

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NEXPOVIO 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg selineksora (*selinexorum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Zilas, apaļas, abpusēji izliktas apvalkotās tabletes (4 mm biezas un 7 mm diametrā) ar iespaidumu “K20” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskā indikācija

NEXPOVIO ir indicēts:

- kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu, lai ārstētu pieaugušos ar multiplo mielomu, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz vienu terapiju;
- kombinācijā ar deksametazonu, lai ārstētu pieaugušos ar multiplo mielomu, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz četru veidu terapiju un kuru slimība ir rezistenta pret vismaz diviem proteasomu inhibitoriem, vismaz diviem imūnmodulējošiem līdzekļiem un anti-CD38 monoklonālu antivielu, un kuriem pēdējās ārstēšanas laikā slimība progresēja.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt un kontrolēt ārsti, kuriem ir pieredze multiplās mielomas ārstēšanā.

Devas

Selineksors kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu (SVd)

Ieteicamās selineksora, bortezomiba un deksametazona devas, balstoties uz 35 dienu ciklu, ir šādas:

- selineksora 100 mg deva, kas iekšķīgi lietota reizi nedēļā, katras nedēļas 1. dienā. Selineksora deva nedrīkst pārsniegt 70 mg/m² vienā devā;
- bortezomiba 1,3 mg/m² deva, kas ievadīta subkutāni vienu reizi nedēļā, katras nedēļas 1. dienā, 4 nedēļas pēc kārtas, pēc tam 1 nedēļu izlaižot;
- deksametazona 20 mg deva, kas iekšķīgi lietota divas reizes nedēļā, katras nedēļas 1. un 2. dienā.

Ārstēšana ar selineksoru kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu jāturpina līdz slimības progresēšanai vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

Selineksors kombinācijā ar deksametazonu (Sd)

Ieteicamā selineksora un deksametazona sākuma deva ir šāda:

- selineksora 80 mg deva, kas lietota iekšķīgi katras nedēļas 1. un 3. dienā;
- deksametazona 20 mg deva, kas lietota iekšķīgi kopā ar selineksoru katras nedēļas 1. un 3. dienā.

Ārstēšana ar selineksoru kombinācijā ar deksametazonu jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Informāciju par zāļu, kas lietotas ar NEXPOVIO, devām skatīt šo zāļu aprakstā (ZA).

Novēlotas vai izlaistas devas

Ja selineksora deva tiek izlaista vai atlikta tās lietošana, vai pacientam ir vemšana pēc selineksora devas lietošanas, šī deva atkārtoti nav jālieto. Nākamā deva pacientam jālieto nākamajā ieplānotajā dienā.

Devas pielāgošana

Ieteicamā NEXPOVIO devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā ir norādīta 1. tabulā un 2. tabulā.

Informāciju par zāļu, kas lietotas ar NEXPOVIO, devu pielāgošanu skatīt to attiecīgajā zāļu aprakstā (ZA).

1. tabula. Iepriekš noteiktie devas pielāgošanas soļi nevēlamo blakusparādību gadījumā

	Selineksors kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu (SVd)	Selineksors kombinācijā ar deksametazonu (Sd)
Ieteicamā sākuma deva	100 mg reizi nedēļā	80 mg katras nedēļas 1. un 3. dienā (160 mg kopā nedēļā)
Pirmā samazināšana	80 mg reizi nedēļā	100 mg reizi nedēļā
Otrā samazināšana	60 mg reizi nedēļā	80 mg reizi nedēļā
Trešā samazināšana	40 mg reizi nedēļā	60 mg reizi nedēļā
Pārtraukt*		

* Ja simptomi neizzūd, ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.

2. tabula. Devas pielāgošanas vadlīnijas nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība ^a	Gadījums	Rīcība
Hematoloģiskās nevēlamās blakusparādības		
Trombocitopēnija		
Trombocītu skaits no 25 000 līdz mazāk par 75 000/ μ l	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none">• Samazināt selineksora devu par 1 devas līmeni (skatīt 1. tabulu)
Trombocītu skaits no 25 000 līdz mazāk par 75 000/ μ l ar vienlaicīgu asiņošanu	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none">• Uz laiku pārtraukt selineksora lietošanu.• Pēc asiņošanas izbeigšanās atsākt selineksora lietošanu par 1 devas līmeni mazākā devā (skatīt 1. tabulu)
Trombocītu skaits mazāks par 25 000/ μ l	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none">• Uz laiku pārtraukt selineksora lietošanu.• Kontrolēt, līdz trombocītu skaits palielinās līdz vismaz 50 000/μl.• Atsākt selineksora lietošanu par 1 devas līmeni mazākā devā (skatīt 1. tabulu)

Nevēlamā blakusparādība ^a	Gadījums	Rīcība
Neitropēnija		
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits no 0,5 līdz 1,0 x 10 ⁹ /l bez drudža	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none"> Samazināt selineksora devu par 1 devas līmeni (skatīt 1. tabulu)
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits mazāks par 0,5 x 10 ⁹ /l <i>VAI</i> Febrila neitropēnija	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none"> Uz laiku pārtraukt selineksora lietošanu. Kontrolēt, līdz neitrofilo leikocītu skaits palielinās līdz 1,0 x 10⁹/l vai vairāk. Atsākt selineksora lietošanu par 1 devas līmeni mazākā devā (skatīt 1. tabulu)
Anēmija		
Hemoglobīns mazāks par 8,0 g/dl	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none"> Samazināt selineksora devu par 1 devas līmeni (skatīt 1. tabulu). Ordinēt asins pārliešanu un/vai citu ārstēšanu atbilstoši klīniskajām vadlīnijām
Dzīvībai bīstamas sekas (indicēta neatliekama iejaukšanās)	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none"> Uz laiku pārtraukt selineksora lietošanu. Kontrolēt hemoglobīna līmeni, līdz tas sasniedz 8,0 g/dl vai lielāku vērtību. Atsākt selineksora lietošanu par 1 devas līmeni mazākā devā (skatīt 1. tabulu). Ordinēt asins pārliešanu un/vai citu ārstēšanu atbilstoši klīniskajām vadlīnijām
Nehematoloģiskas nevēlamās blakusparādības		
Hiponatriēmija		
Nātrija koncentrācija 130 mmol/l vai mazāka	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none"> Uz laiku pārtraukt selineksora lietošanu un nodrošināt atbilstošu atbalsta terapiju. Kontrolēt, līdz nātrija koncentrācija sasniedz 130 mmol/l vai lielāku vērtību. Atsākt selineksora lietošanu par 1 devas līmeni mazākā devā (skatīt 1. tabulu)
Nogurums		
2. pakāpe, kas ilgst vairāk nekā 7 dienas, <i>VAI</i> 3. pakāpe	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none"> Uz laiku pārtraukt selineksora lietošanu. Kontrolēt, līdz nogurums mazinās līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim. Atsākt selineksora lietošanu par 1 devas līmeni mazākā devā (skatīt 1. tabulu)
Slikta dūša un vemšana		
1. vai 2. pakāpes slikta dūša (samazināta uztura uzņemšana bez nozīmīgas ķermeņa masas zuduma, dehidratācijas vai malnutrīcijas) <i>VAI</i> 1. vai 2. pakāpes vemšana (5 vai mazāk epizodes dienā)	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none"> Turpināt selineksora lietošanu un uzsākt papildu pretvemšanas līdzekļu lietošanu

Nevēlamā blakusparādība ^a	Gadījums	Rīcība
3. pakāpes slikta dūša (nepietiekama perorālā kaloriju vai šķidrums uzņemšana) <i>VAI</i> 3. vai augstākas pakāpes vemšana (6 vai vairāk epizodes dienā)	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none"> Uz laiku pārtraukt selineksora lietošanu. Kontrolēt, līdz slikta dūša vai vemšana mazinās līdz 2. vai zemākai pakāpei, vai sākotnējam līmenim. Uzsākt papildu pretvemšanas līdzekļu lietošanu. Atsākt selineksora lietošanu par 1 devas līmeni mazākā devā (skatīt 1. tabulu)
Caureja		
2. pakāpe (vēdera izeja par 4-6 reizēm dienā biežāka salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli)	Pirmais	<ul style="list-style-type: none"> Turpināt selineksora lietošanu un uzsākt atbalsta terapiju
	Otrais un nākamie	<ul style="list-style-type: none"> Samazināt selineksora devu par 1 devas līmeni (skatīt 1. tabulu). Uzsākt atbalsta terapiju
3. vai augstāka pakāpe (vēdera izeja par 7 vai vairāk reizēm dienā biežāka salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni; indicēta hospitalizācija)	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none"> Uz laiku pārtraukt selineksora lietošanu un uzsākt atbalsta terapiju. Kontrolēt, līdz caureja mazinās līdz 2. vai zemākai pakāpei. Atsākt selineksora lietošanu par 1 devas līmeni mazākā devā (skatīt 1. tabulu)
Ķermeņa masas zudums un anoreksija		
Ķermeņa masas zudums no 10% līdz mazāk par 20% <i>VAI</i> anoreksija, kas saistīta ar ievērojamu ķermeņa masas zudumu vai malnutrīciju	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none"> Uz laiku pārtraukt selineksora lietošanu un uzsākt atbalsta terapiju. Kontrolēt, līdz ķermeņa masa atjaunojas līdz vairāk par 90% no sākotnējās ķermeņa masas. Atsākt selineksora lietošanu par 1 devas līmeni mazākā devā (skatīt 1. tabulu)
Acu nevēlamās blakusparādības		
2. pakāpe, izņemot kataraktu	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none"> Veiciet oftalmoloģijas novērtējumu. Uz laiku pārtrauciet selineksora lietošanu un uzsāciet atbalstošu aprūpi. Kontrolējiet, līdz acu simptomi izzūd līdz 1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. Atsāciet selineksora lietošanu par 1 devas līmeni mazākā devā (skatīt 1. tabulu).
≥3. pakāpe, izņemot kataraktu	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none"> Neatgriezeniski pārtrauciet selineksora lietošanu. Veiciet oftalmoloģijas novērtējumu.
Citas nehematoloģiskas nevēlamās blakusparādības		
3. vai 4. pakāpe (dzīvībai bīstama)	Jebkurš	<ul style="list-style-type: none"> Uz laiku pārtraukt selineksora lietošanu. Kontrolēt, līdz blakusparādības smagums mazinās līdz 2. vai zemākai pakāpei. Atsākt selineksora lietošanu par 1 devas līmeni mazākā devā (skatīt 1. tabulu)

a. Nacionālā Vēža institūta vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI CTCAE*) versija 4.03.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāku cilvēku populācija

Pacientiem vecumā virs 65 gadiem selinoksora deva nav jāpielāgo (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem selinoksora deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Par pacientiem ar nieru slimības beigu stadiju vai hemodialīzi, kas pamatotu ieteikumus par devu, nav.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem selinoksora deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati nav pietiekami par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, kas pamatotu ieteikumus par devu.

