

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NEXPOVIO 20 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg selinexor.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Blå, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet (4 mm tyk og 7 mm i diameter) med "K20" præget på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutisk indikation

NEXPOVIO er indiceret:

- i kombination med bortezomib og dexamethason til behandling af voksne patienter med myelomatose, som har fået mindst én tidligere behandling.
- i kombination med dexamethason til behandling af myelomatose hos voksne patienter, der har modtaget mindst fire tidligere behandlinger, og hvis sygdom er refraktær over for mindst to proteasomhæmmere, to immunmodulatorer og et anti-CD38 monoklonalt antistof, og som har vist sygdomsprogression ved den sidste behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal påbegyndes og overvåges under tilsyn af læger, der har erfaring med behandling af myelomatose.

Dosering

Selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason (SVd)

De anbefalede doser for selinexor, bortezomib og dexamethason, som er baseret på en 35 dages cyklus, er følgende:

- Selinexor 100 mg, som tages oralt én gang om ugen på dag 1 i hver uge. Dosis af selinexor må ikke overstige 70 mg/m^2 pr. dosis.
- Bortezomib $1,3 \text{ mg/m}^2$, som administreres subkutant én gang om ugen på dag 1 i hver uge i 4 uger efterfulgt af 1 uges pause.
- Dexamethason 20 mg, som tages oralt to gang om ugen på dag 1 og 2 i hver uge.

Behandling med selinexor kombineret med bortezomib og dexamethason bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Selinexor i kombination med dexamethason (Sd)

De anbefalede startdoser for selinexor og dexamethason er følgende:

- Selinexor 80 mg tages oralt på dag 1 og 3 i hver uge.
- Dexamethason 20 mg tages oralt på dag 1 og 3 i hver uge i kombination med selinexor.

Behandlingen med selinexor kombineret med dexamethason bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Se produktresuméet for at få oplysninger om dosering af lægemidler, der administreres sammen med NEXPOVIO.

Forsinkede eller glemte doser

Hvis patienten springer en dosis selinexor over, hvis en dosis tages for sent, eller hvis patienten kaster op efter en dosis selinexor, skal dosis ikke tages igen. Patienten skal tage den næste dosis på den næste planlagte dag.

Dosisjusteringer

Anbefalede justeringer af NEXPOVIO-dosis ved bivirkninger er vist i tabel 1 og tabel 2.

Se de respektive produktresuméer for at få oplysninger om doseringsændringer for lægemidler, der administreres sammen med NEXPOVIO.

Tabel 1: Præspecificerede dosisjusteringstrin ved bivirkninger

	Selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason (SVd)	Selinexor i kombination med dexamethason (Sd)
Anbefalet startdosis	100 mg én gang om ugen	80 mg dag 1 og 3 i hver uge (160 mg i alt pr. uge)
Første reduktion	80 mg én gang om ugen	100 mg én gang om ugen
Anden reduktion	60 mg én gang om ugen	80 mg én gang om ugen
Tredje reduktion	40 mg én gang om ugen	60 mg én gang om ugen
Seponering*		

* Hvis symptomerne ikke forsvinder, bør behandlingen seponeres

Tabel 2: Vejledning til dosisjustering ved bivirkninger

Bivirkning ^a	Forekomst	Handling
Hæmatologiske bivirkninger		
Trombocytopeni		
Trombocytal 25.000 til mindre end 75.000/mcl	Hvilken som helst	• Reducér selinexor med 1 dosisniveau (se tabel 1).
Trombocytal 25.000 til mindre end 75.000/mcl med samtidig blødning	Hvilken som helst	• Afbryd behandling med selinexor. • Genstart selinexor på 1 dosisniveau lavere (se tabel 1), efter blødningen er ophørt.
Trombocytal mindre end 25.000/mcl	Hvilken som helst	• Afbryd behandling med selinexor. • Overvåg, indtil trombocytallet igen er mindst 50.000/mcl. • Genstart behandling med selinexor på 1 dosisniveau lavere (se tabel 1).
Neutropeni		
Absolut neutrofilital på 0,5 til 1,0 x 10 ⁹ /l uden feber	Hvilken som helst	• Reducér selinexor med 1 dosisniveau (se tabel 1).
Absolut neutrofilital mindre end 0,5 x 10 ⁹ /l ELLER	Hvilken som helst	• Afbryd behandling med selinexor. • Overvåg, indtil neutrofilitallet igen er 1,0 x 10 ⁹ /l eller højere.

Bivirkning^a	Forekomst	Handling
Febril neutropeni		<ul style="list-style-type: none"> • Genstart behandling med selinexor på 1 dosisniveau lavere (se tabel 1).
Anæmi		
Hæmoglobin mindre end 8,0 g/dl	Hvilken som helst	<ul style="list-style-type: none"> • Reducér selinexor med 1 dosisniveau (se tabel 1). • Administrér blodtransfusioner og/eller andre behandlinger i henhold til kliniske retningslinjer.
Livstruende konsekvenser (indikation for akut intervention)	Hvilken som helst	<ul style="list-style-type: none"> • Afbryd behandling med selinexor. • Overvåg hæmoglobin, indtil niveauet igen er 8 g/dl eller højere. • Genstart behandling med selinexor på 1 dosisniveau lavere (se tabel 1). • Administrér blodtransfusioner og/eller andre behandlinger i henhold til kliniske retningslinjer.
Ikke-hæmatologiske bivirkninger		
Hyponatriæmi		
Natriumniveau 130 mmol/l eller lavere	Hvilken som helst	<ul style="list-style-type: none"> • Afbryd behandling med selinexor og giv passende, understøttende behandling. • Overvåg, indtil natriumniveauet igen er 130 mmol/l eller højere. • Genstart behandling med selinexor på 1 dosisniveau lavere (se tabel 1).
Træthed		
Grad 2 varende mere end 7 dage ELLER Grad 3	Hvilken som helst	<ul style="list-style-type: none"> • Afbryd behandling med selinexor. • Overvåg, indtil trætheden aftager til grad 1 eller baseline. • Genstart behandling med selinexor på 1 dosisniveau lavere (se tabel 1).
Kvalme og opkastning		
Grad 1 eller 2 kvalme (oralt indtag mindsket uden væsentligt vægttab, dehydrering eller underernæring) ELLER Grad 1 eller 2 opkastning (5 eller færre episoder pr. dag)	Hvilken som helst	<ul style="list-style-type: none"> • Fortsæt behandling med selinexor, og igangsæt behandling med yderligere lægemidler mod kvalme.
Grad 3 kvalme (utilstrækkeligt oralt kalorie- eller væskeindtag) ELLER Grad 3 eller højere opkastning (6 eller flere episoder pr. dag)	Hvilken som helst	<ul style="list-style-type: none"> • Afbryd behandling med selinexor. • Overvåg, indtil kvalme eller opkastning er aftaget til grad 2 eller lavere eller til baseline. • Igangsæt behandling med yderligere lægemidler mod kvalme. • Genstart behandling med selinexor på 1 dosisniveau lavere (se tabel 1).
Diarré		
Grad 2 (antal afføringer steget med 4 til 6 pr. dag i forhold til baseline)	1.	<ul style="list-style-type: none"> • Fortsæt behandling med selinexor, og igangsæt understøttende behandling.
	2. og efterfølgende	<ul style="list-style-type: none"> • Reducér selinexor med 1 dosisniveau (se tabel 1). • Igangsæt understøttende behandling.

Bivirkning^a	Forekomst	Handling
Grad 3 eller højere (antal afføringer steget med 7 eller flere pr. dag i forhold til baseline; indikation for indlæggelse)	Hvilken som helst	<ul style="list-style-type: none"> • Afbryd behandling med selinexor, og igangsæt understøttende behandling. • Overvåg, indtil diarréen aftager til grad 2 eller lavere. • Genstart behandling med selinexor på 1 dosisniveau lavere (se tabel 1).
Vægttab og anoreksi		
Vægttab på 10 % til mindre end 20 % ELLER Anoreksi associeret med betydeligt vægttab eller underernæring	Hvilken som helst	<ul style="list-style-type: none"> • Afbryd behandling med selinexor, og igangsæt understøttende behandling. • Overvåg, indtil vægten igen er på mere end 90 % af vægten ved baseline. • Genstart behandling med selinexor på 1 dosisniveau lavere (se tabel 1).
Okulære bivirkninger		
Grad 2, eksklusive grå stær	Hvilken som helst	<ul style="list-style-type: none"> • Foretag oftalmologisk evaluering. • Afbryd behandling med selinexor, og igangsæt understøttende behandling • Overvåg, indtil de okulære symptomer bedres til grad 1 eller baseline. • Genstart behandling med selinexor på 1 dosisniveau lavere (se tabel 1).
Grad ≥ 3, eksklusive grå stær	Hvilken som helst	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer selinexor permanent • Foretag oftalmologisk evaluering
Andre ikke-hæmatologiske bivirkninger		
Grad 3 eller 4 (livstruende)	Hvilken som helst	<ul style="list-style-type: none"> • Afbryd behandling med selinexor. • Overvåg, indtil aftaget til grad 2 eller lavere. • Genstart behandling med selinexor på 1 dosisniveau lavere (se tabel 1).

a. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03.

Særlige populationer

Ældre population

Dosisjustering af selinexor er ikke påkrævet for patienter over 65 år (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af selinexor for patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion er ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Der er ingen data om patienter med nyresygdom i slutstadiet eller hæmodialyse til at understøtte en dosisbefaling.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af selinexor er ikke nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Der er ikke tilstrækkelige data om patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion til at understøtte en dosisbefaling.

