkcija turėjo būti pakankama. Pacientai, sergantys sisteminė lengvųjų grandinių amiloidoze, aktyvia centrinės nervų sistemos mieloma, 2 arba didesnio laipsnio periferine neuropatija, 2 laipsnio skausminga neuropatija, plazmos ląstelių leukemija, polineuropatijos, organomegalijos, endokrinopatijos, monokloninės gamopatijos arba odos pakitimų (angl. „polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes“, POEMS) sindromu, į tyrimą įtraukti nebuvo.

Tyrime buvo lyginamas gydymas vieną kartą per savaitę vartojama 100 mg selineksoro doze (vartojama per burną kiekvienos savaitės 1-ą dieną) deriniu su 20 mg deksametazono doze du kartus per savaitę (geriama kiekvienos savaitės 1-ą ir 2-ą dienomis) ir kartą per savaitę vartojama 1,3 mg/m² bortezomibo doze (leidžiama po oda 1–4 savaitių 1-ą dieną, o 5-ą savaitę darant pertrauką) [SVd grupė] su standartiniu 21 dienos gydymo ciklu pirmuosius 8 ciklus du kartus per savaitę vartojant 1,3 mg/m² bortezomibo dozę (leidžiama po oda 1, 4, 8, 11 dienomis) ir du kartus per savaitę vartojamomis mažomis 20 mg deksametazono dozėmis (vartojamomis per burną 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12), po to nuo ≥ 9 ciklo kartą per savaitę leidžiant po oda 1,3 mg/m² bortezomibo dozę (leidžiama po oda 1–4 savaitių 1-ą dieną, o 5-ą savaitę darant pertrauką) ir du kartus per savaitę vartojamomis mažomis 20 mg deksametazono dozėmis (vartojamomis per burną kiekvienos savaitės 1-ą ir 2-ą dienomis) [Vd grupė].

Gydymas buvo tęsiamas abiejose grupėse iki ligos progresavimo, mirties ar nepriimtino toksinio poveikio. Patvirtinus ligos progresavimą (LP), kontrolinės grupės (Vd) pacientai galėjo pereiti prie kas savaitę vartojamo gydymo selineksoro pagrindu SVd (BOSTON tyrimo schema) arba kas savaitę vartojamo Sd 100 mg selineksoro dozė kartą per savaitę (kiekvienos savaitės 1-ą dieną) ir maža 20 mg deksametazono dozė du kartus per savaitę (kiekvienos savaitės 1-ą ir 2-ą dienomis).

Iš viso atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti 402 pacientai: 195 į SVd grupę ir 207 į Vd grupę.

Pradinės paciento ir ligos charakteristikos aprašytos 5 lentelėje.

5 lentelė. Pacientų, sergančių recidyvuojančia refrakterine daugybine mieloma, demografiniai rodikliai ir ligos charakteristikos BOSTON tyrime (n = 402)

Charakteristika	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Laiko mediana nuo diagnozės iki atsitiktinės atrankos, metai (intervalas)	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
Laikas nuo paskutinio ankstesnio gydymo pabaigos, mediana (intervalas)	48 savaitės (1; 1 088)	42 savaitės (2; 405)
Ankstesnių gydymo schemų skaičius, vidurkis (intervalas)	1,7 (1; 3)	1,7 (1; 3)
Ankstesnių gydymo schemų skaičius (%)		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
Amžius, mediana (intervalas)	66 metai (40; 87)	67 metai (38; 90)
< 65 metų pacientai, n (%)	86 (44)	75 (36)
65–74 metų pacientai, n (%)	75 (39)	85 (41)
≥ 75 metų pacientai, n (%)	34 (17)	47 (23)
Vyrai: Moterys, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Ankstesnio gydymo tipas, n (%)		
Kamieninių ląstelių persodinimas	76 (39)	63 (30)
Lenalidomidas bet kuriame derinyje	77 (39)	77 (37)
Pomalidomidas bet kuriame derinyje	11 (6)	7 (3)
Bortezomibas bet kuriame derinyje	134 (69)	145 (70)
Carfilzomibas bet kuriame derinyje	20 (10)	21 (10)
Bet koks proteasomų inhibitorius bet kuriame derinyje	148 (76)	159 (77)
Bet koks derinys su daratumumabu	11 (6)	6 (3)
Patikslinta integruota stadijų sistema tyrimo pradžioje, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Nežinoma	10 (5)	14 (7)
Didelės rizikos citogenetiniai veiksniai^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
Funkcinė būklė pagal ECOG: nuo 0 iki 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Apima bet kurį iš del (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) remiantis IMWG vieningais dauginės mielomos atsako kriterijais, įvertintais nepriklausomo duomenų peržiūros komiteto (NDPK).

Remiantis iš anksto suplanuota IBLP tarpine analize, kai buvo peržengta IBLP riba (stebėjimo mediana – iki 15,1 mėnesio); BOSTON tyrimas parodė statistškai reikšmingą IBLP pagerėjimą SVd grupėje, palyginti su Vd grupe; rizikos koeficientas (RK) = 0,70 (95 % PI: 0,53–0,93; p = 0,0075), IBLP mediana – 13,9 mėnesio (95 % PI: 11,7, nepasiekta) ir 9,5 mėnesio (95 % PI: 8,1; 10,8) atitinkamai SVd ir Vd grupėse.