Pediātriskā populācija

NEXPOVIO drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

NEXPOVIO nav piemērots lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam multiplās mielomas gadījumā.

Lietošanas veids

NEXPOVIO ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

NEXPOVIO kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu (SVd) jālieto iekšķīgi aptuveni vienā un tajā pašā laikā vienreiz nedēļā katras nedēļas 1. dienā.

NEXPOVIO kombinācijā ar deksametazonu (Sd) jālieto aptuveni vienā un tajā pašā laikā katras nedēļas 1. un 3. dienā.

Tablete jānorij vesela, uzderot ūdeni. Lai novērstu ādas kairinājuma risku, ko var izraisīt aktīvā viela, tableti nedrīkst smalcināt, košļāt, laužt vai sadalīt. To var lietot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Attiecībā uz zālēm, kas tiek lietotas kombinācijā ar selinoksu, pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāiepazīstas ar to zāļu aprakstu (ZA), tostarp ar īpašiem brīdinājumiem un piesardzību lietošanā, kā arī par ieteicamo vienlaicīgo ārstēšanu.

Ieteicamā vienlaicīgā ārstēšana

Pacientiem jāiesaka visu ārstēšanas laiku uzņemt pietiekami daudz šķidruma un kaloriju. Pacientiem ar dehidratācijas risku jāapsver intravenoza hidratācija.

Pirms ārstēšanas ar NEXPOVIO un tās laikā jānodrošina vienlaicīga profilaktiska ārstēšana ar 5-HT3 antagonistu un/vai citiem pretvemšanas līdzekļiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģija

Pacientiem jānosaka pilna asins aina (PAA) sākotnējā stāvoklī, ārstēšanas laikā un pēc klīniskām indikācijām. Pirmajos divos ārstēšanas mēnešos tā jākontrolē biežāk.

Trombocitopēnija

Pacientiem, kuri saņēma selineksoru, bieži ziņots par trombocitopēniskiem notikumiem (trombocitopēniju un trombocītu skaita samazināšanos), kas var būt smagi (3./4. pakāpe). 3./4. pakāpes trombocitopēnijas rezultātā dažreiz var attīstīties klīniski nozīmīga asiņošana un retos gadījumos var attīstīties potenciāli letāla asiņošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Trombocitopēnijas gadījumā var pārtraukt lietošanu, pielāgot devu, pārliet trombocītu masu un/vai ordinēt citu ārstēšanu atbilstoši klīniskajām indikācijām. Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas asiņošanas simptomi, un nekavējoties jāizvērtē. Devas pielāgošanas vadlīnijas skatīt 1. tabulā un 2. tabulā 4.2. apakšpunktā.

Neitropēnija

Lietojot selineksoru, ziņots par neitropēniju, ieskaitot smagu neitropēniju (3./4. pakāpe). Dažos gadījumos pacientiem ar 3./4. pakāpes neitropēniju attīstījās vienlaicīgas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar neitropēniju ir jākontrolē, vai neparādās infekcijas pazīmes, un tās nekavējoties jāizvērtē. Neitropēnijas gadījumā var pārtraukt lietošanu, pielāgot devu un lietot koloniju stimulējošos faktorus saskaņā ar medicīniskajām vadlīnijām. Devas pielāgošanas vadlīnijas skatīt 1. tabulā un 2. tabulā 4.2. apakšpunktā.

Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Slikta dūša, vemšana, caureja, kas dažreiz var būt smaga un kuras gadījumā var būt nepieciešama pretvemšanas un pretcaurejas zāļu lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas ar selineksoru un tās laikā jānodrošina profilakse ar 5-HT3 antagonistiem un/vai citiem pretvemšanas līdzekļiem. Lai novērstu dehidratāciju riska grupas pacientiem, jāievada šķidrums ar elektrolītiem.

Sliktu dūšu/vemšanu var ārstēt, pārtraucot selineksora lietošanu, pielāgojot devu, un/vai pievienojot citus pretvemšanas līdzekļus atbilstoši klīniskajām indikācijām. Caureju var ārstēt, pārtraucot lietošanu, pielāgojot devu un/vai lietojot pretcaurejas līdzekļus. Devas pielāgošanas vadlīnijas skatīt 1. un 2. tabulā 4.2. apakšpunktā.

Kermeņa masas zudums un anoreksija

Selineksors var izraisīt ķermeņa masas zudumu un anoreksiju. Pacientiem jānosaka ķermeņa masa, barojums un uztura apjoms sākotnējā stāvoklī, ārstēšanas laikā un atbilstoši klīniskām indikācijām. Pirmajos divos ārstēšanas mēnešos kontrolei jābūt biežākai. Pacientiem, kuriem parādās pirmreizējs ēstgribas trūkums vai pastiprinās esošs ēstgribas trūkums un samazinās ķermeņa masa, var būt nepieciešama devas pielāgošana, ēstgribu stimulējoši līdzekļi un uztura speciālista konsultācijas. Devas pielāgošanas vadlīnijas skatīt 1. tabulā un 2. tabulā 4.2. apakšpunktā.

Apjukuma stāvoklis un reibonis

Selineksors var izraisīt apjukuma stāvokli un reiboni. Pacientiem jāiesaka izvairīties no situācijām, kad reibonis vai apjukums var būt traucējošs, un bez atbilstošas medicīniskas konsultācijas nelietot citas zāles, kas var izraisīt reiboni vai apjukuma stāvokli. Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, līdz simptomi nav izzuduši (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Hiponatriēmija

Selineksors var izraisīt hiponatriēmiju. Pacientiem jānosaka nātrija koncentrācija sākotnējā stāvoklī, ārstēšanas laikā un pēc klīniskām indikācijām. Pirmajos divos ārstēšanas mēnešos kontrolei jābūt biežākai. Vienlaicīgas hiperglikēmijas (glikozes koncentrācija serumā > 150 mg/dl) un paaugstināta paraproteīna līmeņa serumā gadījumā jākorrigē nātrija līmenis. Hiponatriēmija jāārstē saskaņā ar medicīniskajām vadlīnijām (nātrija hlorīda šķīdums intravenozi un/vai NaCl tabletes), ieskaitot uztura izmaiņas. Pacientiem var būt nepieciešama selineksora lietošanas pārtraukšana un/vai devas pielāgošana. Devas pielāgošanas vadlīnijas skatīt 1. tabulā un 2. tabulā 4.2. apakšpunktā.

Katarakta

Selineksors var izraisīt jaunas kataraktas rašanos vai tās paasinājumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc klīniskās indikācijas oftalmologs var veikt novērtēšanu. Katarakta ir jāārstē saskaņā ar medicīniskajām vadlīnijām, tostarp ķirurģiju, ja tāda ir nepieciešama.

Tumora līzes sindroms

Pacienti, kuri lieto selineksora terapiju, ziņots par tumora līzes sindromu (TLS). Pacienti ar augstu TLS risku rūpīgi jākontrolē. TLS jāārstē nekavējoties saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības vai atturēties no dzimumdzīves selineksora terapijas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās selineksora devas lietošanas.

Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem ar reproduktīvu potenciālu jāiesaka lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus vai atturēties no dzimumdzīves, lai novērstu grūtniecību, selineksora terapijas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās selineksora devas lietošanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 20 mg tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Īpaši klīniskie zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Vienlaicīga spēcīga CYP3A4 induktora lietošana var samazināt selineksora iedarbību.

Netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības selineksora farmakinētikā, lietojot to kopā ar stipru CYP3A4 inhibitoru, klaritromicīnu (500 mg perorāli divas reizes dienā 7 dienas).

Netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības selineksora farmakokinētikā, lietojot vienlaikus ar paracetamolu līdz 1000 mg dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības vai atturēties no dzimumdzīves selineksora terapijas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās selineksora devas lietošanas. Pirms selineksora terapijas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā ieteicams veikt grūtniecības testu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem ar reproduktīvu potenciālu jāiesaka lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus vai atturēties no dzimumdzīves, lai novērstu grūtniecību, selineksora terapijas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās selineksora devas lietošanas.

Grūtniecība

Dati par selineksora lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem ir pierāda, ka selineksors var kaitēt auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Selineksoru grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Ja selineksora lietošanas laikā pacientei iestājas grūtniecība, selineksora lietošana nekavējoties jāpārtrauc un paciente jāinformē par iespējamo kaitējumu auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai selineksors vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem bērniem. Terapijas laikā ar selineksoru un 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pamatojoties uz atradi dzīvniekiem, selineksors var vājināt sievietes un vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Selineksors var būtiski ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Selineksors var izraisīt nogurumu, apjukuma stāvokli un reiboni. Pacientiem jāiesaka izvairīties no situācijām, kad reibonis vai apjukums var būt traucējošs, un bez atbilstošas medicīniskas konsultācijas nelietot citas zāles, kas var izraisīt reiboni vai apjukuma stāvokli. Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem rodas kāds no minētajiem simptomiem.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Selineksora kombinācijas drošums ar bortezomību un deksametazonu tika novērtēts 195 pacientiem ar multiplo mielomu. Biežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 30\%$) bija trombocitopēnija (62%), slikta dūša (50%), nogurums (42%), anēmija (37%), samazināta ēstgriba (35%), caureja (33%) un perifērā neiropātija (33%).

Visbiežāk ziņotās nopietnas nevēlamās blakusparādības ($\geq 3\%$) bija pneimonija (14,9%), katarakta (4,6%), sepse (4,1%), caureja (3,6%), vemšana (3,6%) un anēmija (3,1%).

Selineksora un deksametazona kombinācijas drošums tika novērtēts 214 pacientiem ar multiplo mielomu, tai skaitā 83 pacientiem ar pieckārši refraktāru slimību. Biežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 30\%$) bija slikta dūša (75%), trombocitopēnija (75%), nogurums (66%), anēmija (60%), samazināta ēstgriba (56%), ķermeņa masas samazināšanās (49%), caureja (47%), vemšana (43%), hiponatriēmija (40%), neitropēnija (36%) un leukopēnija (30%).

Visbiežāk ziņotās nopietnas nevēlamās blakusparādības ($\geq 3\%$) bija pneimonija (7,5%), sepse (6,1%), trombocitopēnija (4,7%), akūts nieru bojājums (3,7%) un anēmija (3,3%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos ar selineksoru kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu (SVd), ir apkopotas 3. tabulā.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos ar selineksoru kombinācijā ar deksametazonu (Sd), ir apkopotas 4. tabulā.