Pædiatrisk population

NEXPOVIOs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1 og 5.2).

Det er ikke relevant at anvende NEXPOVIO hos børn under 18 år i behandlingen af myelomatose.

Administration

NEXPOVIO er til oral anvendelse.

NEXPOVIO i kombination med bortezomib og dexamethason (SVd) skal tages oralt på omtrent samme tidspunkt én gang om ugen på dag 1 i hver uge.

NEXPOVIO i kombination med dexamethason (Sd) skal tages på omtrent samme tidspunkt på dag 1 og 3 i hver uge. Tabletten bør sluges hel sammen med vand. For at forebygge hudirritation fra det aktive stof må den ikke knuses, tygges, brækkes eller deles. Den kan tages sammen med eller uden mad.

4.3. Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Produktresuméet for lægemidler, der administreres med selinexor, skal konsulteres inden igangsættelse af behandlingen, herunder i relation til særlige advarsler og forholdsregler for brugen og anbefalede samtidige behandlinger.

Anbefalede samtidige behandlinger

Patienterne bør rådgives til at opretholde et tilstrækkeligt indtag af væske og kalorier under hele behandlingen. Intravenøs hydrering bør overvejes for patienter med risiko for dehydrering.

Der bør gives profylaktisk samtidig behandling med en 5-HT₃-antagonist og/eller andet middel mod kvalme før og under behandling med NEXPOVIO (se pkt. 4.8).

Hæmatologi

Patienterne bør få deres komplette blodtælling (CBC) vurderet ved baseline, under behandlingen og som klinisk indiceret. Overvåg oftere under de første to måneder af behandlingen.

Thrombocytopeni

Thrombocytopeniske hændelser (thrombocytopeni og reduceret antal blodplader) blev hyppigt rapporteret hos patienter, som blev behandlet med selinexor, og disse hændelser kan være svære (grad 3/4). Grad 3/4 thrombocytopeni kan til tider medføre klinisk signifikant blødning og i sjældne tilfælde medføre potentiel letal blødning (se pkt. 4.8).

Thrombocytopeni kan håndteres med dosisafbrydelser, justeringer, blodpladetransfusioner og/eller andre behandlinger som klinisk indiceret. Patienterne bør overvåges for tegn og symptomer på blødning og straks vurderes. Se vejledning om dosisjustering i tabel 1 og tabel 2 i pkt. 4.2.

Neutropeni

Neutropeni, herunder svær neutropeni (grad 3/4), er blevet rapporteret med selinexor. I få tilfælde opstod der samtidige infektioner hos patienter med grad 3/4 af neutropeni (se pkt. 4.8).

Patienter med neutropeni bør overvåges for tegn på infektion og vurderes omgående.

Neutropeni kan håndteres med dosisafbrydelser, justeringer og kolonistimulerende faktorer i henhold til medicinske retningslinjer. Se vejledning om dosisjustering i tabel 1 og tabel 2 i pkt. 4.2.

Gastrointestinal toksicitet

Kvalme, opkastning, diarré, som til tider kan være svær og kræve brug af antiemetika og lægemidler mod diarre (se pkt. 4.8).

Forebyggelse med 5HT₃-antagonister og/eller andre kvalmestillende midler bør gives før og under behandling med selinexor. Væsker med elektrolytter bør administreres for at forhindre dehydrering hos patienter i risiko.

Kvalme/opkastning kan håndteres med dosisafbrydelser, -justeringer og/eller påbegyndelse af andre antiemetiske lægemidler som klinisk indiceret. Diarré kan håndteres med dosisafbrydelse, -justeringer og/eller administration af lægemidler mod diarré. Se vejledning om dosisjustering i tabel 1 og tabel 2 i pkt. 4.2.

Vægttab og anoreksi

Selinexor kan forårsage vægttab og anoreksi. Patienterne bør have deres kropsvægt, ernæringsmæssige tilstand samt volumen kontrolleret ved baseline, under behandling og som klinisk indiceret.

Overvågningen bør være hyppigere under de første to måneder af behandlingen. Patienter, som oplever ny eller forværret nedsat appetit og vægttab kan have brug for dosisjustering, appetitstimulanter og ernæringsvejledning. Se vejledning om dosisjustering i tabel 1 og tabel 2 i pkt. 4.2.

Konfusion og svimmelhed

Selinexor kan forårsage konfusion og svimmelhed. Patienterne bør rådes til at undgå situationer, hvor svimmelhed eller konfusion kan være et problem, og om ikke at tage andre lægemidler, der kan forårsage svimmelhed eller konfusion uden tilstrækkelig lægelig rådgivning. Patienterne bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene tungt maskineri, før symptomerne forsvinder (se pkt. 4.7).

Hyponatriæmi

Selinexor kan forårsage hyponatriæmi. Patienterne bør få deres natriumniveau kontrolleret ved baseline, under behandlingen og som klinisk indiceret. Overvågningen bør være hyppigere under de første to måneder af behandlingen. Korrigér natriumniveauet for samtidig hyperglykæmi (serumglukose > 150 mg/dl) og højt serumparaproteinniveau. Hyponatriæmi bør behandles i henhold til medicinske retningslinjer (intravenøs natriumchloridopløsning og/eller salttabletter), inklusive gennemgang af kosten. Patienterne kan have behov for afbrydelse og/eller justering af selinexordosis. Se vejledning om dosisjustering i tabel 1 og tabel 2 i pkt. 4.2.

Grå stær

Selinexor kan forårsage frembrud eller forværring af grå stær (se pkt. 4.8). Der kan foretages oftalmologisk evaluering, hvis der er klinisk indiceret. Grå stær skal behandles ifølge de medicinske retningslinjer, herunder operation, hvis det er berettiget.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (TLS) er rapporteret hos patienter, der får behandling med selinexor. Patienter med høj risiko for TLS skal overvåges omhyggeligt. TLS skal behandles omgående i henhold til institutionens retningslinjer.

Fertile kvinder/kontraktion hos mænd og kvinder

Fertile kvinder skal rådes til at undgå graviditet eller afholde sig fra seksuel aktivitet under behandlingen med selinexor og i mindst 1 uge efter den sidste dosis selinexor.

Fertile kvinder og mandlige fertile patienter bør rådes til at anvende sikker kontraktion eller afstå fra seksuel aktivitet for at undgå graviditet under behandlingen med selinexor og i mindst 1 uge efter den sidste dosis selinexor (se pkt. 4.6).

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 20 mg tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke foretaget nogen dedikerede kliniske lægemiddelinteraktionsstudier.

Samtidig anvendelse af en stærk CYP3A4-inducer kan føre til lavere eksponering for selinexor.

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i selinexors farmakokinetik ved administration sammen med en stærk CYP3A4-hæmmer, clarithromycin (500 mg peroralt to gange dagligt i 7 dage).

Der blev ikke observeret nogen kliniske forskelle i farmakokinetikken for selinexor ved samtidig administration med op til 1 000 mg daglig dosis af paracetamol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontraception hos mænd og kvinder

Fertile kvinder skal rådes til at undgå graviditet eller afholde sig fra seksuel aktivitet under behandlingen med selinexor og i mindst 1 uge efter den sidste dosis selinexor. Det anbefales, at fertile kvinder får foretaget en graviditetstest før påbegyndelse af behandling med selinexor.

Fertile kvinder og mandlige fertile patienter bør rådes til at anvende sikker kontraception eller afstå fra seksuel aktivitet for at undgå graviditet under behandlingen med selinexor og i mindst 1 uge efter den sidste dosis selinexor.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af selinexor til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist, at selinexor kan forårsage fosterskader (se pkt. 5.3). Selinexor bør ikke anvendes under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraception.

Hvis patienten bliver gravid, mens hun tager selinexor, skal behandlingen med selinexor straks seponeres, og patienten skal underrettes om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om selinexor eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med selinexor og mindst 1 uge efter den sidste dosis.

Fertilitet

Baseret på resultater hos dyr kan selinexor forringe fertiliteten hos kvinder og mænd (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Selinexor kan i væsentlig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Selinexor kan forårsage træthed, konfusion og svimmelhed. Patienter bør rådes til at undgå situationer, hvor svimmelhed eller konfusion kan være et problem, og om ikke at tage andre lægemidler, der kan forårsage svimmelhed eller konfusion uden tilstrækkelig lægelig rådgivning. Patienterne bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever nogle af disse symptomer.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Selinexors sikkerhed i kombination med bortezomib og dexamethason er blevet evalueret hos 195 patienter med myelomatose. De hyppigst forekommende bivirkninger ($\geq 30\%$) var trombocytopeni (62 %), kvalme (50 %), træthed (42 %), anæmi (37 %), nedsat appetit (35 %), diarré (33 %) og perifer neuropati (33 %).

De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger ($\geq 3\%$) var pneumoni (14,9 %), grå stær (4,6 %), sepsis (4,1 %), diarré (3,6 %), opkastning (3,6 %) og anæmi (3,1 %).

Selinexors sikkerhed i kombination med dexamethason er blevet evalueret hos 214 patienter med myelomatose, herunder 83 patienter med penta-refraktær sygdom. De hyppigst forekommende bivirkninger ($\geq 30\%$) var kvalme (75 %), trombocytopeni (75 %), træthed (66 %), anæmi (60 %), nedsat appetit (56 %), vægttab (49 %), diarré (47 %), opkastning (43 %), hyponatriæmi (40 %), neutropeni (36 %) og leukopeni (30 %).

De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger ($\geq 3\%$) var pneumoni (7,5 %), sepsis (6,1 %), thrombocytopeni (4,7 %), akut nyreskade (3,7 %) og anæmi (3,3 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger rapporteret i kliniske studier med selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason (SVd) er opsummeret i tabel 3.