Statistiškai reikšmingai pagerėjo bendrasis atsako dažnis (BAD): 76,4 % SVd grupėje ir 62,3 % Vd grupėje, p = 0,0012. Labai geras dalinio atsako dažnis (≥ LGDA dažnis apima tikslų visišką atsaką [TVA], visišką atsaką [VA] ir LGDA) buvo 44,6 % SVd grupėje, palyginti su 32,4 % Vd grupėje. Laiko iki atsako mediana buvo 1,4 mėnesio SVd gydytiems pacientams ir 1,6 mėnesio Vd gydytiems pacientams. Atsako trukmės (AT) mediana pacientams, kuriems pasiektas atsakas, buvo 20,3 mėnesio ir 12,9 mėnesio atitinkamai SVd ir Vd grupėse.

Iš anksto suplanuotos IBLP tarpinės analizės metu buvo 109 bendrojo išgyvenamumo (BI) atvejai; SVd ir Vd grupėse mirė atitinkamai 47 ir 62 asmenys (RK = 0,84 [95 % PI: 0,57; 1,23]). BI mediana nebuvo pasiekta SVd grupėje, o Vd grupėje buvo 25 mėnesiai Vd.

Atnaujinus aprašomąją analizę, kurios stebėjimo mediana buvo 22,1 mėnesio, rezultatai atitiko pirminę analizę. Veiksmingumo rezultatai parodyti 6 lentelėje ir 1 pav.

6 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, įvertinti nepriklausomo duomenų peržiūros komiteto BOSTON tyrime (stebėjimo mediana – 22,1 mėn.)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP)^a		
Rizikos santykis (95 % PI)	0,71 (0,54; 0,93)	
IBLP mediana mėnesiais (95 % PI)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Bendras atsako dažnis (BAD)^b, n (%)	150 (76,9)	131 (63,3)
95 % PI	(70,4; 82,6)	(56,3; 69,9)
TVA	19 (10)	13 (6)
VA	14 (7)	9 (4)
LGDA	54 (28)	45 (22)
DA	63 (32)	64 (31)
Laikas iki atsako, mėnesiai (95 % PI)	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Atsako trukmės mediana, mėnesiai (95 % PI)^c	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
Bendras išgyvenamumas (BI, stebėjimo mediana – 28,7 mėn.)^a		
Įvykių skaičius, n (%)	68 (35)	80 (39)
BI mediana, mėnesiai (95 % PI)	36,7 (30,2, nepasiekta)	32,8 (27,8, nepasiekta)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,88 (0,63; 1,22)	

SVd = selineksoras-bortezomibas-deksametazonas, Vd = bortezomibo-deksametazonas, TVA = tikslus visiškasis atsakas, VA = visiškasis atsakas, LGDA = labai geras dalinis atsakas, DA = dalinis atsakas

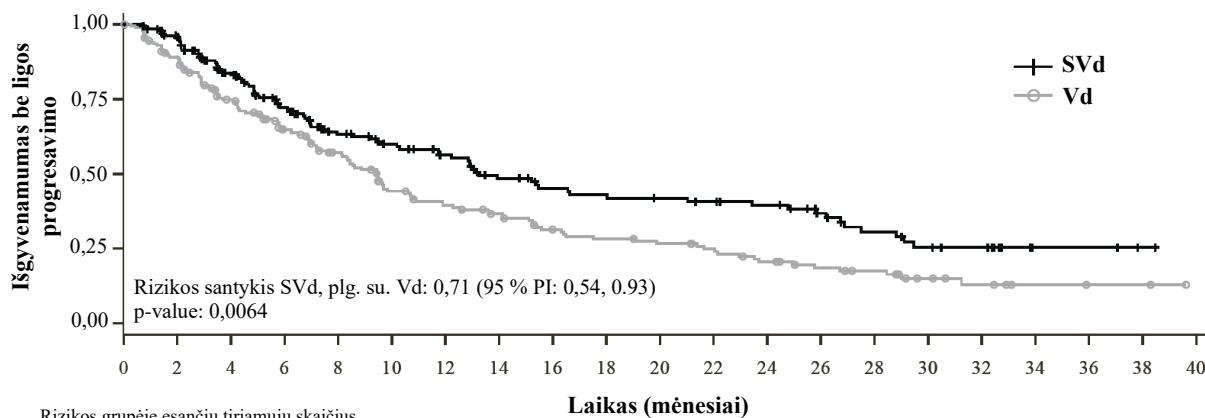
*Pateikti veiksmingumo rezultatai atitinka aprašomąją analizę remiantis 2021 m. vasario 15 d. duomenimis

^a Rizikos santykis paremtas stratifikuotu Cox'o proporcingu rizikos regresijos modeliavimu, p reikšmė paremta stratifikuotu *log-rank* testu.

^b Apima TVA + VA + LGDA + DA, p reikšmė paremta Cochran-Mantel-Haenszel testu.

^c Apima reaguojančius pacientus, kuriems pasiektas DA ar geresnis.