Šīs blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un pēc biežuma. Biežuma kategorijas norādītas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazināšanās secībā

3. tabula. Nevēlamās zāļu blakusparādības (NBP), kas novērotas pacientiem ar multiplo mielomu, kas ārstēti ar selineksoru kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu (SVd)

Orgānu sistēmu klase / vēlamais termins	Visas NZB / biežums	3.–4. pakāpes NZB / biežums
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži Pneimonija *, augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, nazofaringīts Bieži	Ļoti bieži Pneimonija * Bieži Sepse *, apakšējo elpceļu infekcija, bronhīts, augšējo

Orgānu sistēmu klase / vēlamais termiņš	Visas NZB / biežums	3.–4. pakāpes NZB / biežums
	Sepsē*, apakšējo elpceļu infekcija	elpceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija* Bieži Leikopēnija, limfopēnija	Ļoti bieži Trombocitopēnija, anēmija Bieži Neitropēnija*, limfopēnija Retāk Leikopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži Samazināta ēstgriba Bieži Hiponatriēmija, dehidratācija, hipokaliēmija, hipokalcēmija, hipofosfatēmija, hiperkaliēmija, hipomagniēmija	Bieži Hiponatriēmija, dehidratācija, samazināta ēstgriba, hipokaliēmija, hipokalcēmija, hipofosfatēmija
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži Bezmiegs Bieži Apjukuma stāvoklis	Bieži Apjukuma stāvoklis, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Perifēra neiropātija, reibonis, galvassāpes Bieži Ģībonis, amnēzija*, līdzsvara traucējumi, disgeizija, ageizija	Bieži Ģībonis, perifēra neiropātija Retāk Galvassāpes, reibonis, amnēzija*
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži Vertigo	Nav
Acu bojājumi	Ļoti bieži Katarakta, redzes miglošanās*	Ļoti bieži Katarakta Bieži Redzes miglošanās*
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži Tahikardija	Nav
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži Hipotensija	Bieži Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži Klepus Bieži Aizdusa*, deguna asiņošana	Bieži Deguna asiņošana Retāk Aizdusa*, klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Slikta dūša, caureja, vemšana, aizcietējums Bieži Sāpes vēderā, dispepsija, sausa mute, meteorisms	Bieži Slikta dūša, caureja, vemšana
Ādas un zemādas audu	Bieži	Retāk

Orgānu sistēmu klase / vēlamais termiņš	Visas NZB / biežums	3.–4. pakāpes NZB / biežums
bojājumi	Alopēcija, nakts svīšana*, nieze	Nakts svīšana*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži Hiperkreatinēmija	Bieži Hiperkreatinēmija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži Akūts nieru bojājums	Bieži Akūts nieru bojājums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži Nogurums, drudzis, astēnija Bieži Vispārēja fiziskās veselības pasliktināšanās, savārgums	Ļoti bieži Nogurums Bieži Drudzis, astēnija, vispārēja fiziskās veselības pasliktināšanās
Izmeklējumi	Ļoti bieži Ķermeņa masas samazināšanās Bieži Aspartāta aminotransferāzes koncentrācijas paaugstināšanās, alanīna aminotransferāzes koncentrācijas paaugstināšanās	Bieži Ķermeņa masas samazināšanās, aspartāta aminotransferāzes koncentrācijas paaugstināšanās, alanīna aminotransferāzes koncentrācijas paaugstināšanās
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži Kritieni, kontūzija	Bieži Kritieni

* Vairāk nekā viena MedDRA vēlamā termina grupēšana, tostarp šādu tālāk norādīto terminu.

- Pnevmonija: pneimonija, plaušu infekcija, pneimokoku izraisīta pneimonija, gripas vīrusa izraisīta pneimonija, paragripas vīrusa izraisīta pneimonija, baktēriju izraisīta pneimonija un sēnīšu izraisīta pneimonija
- Sepsis: sepsis, septisks šoks, stafilokoku sepsis un urosepsis
- Neitropēnija: neitropēnija un febrilā neitropēnija
- Amnēzija: amnēzija un atmiņas traucējumi
- Redzes miglošanās: redzes miglošanās, redzes traucējumi un samazināts redzes asums
- Aizdusa: aizdusa un aizdusa pie fiziskas slodzes
- Nakts svīšana: nakts svīšana, hiperhidroze

4. tabula. Nevēlamās zāļu blakusparādības (NBP), kas novērotas ar selineksora un deksametazona (Sd) kombināciju ārstētajiem pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija/vēlamais termiņš	Visas NBP/biežums	3.-4. pakāpes NBP/biežums
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži Pnevmonija, augšējo elpceļu infekcija Bieži Sepsis, bakterēmija	Bieži Pnevmonija, sepsis, bakterēmija Retāk Augšējo elpceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija, leukopēnija, limfopēnija Bieži Febrila neitropēnija	Ļoti bieži Trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija, leukopēnija, limfopēnija Bieži Febrila neitropēnija

Orgānu sistēmu klasifikācija/vēlamais termins	Visas NBP/biežums	3.-4. pakāpes NBP/biežums
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<p>Ļoti bieži Hiponatriēmija, dehidratācija, samazināta ēstgriba, hiperglikēmija, hipokaliēmija</p> <p>Bieži Hipokalcēmija, hipofosfatēmija, hiperkaliēmija, hipomagniēmija, hiperamilazēmija, hiperurikēmija, hiperlipazēmija</p> <p>Retāk Tumora līzes sindroms</p>	<p>Ļoti bieži Hiponatriēmija</p> <p>Bieži Dehidratācija, samazināta ēstgriba, hipokaliēmija, hiperglikēmija, hipokalcēmija, hiperkaliēmija, hiperamilazēmija, hipofosfatēmija, hiperurikēmija, hiperlipazēmija</p> <p>Retāk Tumora līzes sindroms</p>
Psihiskie traucējumi	<p>Ļoti bieži Apjukuma stāvoklis, bezmiegs</p> <p>Bieži Delīrijs, halucinācijas</p>	<p>Bieži Apjukuma stāvoklis, bezmiegs</p> <p>Retāk Delīrijs, halucinācijas</p>
Nervu sistēmas traucējumi	<p>Ļoti bieži Reibonis, disgeizija, galvassāpes</p> <p>Bieži Perifēra neiropātija, ģībonis, ageizija, garšas traucējumi, līdzsvara traucējumi, kognitīvi traucējumi, uzmanības traucējumi, atmiņas traucējumi</p> <p>Retāk Encefalopātija</p>	<p>Bieži Ģībonis, kognitīvi traucējumi</p> <p>Retāk Perifēra neiropātija, encefalopātija</p>
Acu bojājumi	<p>Ļoti bieži Redzes miglošanās</p> <p>Bieži Katarakta, redzes traucējumi</p>	<p>Bieži Katarakta</p> <p>Retāk Redzes miglošanās, redzes traucējumi</p>
Sirds funkcijas traucējumi	<p>Bieži Tahikardija</p>	<p>Nav</p>
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<p>Bieži Hipotensija</p>	<p>Retāk Hipotensija</p>
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<p>Ļoti bieži Aizdusa, deguna asiņošana, klepus</p>	<p>Bieži Aizdusa</p> <p>Retāk Deguna asiņošana</p>

Orgānu sistēmu klasifikācija/vēlamais termins	Visas NBP/biežums	3.-4. pakāpes NBP/biežums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Slikta dūša, caureja, vemšana, sāpes vēderā, aizcietējums Bieži Dispepsija, sausa mute, diskomforts vēderā, meteorisms	Bieži Slikta dūša, caureja, vemšana, aizcietējums Retāk Sāpes vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Alopēcija, nakts svīšana, nieze	Nav
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži Muskuļu spazmas, hiperkreatinēmija	Retāk Muskuļu spazmas, hiperkreatinēmija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži Akūts nieru bojājums	Bieži Akūts nieru bojājums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži Nogurums, drudzis, astēnija Bieži Vispārēja fiziskās veselības pasliktināšanās, savārgums, gaitas traucējumi, drebuļi	Ļoti bieži Nogurums Bieži Astēnija, vispārēja fiziskās veselības pasliktināšanās, sāpes Retāk Drudzis
Izmeklējumi	Ļoti bieži Ķermeņa masas samazināšanās Bieži Aspartāta aminotransferāzes koncentrācijas paaugstināšanās, alanīna aminotransferāzes koncentrācijas paaugstināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs	Bieži Alanīna aminotransferāzes koncentrācijas paaugstināšanās Retāk Ķermeņa masas samazināšanās, aspartāta aminotransferāzes koncentrācijas paaugstināšanās
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži Kritieni	Bieži Kritieni

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

70% pacientu, kuri saņēma SVd, tika ziņots par infekcijām, bet 28% pacientu, kuri saņēma SVd, tika ziņots par 3. vai 4. pakāpes infekcijām. 28% pacientu ziņoja par nopietnām infekcijām, bet 4% ārstēto pacientu infekcijas bija letālas. Visbiežāk tika ziņots par augšējo elpceļu infekciju un pneimoniju — attiecīgi 21% un 15% pacientu. Infekcijas dēļ selineksora devas lietošana pilnīgi bija jāpārtrauc 1% pacientu, ārstēšana bija jāpārtrauc 48% pacientu un deva bija jāsamazina 10% pacientu.

53% pacientu, kuri saņēma Sd, tika ziņots par infekcijām. No tiem 22% bija 3. vai 4. smaguma pakāpes infekcija. Visbiežāk tika ziņots par augšējo elpceļu infekciju un pneimoniju (attiecīgi 15% un 13% pacientu), 25% no ziņotajām infekcijām bija nopietnas un 3% ārstēto pacientu infekcijas bija letālas. Infekcijas dēļ selineksora lietošana pilnīgi bija jāpārtrauc 7% pacientu, uz laiku jāpārtrauc 19% pacientu un deva jāsamazina 1% pacientu.

Trombocitopēnija

Trombocitopēnija radās 62% pacientu, kuri saņēma SVd, un 41% pacientu tā bija 3. vai 4. smaguma pakāpes trombocitopēnija. Nopietna trombocitopēnija radās 2% pacientu. No 41% pacientu ar 3. vai 4. smaguma pakāpes trombocitopēniju par 3. vai augstākas pakāpes vienlaicīgiem asiņošanas gadījumiem (vienlaicīgums definēts kā ± 5 dienas) ziņots 5% pacientu. 2% pacientu ar trombocitopēniju radās letāla asiņošana. Trombocitopēnijas dēļ selineksora devas lietošana pilnīgi bija jāpārtrauc 2% pacientu, ārstēšana uz laiku jāpārtrauc 35% pacientu un deva jāsamazina 33% pacientu.