Bivirkninger rapporteret i kliniske studier med selinexor i kombination med dexamethason (Sd) er opsummeret i tabel 4.

Disse bivirkninger er anført efter systemorganklasse. Hyppighedskategorier defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 3: Bivirkninger observeret hos patienter med myelomatose behandlet med selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason (SVd)

Systemorganklasse/foretrukket term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig Pneumoni*, infektion i øvre luftveje, bronkitis, nasopharyngitis Almindelig Sepsis*, infektion i nedre luftveje	Meget almindelig Pneumoni* Almindelig Sepsis*, infektion i nedre luftveje, bronkitis, infektion i øvre luftveje
Blod og lymfesystem	Meget almindelig Trombocytopeni, anæmi, neutropeni* Almindelig Leukopeni, lymfopeni	Meget almindelig Trombocytopeni, anæmi Almindelig Neutropeni*, lymfopeni Ikke almindelig Leukopeni
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig Nedsat appetit Almindelig Hyponatriæmi, dehydrering, hypokaliæmi, hypocalcæmi, hypofosfatæmi, hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi	Almindelig Hyponatriæmi, dehydrering, nedsat appetit, hypokaliæmi, hypocalcæmi, hypofosfatæmi
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig Insomni Almindelig Konfusion	Almindelig Konfusion, insomni
Nervesystemet	Meget almindelig Perifer neuropati, svimmelhed, hovedpine	Almindelig Synkope, perifer neuropati Ikke almindelig

Systemorganklasse/foretrukket term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
	Almindelig Synkope, amnesi*, balanceforstyrrelse, dysgeusi, ageusi	Hovedpine, svimmelhed, amnesi*
Øre og labyrint	Almindelig Vertigo	Ingen
Øjne	Meget almindelig Grå stær, sløret syn*	Meget almindelig Grå stær Almindelig Sløret syn*
Hjerte	Almindelig Takykardi	Ingen
Vaskulære sygdomme	Almindelig Hypotension	Almindelig Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig Hoste Almindelig Dyspnø*, epistaxis	Almindelig Epistaxis Ikke almindelig Dyspnø*, hoste
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig Kvalme, diarré, opkastning, obstipation Almindelig Abdominal smerter, dyspepsi, mundtørhed, flatulens	Almindelig Kvalme, diarré, opkastning
Hud og subkutane væv	Almindelig Alopeci, sveden om natten*, pruritus	Ikke almindelig Sveden om natten*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig Hyperkreatinæmi	Almindelig Hyperkreatinæmi
Nyrer og urinveje	Almindelig Akut nyreskade	Almindelig Akut nyreskade
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig Træthed, pyreksi, asteni Almindelig Generel forringelse af fysisk helbred, utilpashed	Meget almindelig Træthed Almindelig Pyreksi, asteni, generel forringelse af fysisk helbred
Undersøgelser	Meget almindelig Vægttab Almindelig Forhøjet aspartat- aminotransferase, forhøjet alanin-aminotransferase	Almindelig Vægttab, forhøjet aspartat- aminotransferase, forhøjet alanin-aminotransferase
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig Fald, kontusion	Almindelig Fald

* Gruppering af mere end én foretrukket MedDRA-term, herunder:

- Pneumoni: pneumoni, lungeinfektion, pneumonia pneumococcal, pneumonia influenzal,

- pneumonia parainfluenzae viral, pneumonia bacterial og pneumonia fungal
- Sepsis: sepsis, septisk shock, staphylococcal sepsis og urosepsis
- Neutropeni: Neutropeni og febril neutropeni
- Amnesi: amnesi og nedsat hukommelse
- Sløret syn: sløret syn, nedsat syn, og reduceret synsstyrke
- Dyspnø: dyspnø og belastningsdyspnø
- Sveden om natten: sveden om natten og hyperhidrosis

Tabel 4: Bivirkninger observeret hos patienter i behandling med selinexor i kombination med dexamethason (Sd)

Systemorganklasse /foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	<p>Meget almindelige Pneumoni, infektion i øvre luftveje</p> <p>Almindelige Sepsis, bakteriami</p>	<p>Almindelige Pneumoni, sepsis, bakteriami</p> <p>Ikke almindelige Infektion i øvre luftveje</p>
Blod og lymfesystem	<p>Meget almindelige Trombocytopeni, anæmi, neutropeni, leukopeni, lymfopeni</p> <p>Almindelige Febril neutropeni</p>	<p>Meget almindelige Trombocytopeni, anæmi, neutropeni, leukopeni, lymfopeni</p> <p>Almindelige Febril neutropeni</p>
Metabolisme og ernæring	<p>Meget almindelige Hyponatriæmi, dehydrering, nedsat appetit, hyperglykæmi, hypokaliæmi</p> <p>Almindelige Hypocalcæmi, hypofosfatæmi, hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi, hyperamylasæmi, hyperurikæmi, hyperlipasæmi</p> <p>Ikke almindelige Tumorlysesyndrom</p>	<p>Meget almindelige Hyponatriæmi</p> <p>Almindelige Dehydrering, nedsat appetit, hypokaliæmi, hyperglykæmi, hypocalcæmi, hyperkaliæmi, hyperamylasæmi, hypofosfatæmi, hyperurikæmi, hyperlipasæmi</p> <p>Ikke almindelige Tumorlysesyndrom</p>
Psykkiske forstyrrelser	<p>Meget almindelige Konfusion, insomni</p> <p>Almindelige Delirium, hallucination</p>	<p>Almindelige Konfusion, insomni</p> <p>Ikke almindelige Delirium, hallucination</p>
Nervesystemet	<p>Meget almindelige Svimmelhed, dysgeusi, hovedpine</p> <p>Almindelige Perifer neuropati, synkope, ageusi, smagsforstyrrelse, balanceforstyrrelse, kognitiv forstyrrelse, opmærksomhedsforstyrrelse, nedsat hukommelse</p> <p>Ikke almindelige</p>	<p>Almindelige Synkope, kognitiv forstyrrelse</p> <p>Ikke almindelige Perifer neuropati, encefalopati</p>

Systemorganklasse /foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
	Encefalopati	
Øjne	Meget almindelige Sløret syn Almindelige Grå stær, nedsat syn	Almindelige Grå stær Ikke almindelige Sløret syn, nedsat syn
Hjerte	Almindelige Takykardi	Ingen
Vaskulære sygdomme	Almindelige Hypotension	Ikke almindelige Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelige Dyspnø, epistaxis, hoste	Almindelige Dyspnø Ikke almindelige Epistaxis
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelige Kvalme, diarré, opkastning, abdominalsmerter, obstipation Almindelige Dyspepsi, mundtørhed, abdominalt ubehag, flatulens	Almindelige Kvalme, diarré, opkastning, obtipation Ikke almindelige Abdominalsmerter
Hud og subkutane væv	Almindelige Alopeci, sveden om natten, pruritus	Ingen
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelige Muskelkrampe, hyperkreatinæmi	Ikke almindelige Muskelkrampe, hyperkreatinæmi
Nyrer og urinveje	Almindelige Akut nyreskade	Almindelige Akut nyreskade
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelige Træthed, pyreksi, asteni Almindelige Generel forringelse af fysisk helbred, utilpashed, gangforstyrrelse, kulderystelser	Meget almindelige Træthed Almindelige Asteni, general forringelse af fysisk helbred, smerter Ikke almindelige Pyreksi
Undersøgelser	Meget almindelige Vægttab Almindelige Forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet alkalisk phosphatase i blodet	Almindelige Forhøjet alanin-aminotransferase Ikke almindelige Vægttab, forhøjet aspartat-aminotransferase
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelige Fald	Almindelige Fald

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

Infektion var den hyppigste ikke-hæmatologiske toksicitet.

Hos patienter, som fik SVd, blev der rapporteret infektioner hos 70 % af patienterne, og 28 % af patienterne havde infektioner i grad 3 eller 4. Der blev rapporteret alvorlige infektioner hos 28 % af patienterne med dødelige infektioner, der opstod hos 4 % af de behandlede patienter. Infektion i øvre luftveje og pneumoni var de hyppigst rapporterede infektioner hos henholdsvis 21 % og 15 % af patienterne. Infektion førte til dosisseponering hos 1 % af patienterne, behandlingsafbrydelse hos 48 % af patienterne og dosisreduktion hos 10 % af patienterne.

Hos patienter, som fik Sd, blev der rapporteret infektioner hos 53 % af patienterne. Heraf var 22 % grad 3 eller 4. Infektion i øvre luftveje og pneumoni var de hyppigst rapporterede infektioner (hos hhv. 15 % og 13 % af patienterne), hvor 25 % af de rapporterede infektioner var alvorlige og dødelige infektioner forekom hos 3 % af de behandlede patienter. Infektion førte til dosisseponering hos 7 % af patienterne, behandlingsafbrydelse hos 19 % af patienterne og dosisreduktion hos 1 % af patienterne.

Trombocytopeni

Hos patienter, som fik SVd, forekom der trombocytopeni hos 62 % af patienterne, og 41 % af patienterne havde trombocytopeni i grad 3 eller 4. Trombocytopeni var alvorlig hos 2 % af patienterne. Af de 41 % patienter med grad 3- eller 4-trombocytopeni blev der rapporteret grad 3 eller højere samtidige blødningshændelser (samtidig defineret som ± 5 dage) hos 5 % af patienterne. Letal blødning forekom hos 2 % af patienterne med trombocytopeni. Trombocytopeni førte til dosisseponering hos 2 % af patienterne, behandlingsafbrydelse hos 35 % af patienterne og dosisreduktion hos 33 % af patienterne.

