

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NEXPOVIO 20 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de sélinexor.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé bleu, rond et biconvexe (4 mm d'épaisseur et de 7 mm de diamètre) portant la mention « K20 » en creux sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

NEXPOVIO est indiqué :

- en association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.
- en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge du myélome multiple.

Posologie

Sélinexor en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (SVD)

Les doses recommandées de sélinexor, bortézomib et dexaméthasone sur la base d'un cycle de 35 jours sont les suivantes :

- Sélinexor 100 mg par voie orale, une fois par semaine, le jour 1 de chaque semaine. La dose de sélinexor ne doit pas dépasser 70 mg/m² par dose.
- Bortézomib 1,3 mg/m², par voie sous-cutanée, une fois par semaine le jour 1 de chaque semaine, pendant 4 semaines, suivie d'une semaine d'arrêt.
- Dexaméthasone 20 mg par voie orale, deux fois par semaine, les jours 1 et 2 de chaque semaine.

Le traitement par sélinexor, associé au bortézomib et à la dexaméthasone doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Sélinexor en association avec la dexaméthasone (Sd)

Les doses initiales recommandées de sélinexor et de dexaméthasone sont les suivantes :

- 80 mg de sélinexor par voie orale les jours 1 et 3 de chaque semaine.
- 20 mg de dexaméthasone par voie orale les jours 1 et 3 de chaque semaine, pris avec le sélinexor.

Le traitement par sélinexor associé à la dexaméthasone doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Pour des informations supplémentaires sur la posologie de médicaments administrés avec NEXPOVIO, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Retard ou omission de prise

Si une dose de sélinexor a été oubliée ou sa prise retardée, ou si un patient vomit après avoir pris une dose de sélinexor, il ne doit pas prendre à nouveau cette dose. Les patients doivent prendre la dose suivante le jour prévu.

Modifications posologiques

Les modifications posologiques recommandées de NEXPOVIO en cas de survenue d'effets indésirables sont présentées dans le Tableau 1 et le Tableau 2.

Pour des informations supplémentaires sur la modification de la posologie des médicaments administrés avec NEXPOVIO, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) correspondant.

Tableau 1 : Étapes prédéfinies de modifications posologiques en cas d'effets indésirables

	Sélinexor en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (SVd)	Sélinexor en association avec la dexaméthasone (Sd)
Dose initiale recommandée	100 mg une fois par semaine	80 mg les jours 1 et 3 de chaque semaine (160 mg au total par semaine)
Première réduction	80 mg une fois par semaine	100 mg une fois par semaine
Deuxième réduction	60 mg une fois par semaine	80 mg une fois par semaine
Troisième réduction	40 mg une fois par semaine	60 mg une fois par semaine
Arrêt*		

* Si les symptômes ne disparaissent pas, le traitement doit être arrêté

Tableau 2 : Recommandations de modifications posologiques en cas d'effets indésirables

Effet indésirable^a	Survenue	Action
Effets indésirables hématologiques		
Thrombopénie		
Numération plaquettaire de 25 000 à moins de 75 000/ μ L	Toutes	<ul style="list-style-type: none">• Réduire le sélinexor d'un niveau de dose (se reporter au Tableau 1).
Numération plaquettaire de 25 000 à moins de 75 000/ μ L avec saignement concomitant	Toutes	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre le sélinexor.• Redémarrer le sélinexor au niveau de dose inférieur (se reporter au Tableau 1) une fois le saignement jugulé.
Numération plaquettaire inférieure à 25 000/ μ L	Toutes	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre le sélinexor.• Surveiller jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit à nouveau au moins égale à 50 000/μL.• Redémarrer le sélinexor au niveau de dose inférieur (se reporter au Tableau 1).