Trombocitopēnija radās 75% pacientu, kuri saņēma Sd, un 65% gadījumu tā bija 3. vai 4. smaguma pakāpes NBP. Nopietna trombocitopēnija radās 5% pacientu. No 65% pacientu ar 3. vai 4. smaguma pakāpes trombocitopēniju par nopietniem/3. vai augstākas pakāpes vienlaicīgiem asiņošanas gadījumiem (vienlaicīgums definēts kā ± 5 dienas) ziņots 5% pacientu. Trombocitopēnijas dēļ selineksora lietošana pilnīgi bija jāpārtrauc 3% pacientu, uz laiku jāpārtrauc 22% pacientu un deva jāsamazina 32% pacientu.

Trombocitopēniju var koriģēt, pielāgojot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu), ar atbalstošu terapiju un trombocītu pārliešanu. Pacienti ir jākontrolē, vai neparādās asiņošanas simptomi, un tie nekavējoties jāizvērtē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neitropēnija

Neitropēnija radās 16% pacientu, kuri saņēma SVd, un 10% gadījumu tā bija 3. vai 4. smaguma pakāpes. Nopietna neitropēnija radās 1% pacientu. Neitropēnijas dēļ nevienam pacientam nebija nepieciešama selineksora devas lietošanas pilnīga izbeigšana, ārstēšanu uz laiku pārtrauca 9% pacientu un devas samazināja 5% pacientu.

Nopietna febrila neitropēnija radās vienam pacientam (<1%), kurš saņēma SVd; un bija 4. smaguma pakāpes. Febrilās neitropēnijas dēļ ārstēšana tika pārtraukta vai deva samazināta; febrilās neitropēnijas dēļ devu lietošana netika pārtraukta. No 19 pacientiem ar 3. vai augstākas smaguma pakāpes neitropēniju par nopietnām 3. vai augstākas smaguma pakāpes vienlaicīgām infekcijām (vienlaicīgums definēts kā ± 5 dienas) ziņots 3 (16%) pacientiem. Vienlaicīgas 3. pakāpes vai augstākas smaguma pakāpes infekcijas bija apakšējo elpceļu infekcija, bronhīts un auss infekcija (katra 1 pacientam).

Neitropēnija radās 36% pacientu, kuri saņēma Sd, un 25% gadījumu tā bija 3. vai 4. smaguma pakāpes. Nopietna neitropēnija radās 1% pacientu. Neitropēnijas dēļ nevienam pacientam nebija nepieciešama selineksora lietošanas pilnīga pārtraukšana, ārstēšanu uz laiku pārtrauca 2% pacientu un devu samazināja 6% pacientu.

Febrila neitropēnija radās 3% pacientu; visi gadījumi bija 3. vai 4. smaguma pakāpes. Par nopietnu neitropēniju ziņoja 2% pacientu, un tās dēļ pilnīga vai īslaicīga ārstēšanas pārtraukšana vai devas samazināta bija nepieciešama mazāk nekā 1% pacientu (katrā gadījumā). No 53 pacientiem ar 3. vai augstākas pakāpes neitropēniju par nopietnām/3. vai augstākas pakāpes vienlaicīgām infekcijām (vienlaicīgums definēts kā ± 5 dienas) ziņots 6 (11%) pacientiem. Visbiežāk ziņotās 3. vai augstākas pakāpes vienlaicīgas infekcijas bija urīnceļu infekcija (3 pacientiem) un sepse (2 pacientiem).

Anēmija

Anēmija radās 37% pacientu, kuri saņēma SVd, un 16% no tiem tā bija 3. smaguma pakāpes, nevienam pacientam nebija 4. vai 5. smaguma pakāpes anēmija. Nopietna anēmija radās 3% pacientu. Anēmijas dēļ selineksora devas lietošana tika pilnīgi pārtraukta 1% pacientu, ārstēšana uz laiku tika pārtraukta 6% pacientu un deva samazināta 3% pacientu.

Anēmija radās 61% pacientu, kuri saņēma Sd, un 44% no tiem tā bija 3. vai 4. smaguma pakāpes. Nopietna anēmija radās 3% pacientu. Anēmijas dēļ selineksora lietošana tika pilnīgi pārtraukta < 1% pacientu, ārstēšana uz laiku tika pārtraukta 4% pacientu un deva samazināta 1% pacientu.

Anēmiju var koriģēt, pielāgojot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un veicot asins pārlišanu un/vai, ievadot eritropoētīnu saskaņā ar medicīniskajām vadlīnijām. Devas pielāgošanas vadlīnijas skatīt 2. tabulā 4.2. apakšpunktā.

Kuņģa un zarnu trakta toksicitāte

Slikta dūša radās 50% pacientu, kuri saņēma SVd, un 8% gadījumu tā bija 3. vai 4. smaguma pakāpes. Nopietna slikta dūša bija 2% pacientu. Pretvemšanas līdzekļu lietošanas gadījumā sliktas dūšas mediānais ilgums samazinājās par 10 dienām. Sliktas dūšas dēļ selineksora devas lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc 3% pacientu, uz laiku jāpārtrauc 7% pacientu un deva jāsamazina 7% pacientu.

Vemšana radās 21% pacientu, kuri saņēma SVd, un 4% gadījumu tā bija 3. smaguma pakāpes. Nevienam pacientam nebija 4. smaguma pakāpes vemšana. Nopietna vemšana bija 4% pacientu. Vemšanas dēļ selineksora devas lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc 2% pacientu, ārstēšana uz laiku jāpārtrauc 3% pacientu un deva jāsamazina 3% pacientu.

Caureja radās 33% pacientu, kuri saņēma SVd, un 7% gadījumu tā bija 3. vai 4. smaguma pakāpes. Nopietna caureja bija 4% pacientu. Caurejas dēļ selineksora devas lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc 1% pacientu, ārstēšana uz laiku jāpārtrauc 8% pacientu un deva jāsamazina 2% pacientu.

Slikta dūša/vemšana radās 79% pacientu, kuri saņēma Sd, un 10% gadījumu tā bija 3. vai 4. smaguma pakāpes, nopietna – 3% pacientu. Pretvemšanas līdzekļu lietošanas gadījumā sliktas dūšas vai vemšanas ilguma mediāna samazinājās par 3 dienām. Sliktas dūšas/vemšanas dēļ selineksora lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc 5% pacientu, uz laiku jāpārtrauc 8% pacientu un deva jāsamazina 5% pacientu.

Caureja radās 47% pacientu, kuri saņēma Sd, un 7% tā bija 3. vai 4. pakāpes, 2% pacientu caureja bija nopietna. Caurejas tās dēļ selineksora lietošana bija pilnīgi pārtrauc 1% pacientu, uz laiku jāpārtrauc 2% pacientu un deva jāsamazina 1% pacientu.

Hiponatriēmija

Hiponatriēmija radās 8% pacientu, kuri saņēma SVd, un 5% gadījumu tā bija 3. vai 4. smaguma pakāpes. Nopietna hiponatriēmija radās <1% pacientu. Vairums hiponatriēmijas gadījumu nebija saistīti ar jebkādiem simptomiem. Ziņojumu par vienlaicīgām krampju lēkmēm nebija. Hiponatriēmijas dēļ nevienam pacientam nebija nepieciešama selineksora devas lietošanas pārtraukšana, ārstēšanu uz laiku pārtrauca <1% pacientu un deva tika samazināta 1% pacientu.

Hiponatriēmija radās 40% pacientu, kuri saņēma Sd, un 24% gadījumu tā bija 3. vai 4. smaguma pakāpes. Nopietna hiponatriēmija radās 3% pacientu. Vairums hiponatriēmijas gadījumu nebija saistīti ar jebkādiem simptomiem. Ziņojumu par vienlaicīgām krampju lēkmēm nebija. Hiponatriēmijas dēļ nevienam pacientam nebija nepieciešama selineksora lietošanas pilnīga pārtraukšana, un tās dēļ ārstēšanu uz laiku pārtrauca 6% pacientu un deva tika samazināta 1% pacientu.

Katarakta

24% pacientu, kuri saņēma SVd, radās jauna katarakta vai pasliktinājās esošā katarakta, kad bija nepieciešama klīniskā iejaukšanās. Vidējais laiks līdz jaunai kataraktai bija 233 dienas. Kataraktas pasliktināšanās vidējais laiks pacientiem ar kataraktu selineksora terapijas sākumā bija 261 diena (SVd). Kataraktas dēļ nevienam pacientam nebija nepieciešama ārstēšanas izbeigšana, un tās dēļ ārstēšanu pārtrauca 4% pacientu un deva tika samazināta 3% pacientu. Katarakta ir jāārstē saskaņā ar medicīniskajām vadlīnijām, tostarp ķirurģiju, ja tāda ir nepieciešama (skatīt 4.4. un 4.2. apakšpunktu).

Tumora līzes sindroms

Tumora līzes sindroms (TLS) radās vienam (< 1%) pacientam (kuri saņēma Sd), tas bija 3. smaguma pakāpes un nopietns. Pacienti ar augstu TLS risku rūpīgi jākontrolē. TLS jāārstē nekavējoties saskaņā ar iestādes vadlīnijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāku cilvēku populācija

No pacientiem ar multiplo mielomu, kuri saņēma SVd, 56% bija 65 gadus veci un vecāki, 17% bija 75 gadus veci un vecāki. Salīdzinot 65 gadus vecus un vecākus pacientus ar jaunākiem pacientiem, vecāki pacienti biežāk pārtrauca zāļu lietošanu nevēlamo blakusparādību dēļ (28% pret 13%), un viņiem biežāk bija nopietnas nevēlamās blakusparādības (57% pret 51%).

No pacientiem ar multiplo mielomu, kuri saņēma Sd, 47% bija 65 gadus veci un vecāki un 11% bija 75 gadus veci un vecāki. Salīdzinot 75 gadus vecus un vecākus pacientus ar jaunākiem pacientiem, vecāki pacienti biežāk pārtrauca zāļu lietošanu nevēlamo blakusparādību dēļ (52%, salīdzinot ar 25%), viņiem biežāk bija nopietnas nevēlamās blakusparādības (74%, salīdzinot ar 59%) un biežāk bija letālas nevēlamās blakusparādības (22%, salīdzinot ar 8%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kopumā pārdozēšana bija saistīta ar līdzīgām blakusparādībām kā tās, par kurām ziņots standarta devas lietošanas gadījumā, un tās parasti izzuda 1 nedēļas laikā.