Hos patienter, som fik Sd, forekom der trombocytopeni hos 75 % af patienterne, og 65 % af disse bivirkninger var grad 3 eller 4. Trombocytopeni var alvorlig hos 5 % af patienterne. Af de 65 % patienter med grad 3- eller 4-trombocytopeni blev der rapporteret alvorlige/grad 3 eller højere samtidige blødningshændelser (samtidig defineret som ± 5 dage) hos 5 % af patienterne. Trombocytopeni førte til dosisseponering hos 3 % af patienterne, behandlingsafbrydelse hos 22 % af patienterne og dosisreduktion hos 32 % af patienterne.

Trombocytopeni kan håndteres med dosisjusteringer (se pkt. 4.2), understøttende behandling og blodpladetransfusioner. Patienterne bør overvåges for tegn og symptomer på blødning og straks vurderes (se pkt. 4.4).

Neutropeni

Hos patienter, som fik SVd, forekom der neutropeni hos 16 % af patienterne, og 10 % af patienterne havde hændelser med neutropeni i grad 3 eller 4. Neutropeni var alvorlig hos 1 % af patienterne. Ingen af patienterne fik seponeret dosis på grund af neutropeni, og neutropeni førte til behandlingsafbrydelse hos 9 % af patienterne og dosisreduktion hos 5 % af patienterne.

Febril neutropeni, der blev rapporteret som alvorlig, forekom hos én patient (< 1 %), som fik SVd, og var grad 4. Febril neutropeni førte til behandlingsafbrydelse eller dosisreduktion. Der forekom ingen dosisseponering, som skyldtes febril neutropeni. Af de 19 patienter med grad 3 eller højere neutropeni blev der rapporteret alvorlig grad 3 eller højere samtidige infektioner (samtidig defineret som ± 5 dage) hos 3 (16 %) af patienterne. Samtidig infektioner i grad 3 eller højere omfattede infektion i nedre luftveje, bronkitis og øreinfektioner (1 patient hver).

Hos patienter, der fik Sd, forekom der neutropeni hos 36 % af patienterne, og 25 % heraf var grad 3 eller 4. Neutropeni var alvorlig hos 1 % af patienterne. Ingen af patienterne fik seponeret dosis på grund af neutropeni, og neutropeni førte til behandlingsafbrydelse hos 2 % af patienterne og dosisreduktion hos 6 % af patienterne.

Febril neutropeni forekom hos 3 % af patienterne, der fik Sd, hvor alle var grad 3 eller 4. Febril neutropeni blev rapporteret som alvorlig hos 2 % af patienterne og førte til dosisseponering, behandlingsafbrydelse eller dosisreduktion hos færre end 1 % af patienterne (hver især). Af de 53 patienter med grad 3 eller højere neutropeni blev der rapporteret alvorlig/grad 3 eller højere samtidige infektioner (samtidighed defineret som ± 5 dage) hos 6 patienter (11 %). De hyppigst rapporterede samtidige infektioner grad 3 eller højere omfattede urinvejsinfektioner (3 patienter) og sepsis (2 patienter).

Anæmi

Hos patienter, som fik SVd, forekom der anæmi hos 37 % af patienterne, og 16 % af patienterne havde hændelser med anæmi i grad 3. Ingen patienter havde anæmi i grad 4 eller 5. Anæmi var alvorlig hos 3 % af patienterne. Anæmi førte til dosisseponering hos 1 % af patienterne, behandlingsafbrydelse hos 6 % af patienterne og dosisreduktion hos 3 % af patienterne.

Hos patienter, som fik Sd, forekom der anæmi hos 61 % af patienterne, og 44 % heraf var grad 3 eller 4. Anæmi var alvorlig hos 3 % af patienterne. Anæmi førte til dosisseponering hos < 1 % af patienterne, behandlingsafbrydelse hos 4 % af patienterne og dosisreduktion hos 1 % af patienterne.

Anæmi kan håndteres med dosisjusteringer (se pkt. 4.2) og med blodtransfusioner og/eller administration af erythropoietin i henhold til medicinske retningslinjer. Se vejledning om dosisjustering i tabel 2 i pkt. 4.2.

Gastrointestinal toksicitet

Hos patienter, som fik SVd, forekom der kvalme hos 50 % af patienterne, og 8 % af patienterne havde kvalme i grad 3 eller 4. Kvalme var alvorlig hos 2 % af patienterne. Når der blev administreret behandling mod kvalme, forbedredes medianvarigheden af kvalme med 10 dage. Kvalme førte til dosisseponering hos 3 % af patienterne, behandlingsafbrydelse hos 7 % af patienterne og dosisreduktion hos 7 % af patienterne.

Opkastning forekom hos 21 % af patienterne, som fik SVd, og 4 % af patienterne havde opkastning i grad 3. Ingen af patienterne havde opkastning i grad 4. Opkastning var alvorlig hos 4 % af patienterne. Opkastning førte til dosisseponering hos 2 % af patienterne, behandlingsafbrydelse hos 3 % af patienterne og dosisreduktion hos 3 % af patienterne.

Diarré forekom hos 33 % af patienterne, som fik SVd, og 7 % af patienterne havde diarré i grad 3 eller 4. Diarré var alvorlig hos 4 % af patienterne. Diarré førte til dosisseponering hos 1 % af patienterne, behandlingsafbrydelse hos 8 % af patienterne og dosisreduktion hos 2 % af patienterne.

Hos patienter, som fik Sd, forekom der kvalme/opkastning hos 79 % af patienterne, og 10 % heraf var grad 3 eller 4, og var alvorlig hos 3 % af patienterne. Når der blev administreret behandling mod kvalme, forbedredes medianvarigheden af kvalme eller opkastning med 3 dage. Kvalme/opkastning førte til dosisseponering hos 5 % af patienterne, behandlingsafbrydelse hos 8 % af patienterne og dosisreduktion hos 5 % af patienterne.

Diarré forekom hos 47 % af patienterne, som fik Sd, og 7 % heraf var grad 3 eller 4, og diarré var alvorlig hos 2 % af patienterne. Diarré førte til dosisseponering hos 1 % af patienterne, behandlingsafbrydelse hos 2 % af patienterne og dosisreduktion hos 1 % af patienterne.

Hyponatriæmi

Hos patienter, som fik SVd, forekom der hyponatriæmi hos 8 % af patienterne, og 5 % af patienterne havde hyponatriæmi i grad 3 eller 4. Hyponatriæmi var alvorlig hos < 1 % af patienterne. De fleste tilfælde af hyponatriæmi var ikke forbundet med symptomer. Der var ingen rapporter om samtidige krampeanfald. Hyponatriæmi førte ikke til dosisseponering, og det førte til behandlingsafbrydelse hos < 1 % af patienterne og til dosisreduktion hos 1 % af patienterne.

Hos patienter, som fik Sd, forekom der hyponatriæmi hos 40 % af patienterne, og 24 % heraf var grad 3 eller 4. Hyponatriæmi var alvorlig hos 3 % af patienterne. De fleste tilfælde af hyponatriæmi var ikke forbundet med symptomer. Der var ingen rapporter om samtidige krampeanfald. Hyponatriæmi førte ikke til dosisreduktion, og det førte til behandlingsafbrydelse hos 6 % af patienterne og til dosisreduktion hos 1 % af patienterne.

Grå stær

Hos patienter, der fik SVd, blev forekomsten af nye frembrud eller forværring af grå stær, der krævede klinisk intervention, rapporteret hos 24 % af patienterne. Mediantiden indtil nyt frembrud af grå stær var 233 dage. Mediantiden for forværring af grå stær hos patienter, som havde grå stær ved påbegyndelsen af selinexorbehandling, var 261 dage (SVd). Grå stær førte ikke til behandlingsseponering, det førte til behandlingsafbrydelse hos 4 % af patienterne og til dosisreduktion hos 3 % af patienterne. Grå stær skal behandles ifølge de medicinske retningslinjer, herunder operation, hvis det er berettiget (se pkt. 4.4 og 4.2).

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (TLS) forekom hos én (< 1 %) patient (som fik Sd), der blev betragtet som grad 3 og alvorlig. Patienter med høj risiko for TLS skal overvåges omhyggeligt. TLS skal behandles omgående i henhold til institutionens retningslinjer (se pkt. 4.4).

Ældre population

Blandt de patienter med myelomatose, som fik SVd, var 56 % 65 år og ældre, mens 17 % var 75 år og ældre. Hvis man sammenligner gruppen af patienter på 65 år og ældre med yngre patienter, kunne der hos de ældre patienter konstateres en højere forekomst af behandlingsseponering som følge af en bivirkning (28 % vs. 13 %) og en højere forekomst af alvorlige bivirkninger (57 % vs. 51 %). Blandt de patienter med myelomatose, som fik Sd, var 47 % 65 år eller ældre, mens 11 % var 75 år eller ældre. Hvis man sammenligner gruppen af patienter på 75 år eller ældre med yngre patienter, kunne der hos de ældre patienter konstateres en højere forekomst af behandlingsseponering som følge af en bivirkning (52 % vs. 25 %), en højere forekomst af alvorlige bivirkninger (74 % vs. 59 %) og en højere forekomst af letale bivirkninger (22 % vs. 8 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Generelt har overdoser været forbundet med lignende bivirkninger som dem, der er rapporteret for standarddoseringen, og har generelt været reversible inden for 1 uge.