1 pav.: IBLP Kaplan-Meier kreivė BOSTON tyrime (stebėjimo mediana – 22,1 mėn.)



	Rizikos grupėje esančių tiriamųjų skaičius																				
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
SVd grupė	195	175	135	106	79	69	58	47	41	39	37	35	32	25	19	14	12	4	4	2	0
Vd grupė	207	175	138	111	90	66	57	50	41	36	33	29	23	18	15	9	6	3	2	2	0

Iš anksto nustatyta pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis – ≥ 2 laipsnio periferinė neuropatija – buvo mažesnė SVd grupėje (21 %), palyginti su Vd grupe (34 %); šansų santykis 0,50 [95 % PI: 0,32; 0,79, $p = 0,0013$], dėl mažesnės bortezomibo dozės SVd grupėje.

Selineksoras deriniu su deksametazonu (Sd) recidyvavusia / refrakterine daugine mieloma sergančių pacientų gydymui

KPC-330-012 (STORM) II fazės daugiacentriame vienos grupės atvirame tyrime dalyvavo recidyvavusia ir (arba) refrakterine daugine mieloma (RRDM) sergantys pacientai. Į STORM 2 dalį buvo atrinkti pacientai, kurie atitiko šiuos reikalavimus: jie turėjo sirgti pagal IMWG kriterijus išmatuojama liga, anksčiau turėjo būti gydyti pagal tris ar daugiau mielomos gydymo schemų, įskaitant alkilinantį vaistinių preparatą, gliukokortikoidus, bortezomibą, karfilzomibą, lenalidomidą, pomalidomidą ir monokloninį antikūną prieš CD38; jų mieloma turėjo būti dokumentais patvirtinta kaip atspari gliukokortikoidams, proteasomos inhibitoriui, imunomoduliatoriui, monokloniniam antikūnui prieš CD38 ir paskutiniajam gydymo metodui. Pacientų funkcinė būklė pagal ECOG turėjo būti įvertinta ≤ 2 balu. Pacientų kepenų, inkstų ir kraujodaros funkcija turėjo būti pakankama. Pacientų neįtraukimo kriterijai buvo sisteminė lengvųjų grandinių amiloidozė, aktyvi centrinės nervų sistemos mieloma, 3 arba didesnio laipsnio periferinė neuropatija arba 2 arba didesnio laipsnio skausminga neuropatija.

Pacientai kiekvienos savaitės 1 ir 3 dienomis buvo gydomi 80 mg selineksoro deriniu su 20 mg deksametazono. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo, mirties arba nepriimtino toksinio poveikio.

Tarp pacientų, dalyvavusių STORM 2 dalyje ($n = 123$), aštuoniasdešimt trys (83) pacientai sirgo RRMM, kuris buvo atsparus dviem proteasomos inhibitoriams (bortezomibui, karfilzomibui), dviem imunomoduliatoriams (lenalidomidui, pomalidomidui) ir monokloniniams antikūnams prieš CD38 (daratumumabui). Šių 83 pacientų vidutinė gydymo selineksoru trukmė buvo 9 savaitės (intervalas: nuo 1 iki 61 savaitės). Bendros selineksoro dozės mediana buvo 880 mg (intervalas: nuo 160 iki 6220 mg), o vidutinė dozė – 105 mg (intervalas: nuo 22 iki 180 mg) per savaitę.

Toliau pateikti duomenys 83 pacientų, kurių liga buvo atspari bortezomibui (B), karfilzomibui (C), lenalidomidui (L), pomalidomidui (P) ir daratumumabui (D) (atspari penkiems vaistiniams preparatams), duomenys.

7 lentelėje pateiktos pacientų ligos ir ankstesnio gydymo charakteristikos.

7 lentelė. Pacientų, sergančių recidyvavusia refrakterine mieloma bei gydytų 80 mg selineksoro ir 20 mg deksametazono doze du kartus per savaitę (n = 83), demografiniai rodikliai ir ligos charakteristikos

Charakteristikos	
Laiko mediana nuo diagnozės iki tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios, metais (intervalas)	7 m. (1; 23)
Ankstesnių gydymo schemų skaičius, mediana (intervalas)	8 (4, 18)
Amžius, mediana (intervalas)	65 m. (40; 86)
<65 metų pacientų skaičius, n (%)	40 (48)
65–74 metų pacientų skaičius, n (%)	31 (37)
≥75 metų pacientų skaičius, n (%)	12 (15)
Vyrai: moterys, n (%)	51 vyr. (61) : 32 mot. (39)
Specifinių gydymo derinių neveiksmingumas, n (%)	
Penkių vaistinių preparatų neveiksmingumas (BKLPD)	83 (100)
Bet koks derinys su daratumumabu	57 (69)
Daratumumabas kaip vienas vaistinis preparatas	26 (31)
Anksčiau atliktas kamieninių ląstelių persodinimas¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 persodinimai	23 (28)
Ankstesnė CAR-T ląstelių terapija, n (%)	2 (2,4)
Patikslinta integruota stadijų sistema tyrimo pradžioje, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Didelės rizikos citogenetiniai veiksniai, n (%)	47 (57)
(įskaitant bet kurį iš šių: del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) arba 1q21)	
Fizinė būklė pagal ECOG, n (%)	74 (89)

¹ Vienam pacientui buvo persodintos alogeninės kamieninės ląstelės.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis atsako dažnis (BAD), kurį įvertino nepriklausomas duomenų peržiūros komitetas, remdamasis IMWG vieningais dauginės mielomos atsako kriterijais. Atsakymai buvo vertinami kas mėnesį ir pagal IMWG gaires. 8 lentelėje pateikiama veiksmingumo rezultatų apžvalga.