Simptomi

Iespējamie akūtie simptomi ir slikta dūša, vemšana, caureja, dehidratācija un apjukums. Iespējamās pazīmes ir zema nātrija koncentrācija, paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija un mazs asins šūnu skaits. Pacienti rūpīgi jākontrolē un jānodrošina atbalsta terapija pēc nepieciešamības. Līdz šim nav ziņots par nāves gadījumiem pārdozēšanas dēļ.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacienti ir jākontrolē, vai neparādās jebkādas nevēlamās blakusparādības, un nekavējoties nodrošiniet atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX66

Darbības mehānisms

Selineksors ir atgriezenisks, kovalents, selektīvs kodoleksporta inhibitors (*selective inhibitor of nuclear export – SINE*), kas specifiski bloķē eksportīnu 1 (XPO1). XPO1 ir daudzu pārnēsējolbaltumvielu, tai skaitā audzēju supresora proteīnu (ASP), augšanas regulatoru un augšanu veicinošo (onkogēno) proteīnu mRNS, kodoleksporta galvenais mediators. Selineksora izraisītās XPO1 inhibīcijas rezultātā kodolā ievērojami uzkrājas ASP, apstājas šūnu cikls, samazinās vairāki onkoproteīni, piemēram, c-Myc un ciklīns D1, un notiek vēža šūnu apoptoze. Selineksora un deksametazona un/vai bortezomība kombinācija uzrādīja sinerģisko citotoksisko iedarbību uz multiplo mielomu *in vitro* un palielinātu pretaudzēja darbību peļu ksenotransplantāta multiplās mielomas modeļos *in vivo*, tostarp tiem, kuri ir rezistenti pret proteasomu inhibitoriem.

Sirds elektrofizioloģija

Pacientiem ar iepriekš agresīvi ārstētiem ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem tika novērtēta vairāku selineksora devu (līdz 175 mg divas reizes nedēļā) ietekme uz QTc intervālu. Selineksors terapeitiskās devās būtiski neietekmēja (t.i., ne vairāk kā par 20 msek.) QTc intervālu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Selineksors kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu (SVd) pacientu ar multiplo mielomu ārstēšanai

Selineksora kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu efektivitāte un drošums tikai novērtēti pētījumā KCP-330-023 (BOSTON), kas ir 3. fāzes, globāls, randomizēts, atklāts, aktīvi kontrolēts pētījums, pacientiem ar multiplo mielomu, kas ir saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju. BOSTON pētījuma nosacījums bija tāds, ka pacientiem jābūt mērāmai mielomai saskaņā ar Starptautiskās Mielomas darba grupas (IMWG) kritērijiem, uzrādot dokumentētus progresējošas slimības apliecinājumus pēdējā ārstēšanas režīma laikā vai pēc tā, pacienti būtu iepriekš saņēmuši multiplās mielomas ārstēšanu ar vienu līdz trim iepriekšējiem dažādiem režīmiem. Pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši proteasomu inhibitorus (vienus pašus vai kā daļu no kombinētās terapijas), tika pieprasīts uzrādīt vismaz daļēju atbildes reakciju uz terapiju un vismaz 6 mēnešu intervālu kopš pēdējās proteasomu inhibitoru terapijas, neuzrādot anamnēzē bortezomiba lietošanas pārtraukšanu 3. pakāpes vai augstākas smaguma pakāpes toksicitātes dēļ. Pacientiem bija jābūt ECOG veiktspējas rādītājam ≤ 2 , adekvātai aknu, nieru un asinsrades funkcijai. No dalības pētījumā tika izslēgti pacienti ar sistēmisku vieglo ķēžu amiloidozi, aktīvu centrālās nervu sistēmas mielomu, 2. vai augstākas smaguma pakāpes perifēro neiropātiju, 2. smaguma pakāpes neiropātiju ar sāpēm, plazmas šūnu leikozi, polineiropātiju, organomegāliju, endokrinopātiju, monoklonālo gammopātiju vai ādas izmaiņu (POEMS) sindromu.

Pētījumā tika salīdzināta terapija ar vienreiz nedēļā lietoto selineksora 100 mg devu (lietota iekšķīgi katras nedēļas 1. dienā) kombinācijā ar divreiz nedēļā lietoto deksametazona 20 mg devu (lietota iekšķīgi katras nedēļas 1. un 2. dienā) un reizi nedēļā lietoto bortezomiba 1,3 mg/m² devu (lietota subkutāni no 1. līdz 4. nedēļas 1. dienā, 5. nedēļā izlaižot) [SVd grupa] ar terapiju ar divreiz nedēļā lietoto bortezomiba 1,3 mg/m² devu (lietota subkutāni 1., 4., 8., 11. dienā) ar divreiz nedēļā lietoto mazu deksametazona 20 mg devu (lietota iekšķīgi 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. dienā), kas ietver standarta 21 dienas ciklu pirmajiem 8 cikliem, kam seko vienreiz nedēļā subkutāni lietota bortezomiba 1,3 mg/m² deva (ievadīta subkutāni no 1. līdz 4. nedēļas 1. dienā, 5. nedēļā izlaižot) ar divreiz nedēļā lietoto mazu deksametazona 20 mg devu (lietota iekšķīgi katras nedēļas 1. un 2. dienā) cikliem ≥ 9 [Vd grupa].

Ārstēšana tika turpināta abās grupās līdz slimības progresēšanai, nāvei vai nepieņemamai toksicitātei. Apstiprinot progresējošu slimību (PS), pacienti kontroles grupā (Vd) var turpmāk saņemt uz selineksoru balstītu terapiju iknedēļas SVd (BOSTON režīma) vai iknedēļas Sd (selineksora 100 mg reizi nedēļā (katras nedēļas 1. diena)) veidā un mazas deksametazona 20 mg devas divreiz nedēļā (katras nedēļas 1. diena un 2. diena) veidā.

Kopumā tika randomizēti 402 pacienti: 195 — SVd grupā un 207 — Vd grupā

5. tabulā ir aprakstīti pamata pacientu un slimību raksturlielumi.

5. tabula. Demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji pacientiem ar recidivējošu refraktāru multiplo mielomu BOSTON pētījumā (n = 402)

Raksturlielums	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Mediāna no diagnozes līdz randomizēšanai, gadi (diapazons)	3,81 (0,4, 23,0)	3,59 (0,4, 22,0)
Laiks kopš pēdējās iepriekšējās terapijas beigām, vidējais (diapazons)	48 nedēļas (1, 1 088)	42 nedēļas (2, 405)
Iepriekšējo ārstēšanas režīmu skaits, vidējais (diapazons)	1,7 (1, 3)	1,7 (1, 3)
Iepriekšējo terapiju skaits (%)		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
Vecums, vidējais (diapazons)	66 gadi (40; 87)	67 gadi (38; 90)
<65 gadus veci pacienti, n (%)	86 (44)	75 (36)
65–74 gadu veci pacienti, n (%)	75 (39)	85 (41)
≥75 gadus veci pacienti, n (%)	34 (17)	47 (23)
Vīrieši : sievietes, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Iepriekšējās terapijas veids, n (%)		
Cīlmes šūnu transplantācija	76 (39)	63 (30)
Lenalidomīds jebkurā kombinācijā	77 (39)	77 (37)
Pomalidomīds jebkurā kombinācijā	11 (6)	7 (3)
Bortezomīds jebkurā kombinācijā	134 (69)	145 (70)
Karfilzomīds jebkurā kombinācijā	20 (10)	21 (10)
Jebkurš proteasomu inhibitors jebkurā kombinācijā	148 (76)	159 (77)
Daratumumabs jebkurā kombinācijā	11 (6)	6 (3)
Pārskatīta starptautiskā stadiju noteikšanas sistēma sākotnējā stāvoklī, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Nav zināms	10 (5)	14 (7)
Augsta riska citoģenētika^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
Funkcionālais stāvoklis pēc ECOG: no 0 līdz 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Ieskaitot jebkuru no del (17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14), 1q21.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) saskaņā ar IMWG vienotajiem atbildes reakcijas kritērijiem multiplās mielomas gadījumā, ko novērtēja Neatkarīga pārskata komiteja (ICR).

Pamatojoties uz iepriekš plānoto PFS starpposma analīzi, kur tika šķērsota PFS robeža (novērošanas ilguma mediāna 15,1 mēnesis); BOSTON uzrādīja statistiski nozīmīgu PFS uzlabojumu SVd grupā salīdzinājumā ar Vd grupu; riska koeficients (HR) = 0,70 (95% CI: 0,53–0,93; p = 0,0075), mediānas PFS 13,9 mēneši (95% TI: 11,7, nav sasniegts) un 9,5 mēneši (95% TI: 8,1; 10,8) attiecīgi SVd un Vd grupā.

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) statistiski nozīmīgi uzlabojās: 76,4% SVd grupā salīdzinājumā ar 62,3% Vd grupā, p = 0,0012. ≥ ļoti labā daļējā atbildes reakcijā (≥VGPR koeficients ietver stingru pilnvērtīgu atbildi [sCR], pilnvērtīgu atbildi [CR] un VGPR) 44,6% SVd grupā salīdzinājumā ar 32,4% Vd grupā.

Laika līdz atbildes reakcijai mediāna bija 1,4 mēneši ar SVd ārstētiem pacientiem un 1,6 mēneši ar Vd ārstētiem pacientiem. Atbildes reakcijas ilguma mediāna (DoR) pacientiem, kuri reaģēja, bija 20,3 mēneši un 12,9 mēneši attiecīgi SVd un Vd grupā.

Iepriekš plānotās PFS starpposma analīzes laikā bija 109 vispārējās dzīvildzes (OS) notikumi; SVd un Vd grupās attiecīgi bija 47 un 62 nāves gadījumi (HR = 0,84 [95% TI: 0,57; 1,23]). Vispārējās dzīvildzes mediāna netika sasniegta SVd grupai, bet Vd grupai tie bija 25 mēneši.

Atjauninātās aprakstošās analīzes ar novērošanas perioda mediānu 22,1 mēneši rezultāti bija konsekventi ar primāro analīzi. Efektivitātes rezultāti ir redzami 6. tabulā un 1. attēlā.