Symptomer

Potentielle akutte symptomer inkluderer kvalme, opkastning, diarré, dehydrering og konfusion. Potentielle tegn inkluderer lave natriumniveauer, forhøjede leverenzymmer og lave blodtællinger. Patienterne bør overvåges omhyggeligt og have understøttende behandling efter behov. Der er til dato ikke rapporteret nogen dødsfald som følge af overdosering.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for eventuelle bivirkninger, og der skal straks gives passende symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX66

Virkningsmekanisme

Selinexor er en reversibel, kovalent selektiv inhibitor af nuklear eksport (SINE) forbindelse, der specifikt blokerer eksportin 1 (XPO1). XPO1 er den vigtigste mediator for den nukleare eksport af mange cargo-proteiner, inklusive tumorsupprimerende proteiner (TSP'er), vækstregulatorer og mRNA'er for vækstfremmende (onkogene) proteiner. Selinexors XPO1-inhibering fører til markant ophobning af TSP'er i cellekernen, cellecyklusstop, reduktioner i flere onkoproteiner, såsom c-Myc og cyclin D1, og apoptose af kræftceller. Kombinationen af selinexor og dexamethason og/eller bortezomib viste synergistiske cytotoxiske virkninger ved myelomatose *in vitro* og forøget antitumoraktivitet hos *in vivo*-myelomatosemodeller med murin xenotransplantation, herunder dem der var resistente over for proteasomhæmmere.

Hjerteelektrofysiologi

Virkningen af flere doser selinexor op til 175 mg to gange ugentligt på QTc-intervallet blev vurderet hos patienter med kraftigt forbehandlede, hæmatologiske maligniteter. Selinexor havde ikke nogen stor virkning (dvs. ikke mere end 20 ms) på QTc-intervallet ved det terapeutiske dosisniveau.

Klinisk virkning og sikkerhed

Selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason (SVd) til behandling af patienter med myelomatose

Virkningen og sikkerheden af selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason blev evalueret i studiet KCP-330-023 (BOSTON), som er et globalt, randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret fase 3-studie, med patienter med myelomatose, som havde fået mindst en tidligere behandling. BOSTON krævede, at patienterne havde målbar myelomatose i henhold til kriterierne fra IMWG (International Myeloma Working Group) med dokumenteret evidens for progressiv sygdom eller efter deres nyeste behandlingsregime, tidligere havde modtaget behandling med en til tre tidligere regimer for myelomatose. Patienter, som tidligere har fået proteasomhæmmere (alene eller som del af en kombinationsbehandling) skulle have haft mindst ét delvis respons på behandlingen og mindst et 6-måneders interval siden deres seneste behandling med proteasomhæmmere og uden anamnese med seponering af bortezomib pga. toksicitet i grad 3 eller højere. Patienterne skulle have en ECOG-præstationsstatusscore på ≤ 2 , tilstrækkelig lever-, nyre- og hæmatopoietisk funktion. Patienter med systemisk let kæde-amyloidose, aktivt centralnervesystem-myelom, perifer neuropati grad 2 eller højere eller smertefuld neuropati grad 2, plasmacelleleukæmi, polyneuropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati eller hudændringssyndrom (POEMS) blev ekskluderet fra at deltage i forsøget.

Studiet sammenlignede behandling med selinexor 100 mg én gang om ugen (administreret oralt på dag 1 i hver uge) i kombination med dexamethason 20 mg to gange om ugen (administreret oralt på dag 1 og dag 2 i hver uge) og bortezomib 1,3 mg/m² én gang om ugen (administreret subkutant på dag 1 i uge 1-4 med uge 5 undtaget) [SVd-arm] i forhold til behandling med bortezomib 1,3 mg/m² to gange om ugen (administreret subkutant på dag 1, 4, 8, 11) med to ugentlige, lave doser af dexamethason 20 mg (administreret oralt på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) i en standardcyklus på 21 dage for de første 8 cyklusser efterfulgt af subkutant bortezomib 1,3 mg/m² én gang om ugen (administreret subkutant på dag 1 i uge 1-4 med uge 5 undtaget) med to ugentlige, lave doser af dexamethason 20 mg (administreret oralt på dag 1 og 2 i hver uge) for cyklus ≥ 9 [Vd-arm].

Behandlingen fortsatte i begge arme, indtil sygdomsprogression, død eller uacceptabel toksicitet. Ved bekræftet sygdomsprogression (PD) kunne patienter i kontrolarmen (Vd) overgå til at få selinexorbaseret behandling i form af ugentlig SVd (BOSTON-regime) eller ugentlig Sd selinexor

100 mg én gang ugentlig (dag 1 i hver uge) og lav dosis af dexamethason 20 mg to gange om ugen (dag 1 og 2 i hver uge).

Der blev randomiseret 402 patienter i alt: 195 til SVd-armen og 207 til Vd-armen.

Sygdomskaraktieristika for patienter og sygdom ved baseline er beskrevet i tabel 5.

Tabel 5: Demografiske karakteristika og sygdomskaraktieristika for patienter med recidiverende og refraktær myelomatose i BOSTON-studiet (n=402)

Karakteristika	SVd (n=195)	Vd (n=207)
Mediantid fra diagnose til randomisering, år (interval)	3,81 (0,4, 23,0)	3,59 (0,4, 22,0)
Tid siden afslutning af sidste tidligere behandling, median (interval)	48 uger (1, 1088)	42 uger (2, 405)
Antal tidligere behandlingsregimer, median (interval)	1,7 (1, 3)	1,7 (1, 3)
Antal tidligere behandlinger (%)		
1	51 %	48 %
2	33 %	31 %
3	16 %	21 %
Alder, median (interval)	66 år (40, 87)	67 år (38, 90)
Patienter < 65 år, n (%)	86 (44)	75 (36)
Patienter 65-74 år, n (%)	75 (39)	85 (41)
Patienter ≥ 75 år, n (%)	34 (17)	47 (23)
Mænd: Kvinder, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Type af tidligere behandling, n (%)		
Stamcelletransplantation	76 (39)	63 (30)
Lenalidomid i en hvilken som helst kombination	77 (39)	77 (37)
Pomalidomid i en hvilken som helst kombination	11 (6)	7 (3)
Bortezomib i en hvilken som helst kombination	134 (69)	145 (70)
Carfilzomib i en hvilken som helst kombination	20 (10)	21 (10)
Alle proteasomhæmmere i en hvilken som helst kombination	148 (76)	159 (77)
Daratumumab i en hvilken som helst forbindelse	11 (6)	6 (3)
Revideret internationalt stadiesystem ved baseline, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Ukendt	10 (5)	14 (7)
Højrisiko-cytogenetik^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
ECOG-performancestatus: 0 til 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Inkluderer en hvilken som helst af del (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21.

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), som det er vurderet af en uafhængig vurderingskomité (IRC) i henhold IMWG's ensartede responskriterier for myelomatose.

På baggrund af en forudplanlagt, midlertidig PFS-analyse, hvor grænsen for PFS var overskredet (medianopfølgning på 15,1 måneder viste BOSTON en statistisk signifikant forbedring i PFS i SVd-armen ved sammenligning med Vd-armen; hazard ratio (HR)=0,70 (95 % CI: 0,53-0,93; p=0,0075), en median-PFS på 13,9 måneder (95 % CI: 11,7, ikke nået) og 9,5 måneder (95 % CI: 8,1, 10,8) i henholdsvis SVd- og Vd-armen.

Der var en statistisk signifikant forbedring i den overordnede responsrate (ORR): 76,4 % i SVd-armen vs. 62,3 % i Vd-armen, $p=0,0012$. Den \geq meget gode delvise responsrate (\geq VGPR-rate omfatter stringent komplet respons [sCR], komplet respons [CR] og VGPR) var 44,6 % i SVd-armen sammenlignet med 32,4 % i Vd-armen.

Mediantiden til respons var 1,4 måneder i SVd-behandlede patienter og 1,6 måneder i Vd-behandlede patienter. Medianvarigheden for respons (DoR) blandt patienter med respons var henholdsvis 20,3 måneder og 12,9 måneder i SVd- og Vd-armen.

På tidspunktet for den forudplanlagte, midlertidige PFS-analyse var der opstået 109 hændelser med overordnet overlevelse (OS); der var henholdsvis 47 og 62 dødsfald i SVd- og Vd-armen ($HR=0,84$ [95 % CI: 0,57, 1,23]). Median-OS blev ikke nået for SVd-armen og var på 25 måneder for Vd-armen.

I en opdateret beskrivende analyse med en medianopfølgning på 22,1 måneder var resultaterne i overensstemmelse med den primære analyse. Virkningsresultater er vist i tabel 6 og figur 1.