Effet indésirable^a	Survenue	Action
Neutropénie		
Numération absolue des neutrophiles de 0,5 à 1,0 x 10 ⁹ /L sans fièvre	Toutes	<ul style="list-style-type: none"> • Réduire le sélinexor d'un niveau de dose (se reporter au Tableau 1).
Numération absolue des neutrophiles inférieure à 0,5 x 10 ⁹ /L <i>OU</i> Neutropénie fébrile	Toutes	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le sélinexor. • Surveiller jusqu'à ce que la numération des neutrophiles soit à nouveau supérieure ou égale à 1,0 x 10⁹/L. • Redémarrer le sélinexor au niveau de dose inférieur (se reporter au Tableau 1).
Anémie		
Hémoglobine inférieure à 8,0 g/dL	Toutes	<ul style="list-style-type: none"> • Réduire le sélinexor d'un niveau de dose (se reporter au Tableau 1). • Administrer des transfusions sanguines et/ou d'autres traitements conformément aux recommandations cliniques.
Conséquences menaçant le pronostic vital (intervention urgente indiquée)	Toutes	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le sélinexor. • Surveiller le taux d'hémoglobine jusqu'à ce qu'il soit à nouveau égal ou supérieur à 8 g/dL. • Redémarrer le sélinexor au niveau de dose inférieur (se reporter au Tableau 1). • Administrer des transfusions sanguines et/ou d'autres traitements conformément aux recommandations cliniques.
Effets indésirables non hématologiques		
Hyponatrémie		
Taux de sodium inférieur ou égal à 130 mmol/L	Toutes	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le sélinexor et prodiguer des soins de soutien appropriés. • Surveiller le taux de sodium jusqu'à ce qu'il soit à nouveau égal ou supérieur à 130 mmol/L. • Redémarrer le sélinexor au niveau de dose inférieur (se reporter au Tableau 1).
Fatigue		
Grade 2 d'une durée supérieure à 7 jours <i>OU</i> Grade 3	Toutes	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le sélinexor. • Surveiller jusqu'à ce que la fatigue revienne à un grade 1 ou au niveau de référence. • Redémarrer le sélinexor au niveau de dose inférieur (se reporter au Tableau 1).
Nausées et vomissements		
Nausées de grade 1 ou 2 (apport alimentaire oral diminué sans perte de poids significative ni déshydratation ou malnutrition) <i>OU</i> Vomissements de grade 1 ou 2 (5 épisodes maximum par jour)	Toutes	<ul style="list-style-type: none"> • Maintenir le sélinexor et débiter un traitement médicamenteux antiémétique supplémentaire.

Effet indésirable^a	Survenue	Action
Nausées de grade 3 (apport alimentaire liquide ou calorique oral inadéquat) <i>OU</i> Vomissements de grade 3 ou supérieur (6 épisodes ou plus par jour)	Toutes	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le sélinexor. • Surveiller jusqu'à ce que les nausées ou les vomissements soient revenus à un grade 2 ou inférieur ou au niveau de référence. • Débuter un traitement médicamenteux antiémétique supplémentaire. • Redémarrer le sélinexor au niveau de dose inférieur (se reporter au Tableau 1).
Diarrhée		
Grade 2 (augmentation de 4 à 6 selles par jour par rapport au niveau de référence)	1 ^{ère}	<ul style="list-style-type: none"> • Maintenir le sélinexor et débiter des soins de soutien.
	2 ^{ème} et suivantes	<ul style="list-style-type: none"> • Réduire le sélinexor d'un niveau de dose (se reporter au Tableau 1). • Débuter des soins de soutien.
Grade 3 ou supérieur (augmentation de 7 selles ou plus par jour par rapport au niveau de référence ; hospitalisation indiquée)	Toutes	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le sélinexor et débiter des soins de soutien. • Surveiller jusqu'à ce que la diarrhée revienne à un grade 2 ou inférieur. • Redémarrer le sélinexor au niveau de dose inférieur (se reporter au Tableau 1).
Perte de poids et anorexie		
Perte de poids de 10 % à moins de 20 % <i>OU</i> Anorexie associée à une perte de poids ou à une malnutrition significative	Toutes	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le sélinexor et débiter des soins de soutien. • Surveiller jusqu'à ce que le poids revienne à plus de 90 % du poids de référence. • Redémarrer le sélinexor au niveau de dose inférieur (se reporter au Tableau 1).
Effets indésirables oculaires		
Grade 2, hormis la cataracte	Toutes	<ul style="list-style-type: none"> • Réaliser un examen ophtalmologique. • Interrompre le sélinexor et prodiguer des soins de soutien. • Surveiller jusqu'au retour des symptômes oculaires au grade 1 ou au niveau de référence. • Redémarrer le sélinexor au niveau de dose inférieur (se reporter au Tableau 1).
Grade ≥ 3, hormis la cataracte	Toutes	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le sélinexor. • Réaliser un examen ophtalmologique.
Autres effets indésirables non hématologiques		
Grade 3 ou 4 (menaçant le pronostic vital)	Toutes	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le sélinexor. • Surveiller jusqu'au retour à un grade 2 ou inférieur. • Redémarrer le sélinexor au niveau de dose inférieur (se reporter au Tableau 1).