6. tabula. Efektivitātes rezultāti, kurus novērtēja neatkarīga pārskata komiteja BOSTON pētījumā (novērošanas perioda mediāna 22,1 mēneši)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)^a	0,71 (0,54; 0,93)	
Riska koeficients (95% ticamības intervāls)		
Mediāna PFS; mēneši (95% ticamības intervāls)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR)^b, n (%)	150 (76,9)	131 (63,3)
95% TI	(70,4; 82,6)	(56,3; 69,9)
sCR	19 (10)	13 (6)
CR	14 (7)	9 (4)
VGPR	54 (28)	45 (22)
PR	63 (32)	64 (31)
Laiks līdz atbildes reakcijai, mēneši (95% ticamības intervāls)	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna mēnešos (95% ticamības intervāls)^d	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
Kopējā dzīvildze (OS, novērošanas laika mediāna 28,7 mēneši)^a	0,88 (0,63; 1,22)	
Notikumu skaits, n (%)		
Mediāna OS; mēneši (95% ticamības intervāls)		
Riska koeficients (95% ticamības intervāls)	68 (35)	80 (39)
	36,7 (30,2, nav sasniegts)	32,8 (27,8, nav sasniegts)

SVd = selineksors-bortezomibs-deksametazons, Vd = bortezomibs-deksametazons, sCR (*stringent complete response*) = spēcīga pilnīga atbildes reakcija, CR (*complete response*) = pilnīga atbildes reakcija, VGPR (*very good partial response*) = ļoti laba daļēja atbildes reakcija, PR (*partial response*) = daļēja atbildes reakcija

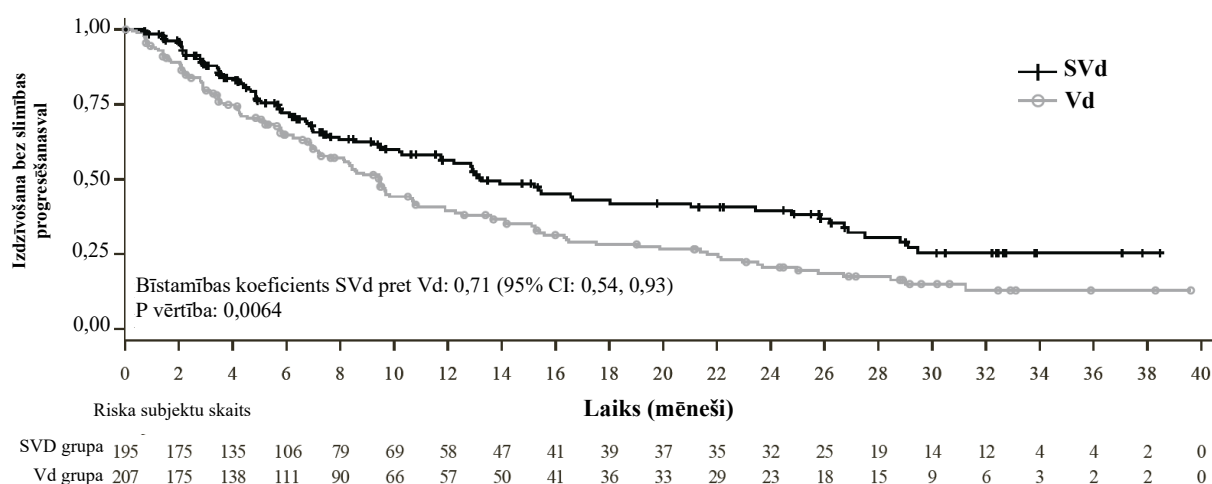
* Uzrādītie efektivitātes rezultāti atbilda aprakstošajai analīzei, balstoties uz 2021. gada 15. februārī pārtraukto datu apkopojumu.

^a Riska koeficients ir balstīts uz stratificētu Koksas proporcionālo bīstamības regresijas modelēšanu, p vērtību, kas balstīta uz stratificētu Mantela-Hencela testu.

^b Ietver sCR + CR + VGPR + PR, p vērtību, kas balstīta uz Kohrana-Mantela-Hencela testu.

^d Ietver pacientus, kuri reaģē un kuri sasniedza PR vai labāku

1. attēls. PFS Kaplāna-Meijera līkne BOSTON pētījumam (novērošanas perioda mediāna 22,1 mēneši)



≥2. smaguma pakāpes perifērā neiropātija, iepriekš norādītais galvenais sekundārais mērķa kritērijs, bija zemāks SVd grupā (21%) salīdzinājumā ar Vd grupu (34%); izredžu attiecība 0,50 [95% TI: 0,32, 0,79, $p = 0,0013$], sakarā ar zemāku bortezumība devu SVd grupā.

Selineksors kombinācijā ar deksametazonu (Sd) pacientu ar recidivējošu/refraktāru multiplo mielomu ārstēšanai

2. fāzes, daudzcentru, vienas grupas, atklātā pētījumā KPC-330-012 (STORM) piedalījās pacienti ar recidivējošu un/vai refraktāru multiplo mielomu (RRMM). Saskaņā ar STORM 2. daļas prasībām pacientiem bija jābūt slimībai, kas ir izvērtējama saskaņā ar IMWG kritērijiem, iepriekš saņemušiem trīs vai vairāk pretmielomas ārstēšanas shēmas, ieskaitot alkilējošu līdzekli, glikokortikoidus, bortezumību, karfilzomību, lenalidomīdu, pomalidomīdu un anti-CD38 monoklonālu antivielu; un kuru mieloma bija dokumentēta kā refraktāra pret glikokortikoidiem, proteasomu inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli, anti-CD38 monoklonālu antivielu un pēdējo ārstēšanas shēmu. Pacientiem bija jābūt ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitam ≤ 2 , adekvātai aknu, nieru un asinsrades sistēmas darbībai. Izslēgšanas kritēriji bija sistēmiska vieglo ķēžu amiloidoze, aktīva centrālās nervu sistēmas mieloma, 3. vai augstākas pakāpes perifēra neiropātija, vai 2. vai augstākas pakāpes neiropātija ar sāpēm.

Pacienti saņēma 80 mg selineksora kombinācijā ar 20 mg deksametazona katras nedēļas 1. un 3. dienā. Ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai, nāvei vai nepieņemamai toksicitātei.

No pacientiem, kuri bija iekļauti STORM 2. daļā ($n=123$), astoņdesmit trim (83) pacientiem bija RRMM, kas bija refraktāra pret diviem proteasomu inhibitoriem (bortezumību, karfilzomību), diviem imūnmodulējošiem līdzekļiem (lenalidomīdu, pomalidomīdu) un anti-CD38 monoklonālo antivielu (daratumumabu). Selineksora lietošanas ilguma mediāna šiem 83 pacientiem bija 9 nedēļas (diapazons: no 1 līdz 61 nedēļai). Kopējās saņemtās selineksora devas mediāna bija 880 mg (diapazons: no 160 līdz 6 220 mg), devas mediāna bija 105 mg (diapazons: no 22 līdz 180 mg) nedēļā.

Zemāk sniegti dati par 83 pacientiem, kuru slimība bija refraktāra pret bortezumību (B), karfilzomību (C), lenalidomīdu (L), pomalidomīdu (P) un daratumumabu (D) (pieckārši refraktāra).

7. tabulā ir norādītas pacientu slimības un iepriekšējo ārstēšanu raksturojošie rādītāji.

7. tabula. Demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji pacientiem ar recidivējošu refraktāru multiplo mielomu, kuri ārstēti divas reizes nedēļā ar 80 mg selineksora un 20 mg deksametazona (n = 83)

Raksturojošie rādītāji	
Laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz pētījuma ārstēšanas uzsākšanai, gadi (diapazons)	7 gadi (1; 23)
Iepriekšējo ārstēšanas shēmu skaits, mediāna (diapazons)	8 (4; 18)
Vecums, mediāna (diapazons)	65 gadi (40; 86)
Pacienti < 65 gadu vecumā, n (%)	40 (48)
Pacienti 65-74 gadu vecumā, n (%)	31 (37)
Pacienti ≥ 75 gadu vecumā, n (%)	12 (15)
Vīrieši:sievietes, n (%)	51 V (61):32 S (39)
Refraktārais statuss pret noteiktām terapijas kombinācijām, n (%)	
Pieckārši refraktārs (BKLPD)	83 (100)
Daratumumabs jebkurā kombinācijā	57 (69)
Daratumumabs monoterapijā	26 (31)
Cilmes šūnu transplantācija anamnēzē¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 transplantācijas	23 (28)
CAR-T šūnu terapija anamnēzē, n (%)	2 (2,4)
Pārskatīta integrēta stadijas noteikšanas sistēma sākotnējā stāvoklī, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (12)
Augsta riska citoģenētika, n (%) (ieskaitot jebkuru no del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14), vai 1q21)	47 (57)
Funkcionālais stāvoklis pēc ECOG: no 0 līdz 1, n (%)	74 (89)

¹Vienam pacientam tika veikta alogēna cilmes šūnu transplantācija.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējās atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate – ORR*), ko novērtēja Neatkarīga pārskata komiteja, pamatojoties uz IMWG vienotajiem atbildes reakcijas kritērijiem multiplās mielomas gadījumā. Atbildes reakcija tika novērtēta katru mēnesi atbilstoši IMWG vadlīnijām. 8. tabulā sniegts pārskats par efektivitātes rezultātiem.

8. tabula. Efektivitātes rezultāti – Neatkarīgas pārskata komitejas novērtējums (STORM, pacienti ar recidivējošu refraktāru multiplo mielomu, kas ārstēta ar 80 mg selineksora un 20 mg deksametazona divas reizes nedēļā)

Efektivitātes mērķa kritērijs	NEXPOVIO 80 mg + deksametazons 20 mg n = 83
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR), n (%) (ietver sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25,3)
95% ticamības intervāls	16,4; 36
sCR, MRD negatīva, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Minimāla atbildes reakcija (MR), n (%)	10 (12,0)
Stabila slimība (<i>stable disease – SD</i>), n (%)	32 (38,6)
Progresējoša slimība (PS)/nav novērtējams (NN), n (%)	20 (24,1)

Efektivitātes mērķa kritērijs	NEXPOVIO 80 mg + deksametazons 20 mg n = 83
Laika mediāna līdz pirmajai atbildes reakcijai (nedēļas) (diapazons: no 1 līdz 10 nedēļām)	3,9
Atbildes reakcijas ilguma (<i>duration of response</i> – DOR) mediāna mēnešos (95% ticamības intervāls)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR (*stringent complete response*) = spēcīga pilnīga atbildes reakcija, CR (*complete response*) = pilnīga atbildes reakcija, VGPR (*very good partial response*) = ļoti laba daļēja atbildes reakcija, PR (*partial response*) = daļēja atbildes reakcija.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus selineksoram visās pediātriskās populācijas apakšgrupās RRMM ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas selineksora lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā C_{max} tiek sasniegta 4 stundu laikā. Augsta tauku satura maltītes (800-1 000 kalorijas, kur aptuveni 50% no kopējās maltītes kalorāžas veido tauki) vienlaicīga lietošana klīniski nozīmīgi neietekmēja selineksora farmakokinētiku.

Izkliede

95,0% selineksora saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Populācijas farmakokinētikas (FK) analīzē selineksora šķietamais izklijes tilpums (V_d/F) vēža pacientiem bija 133 l.

Biotransformācija

Selineksoru metabolizē CYP3A4, vairākas UDP-glikuronosiltransferāzes (UGT) un glutationa S-transferāzes (GST).

Eliminācija

Pēc vienreizējas 80 mg selineksora devas lietošanas vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir no 6 līdz 8 stundām. Populācijas FK analīzē selineksora šķietamais kopējais klīrens (CL/F) vēža pacientiem bija 18,6 l/st.

Īpašas pacientu grupas

Vecums, dzimums un rase

Vecums (no 18 līdz 94 gadiem), dzimums vai rase klīniski nozīmīgi neietekmēja selineksora farmakokinētiku.