Tabel 6: Virkningsresultater vurderet af uafhængig vurderingskomité i BOSTON-studiet (medianopfølgning på 22,1 måneder)

	SVd (n=195)	Vd (n=207)
Progressionsfri overlevelse (PFS)^a		
Hazard ratio (95 % CI)	0,71 (0,54, 0,93)	
Median-PFS i måneder (95 % CI)	13,2 (11,7, 23,4)	9,5 (8,1, 10,8)
Samlet responsrate (ORR)^b, n (%)	150 (76,9)	131 (63,3)
95 % CI	(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)
Tid til respons, måneder (95 % CI)	1,4 (1,4, 1,5)	1,6 (1,5, 2,1)
Median responsvarighed, måneder (95 % CI)^c	17,3 (12,6, 26,3)	12,9 (9,3, 15,8)
Overordnet overlevelse (OS, medianopfølgning på 28,7 måneder)^a		
Antal hændelser, n (%)	68 (35)	80 (39)
Median OS; måneder (95 % CI)	36,7 (30,2, ikke nået)	32,8 (27,8, ikke nået)
Hazard ratio (95 % CI)	0,88 (0,63, 1,22)	

SVd=selinexor-bortezomib-dexamethason, Vd=bortezomib-dexamethason, sCR= stringent komplet respons, CR= komplet respons, VGPR= meget godt delvist respons, PR= delvist respons

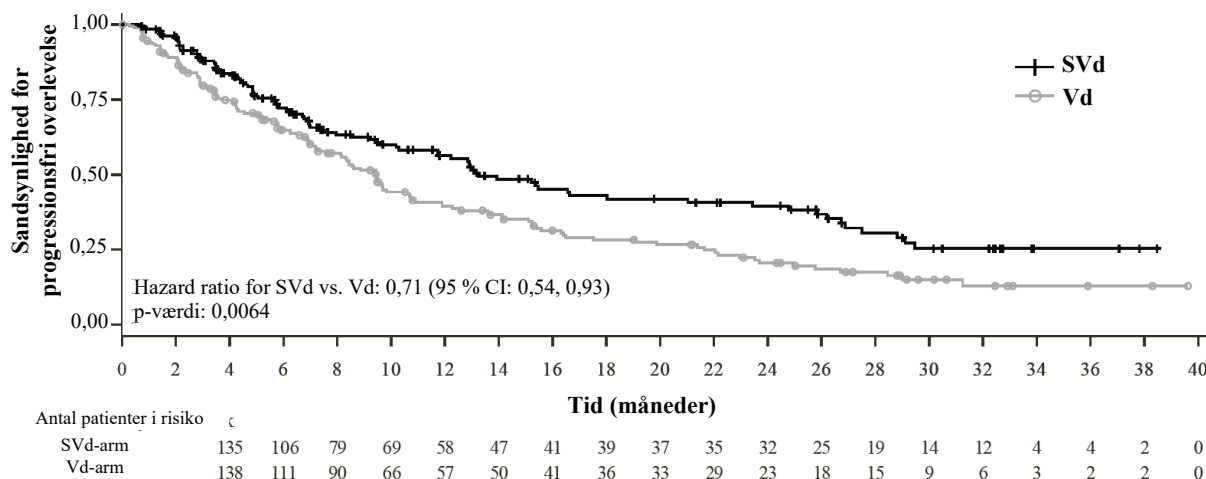
*De rapporterede virkningsresultater svarer til en beskrivende analyse baseret på den 15. februar 2021 som skæringsdato for data.

^a Hazard ratio er baseret på stratificeret Cox's proportionale model for fareregressions, p-værdi baseret på stratificeret log-rang-test.

^b Inkluderer sCR + CR + VGPR + PR, p-værdi baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-test.

^c Inkluderer patienter med respons, som opnåede PR eller bedre.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS i BOSTON-studiet (medianopfølgning på 22,1 måneder)



Grad ≥ 2 af perifer neuropati, som var et forudspecificeret, sekundært hovedendepunkt, var lavere i SVd-armen (21 %) sammenlignet med Vd-armen (34 %); odds-ratio 0,50 [95 % CI: 0,32, 0,79, p=0,0013] på grund af den lavere dosis bortezomib i SVd-armen.

Selinexor i kombination med dexamethason (Sd) til behandling af patienter med recidiverende/refraktær myelomatose

Studie KPC-330-012 (STORM), et fase 2, enkeltarmet, åbent multicenterstudie inkluderede patienter med recidiverende og/eller refraktær myelomatose (RRMM). STORM del 2 krævede, at patienterne havde en målbar sygdom i henhold til IMWG-kriterierne, og at de tidligere havde modtaget tre eller flere antimyelombehandlingsregimer inklusive et alkyleringsmiddel, glukokortikoider, bortezomib, carfilzomib, lenalidomid, pomalidomid og et anti-CD38 monoklonalt antistof; og hvor det var påvist, at deres myelom var refraktært over for glukokortikoider, en proteasomhæmmer, et immunmodulerende middel, et anti-CD38 monoklonalt antistof og til den sidste behandlingslinje. Patienterne skulle have en ECOG-performancestatus ≤ 2 , tilstrækkelig lever-, nyre- og hæmatopoietisk funktion. Systemisk let kæde-amyloidose, aktivt centralnervesystem-myelom, perifer neuropati grad 3 eller højere eller smertefuld neuropati grad 2 eller højere var eksklusionskriterier.

Patienterne blev behandlet med 80 mg selinexor i kombination med 20 mg dexamethason på dag 1 og 3 i hver uge. Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression, død eller uacceptabel toksicitet.

Blandt de deltagende patienter i STORM del 2 (n=123) havde treogfirs (83) patienter RRMM, som var refraktær i forhold til to proteasomhæmmere (bortezomib, carfilzomib), to immunmodulatorer (lenalidomid, pomalidomid) og et anti-CD38 monoklonalt antistof (daratumumab). Medianvarigheden af behandlingen med selinexor hos disse 83 patienter var 9 uger (interval: 1 til 61 uger). Den mediane totale dosis af selinexor var 880 mg (interval: 160 til 6.220 mg) med en mediandosis på 105 mg (interval: 22 til 180 mg) pr. uge.

De data, der er angivet nedenfor, stammer fra de 83 patienter, hvis sygdom var refraktær over for bortezomib (B), carfilzomib (C), lenalidomid (L), pomalidomid (P) og daratumumab (D) (penta-refraktær).

Tabel 7 angiver patienternes sygdomskaraktistika og karakteristika for tidligere behandlinger:

Tabel 7: Demografiske karakteristika og sygdomskarakteristika for patienter med recidiverende og refraktær myelomatose behandlet med 80 mg selinexor og 20 mg dexamethason to gange ugentligt (n = 123)

Karakteristika:	
Mediantid fra diagnose til start af studiebehandlingen, år (interval)	7 år (1; 23)
Antal tidligere behandlingsregimer, median (interval)	8 (4, 18)
Alder, median (interval)	65 år (40; 86)
Patienter < 65 år, n (%)	40 (48)
Patienter 65-74 år, n (%)	31 (37)
Patienter ≥ 75 år, n (%)	12 (15)
Mænd: Kvinder, n (%)	51 M (61) : 32 K (39)
Refraktær status for specifikke behandlingskombinationer, n (%)	
Penta-refraktær (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab i en hvilken som helst kombination	57 (69)
Daratumumab som eneste middel	26 (31)
Tidligere stamcelletransplantation¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 transplantationer	23 (28)
Tidligere CAR-T-cellebehandling, n (%)	2 (2,4)
Revideret integreret stadiesystem ved baseline, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Højrisiko-cytogenetik, n (%) (inkluderer en hvilken som helst af del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) eller 1q21)	47 (57)
ECOG-performancestatus: 0 til 1, n (%)	74 (89)

¹ En patient fik en allogen stamcelletransplantation.

Det primære virkningsendepunkt var den overordnede responsrate (ORR) som vurderet af en uafhængig vurderingskomité baseret på IMWG's ensartede responskriterier for myelomatose. Responsen blev vurderet månedligt og i henhold til IMWG's retningslinjer. Tabel 5 giver et overblik over virkningsresultaterne.

Tabel 8: Virkningsresultater: Vurderet af uafhængig vurderingskomité (STORM, patienter med recidiverende og refraktær myelomatose behandlet med 80 mg selinexor og 20 mg dexamethason to gange ugentligt)

Virkningsendepunkt	NEXPOVIO 80 mg + dexamethason 20 mg n = 83
Samlet responsrate (ORR), n (%) (omfatter sCR + VGPR + PR)¹	21 (25,3)
95 % konfidensinterval	16,4; 36
sCR, MRD negativ, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Minimalt respons (MR), n (%)	10 (12,0)
Stabil sygdom (SD), n (%)	32 (38,6)
Sygdomsprogression (PD) /kan ikke vurderes (NE), n (%)	20 (24,1)
Mediantid til første respons (uger) (interval: 1 til 10 uger)	3,9
Median responsvarighed (DOR) måneder (95 % konfidensinterval)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR = stringent komplet respons, CR = komplet respons, VGPR = meget godt delvist respons, PR = delvist respons

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med selinexor i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af RRMM (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af selinexor nås maksimal plasmakoncentration, C_{max} , inden for 4 timer. Samtidig administration af et måltid med højt fedtindhold (800-1.000 kalorier med ca. 50 % af det samlede kalorieindhold i måltidet fra fedt) havde ikke en klinisk signifikant virkning på selinexors farmakokinetik.

Fordeling

Selinexor er 95 % bundet til humane plasmaproteiner. I en farmakokinetisk populationsanalyse var selinexors tilsyneladende fordelingsvolumen (V_d/F) 133 l hos kræftpatienter.

Biotransformation

Selinexor metaboliseres af CYP3A4, flere UDP-glukuronosyltransferaser (UGT'er) og glutathion S-transferaser (GST'er).

Elimination

Efter en enkelt dosis på 80 mg selinexor er den gennemsnitlige halveringstid ($t_{1/2}$) 6 til 8 timer. I en farmakokinetisk populationsanalyse var selinexors tilsyneladende totale clearance (CL/F) 18,6 l/t hos kræftpatienter.

Specifikke populationer

Alder, køn og race

Alder (18-94 år), køn eller race havde ingen klinisk signifikant virkning på selinexors farmakokinetik.

I det farmakokinetiske populationsdatasæt blev alder og race ikke identificeret som en signifikant kovariant, køn blev identificeret som en signifikant kovariant.