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

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique du sélinexor n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2).

Atteinte de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique du sélinexor n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est atteinte de manière légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2). Il n'existe pas de données sur les patients atteints de maladie rénale en phase terminale ou sous hémodialyse permettant de définir une recommandation posologique.

Atteinte de la fonction hépatique

Aucun ajustement posologique du sélinexor n'est nécessaire chez les patients atteints de déficience hépatique (voir rubrique 5.2). Les données disponibles sur les patients atteints de déficience hépatique modérée ou sévère sont insuffisantes pour définir une recommandation posologique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de NEXPOVIO chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de NEXPOVIO chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans le traitement du myélome multiple.

Mode d'administration

NEXPOVIO est destiné à une administration par voie orale.

NEXPOVIO en association avec du bortézomib et de la dexaméthasone (SVd) doit être pris par voie orale à peu près à la même heure une fois par semaine, le jour 1 de chaque semaine.

NEXPOVIO, en association avec la dexaméthasone (Sd), doit être pris à peu près à la même heure les jours 1 et 3 de chaque semaine.

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau. Il ne doit pas être écrasé, mâché, cassé ou divisé afin d'éviter tout risque d'irritation cutanée par la substance active. Il peut être pris avec ou sans aliments.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour les médicaments administrés en association avec le sélinexor, il convient de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments avant le début du traitement, y compris les mises en garde spéciales et précautions d'emploi, et les traitements concomitants recommandés.

Traitements concomitants recommandés

Il convient de conseiller aux patients de maintenir un apport hydrique et calorique adéquat pendant toute la durée du traitement. Pour les patients à risque de déshydratation, il convient d'envisager une hydratation par voie intraveineuse.

Il est recommandé d'instaurer un traitement prophylactique concomitant par un antagoniste 5-HT₃ et/ou d'autres agents antiémétiques avant et pendant le traitement par NEXPOVIO (voir rubrique 4.8).

Hématologie

La formule sanguine complète (FSC) des patients doit être contrôlée avant le traitement, pendant celui-ci et si la situation clinique l'exige. La surveillance doit être plus fréquente pendant les deux premiers mois de traitement.

Thrombopénie

Des événements liés à une thrombopénie (thrombopénie et numération plaquettaire diminuée) ont fréquemment été rapportés par les patients recevant le sélinexor ; ces événements peuvent être graves (grade 3/4). Une thrombopénie de grade 3/4 peut parfois causer des saignements cliniquement significatifs et dans de rares cas une hémorragie pouvant être fatale (voir rubrique 4.8).

La thrombopénie peut être prise en charge par des interruptions du traitement, des modifications de la posologie, des transfusions de plaquettes et/ou d'autres traitements si la situation clinique l'exige. Les patients doivent bénéficier d'une surveillance des signes et des symptômes de saignement et être évalués rapidement. Pour les recommandations de modifications de la posologie, se reporter aux tableaux 1 et 2 de la rubrique 4.2

Neutropénie

Une neutropénie, y compris une neutropénie grave (de grade 3/4), a été signalée chez des patients recevant le sélinexor. Dans peu de cas, des infections concomitantes ont été observées chez des patients présentant une neutropénie de grade 3/4 (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant une neutropénie doivent bénéficier d'une surveillance des signes et des symptômes d'infection et être évalués rapidement. La neutropénie peut être prise en charge par des interruptions du traitement, des modifications de la posologie et par des facteurs de croissance hématopoïétiques, conformément aux recommandations médicales. Pour les recommandations de modifications de la posologie, se reporter aux tableaux 1 et 2 de la rubrique 4.2.