8 lentelė. Veiksmingumo rezultatai: įvertino nepriklausomas duomenų peržiūros komitetas (STORM, pacientai, sergantys recidyvavusia refrakterine dauginė mieloma, gydomi 80 mg selineksoro ir 20 mg deksametazono doze du kartus per savaitę)

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	80 mg NEXPOVIO + 20 mg deksametazono n = 83
Bendrasis atsako dažnis (BAD), n (%) (apima TVA + LGDA + DA) ¹	21 (25,3)
95 % pasikliautinis intervalas	16,4; 36
TVA, minimali liekamoji liga (MLL), n (%)	1 (1,2)
VA, n (%)	0 (0)
LGDA, n (%)	4 (4,8)
DA, n (%)	16 (19,3)
Minimalus atsakas (MA), n (%)	10 (12,0)
Stabili liga (SL), n (%)	32 (38,6)
Ligos progresavimas (LP) / negalima įvertinti (NĮ), n (%)	20 (24,1)
Laiko mediana iki pirmojo atsako (savaitės) (intervalas:1–10 sav.)	3,9
Atsako trukmės mediana (AT), mėnesiai (95 % pasiklivimo intervalas)	3,8 (2,3; 10,8)

¹TVA = tikslus visiškas atsakas, VA = visiškas atsakas, LGDA = labai geras dalinis atsakas, DA = dalinis atsakas

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti selineksoro tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant recidyvavusią refrakterinę dauginę mielomą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Selineksoro pavartojus per burną didžiausia jo koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro per 4 valandas. Selineksoro farmakokinetikai kliniškai reikšmingo poveikio nebuvo, kai jis buvo vartojamas kartu su labai riebiu maistu (800–1 000 kalorijų, kai maždaug 50 % visų kalorijų gaunama iš riebalų).

Pasiskirstymas

95,0 % selineksoro susijungia su žmogaus plazmos baltymais. Atliekant populiacijos farmakokinetikos (FK) analizę, vėžiu sergantiems pacientams tariamasis selineksoro pasiskirstymo tūris (Vd/F) buvo 133 l.

Biotransformacija

Selineksorą metabolizuoja CYP3A4, įvairios UDP-gliukuronosiltransferazės (UGT) ir glutationo S-transferazės (GST).

Eliminacija

Suvartojus vieną 80 mg selineksoro dozę, vidutinė pusinės eliminacijos trukmė ($t_{1/2}$) yra 6–8 val. Atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę, vėžiu sergantiems pacientams selineksoro tariamasis bendrasis klirensas (CL/F) buvo 18,6 l/h.

Ypatingos populiacijos

Amžius, lytis ir rasė

Amžius (18–94 metų), lytis ar rasė kliniškai reikšmingo poveikio selineksoro farmakokinetinėms savybėms neturėjo.

Populiacijos farmakokinetikos duomenų rinkinyje amžius ir rasė nebuvo nustatyti kaip reikšminga kovariatai, lytis buvo nustatyta kaip reikšminga kovariatai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos sutrikimo laipsnis buvo nustatytas pagal kreatinino klirensą, apskaičiuotą pagal Cockcroft-Gault formulę. Pacientų, kurių inkstų funkcija normali (n = 283; CLcr: ≥ 90 ml/min.) arba kuriems yra nedidelis (n = 309, CLcr: 60–89 ml/min.), vidutinis (n = 185, CLcr: 30–59 ml/min.) arba didelis (n = 13, CLcr: 15–29 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, populiacijos farmakokinetinės analizės rezultatai nerodo jokio kreatinino klirenso poveikio NEXPOVIO farmakokinetinėms savybėms. Todėl nesitikima, kad nedidelis, vidutinis ar didelis inkstų funkcijos sutrikimas pakeistų selineksoro FK, o pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, selineksoro dozės keisti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija $> 1\text{--}1,5 \times \text{VNR}$ arba AST $> \text{VNR}$, tačiau bilirubino koncentracija $\leq \text{VNR}$, n = 119) kliniškai reikšmingo poveikio selineksoro farmakokinetikai neturėjo. Panašūs rezultatai buvo pastebėti tiriant nedidelį skaičių pacientų, sergančių vidutinio sunkumo (bilirubino koncentracija $> 1,5\text{--}3 \times \text{VNR}$; bet koks AST aktyvumas, n = 10) ir sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (bilirubino koncentracija $> 3 \times \text{VNR}$; bet koks AST aktyvumas, n = 3).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Su žiurkėmis atlikto 13 savaičių trukmės kartotinės dozės tyrimo metu gauti rezultatai buvo kūno masės priaugio ir suvartojamo maisto kiekio sumažėjimas, kraujodaros / limfinio audinio hipoplazija ir poveikis patinų / patelių reprodukcijos organams. 13 savaičių trukmės tyrimo su beždžionėmis metu pastebėti su gydymu susiję poveikiai buvo kūno masės mažėjimas, poveikis virškinimo traktui ir limfoidinio audinio / hematologinis išsekimas. Buvo pastebėta, kad virškinimo trakto toksiškumas (įskaitant anoreksiją, kūno masės priaugio sumažėjimą ir sumažėjusį suvartojamo maisto kiekį) yra perduodamas CNS. Tokio toksiškumo saugumo ribos nepavyko nustatyti.