Nedsat nyrefunktion

Graden af nedsat nyrefunktion blev fastlagt ved kreatininclearance som estimeret ved hjælp af Cockcroft-Gault-ligningen. Resultater fra farmakokinetiske populationsanalyser af patienter med normal ($n = 283$, $CL_{cr} \geq 90$ ml/min), let ($n = 309$, CL_{cr} : 60 til 89 ml/min), moderat ($n = 185$, CL_{cr} : 30 til 59 ml/min) eller svært ($n = 13$, CL_{cr} : 15 to 29 ml/min) nedsat nyrefunktion indikerede, at kreatininclearance ikke havde nogen indvirkning på NEXPOVIOs farmakokinetik. Derfor forventes let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion ikke at ændre selinexors farmakokinetik, og der kræves ingen dosisjusteringer af selinexor hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

PK-populationsanalyse viste, at let nedsat leverfunktion (bilirubin $> 1-1,5$ x ULN eller ASAT $> ULN$, men bilirubin $\leq ULN$, $n = 119$) havde ingen klinisk signifikant virkning på selinexors PK. Lignende fund blev observeret hos et lille antal patienter med moderat (bilirubin $> 1,5-3$ x ULN; enhver ASAT, $n = 10$) og svært nedsat leverfunktion (bilirubin > 3 x ULN; enhver ASAT, $n = 3$).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser

Fund i 13-ugers studiet med gentagne doser hos rotter var fald i kropsvægtstigning og fødeindtagelse og hæmatopoietisk/lymfoid hypoplasi samt indvirkninger på reproduktionsorganerne hos

hanner/hunner. I 13-ugers studiet hos aber omfattede de observerede behandlingsrelaterede virkninger tab af kropsvægt, gastrointestinale virkninger og lymfoid/hæmatologisk udtømmning. Gastrointestinale toksiciteter, herunder anoreksi, fald i kropsvægtstigning og reduceret fødeindtagelse blev bemærket som værende CNS-medieret. Der kunne ikke fastlægges nogen sikkerhedsmargen for sådanne toksiciteter.

Genotoksicitet

Selinexor var ikke mutagent i en bakteriel tilbagemutationstest. Selinexor var ikke klastogent i hverken den cytogenetiske in vitro analyse af humane lymfocytter eller i in vivo rottemikronukleusanalysen.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med selinexor.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med selinexor hos dyr. I orale toksicitetsstudier med gentagne doser blev selinexor administreret i op til 13 uger til rotter og aber. Der blev observeret reduceret antal sædceller, spermatiske celler og kimceller i bitestiklerne og testiklerne hos rotter, nedsat antal ovariefollikler blev også observeret hos rotter, og enkeltcellenekrose i testiklerne blev observeret hos aber. Disse fund blev observeret ved systemiske eksponeringer på henholdsvis ca. 0,11, 0,28 og 0,53 gange eksponeringen (AUC_{last}) hos mennesker ved den anbefalede humane dosis på 80 mg. Der blev set virkninger på udviklingen ved daglig eksponering hos drægtige rotter ved systemiske eksponeringer under eksponeringen (AUC_{last}) hos mennesker ved den anbefalede dosis på 80 mg.

Andre toksiciteter

En analyse af sensibilisering hos marsvin viste, at selinexor ved en koncentration på 25 % forårsagede en let grad II-overfølsomhedsreaktion ved hudkontakt efter 24 og 48 timer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (pH-101) (E460i)
Croscarmellosenatrium (E468)
Povidon K30 (E1201)
Kolloid siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokrystallinsk cellulose (pH-102) (E460i)
Natriumlaurylsulfat (E514i)

Tabletovertræk

Talcum (E553b)
Poly(vinyl-alkohol) delvist hydrolyseret (E1203)
Glycerylmonostearat (E471)
Polysorbat 80 (E433)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Indigocarmin aluminiumlak (E132)
Brillantblå FCF aluminiumlak (E133)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PCTFE/PVC-aluminiumsblister, der indeholder 2, 3, 4, 5 eller 8 filmovertrukne tabletter. Hver ydre karton indeholder fire børnesikrede indre kartoner, der hver indeholder en blister. Kartonerne indeholder i alt 8, 12, 16, 20 eller 32 filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26 marts 2021
Dato for seneste fornyelse: 13. maj 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NEXPOVIO 20 mg filmovertrukne tabletter

selinexor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg selinexor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

40 mg dosis 8 filmovertrukne tabletter

60 mg dosis 12 filmovertrukne tabletter

80 mg dosis 16 filmovertrukne tabletter

100 mg dosis 20 filmovertrukne tabletter

80 mg dosis 32 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

40 mg dosis én gang om ugen

60 mg dosis én gang om ugen

80 mg dosis én gang om ugen

100 mg dosis én gang om ugen

80 mg dosis to gange om ugen

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Det er vigtigt, at du altid tager lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning for at undgå doseringsfejl.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1537/005	8 filmovertrukne tabletter (4 pakninger a 2)
EU/1/21/1537/001	12 filmovertrukne tabletter (4 pakninger a 3)
EU/1/21/1537/002	16 filmovertrukne tabletter (4 pakninger a 4)
EU/1/21/1537/003	20 filmovertrukne tabletter (4 pakninger a 5)
EU/1/21/1537/004	32 filmovertrukne tabletter (4 pakninger a 8)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

NEXPOVIO

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INDRE BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NEXPOVIO 20 mg filmovertrukne tabletter

selinexor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg selinexor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

40 mg dosis 2 filmovertrukne tabletter

60 mg dosis 3 filmovertrukne tabletter

80 mg dosis 4 filmovertrukne tabletter

100 mg dosis 5 filmovertrukne tabletter

80 mg dosis 8 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Åbning

1: Tryk på knappen, og hold den forsigtigt nede.

2. Træk medicinkortet ud.

40 mg dosis én gang om ugen

60 mg dosis én gang om ugen

80 mg dosis én gang om ugen

100 mg dosis én gang om ugen

80 mg dosis to gange om ugen

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Det er vigtigt, at du altid tager lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning for at undgå doseringsfejl.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1537/005 Inderpakning med 2 tabletter
EU/1/21/1537/001 Inderpakning med 3 tabletter
EU/1/21/1537/002 Inderpakning med 4 tabletter
EU/1/21/1537/003 Inderpakning med 5 tabletter
EU/1/21/1537/004 Inderpakning med 8 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NEXPOVIO 20 mg filmovertrukne tabletter

selinexor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Stemline Therapeutics B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

40 mg dosis

60 mg dosis

80 mg dosis

100 mg dosis

80 mg dosis

Tag 80 g på dag 1 i ugen.

Tag 80 g på dag 3 i ugen.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

NEXPOVIO 20 mg filmovertrukne tabletter selinexor

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4 hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage NEXPOVIO
3. Sådan skal du tage NEXPOVIO
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

NEXPOVIO indeholder det aktive stof selinexor. Selinexor er en kræftmedicin, der kaldes en XPO1-hæmmer. Det blokerer virkningen af et stof kaldet XPO1, der transporterer proteiner fra cellekernen til celleytoplasmaet. Der skal være nogle celleproteiner i cellekernen, for at den kan fungere ordentligt.

Ved at blokere XPO1s funktion forhindrer selinexor, at visse proteiner forsvinder ud af cellekernen, og påvirker den fortsatte vækst af kræftceller og fører til kræftcellernes død.

Anvendelse

NEXPOVIO bruges til behandling af voksne patienter med myelomatose, som er vendt tilbage efter behandling. NEXPOVIO bruges

- i kombination med to andre lægemidler kaldet bortezomib og dexamethason hos mennesker, der har fået mindst én tidligere behandling.

ELLER

- i kombination med dexamethason hos patienter, som har modtaget mindst fire slags myelombehandlinger, og hvis sygdom ikke kan kontrolleres med tidligere lægemidler brugt til behandling af myelomatose.

Myelomatose er en kræftform, der påvirker en type blodlegeme, der kaldes plasmacellen. En plasmacelle producerer normalt proteiner til at bekæmpe infektioner. Mennesker med myelomatose har kræftplasmaceller, også kaldet myelomceller, som kan skade knogler og nyrer og øge risikoen for infektion. Behandling med NEXPOVIO dræber myelomceller og mindsker sygdommens symptomer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage NEXPOVIO

Tag ikke NEXPOVIO

hvis du er allergisk over for selinexor eller et af de øvrige indholdsstoffer i NEXPOVIO (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager NEXPOVIO og under behandlingen, hvis du:

- har eller har haft blødningsproblemer
- har haft en infektion for nyligt eller får en infektion
- har kvalme, opkastning eller diarré
- mister din appetit eller taber dig
- er forvirret og svimmel
- har et fald i dit natriumniveau i blodet (hyponatriæmi)
- har nyt frembrud eller forværring af grå stær.

Din læge vil undersøge dig, og der vil blive ført omhyggeligt tilsyn med dig under behandlingen. Før du starter med NEXPOVIO og under behandlingen får du taget blodprøver for at kontrollere, at du har nok blodlegemer.

Børn og unge

NEXPOVIO bør ikke gives til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med NEXPOVIO

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet

Det anbefales at få taget en graviditetstest før behandling med NEXPOVIO for kvinder, der er i stand til at få børn. Du må ikke bruge NEXPOVIO under graviditet, da det kan skade det ufødte barn.

Kvinder, der bliver gravide, mens de tager NEXPOVIO, skal straks stoppe behandlingen og informere lægen.

Amning

Du må ikke amme under behandling med NEXPOVIO og i 1 uge efter den sidste dosis, da det ikke vides, om selinexor eller dets stofskifteprodukter udskilles i modermælken og forårsager skade på børn, der ammes.

Frugtbarhed

NEXPOVIO kan forringe frugtbarheden hos kvinder og mænd.