Toxicité gastro-intestinale

Des nausées, des vomissements et des diarrhées pouvant parfois être graves et nécessiter l'administration d'antiémétiques et d'antidiarrhéiques ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Instaurer un traitement prophylactique par des antagonistes 5-HT₃ et/ou d'autres agents antiémétiques avant et pendant le traitement par sélinexor. Des solutés contenant des électrolytes doivent être administrés pour prévenir une déshydratation chez les patients à risque.

Les nausées/vomissements peuvent être pris en charge par une interruption du traitement ou une modification de la posologie et/ou la mise en place d'un traitement par d'autres antiémétiques, si la situation clinique l'exige. La diarrhée peut être prise en charge par une interruption du traitement ou une modification de la posologie et/ou par l'administration d'antidiarrhéiques. Pour les recommandations de modifications de la posologie, se reporter aux tableaux 1 et 2 de la rubrique 4.2.

Perte de poids et anorexie

Le sélinexor peut provoquer une perte de poids et une anorexie. Le poids corporel des patients, ainsi que leur état nutritionnel et le volume de nourriture ingéré, doivent être contrôlés avant le traitement, pendant celui-ci et si la situation clinique l'exige. La surveillance doit être plus fréquente pendant les deux premiers mois de traitement. Les patients chez lesquels un appétit diminué et une perte de poids surviennent ou s'aggravent peuvent nécessiter une modification de la posologie, la prise de stimulants de l'appétit et des consultations avec un nutritionniste. Pour les recommandations de modifications de la posologie, se reporter aux tableaux 1 et 2 de la rubrique 4.2.

État confusionnel et sensation vertigineuse

Le sélinexor peut provoquer un état confusionnel et une sensation vertigineuse. Il convient de demander aux patients d'éviter les situations dans lesquelles une sensation vertigineuse ou un état confusionnel peut être un problème et de ne pas prendre d'autres médicaments qui provoquent une sensation vertigineuse ou un état confusionnel sans un avis médical adéquat. Il convient de conseiller aux patients de ne pas conduire ni d'utiliser de machinerie lourde jusqu'à disparition des symptômes (voir rubrique 4.7).

Hyponatrémie

Le sélinexor peut provoquer une hyponatrémie. Le taux de sodium des patients doit être contrôlé avant le traitement, pendant celui-ci et si la situation clinique l'exige. La surveillance doit être plus fréquente pendant les deux premiers mois de traitement. Le taux de sodium doit être corrigé en cas d'hyperglycémie concomitante (glucose sérique > 150 mg/dL) et de taux sériques de paraprotéine élevés. L'hyponatrémie doit être traitée selon les recommandations médicales (solution de chlorure de sodium par voie intraveineuse et/ou comprimés de sel), dont une consultation diététique. Les patients peuvent nécessiter une interruption du traitement par sélinexor et/ou une modification de la posologie. Pour les recommandations de modifications de la posologie, se reporter aux tableaux 1 et 2 de la rubrique 4.2.

Cataracte

Le sélinexor peut provoquer l'apparition ou l'exacerbation de la cataracte (voir rubrique 4.8). Un examen ophtalmologique peut être réalisé si la situation clinique l'exige. La cataracte doit être traitée selon les recommandations médicales, y compris par chirurgie si elle est garantie.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté chez des patients recevant le traitement par sélinexor. Les patients à haut risque de SLT doivent être étroitement surveillés. Le SLT doit être traité rapidement conformément aux recommandations médicales.

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse ou de s'abstenir de tout rapport sexuel pendant le traitement par sélinexor et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose de ce médicament.

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer et aux hommes d'utiliser des mesures de contraception efficaces ou de s'abstenir de toute activité sexuelle pour éviter une grossesse de leur partenaire pendant le traitement par sélinexor et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose de sélinexor (voir rubrique 4.6).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé de 20 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse dédiée n'a été réalisée.