Genotoksiškumas

Selineksoras neturėjo mutageninio poveikio atliekant bakterijų grįžtamosios mutacijos tyrimą. Selineksoras nesukėlė klastogeninio poveikio tiek atliekant „in vitro“ citogeninį tyrimą su žmogaus limfocitais, tiek „in vivo“ žiurkių mikrobranduolių tyrimą.

Kancerogeniškumas

Selineksoro kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Selineksoro poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais neatlikta. Per burną vartojamų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu selineksoras žiurkėms ir beždžionėms buvo skiriamas iki 13 savaičių. Žiurkėms buvo pastebėtas sumažėjęs spermos, spermatidžių ir embrioninių ląstelių kiekis sėklidžių prielipuose ir sėklidėse; žiurkėms buvo pastebėtas Grafo folikulų sumažėjimas; beždžionėms buvo pastebėta pavienių sėklidžių ląstelių nekrozė. Šie duomenys buvo pastebėti esant sisteminei ekspozicijai, kuri maždaug atitiko žmogui rekomenduojamos 80 mg dozės sukeltą ekspoziciją (AUC_{last}), ją padauginus iš atitinkamai 0,11, 0,28 ir 0,53. Buvo pastebėtas poveikis vystymuisi, kuris nėščioms žiurkėms pasireiškė esant kasdienei ekspozicijai, kai sisteminė ekspozicija buvo mažesnė už ekspoziciją (AUC_{last}) žmonėms, vartojant žmogui rekomenduojamą 80 mg dozę.

Kitas toksinis poveikis

Jūrų kiaulytėlių sensibilizacijos tyrimas parodė, kad 25 % koncentracijos selineksoras sukėlė nesunkų II laipsnio odos kontakto padidėjusio jautrumo atsaką praėjus 24 ir 48 valandoms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (pH-101) (E460i)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Povidonas K30 (E1201)
Koloidinis silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas (E470b)
Mikrokristalinė celiuliozė (pH-102) (E460i)
Natrio laurilsulfatas (E514i)

Tabletės plėvelė

Talkas (E553b)
Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis (E1203)
Glicerilmonostearatas (E471)
Polisorbatas 80 (E433)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (E1521)
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)
Briliantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas (E133)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / PCTFE / PVC aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 2, 3, 4, 5 arba 8 plėvele dengtos tabletės. Vienoje išorinėje dėžutėje yra keturios vaikų sunkiai atidaromos vidinės dėžutės, kurių kiekvienoje yra viena lizdinė plokštelė. Dėžutėse yra iš viso 8, 12, 16, 20 arba 32 plėvele dengtos tabletės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. kovo 26 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. gegužės 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NEXPOVIO 20 mg plėvele dengtos tabletės

selineksoras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg selineksoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

40 mg dozė 8 plėvele dengtos tabletės

60 mg dozė 12 plėvele dengtų tablečių

80 mg dozė 16 plėvele dengtų tablečių

100 mg dozė 20 plėvele dengtų tablečių

80 mg dozė 32 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

40 mg dozė kartą per savaitę

60 mg dozė kartą per savaitę

80 mg dozė kartą per savaitę

100 mg dozė kartą per savaitę

80 mg dozė kartą per savaitę

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Siekiant išvengti dozavimo klaidų, šį vaistą svarbu vartoti tiksliai kaip nurodė gydytojas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1537/005 8 plėvele dengtos tabletės (4 pakuotės po 2)
EU/1/21/1537/001 12 plėvele dengtų tablečių (4 pakuotės po 3)
EU/1/21/1537/002 16 plėvele dengtų tablečių (4 pakuotės po 4)
EU/1/21/1537/003 20 plėvele dengtų tablečių (4 pakuotės po 5)
EU/1/21/1537/004 32 plėvele dengtos tabletės (4 pakuotės po 8)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

NEXPOVIO

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NEXPOVIO 20 mg plėvele dengtos tabletės

selineksoras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg selineksoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

40 mg dozė 8 plėvele dengtos tabletės

60 mg dozė 3 plėvele dengtos tabletės

80 mg dozė 4 plėvele dengtos tabletės

100 mg dozė 5 plėvele dengtos tabletės

80 mg dozė 8 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Kaip atidaryti

1: Paspauskite mygtuką ir švelniai laikykite nuspaudę.