Populācijas FK datu kopā vecums un rase netika identificēti kā nozīmīgi kovariāti, dzimums tika noteikts kā nozīmīgs kovariāts.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu pakāpi noteica kreatinīna klīrens, kas tika aprēķināts pēc Kokrofta-Golta (Cockcroft-Gault) formulas. Populācijas FK analīzes rezultāti pacientiem ar normālu nieru darbību (n = 283, CLcr: ≥ 90 ml/min), viegliem (n = 309, CLcr: no 60 līdz 89 ml/min), vidēji smagiem (n = 185, CLcr: no 30 līdz 59 ml/min) vai smagiem (n = 13, CLcr: no 15 līdz 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem liecināja, ka kreatinīna klīrens neietekmē NEXPOVIO FK. Tāpēc nav paredzams, ka viegli, vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi varētu ietekmēt selineksora FK, un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem selineksora deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Populācijas FK analīze liecināja, ka viegli aknu darbības traucējumi (bilirubīns > 1-1,5 x NAR vai ASAT > NAR, bet bilirubīns ≤ NAR, n = 119) klīniski nozīmīgi neietekmēja selineksora FK. Līdzīga atrade tika novērota nelielam skaitam pacientu ar vidēji smagiem (bilirubīns > 1,5-3 x NAR; jebkurš ASAT, n = 10) un smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns > 3 x NAR; jebkurš ASAT, n = 3).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Atrades atkārtotu devu 13 nedēļu ilgajā pētījumā ar žurkām bija ķermeņa masas palielināšanās un pārtikas patēriņa samazināšanās, asinsrades/limfoidā hipoplāzija un ietekme uz tēviņu/mātīšu reproduktīvajiem orgāniem. 13 nedēļu ilgajā pētījumā ar pētiķiem ar ārstēšanu saistītā novērotā ietekme bija ķermeņa masas zudums, iedarbība uz kuņģa zarnu traktu un limfoido/hematoloģisko šūnu skaita samazināšanās. Konstatēts, ka kuņģa-zarnu trakta toksicitāte, ieskaitot anoreksiju, ķermeņa masas pieauguma mazināšanos un pārtikas patēriņa samazināšanos, bija CNS mediēta. Šīm toksicitātēm nevarēja noteikt drošības robežvērtību.

Genotoksicitāte

Selineksors nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas testā. Selineksors nebija klastogēns *in vitro* citoģenētiskajā testā cilvēka limfocītos un *in vivo* mikro kodolu testā žurkām.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar selineksoru nav veikti.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

Fertilitātes pētījumi dzīvniekiem ar selineksoru nav veikti. Atkārtotu devu perorālās toksicitātes pētījumos selineksoru lietoja žurkām un pētiķiem līdz 13 nedēļu ilgā periodā. Tika novērots samazināts spermas, spermatīdu un dzimumšūnu daudzums sēklinieku piedēkļos un sēkliniekos žurkām, samazināts olnīcu folikulu skaits žurkām un sēklinieku atsevišķu šūnu nekroze pētiķiem. Minēto iedarbību novēroja sistēmiskas iedarbības gadījumā, kas bija attiecīgi aptuveni 0,11; 0,28 un 0,53 reizes lielāka nekā iedarbība (AUC_{last}) cilvēkiem, lietojot cilvēkiem ieteicamo 80 mg devu. Lietojot selineksoru katru dienu grūsnām žurkām ietekmi uz attīstību novēroja sistēmiskas iedarbības gadījumā, kas bija mazāka par iedarbību (AUC_{last}) cilvēkiem, lietojot cilvēkiem ieteicamo 80 mg devu.

Citas toksicitātes

Jūras cūciņu sensibilizācijas tests liecināja, ka selineksors 25% daudzumā izraisīja vieglu II pakāpes ādas kontakta paaugstinātas jutības reakciju pēc 24 un 48 stundām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (pH-101) (E460i)

Kroskarmelozes nātrijs (E468)

Povidons K30 (E1201)

Koloidālais silīcija dioksīds (E551)

Magnija stearāts (E470b)

Mikrokristāliskā celuloze (pH-102) (E460i)

Nātrija laurilsulfāts (E514i)

Tabletes apvalks

Talks (E553b)

Daļēji hidrolizēts poli(vinilspirts) (E1203)

Glicerīna monostearāts (E471)

Polisorbāts 80 (E433)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols (E1521)

Indigo karmīna alumīnija laka (E132)

Briljanzilā FCF alumīnija laka (E133)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE/PVH alumīnija blisteri, kas satur 2, 3, 4, 5 vai 8 apvalkotās tabletes.

Vienā ārējā kastītē ir četras bērniem neatveramas iekšējās kastītes, kas katra satur vienu blisteri.

Kastītē ir kopumā 8, 12, 16, 20 vai 32 apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10,

1043 AP Amsterdam

Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 26. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 13. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NEXPOVIO 20 mg apvalkotās tabletes

Selinexorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg selineksora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

40 mg deva	8 apvalkotās tabletes
60 mg deva	12 apvalkotās tabletes
80 mg deva	16 apvalkotās tabletes
100 mg deva	20 apvalkotās tabletes
80 mg deva	32 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

40 mg deva vienu reizi nedēļā
60 mg deva vienu reizi nedēļā
80 mg deva vienu reizi nedēļā
100 mg deva vienu reizi nedēļā
80 mg deva divas reizes nedēļā

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Ir svarīgi lietot šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis, lai izvairītos no dozēšanas kļūdām.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1537/005	8 apvalkotās tabletes (4 iepakojumi pa 2)
EU/1/21/1537/001	12 apvalkotās tabletes (4 iepakojumi pa 3)
EU/1/21/1537/002	16 apvalkotās tabletes (4 iepakojumi pa 4)
EU/1/21/1537/003	20 apvalkotās tabletes (4 iepakojumi pa 5)
EU/1/21/1537/004	32 apvalkotās tabletes (4 iepakojumi pa 8)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

NEXPOVIO

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ BLISTERA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NEXPOVIO 20 mg apvalkotās tabletes

Selinexorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg selineksora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

40 mg deva	2 apvalkotās tabletes
60 mg deva	3 apvalkotās tabletes
80 mg deva	4 apvalkotās tabletes
100 mg deva	5 apvalkotās tabletes
80 mg deva	8 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

Lai atvērtu:

1. Nospiediet pogu un turiet to viegli nospiestu.
2. Izvelciet zāļu plāksnīti.

40 mg deva	vienu reizi nedēļā
60 mg deva	vienu reizi nedēļā
80 mg deva	vienu reizi nedēļā
100 mg deva	vienu reizi nedēļā
80 mg deva	divas reizes nedēļā

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Ir svarīgi lietot šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis, lai izvairītos no dozēšanas kļūdām.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1537/005	Iekšējais iepakojums ar 2 tabletēm
EU/1/21/1537/001	Iekšējais iepakojums ar 3 tabletēm
EU/1/21/1537/002	Iekšējais iepakojums ar 4 tabletēm
EU/1/21/1537/003	Iekšējais iepakojums ar 5 tabletēm
EU/1/21/1537/004	Iekšējais iepakojums ar 8 tabletēm

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NEXPOVIO 20 mg apvalkotās tabletes

Selinexorum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Stemline Therapeutics B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

40 mg deva

60 mg deva

80 mg deva

100 mg deva

80 mg deva

Lietojiet 80 mg nedēļas 1. dienā

Lietojiet 80 mg nedēļas 3. dienā

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

NEXPOVIO 20 mg apvalkotās tabletes *selinexorum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir NEXPOVIO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms NEXPOVIO lietošanas
3. Kā lietot NEXPOVIO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt NEXPOVIO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir NEXPOVIO un kādam nolūkam to lieto

NEXPOVIO satur aktīvo vielu selineksoru. Selineksors ir pretvēža zāles, kas pazīstamas kā XPO1 inhibitors. Tas bloķē XPO1 – vielas, kas transportē olbaltumvielas no šūnas kodola uz šūnas citoplazmu, – darbību. Lai pareizi darbotos, dažām šūnu olbaltumvielām jāatrodas kodolā.

Bloķējot XPO1 darbību, selineksors novērš noteiktu olbaltumvielu izvadīšanu ārā no kodola, kas traucē vēža šūnu augšanu un izraisa vēža šūnu nāvi.

Kādam nolūkam lieto NEXPOVIO

NEXPOVIO lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar multiplo mielomu, kas ir atgriezies pēc ārstēšanas. NEXPOVIO lieto

- kopā ar divām citām zālēm, ko sauc par bortezomibu un deksametazonu, cilvēkiem, kuriem iepriekš ir veikta vismaz viena cita terapija;

VAI

- kopā ar deksametazonu pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz četrus mielomas ārstēšanas veidus un kuru slimību neizdodas kontrolēt ar iepriekš saņemtajām zālēm multiplās mielomas ārstēšanai.

Multiplā mieloma ir vēzis, kas skar asins šūnas, ko sauc par plazmas šūnām. Plazmas šūnas parasti ražo olbaltumvielas, lai cīnītos ar infekcijām. Cilvēkiem ar multiplo mielomu ir ļaundabīgas plazmas šūnas, kuras sauc arī par mielomas šūnām un kas var bojāt kaulus un nieres, un paaugstināt infekciju risku. Ārstēšana ar NEXPOVIO iznīcina mielomas šūnas un mazina slimības simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms NEXPOVIO lietošanas

Nelietojiet NEXPOVIO šādos gadījumos:

ja Jums ir alerģija pret selineksu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms NEXPOVIO lietošanas un tās laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir vai ir bijuši asiņošanas traucējumi;
- Jums nesēn ir bijusi infekcija vai parādās infekcija;
- Jums ir slikta dūša, vemšana vai caureja;
- Jūs zaudējat ēstgribu vai zaudējat ķermeņa masu;
- Jums ir apziņas traucējumi un reibonis;
- Jums ir pazemināts nātrija līmenis asinīs (hiponatriēmija);
- Jums ir jauna katarakta vai pasliktinājusies jau esošā.

Ārsts Jūs izmeklēs un ārstēšanas laikā rūpīgi kontrolēs. Pirms NEXPOVIO lietošanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā Jums tiks veiktas asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums.

Bērni un pusaudži

NEXPOVIO nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un NEXPOVIO

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība

Pirms NEXPOVIO terapijas uzsākšanas sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ieteicams veikt grūtniecības testu.

Nelietojiet NEXPOVIO grūtniecības laikā, jo tas var kaitēt nedzimušajam bērnam. Sievietēm, kurām grūtniecība iestājas NEXPOVIO lietošanas laikā, nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana un jāpaziņo par to ārstam.

Barošana ar krūti

NEXPOVIO terapijas laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas nebarojiet bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai selineksors vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā un var kaitēt ar krūti barotam bērnam.