Prævention

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst 1 uge efter den sidste dosis.

Det anbefales, at mænd bruger sikre præventionsmetoder eller afholder sig fra samleje med kvinder, som er i stand til at få børn, under behandlingen og i mindst 1 uge efter den sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

NEXPOVIO kan forårsage træthed, forvirring og svimmelhed. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du får sådan en reaktion, mens du er i behandling med denne medicin.

NEXPOVIO indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 20 mg tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage NEXPOVIO

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er:

- når det bruges sammen med bortezomib og dexamethason: 100 mg (5 tabletter) én gang om dagen, på dag 1 i hver uge, eller som din læge har anvist.
- når det bruges sammen med dexamethason: 80 mg (4 tabletter) én gang om dagen, på dag 1 og 3 i hver uge, eller som din læge har anvist.

Din læge kan ændre din dosis, hvis der opstår bivirkninger.

Det er vigtigt, at du altid tager lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning for at undgå doseringsfejl.

Anvendelse

Slug NEXPOVIO-tabletterne hele med et glas vand, enten sammen med mad eller mellem måltiderne. For at forebygge hudirritation fra det aktive stof må tabletterne ikke tygges, knuses, deles eller brækkes over.

Anvendelsesvarighed

Din læge vil give dig besked om varigheden af behandlingen på baggrund af, hvordan du reagerer på behandlingen og baseret på bivirkninger.

Hvis du har taget for meget NEXPOVIO

Ring til din læge, eller tag omgående hen på den nærmeste skadestue. Medbring din æske med NEXPOVIO-tabletter.

Hvis du har glemt at tage NEXPOVIO

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Du skal heller ikke tage en ekstra dosis, hvis du kaster op, efter du har taget NEXPOVIO. Tag din næste dosis som planlagt.

Hvis du holder op med at tage NEXPOVIO

Du må ikke stoppe med at tage eller ændre på din dosis af NEXPOVIO, uden at din læge har godkendt det. Hvis du bliver gravid, mens du tager NEXPOVIO, skal du dog straks stoppe behandlingen og informere lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger.

NEXPOVIO kan give følgende **alvorlige bivirkninger**:

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- **nedsat antal blodplader**
Din læge vil tage blodprøver, før du starter med at tage NEXPOVIO, og efter behov under og efter behandlingen. Disse tests bliver gennemført oftere i de første to måneder af behandlingen for at holde øje med dit antal af blodplader. Din læge kan stoppe behandlingen eller justere dosis på baggrund af dit antal af blodplader. Fortæl det omgående til din læge, hvis du har tegn på nedsat antal blodplader såsom:
 - hvis du nemt får blå mærker eller får flere blå mærker end sædvanligt
 - forandringer i huden, der ser ud som et udslæt af knappenålsstore rødlig pletter
 - blødning i længere tid, hvis du skærer dig

- blødning fra tandkødet eller fra næsen
- blod i urin eller afføring
- **reduceret antal røde og hvide blodlegemer**, herunder neutrofiler og lymfocytter.
Din læge vil tage blodprøver for at holde øje med antallet af dine røde og hvide blodlegemer, før du starter med at tage NEXPOVIO, og efter behov under og efter behandlingen. Disse tests bliver gennemført oftere i de første to måneder af behandlingen. Din læge vil måske stoppe behandlingen eller justere dosis afhængigt af din blodlegemetælling eller eventuelt behandle dig med andre typer medicin for at øge blodtællingen. Fortæl det omgående til din læge, hvis du har tegn på nedsat antal neutrofiler, såsom feber.
- **træthed**
Fortæl det til din læge, hvis du oplever ny eller forværret træthed. Din læge vil måske justere dosis i tilfælde af vedvarende eller forværret træthed.
- **kvalme, opkastning, diarré**
Du skal omgående fortælle det til din læge, hvis du udvikler kvalme, opkastning eller diarré. Din læge vil måske justere dosis eller stoppe behandlingen afhængigt af, hvor alvorlige dine symptomer er. Derudover vil din læge måske udskrive medicin til dig, som du skal tage før eller under behandling med NEXPOVIO for at forebygge og behandle kvalme og/eller opkastning og/eller diarré.
- **nedsat appetit og/eller vægttab**
Din læge vil veje dig, før du starter med at tage NEXPOVIO, og efter behov under og efter behandlingen. Dette vil foregå oftere i de første to måneder af behandlingen. Fortæl det til din læge, hvis du mister appetitten, og hvis du taber dig. Din læge vil måske justere dosis i tilfælde af nedsat appetit og vægttab og/eller udskrive medicin til dig for at øge din appetit. Du skal sørge for at opretholde tilstrækkeligt indtag af væske og kalorier under hele behandlingen.
- **nedsat natriumniveau**
Din læge vil tage blodprøver for at kontrollere dit natriumniveau, før du starter med at tage NEXPOVIO, og efter behov under og efter behandlingen. Disse tests bliver gennemført oftere i de første to måneder af behandlingen. Din læge vil måske justere dosis og/eller udskrive salttabletter eller -opløsning til dig afhængigt af dit natriumniveau.
- **forvirring og svimmelhed**
Fortæl det til din læge, hvis du føler dig forvirret. Undgå situationer, hvor svimmelhed eller forvirring kan være et problem, og du må ikke tage andre lægemidler, der kan forårsage svimmelhed eller forvirring uden at tale med din læge. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig forvirret eller svimmel, før det er gået over. Din læge vil måske justere dosis for at mindske sådanne symptomer.
- **grå stær**
Fortæl det til din læge, hvis du oplever symptomer på grå stær, f.eks. dobbeltsyn, følsomhed over for lys eller genskin. Hvis du bemærker ændringer i dit syn, kan din læge henvise til en øjenundersøgelse hos en øjenspecialist (oftalmolog), og du kan få behov for en øjenoperation, hvor grå stær fjernes, og du får dit syn igen.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever nogle af de andre følgende bivirkninger, der er nævnt nedenfor.

Andre mulige bivirkninger er:

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- Lungebetændelse
- Infektion i de øvre luftveje
- Bronkitis
- Virusinfektion i næsen og halsen (nasopharyngitis)
- Nerveskader i hænder og fødder, der kan medføre snurren og følelsesløshed (perifer neuropati)
- Blødning fra næsen
- Hovedpine
- Dehydrering

- Forhøjet blodsukkerniveau
- Nedsat kaliumniveau
- Søvnløshed (insomni)
- Forringet smagssans
- Sløret syn
- Stakåndethed
- Hoste
- Mavesmerter
- Forstoppelse
- Energitab
- Feber

Almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 100 personer)

- Bakterieinfektion i blodet
- Kroppen frigiver normalt kemikalier til blodstrømmen for at bekæmpe en infektion. Når kroppens reaktion på sådanne kemikalier er ude af balance, udløser det ændringer, der kan skade flere organsystemer (blodforgiftning)
- Nedsat antal neutrofiler med feber
- Nedsat fosfatniveau
- Forhøjet kaliumniveau
- Nedsat kalciumniveau
- Nedsat magnesiumniveau
- Mental forvirring (hallucination)
- Forhøjet amylase- og lipaseniveau
- Forhøjet niveau af urinsyre
- Forvirret tankegang (delirium)
- Besvimelse (synkope)
- Øget puls (takykardi)
- Dårligt syn
- Tab af smagssansen
- Smagsforstyrrelse
- Balanceforstyrrelse
- Kognitiv forstyrrelse
- Opmærksomhedsforstyrrelse
- Nedsat hukommelse
- Lavt blodtryk (hypotension)
- Fornemmelse af, at alting drejer rundt (vertigo)
- Fordøjelsesproblemer, tør mund, ubehag i maveregionen
- Luftafgang eller oppustethed
- Kløende hud
- Muskelkramper
- Nyreproblemer
- Generel forringelse af fysisk helbred, gangforstyrrelse, utilpashed, kulderystelser
- Forhøjede niveauer af leverenzymmer (alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, og alkalisk phosphatase)
- Fald
- Nedsat hukommelse, herunder hukommelsestab
- Forøgelse i niveauet af et muskelenzym kaldet kreatin
- Hårtab
- Nattesved, herunder kraftig svedafsondring
- Infektion i de nedre luftveje
- Blå mærker

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- hurtig nedbrydning af tumorceller, der potentielt kan være livstruende og forårsage symptomer som muskelkramper, muskelsvaghed, forvirring, synstab eller synsforstyrrelser og åndenød (tumorlysesyndrom)
- betændelse i hjernen, der kan forårsage forvirring, hovedpine, krampeanfald (encefalopati).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen, den indre karton og den ydre karton efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker skader eller tegn på, at pakningen har været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

NEXPOVIO indeholder:

- Aktivt stof: selinexor. Hver filmtrukket tablet indeholder 20 mg selinexor.
- Øvrige indholdstoffer: Mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, povidon K30, natriumlaurylsulfat, kolloid siliciumdioxid, magnesiumstearat. Til tabletovertrækket er ingredienserne talcum, poly(vinylalkohol) delvist hydrolyseret, glycerylmonostearat, polysorbat 80, titandioxid, makrogol, indigocarmin aluminiumlak og brilliantblå FCF-aluminiumlak. Se afsnit 2 "NEXPOVIO indeholder natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

NEXPOVIO filmovertrukne tabletter er blå, runde, med "K20" præget på den ene side.

Hver ydre karton indeholder børnesikrede indre pakninger. Hver indre pakning indeholder en plastblister med 2, 3, 4, 5 eller 8 tabletter, hvilket giver i alt 8, 12, 16, 20 eller 32 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller(e)

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.