2. Ištraukite vaistų kortelę.

40 mg dozė kartą per savaitę

60 mg dozė kartą per savaitę

80 mg dozė kartą per savaitę

100 mg dozė kartą per savaitę

80 mg dozė kartą per savaitę

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Siekiant išvengti dozavimo klaidų, šį vaistą svarbu vartoti tiksliai kaip nurodė gydytojas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1537/005	Vidinė 2 tablečių pakuotė
EU/1/21/1537/001	Vidinė 3 tablečių pakuotė
EU/1/21/1537/001	Vidinė 4 tablečių pakuotė
EU/1/21/1537/001	Vidinė 5 tablečių pakuotė
EU/1/21/1537/001	Vidinė 8 tablečių pakuotė

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NEXPOVIO 20 mg plėvele dengtos tabletės

selineksoras

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Stemline Therapeutics B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KITA

40 mg dozė

60 mg dozė

80 mg dozė

100 mg dozė

80 mg dozė

Vartokite 80 mg 1-ą savaitės dieną

Vartokite 80 mg 3-ią savaitės dieną

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

NEXPOVIO 20 mg plėvele dengtos tabletės selineksoras

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra NEXPOVIO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant NEXPOVIO
3. Kaip vartoti NEXPOVIO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti NEXPOVIO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra NEXPOVIO ir kam jis vartojamas

NEXPOVIO sudėtyje yra veikliosios medžiagos selineksoro. Selineksoras yra vaistas nuo vėžio, vadinamas XPO1 inhibitoriumi. Jis blokuoja medžiagos, kuri vadinama XPO1, veikimą. Ši medžiaga perneša baltymus iš ląstelės branduolio į ląstelės citoplazmą. Kai kurie ląstelių baltymai turi būti branduolyje, kad tinkamai veiktų.

Selineksoras, blokuodamas XPO1 veikimą, neleidžia tam tikrų baltymų išnešti iš branduolio, todėl vėžinės ląstelės nebegali toliau augti ir žūsta.

Kam NEXPOVIO vartojamas

NEXPOVIO vartojamas daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų gydymui, kai liga po gydymo vėl atsinaujina. NEXPOVIO

- kartu su kitais dviem vaistais, vadinamais bortezomibu ir deksametazonu, vartojamas žmonėms, kuriems anksčiau buvo taikomas bent vienas kitas gydymo būdas

ARBA

- kartu su deksametazonu vartojamas pacientams, kai mielomos gydymui anksčiau buvo taikomi mažiausiai keturi gydymo būdai ir kai ligos negalima kontroliuoti ankstesniais dauginės mielomos gydymui skirtais vaistais.

Dauginė mieloma – tai vėžys, pažeidžiantis tam tikras kraujo ląsteles, vadinamas plazminėmis ląstelėmis. Plazminės ląstelės paprastai gamina baltymus, skirtus kovoti su infekcijomis. Daugine mieloma sergančių žmonių plazminės ląstelės tampa vėžinės, kurios dar vadinamos mielomos ląstelėmis. Jos gali pažeisti kaulus bei inkstus ir padidinti infekcijos riziką. Gydant NEXPOVIO mielomos ląstelės žūsta, o ligos simptomai palengvėja.

2. Kas žinotina prieš vartojant NEXPOVIO

NEXPOVIO vartoti negalima

jeigu yra alergija selineksorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti NEXPOVIO ir jį vartodami, jei Jūs:

- turite ar turėjote problemų dėl kraujavimo;
- neseniai sirgote ar dabar susirgote infekcija;
- Jus pykina arba Jūs vemiate ar viduriuojate;
- nuolat jaučiatės pavargę, prarandate apetitą arba sumažėja svoris;
- jaučiatės sumišę arba jaučiate svaigulį;
- Jums sumažėjo natrio kiekis kraujyje (hiponatremija);
- naujai pasireiškė arba pablogėjo katarakta.

Gydytojas Jus ištirs, o gydymo metu būsite atidžiai stebimi. Prieš pradėdami gydymą NEXPOVIO bei jo metu, bus tiriamas Jūsų kraujas siekiant patikrinti, ar jame pakanka kraujo ląstelių.

Vaikams ir paaugliams

NEXPOVIO negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir NEXPOVIO

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas

Moterims, galinčioms pastoti, prieš gydymą NEXPOVIO rekomenduojama atlikti nėštumo testą. Nevartokite NEXPOVIO nėštumo metu, nes jis gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Moterys, kurios vartodamos NEXPOVIO pastoja, turi nedelsdamos nutraukti gydymą ir apie tai pranešti gydytojui.

Žindymas

Gydymo NEXPOVIO metu ar 1 savaitę po paskutinės dozės negalima žindyti kūdikio, nes nežinoma, ar selineksoras arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną ir gali pakenkti žindomiems kūdikiams.

Vaisingumas

NEXPOVIO gali pakenkti moterų ir vyrų vaisingumui.

Kontracepcija

Pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir mažiausiai 1 savaitę po paskutinės dozės.

Vyrams gydymo metu ir mažiausiai 1 savaitę po paskutinės dozės rekomenduojama naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones arba vengti lytinių santykių su moterimis, galinčiomis pastoti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

NEXPOVIO gali sukelti nuovargį, sumišimą ir svaigulį. Jei gydymo šiuo vaistu metu pasireiškia tokia reakcija, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

NEXPOVIO sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto 20 mg tabletėje mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti NEXPOVIO

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra:

- vartojant kartu su bortezomibu ir deksametazonu: 100 mg (5 tabletės) vieną kartą per parą, kiekvienos savaitės 1 dieną, arba kaip nurodė gydytojas;
- vartojant kartu su deksametazonu: 80 mg (4 tabletės) kartą per parą, kiekvienos savaitės 1 ir 3 dienomis, arba kaip nurodė gydytojas.