Fertilitāte

NEXPOVIO var mazināt sieviešu un vīriešu auglību.

Kontracepcija

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Vīriešiem ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas ieteicams izmantot efektīvas kontracepcijas metodes vai izvairīties no dzimumdzīves ar sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

NEXPOVIO var izraisīt nogurumu, apjukumu un reiboni. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums rodas minētie simptomi.

NEXPOVIO satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 20 mg tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot NEXPOVIO

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir:

- ja lieto kopā ar bortezumību un deksametazonu: 100 mg (5 tabletes) vienu reizi dienā, katras nedēļas 1. dienā, vai pēc ārsta nozīmējuma;
- ja lieto kopā ar deksametazonu: 80 mg (4 tabletes) vienu reizi dienā katras nedēļas 1. un 3. dienā vai atbilstoši ārsta norādījumiem.

Ja Jums radīsies blakusparādības, ārsts var pielāgot zāļu devu.

Lai izvairītos no dozēšanas kļūdām, ir svarīgi lietot šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.

Lietošanas veids

Norijiet NEXPOVIO tabletes veselas, uzdzerot glāzi ūdens, ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm. Lai novērstu ādas kairinājuma risku, ko var izraisīt aktīvā viela, nesakošļājiet, nesmalciniet, nedaliet un nelauziet tabletes.

Lietošanas ilgums

Ārsts Jums norādīs ārstēšanas ilgumu atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu un blakusparādībām.

Ja esat lietojis NEXPOVIO vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Paņemiet līdzi savu NEXPOVIO tablešu kastīti.

Ja esat aizmirsis lietot NEXPOVIO

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nelietojiet papildu devu, ja pēc NEXPOVIO lietošanas Jums ir bijusi vemšana. Lietojiet nākamo devu iepļānotajā laikā.

Ja pārtraucat lietot NEXPOVIO

Nepārtrauciet NEXPOVIO lietošanu un nemainiet zāļu devu bez ārsta piekrišanas. Tomēr, ja NEXPOVIO lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pārtrauciet ārstēšanu un informējiet par to ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām.

NEXPOVIO var izraisīt šādas **nopietnas blakusparādības**.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- **samazināts trombocītu skaits asinīs**
Pirms NEXPOVIO lietošanas uzsākšanas, kā arī pēc nepieciešamības ārstēšanas laikā un pēc tās ārsts nozīmēs Jums asins analīzes. Pirmajos divos ārstēšanas mēnešos šīs analīzes būs jāveic biežāk, lai kontrolētu trombocītu skaitu Jūsu asinīs. Ārsts var pārtraukt ārstēšanu vai pielāgot devu atkarībā no trombocītu skaita. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir pazīmes, kas liecina par samazinātu trombocītu skaitu, piemēram:
 - viegli vai pārmērīgi veidojas zilumi,
 - uz ādas parādās punktteida sarkanīgi violeti izsitumi,

- ilgstoša asiņošana pēc sagriešanās,
- smaganu vai deguna asiņošana,
- asinis piejaukums urīnā vai fēcēs.
- **samazināts sarkano un balto asins šūnu**, tai skaitā neitrofilo leukocītu un limfocītu, **skaitis**. Pirms NEXPOVIO lietošanas uzsākšanas, kā arī pēc nepieciešamības ārstēšanas laikā un pēc tās ārsts nozīmēs Jums asins analīzes, lai kontrolētu sarkano un balto asins šūnu skaitu. Pirmajos divos ārstēšanas mēnešos šīs analīzes būs jāveic biežāk. Ārsts var pārtraukt ārstēšanu vai pielāgot devu atkarībā no asins šūnu skaita vai arī papildus uzsākt ārstēšanu ar citām zālēm, lai palielinātu šūnu skaitu. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir samazināta neitrofilo leukocītu skaita pazīmes, piemēram, drudzis.
- **nogurums**
Pastāstiet ārstam, ja Jums parādās nogurums vai palielinās esošais nogurums. Ārsts var pielāgot zāļu devu, ja nogurums nepāriet vai palielinās.
- **slikta dūša, vemšana, caureja**
Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas slikta dūša, vemšana vai caureja. Jūsu ārsts var pielāgot devu vai pārtraukt ārstēšanu atkarībā no Jūsu simptomu smaguma. Papildus tam ārsts var Jums izrakstīt zāles, kas jālieto pirms NEXPOVIO vai tā lietošanas laikā, lai novērstu un ārstētu sliktu dūšu un/vai vemšanu, un/vai caureju.
- **samazināta ēstgriba un/vai ķermeņa masa**
Pirms NEXPOVIO lietošanas uzsākšanas, kā arī pēc nepieciešamības ārstēšanas laikā un pēc tās ārsts noteiks Jūsu ķermeņa masu. To būs jānosaka biežāk pirmajos divos ārstēšanas mēnešos. Pastāstiet ārstam, ja Jums pazūd ēstgriba un Jūs zaudējat ķermeņa masu. Ārsts var pielāgot devu samazinātas ēstgribas un ķermeņa masas zuduma gadījumā un/vai izrakstīt zāles, lai uzlabotu ēstgribu. Ārstēšanas laikā uzņemiet pietiekamu šķidruma un kaloriju daudzumu.
- **pazemināts nātrijs līmenis**
Pirms NEXPOVIO lietošanas uzsākšanas, kā arī pēc nepieciešamības ārstēšanas laikā un pēc tās ārsts nozīmēs asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu nātrijs līmeni. Pirmajos divos ārstēšanas mēnešos šīs analīzes būs jāveic biežāk. Ārsts var pielāgot devu un/vai izrakstīt sāls tabletes vai šķidrumus atkarībā no Jūsu nātrijs līmeņa.
- **apjukuma stāvoklis un reibonis**
Pastāstiet ārstam, ja jūtaties apjucis. Izvairieties no situācijām, kad reibonis vai apjukums var būt traucējoši, un bez konsultācijas ar ārstu nelietojiet citas zāles, kas var izraisīt reiboni vai apjukuma stāvokli. Ja Jums rodas apjukums vai reibonis, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, līdz šie simptomi nav izzuduši. Ārsts var pielāgot devu, lai mazinātu šos simptomus.
- **katarakta**
Informējiet ārstu, ja Jums ir kataraktas simptomi, piemēram, redzes dubultošanās, jutīgums uz gaismu vai spilgtu gaismu. Ja pamanāt redzes izmaiņas, ārsts var pieprasīt oftalmologam veikt acu izmeklēšanu, un Jums var būt nepieciešama acu operācija, lai likvidēt kataraktu un atjaunotu redzi.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no zemāk minētajām parējām blakusparādībām.

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pneimonija,
- augšējo elpceļu infekcija,
- bronhīts,
- deguna un rīkles vīrusa infekcija (nazofaringīts),
- plauktu un pēdu nervu bojājums, kas var izraisīt tirpšanu un nejutīgumu (perifēra neiropātija),
- deguna asiņošana,
- galvassāpes,
- dehidratācija,

- paaugstināts cukura līmenis asinīs,
- pazemināts kālija līmenis,
- nespēja aizmigt (bezmiegs),
- garšas sajūtas traucējumi,
- redzes miglošanās,
- elpas trūkums,
- klepus,
- sāpes vēderā,
- aizcietējums,
- enerģijas trūkums,
- drudzis.

Bieži (var skart vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- bakteriāla infekcijas asinīs,
- organisms parasti izdala asinīs ķīmiskas vielas, kas palīdz cīnīties ar infekcijām. Ja organisma reakcija uz šīm ķīmiskajām vielām nav atbilstoša, tās izraisa izmaiņas, kas var bojāt vairākas orgānu sistēmas (sepsē),
- samazināts neitrofilo leukocītu skaits un drudzis,
- pazemināts fosfora līmenis,
- paaugstināts kālija līmenis,
- pazemināts kalcija līmenis,
- pazemināts magnija līmenis,
- apjukums (halucinācijas),
- paaugstināts amilāzes un lipāzes līmenis,
- paaugstināts urīnskābes līmenis,
- apgrūtināta domāšana (delīrijs),
- ģībonis (sinkope),
- paātrināta sirdsdarbība (tahikardija),
- vāja redze,
- garšas zudums,
- garšas traucējumi,
- līdzsvara traucējumi,
- domāšanas traucējumi,
- uzmanības traucējumi,
- atmiņas traucējumi,
- zems asinsspiediens (hipotensija),
- griešanās sajūta (vertigo),
- greimošanas traucējumi, sausa mute, diskomforts vēderā,
- meteorisms vai vēdera uzpūšanās,
- ādas nieze,
- muskuļu spazmas,
- nieru darbības traucējumi,
- vispārējā fiziskās stāvokļa pasliktināšanās, gaitas traucējumi, savārgums, drebuļi,
- aknu enzīmu (alanīna aminotransferāzes, aspartāta aminotransferāzes un sārmainās fosfatāzes) līmeņa paaugstināšanās,
- kritieni,
- atmiņas traucējumi, tostarp amnēzija,
- paaugstināts muskuļu enzīma kreatīna līmenis,
- matu izkrišana, nakts svīšana,
- tostarp pārmērīga svīšana,
- apakšējo elpceļu infekcija,
- zilumi.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- strauja audzēja šūnu sabrukšana, kas var būt dzīvībai bīstama un izraisīt tādus simptomus kā muskuļu krampji, muskuļu vājums, apjukums, redzes zudums vai traucējumi un elpas trūkums (tumora līzes sindroms),
- smadzeņu iekaisums, kas var izraisīt apjukumu, galvassāpes, krampjus (encefalopātija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt NEXPOVIO

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera iepakojuma, iekšējās kastītes un ārējās kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt bojājumus vai iepakojuma atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko NEXPOVIO satur

- Aktīvā viela ir selineksors. Katra apvalkotā tablete satur 20 mg selineksora.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrijs, povidons K30, nātrija laurilsulfāts, koloidālais silīcija dioksīds, magnija stearāts. Tabletes apvalka sastāvdaļas ir talks, daļēji hidrolizēts poli(vinilspirts), glicerīna monostearāts, polisorbāts 80, titāna dioksīds, makrogols, indigo karmīna alumīnija laka un briljantzilā FCF alumīnija laka. Skatīt 2. punktu “NEXPOVIO satur nātriju”.

NEXPOVIO ārējais izskats un iepakojums

NEXPOVIO apvalkotās tabletes ir zilas, apaļas, ar iespaidumu “K20” vienā pusē.

Katrā ārējā kastītē ir četri bērniem neatverami iekšējie iepakojumi. Katrā iekšējā iepakojumā ir viens plastmasas blisteris ar 2, 3, 4, 5 vai 8 tabletēm, tādējādi iepakojums kopā satur 8, 12, 16, 20 vai 32 tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Nīderlande

Ražotājs(-i)

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta mm/gggg.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.