L'utilisation concomitante d'un puissant inducteur du CYP3A4 peut conduire à une plus faible exposition au sélinexor.

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du sélinexor n'a été observée en cas d'administration concomitante avec un puissant inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg par voie orale, deux fois par jour, pendant 7 jours).

Aucune différence cliniquement significative sur la pharmacocinétique du sélinexor n'a été observée en cas d'administration concomitante avec des doses de paracétamol allant jusqu'à 1 000 mg par jour.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse ou de s'abstenir de tout rapport sexuel pendant le traitement par sélinexor et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose de ce médicament. Un test de grossesse est recommandé pour les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement par sélinexor.

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer et aux patients de sexe masculin en âge de procréer d'utiliser des mesures de contraception efficaces ou de s'abstenir de toute activité sexuelle pour éviter une grossesse de leur partenaire pendant le traitement par sélinexor et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose de ce médicament.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de sélinexor chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence que le sélinexor peut être nocif pour le fœtus (voir rubrique 5.3). Le sélinexor n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Si la patiente tombe enceinte pendant la prise de sélinexor, le sélinexor doit être immédiatement arrêté et la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le sélinexor ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec sélinexor et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose de ce médicament.

Fertilité

Selon les résultats des études animales, le sélinexor peut altérer la fertilité chez l'homme et chez la femme (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le sélinexor est susceptible d'avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le sélinexor peut provoquer de la fatigue, un état confusionnel et une sensation vertigineuse. Il convient de demander aux patients d'éviter les situations dans lesquelles une sensation vertigineuse ou un état confusionnel peut être un problème et de ne pas prendre d'autres médicaments qui provoquent une sensation vertigineuse ou un état confusionnel sans un avis médical adéquat. Il convient de conseiller aux patients de ne pas conduire ni d'utiliser des machines s'ils présentent l'un de ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi du sélinexor utilisé en association avec le bortézomib et la dexaméthasone a été évaluée chez 195 patients atteints d'un myélome multiple. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 30\%$) ont été la thrombopénie (62 %), les nausées (50 %), la fatigue (42 %), l'anémie (37 %), l'appétit diminué (35 %), la diarrhée (33 %) et la neuropathie périphérique (33 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ($\geq 3\%$) ont été la pneumonie (14,9 %), la cataracte (4,6 %), le sepsis (4,1 %), la diarrhée (3,6 %), les vomissements (3,6 %) et l'anémie (3,1 %).

La sécurité d'emploi du sélinexor utilisé en association avec la dexaméthasone a été évaluée chez 214 patients atteints d'un myélome multiple, dont 83 ayant une maladie réfractaire à une pentathérapie. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 30\%$) ont été les nausées (75 %), la thrombopénie (75 %), la fatigue (66 %), l'anémie (60 %), l'appétit diminué (56 %), le poids diminué (49 %), la diarrhée (47 %), les vomissements (43 %), l'hyponatrémie (40 %), la neutropénie (36 %) et la leucopénie (30 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ($\geq 3\%$) ont été la pneumonie (7,5 %), le sepsis (6,1 %), la thrombopénie (4,7 %), l'insuffisance rénale aiguë (3,7 %) et l'anémie (3,3 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques sur le sélinexor en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (SVd) sont résumés dans le Tableau 3.

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques sur le sélinexor en association avec la dexaméthasone (Sd) sont résumés dans le Tableau 4.