Jei atsiras šalutinis poveikis, gydytojas Jūsų dozę gali pakeisti.

Svarbu vartoti šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, kad būtų išvengta dozavimo klaidų.

Vartojimo metodas

NEXPOVIO tabletes nurykite sveikas, užgerdami stikline vandens, valgio metu arba tarp valgių. Tablečių negalima kramtyti, smulkinti, padalinti ar sulaužyti, kad veiklioji medžiaga nedirgintų odos.

Vartojimo trukmė

Gydytojas, atsižvelgdamas į tai, kaip reaguojate į gydymą ir ar pasireiškė šalutinis poveikis, Jums praneš, kokia bus gydymo trukmė.

Ką daryti pavartojus per didelę NEXPOVIO dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausios ligininės skubiosios pagalbos skyrių. Pasiimkite savo NEXPOVIO tablečių dėžutę su savimi.

Pamiršus pavartoti NEXPOVIO

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Be to, nevartokite papildomos dozės, jei pavartoję NEXPOVIO vėmėte. Kitą dozę suvartokite numatytu laiku.

Nustojus vartoti NEXPOVIO

Nenustokite vartoti NEXPOVIO ir nekeiskite dozės be gydytojo pritarimo. Tačiau jei vartodama NEXPOVIO pastojote, nedelsdama nutraukite gydymą ir apie tai praneškite gydytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėsite bet kurį toliau nurodytą šalutinį poveikį, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

NEXPOVIO gali sukelti toliau nurodytą **sunkų šalutinį poveikį**.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- **Sumažėjęs trombocitų skaičius**

Gydytojas kraujo tyrimus atliks prieš Jums pradėdant vartoti NEXPOVIO ir, jei reikės, gydymo metu ir po jo. Šie tyrimai bus atliekami dažniau per pirmuosius du gydymo mėnesius, kad būtų galima stebėti trombocitų skaičių kraujyje. Gydytojas gali nutraukti gydymą arba koreguoti dozę atsižvelgdamas į trombocitų skaičių. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė sumažėjusio trombocitų skaičiaus kraujyje simptomai, tokie kaip:

- greitai atsirandančios ar gausios mėlynės;
- odos pakitimai, kurie pasireiškia kaip bėrimas – taško dydžio rausvai violetinės dėmės;
- ilgalaikis kraujavimas išipjovus;

- kraujavimas iš dantenų ar nosies;
- kraujas šlapime ar išmatose.
- **Sumažėjęs raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių skaičius**, įskaitant neutrofilus ir limfocitus. Prieš Jums pradėdant vartoti NEXPOVIO ir, jei reikės, gydymo metu bei po jo gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad galėtų stebėti raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių skaičių. Per pirmuosius du gydymo mėnesius šie tyrimai bus atliekami dažniau. Gydytojas, atsižvelgdamas į kraujo ląstelių skaičių, gali nutraukti gydymą ar koreguoti dozę arba gali gydyti kitais vaistais, kad padidėtų ląstelių skaičius. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė sumažėjusio neutrofilų skaičiaus simptomai, tokie kaip karščiavimas.
- **Nuovargis**
Praneškite gydytojui, jei pradėjote jausti nuovargį arba jei jis stiprėja. Esant nuolatiniam arba stiprėjančiam nuovargiui gydytojas gali pakoreguoti dozę.
- **Pykinimas, vėmimas, viduriavimas**
Nedelsdami praneškite gydytojui, jei atsiranda pykinimas, vėmimas ar viduriavimas. Gydytojas, atsižvelgdamas į simptomų sunkumą, gali pakoreguoti dozę arba gydymą nutraukti. Be to, gydytojas Jums gali paskirti vaistų, kuriuos vartosite prieš gydymą NEXPOVIO arba jo metu, kad pykinimas ir (arba) vėmimas ir (arba) viduriavimas nepasireikštų arba susilpnėtų.
- **Sumažėjęs apetitas ir (arba) svoris**
Gydytojas Jus pasvers prieš Jums pradėdant vartoti NEXPOVIO ir, jei reikės, gydymo metu ir po jo. Per pirmuosius du gydymo mėnesius tai bus atliekama dažniau. Jeigu praradote apetitą ir sumažėjo svoris, pasakykite gydytojui. Jei sumažėja apetitas ir svoris, gydytojas gali pakoreguoti dozę ir (arba) paskirti apetitą didinančių vaistų. Per visą gydymą gerkite pakankamai skysčių ir vartokite pakankamai kalorijų.
- **Sumažėjęs natrio kiekis**
Prieš Jums pradėdant vartoti NEXPOVIO ir, jei reikės, gydymo metu ir po jo, gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad nustatytų natrio kiekį. Per pirmuosius du gydymo mėnesius šie tyrimai bus atliekami dažniau. Gydytojas gali pakoreguoti dozę ir (arba) skirti druskos tablečių ar skysčių, atsižvelgdamas į natrio kiekį.
- **Sumišimo būseną ir svaigulys**
Praneškite gydytojui, jei pajutote sumišimą. Venkite situacijų, kuriose dėl svaigulio ir sumišimo būsenos gali kilti problemų, ir nepamirškite su gydytoju nevertokite kitų vaistų, kurie gali sukelti svaigulį ar sumišimo būseną. Jeigu jaučiate sumišimą ar svaigulį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol jis praeis. Gydytojas gali dozę pakoreguoti, kad šiuos simptomus sumažintų.
- **Katarakta**
Praneškite gydytojui, jeigu pasireiškė kataraktos simptomai, tokie kaip dvejinimasis akyse, jautrumas šviesai ar akinimas. Jeigu pastebėsite regėjimo pakitimų, gydytojas gali paprašyti akių specialisto (oftalmologo) ištirti akis ir Jums gali prireikti akių operacijos, kad būtų pašalinta katarakta ir atkurtas regėjimas.

Jeigu pastebėsite bet kurį toliau išvardytą šalutinį poveikį, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Plaučių uždegimas
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
- Bronchitas
- Virusinė nosies ir gerklės infekcija (nazofaringitas)
- Plaštakų ir pėdų nervų pažeidimas, galintis sukelti dilgčiojimą ir tirpimą (periferinė neuropatija)
- Kraujavimas iš nosies
- Galvos skausmas
- Dehidratacija
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- Sumažėjęs kalio kiekis

- Nemiga
- Skonio pojūčio sutrikimas
- Neryškus regėjimas
- Dusulys
- Kosulys
- Pilvo skausmas
- Vidurių užkietėjimas
- Energijos netekimas
- Karščiavimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Bakterinė kraujo infekcija
- Organizmas paprastai į kraują išskiria chemines medžiagas, kad kovotų su infekcija. Kai organizmo reakcija į šias chemines medžiagas nėra subalansuota, atsiranda pokyčių, kurie gali pakenkti daugeliui organų (sepsis).
- Sumažėjęs neutrofilų skaičius su karščiavimu
- Sumažėjęs fosfatų kiekis
- Padidėjęs kalio kiekis
- Sumažėjęs kalcio kiekis
- Sumažėjęs magnio kiekis
- Sąmonės sutrikimas (haliucinacijos)
- Padidėjęs amilazės ir lipazės kiekis
- Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis
- Sutrikęs mąstymas (delyras)
- Alpimas (sinkopė)
- Širdies plakimo padažnėjimas (tachikardija)
- Blogas regėjimas
- Skonio praradimas
- Skonio sutrikimas
- Pusiausvyros sutrikimas
- Kognityvinis sutrikimas
- Dėmesio sutrikimas
- Atminties sutrikimas
- Mažas kraujo spaudimas (hipotenzija)
- Galvos svaigimas
- Nevirškinimas, sausa burna, nemalonus pojūtis pilve
- Dujų susidarymas arba pilvo pūtimas
- Odos niežėjimas
- Raumenų spazmai
- Inkstų problemos
- Bendros fizinės sveikatos būklės pablogėjimas, eisenos sutrikimas, negalavimas, drebulys
- Padidėjęs kepenų fermentų (alaninaminotransferazės, aspartataminotransferazės ir šarminės fosfatazės) aktyvumas
- Kritimas
- Atminties sutrikimas, įskaitant amneziją
- Raumenų fermento, vadinamo kreatinu, kiekio padidėjimas
- Plaukų slinkimas
- Naktinis prakaitavimas ir per didelis prakaitavimas
- Apatinių kvėpavimo takų infekcija
- Kraujosruva

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- greitas vėžinių ląstelių irimas, galintis kelti pavojų gyvybei ir sukelti tokius simptomus kaip raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas, sumišimas, regos praradimas ar sutrikimai ir dusulys (navikų lizės sindromas)
- smegenų uždegimas, galintis sukelti sumišimą, galvos skausmą, traukulius (encefalopatija)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti NEXPOVIO

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės, vidinės dėžutės ir išorinės dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus pažeidimų ar klastojimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

NEXPOVIO sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra selineksoras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg selineksoro.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas K30, natrio laurilsulfatas, koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas. Tabletės plėvelės medžiagos yra talkas, iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis, glicerilmonostearatas, polisorbatas 80, titano dioksidas, makrogolis, indigokarmino aliuminio dažalas ir briliantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas. Žr. 2 skyrių „NEXPOVIO sudėtyje yra natrio“.

NEXPOVIO išvaizda ir kiekis pakuotėje

NEXPOVIO plėvele dengtos tabletės yra mėlynos spalvos, apvalios, su vienoje pusėje įspausta „K20“.

Kiekvienoje išorinėje dėžutėje yra keturios vaikų sunkiai atidaromos vidinės pakuotės. Kiekvienoje vidinėje pakuotėje yra viena plastikinė lizdinė plokštelė, kurioje yra 2, 3, 4, 5 arba 8 tabletės, iš viso yra 8, 12, 16, 20 arba 32 tabletės.

Registruotojas

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

Gamintojas (-a)

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.