Ces effets sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables du médicament observés chez les patients atteints d'un myélome multiple traités par sélinexor en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (SVd)

Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel	Tous les effets indésirables/fréquence	Effets indésirables de grade 3 et 4/fréquence
Infections et infestations	<p>Très fréquent Pneumonie*, infection des voies aériennes supérieures, bronchite, rhinopharyngite</p> <p>Fréquent Sepsis*, infection des voies aériennes inférieures</p>	<p>Très fréquent Pneumonie*</p> <p>Fréquent Sepsis*, infection des voies aériennes inférieures, bronchite, infection des voies aériennes supérieures</p>
Affections hématologiques et du système lymphatique	<p>Très fréquent Thrombopénie, anémie, neutropénie*</p> <p>Fréquent Leucopénie, lymphopénie</p>	<p>Très fréquent Thrombopénie, anémie</p> <p>Fréquent Neutropénie*, lymphopénie</p> <p>Peu fréquent Leucopénie</p>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<p>Très fréquent Appétit diminué</p> <p>Fréquent Hyponatrémie, déshydratation, hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie</p>	<p>Fréquent Hyponatrémie, déshydratation, appétit diminué, hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphatémie</p>
Affections psychiatriques	<p>Très fréquent Insomnie</p> <p>Fréquent État confusionnel</p>	<p>Fréquent État confusionnel, insomnie</p>
Affections du système nerveux	<p>Très fréquent Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse, céphalée</p> <p>Fréquent Syncope, amnésie*, trouble de l'équilibre, dysgueusie, agueusie</p>	<p>Fréquent Syncope, neuropathie périphérique</p> <p>Peu fréquent Céphalée, sensation vertigineuse, amnésie*</p>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<p>Fréquent Vertiges</p>	Aucun

Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel	Tous les effets indésirables/fréquence	Effets indésirables de grade 3 et 4/fréquence
Affections oculaires	Très fréquent Cataracte, vision trouble*	Très fréquent Cataracte Fréquent Vision trouble*
Affections cardiaques	Fréquent Tachycardie	Aucun
Affections vasculaires	Fréquent Hypotension	Fréquent Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent Toux Fréquent Dyspnée*, épistaxis	Fréquent Épistaxis Peu fréquent Dyspnée*, toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Nausée, diarrhée, vomissement, constipation Fréquent Douleur abdominale, dyspepsie, bouche sèche, flatulence	Fréquent Nausée, diarrhée, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Alopécie, sueurs nocturnes*, prurit	Peu fréquent Sueurs nocturnes*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Hypercréatinémie	Fréquent Hypercréatinémie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent Insuffisance rénale aiguë	Fréquent Insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue, fièvre, asthénie Fréquent Détérioration générale de l'état de santé, malaise	Très fréquent Fatigue Fréquent Fièvre, asthénie, détérioration générale de l'état de santé
Investigations	Très fréquent Poids diminué Fréquent Aspartate aminotransférase augmentée, alanine aminotransférase augmentée	Fréquent Poids diminué, aspartate aminotransférase augmentée, alanine aminotransférase augmentée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent Chute, contusion	Fréquent Chute

* Regroupement de plusieurs termes préférentiels MedDRA, dont :

- Pneumonie : pneumonie, infection pulmonaire, pneumonie à pneumocoque, pneumonie grippale, pneumonie à virus para-influenza, pneumonie bactérienne et pneumonie fongique
- Sepsis : sepsis, choc septique, sepsis staphylococcique et sepsis urinaire
- Neutropénie : neutropénie et neutropénie fébrile
- Amnésie : amnésie et atteinte de la mémoire
- Vision trouble : vision trouble, défauts visuels et baisse de l'acuité visuelle

- Dyspnée : dyspnée et dyspnée d'exercice
- Sueurs nocturnes : sueurs nocturnes et hyperhidrose

Tableau 4 : Effets indésirables du médicament observés chez les patients traités par sélinexor en association avec la dexaméthasone (Sd)

Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel	Tous les effets indésirables/fréquence	Effets indésirables de grade 3 et 4/fréquence
Infections et infestations	<p>Très fréquent Pneumonie, infection des voies aériennes supérieures</p> <p>Fréquent Sepsis, bactériémie</p>	<p>Fréquent Pneumonie, sepsis, bactériémie</p> <p>Peu fréquent Infection des voies aériennes supérieures</p>
Affections hématologiques et du système lymphatique	<p>Très fréquent Thrombopénie, anémie, neutropénie, leucopénie, lymphopénie</p> <p>Fréquent Neutropénie fébrile</p>	<p>Très fréquent Thrombopénie, anémie, neutropénie, leucopénie, lymphopénie</p> <p>Fréquent Neutropénie fébrile</p>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<p>Très fréquent Hyponatrémie, déshydratation, appétit diminué, hyperglycémie, hypokaliémie</p> <p>Fréquent Hypocalcémie, hypophosphatémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie, hyperamylasémie, hyperuricémie, hyperlipasémie</p> <p>Peu fréquent Syndrome de lyse tumorale</p>	<p>Très fréquent Hyponatrémie</p> <p>Fréquent Déshydratation, appétit diminué, hypokaliémie, hyperglycémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, hyperamylasémie, hypophosphatémie, hyperuricémie, hyperlipasémie</p> <p>Peu fréquent Syndrome de lyse tumorale</p>
Affections psychiatriques	<p>Très fréquent État confusionnel, insomnie</p> <p>Fréquent Délire, hallucinations</p>	<p>Fréquent État confusionnel, insomnie</p> <p>Peu fréquent Délire, hallucinations</p>
Affections du système nerveux	<p>Très fréquent Sensation vertigineuse, dysgueusie, céphalée</p> <p>Fréquent Neuropathie périphérique, syncope, agueusie, trouble du goût, trouble de l'équilibre, trouble cognitif, perturbation de l'attention, agueusie, atteinte de la mémoire</p> <p>Peu fréquent Encéphalopathie</p>	<p>Fréquent Syncope, trouble cognitif</p> <p>Peu fréquent Neuropathie périphérique, encéphalopathie</p>

Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel	Tous les effets indésirables/fréquence	Effets indésirables de grade 3 et 4/fréquence
Affections oculaires	Très fréquent Vision trouble Fréquent Cataracte, défauts visuels	Fréquent Cataracte Peu fréquent Vision trouble, défauts visuels
Affections cardiaques	Fréquent Tachycardie	Aucun
Affections vasculaires	Fréquent Hypotension	Peu fréquent Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent Dyspnée, épistaxis, toux	Fréquent Dyspnée Peu fréquent Épistaxis
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Nausée, diarrhée, vomissement, douleur abdominale, constipation Fréquent Dyspepsie, bouche sèche, gêne abdominale, flatulence	Fréquent Nausée, diarrhée, vomissement, constipation Peu fréquent Douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Alopécie, sueurs nocturnes, prurit	Aucun
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Contractures musculaires, hypercréatinémie	Peu fréquent Contractures musculaires, hypercréatinémie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent Insuffisance rénale aiguë	Fréquent Insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue, fièvre, asthénie Fréquent Détérioration générale de l'état de santé, malaise, troubles de la démarche, frissons	Très fréquent Fatigue Fréquent Asthénie, détérioration générale de l'état de santé, douleur Peu fréquent Fièvre
Investigations	Très fréquent Poids diminué Fréquent Aspartate aminotransférase augmentée, alanine aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée	Fréquent Alanine aminotransférase augmentée Peu fréquent Poids diminué, aspartate aminotransférase augmentée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent Chute	Fréquent Chute

Description de certains effets indésirables

Infections

L'infection a été la toxicité non hématologique la plus fréquente.

Chez les patients traités par SVd, des infections ont été rapportées chez 70 % d'entre eux ; chez 28 % des patients, ces infections ont été de grade 3 ou 4. Des infections graves ont été rapportées chez 28 % des patients et des infections fatales chez 4 % des patients traités. L'infection des voies aériennes supérieures et la pneumonie ont été les infections les plus fréquemment rapportées, chez 21 % et 15 % des patients, respectivement. L'infection a conduit à un arrêt du traitement chez 1 % des patients, à une interruption du traitement chez 48 % des patients et à une réduction de la posologie chez 10 % d'entre eux.

Chez les patients traités par Sd, des infections ont été rapportées chez 53 % des patients. Parmi ces infections, 22 % ont été de grade 3 ou 4. L'infection des voies aériennes supérieures et la pneumonie ont été les infections les plus fréquemment rapportées (chez 15 % et 13 % des patients, respectivement), 25 % des infections rapportées ayant été graves et 3 % des patients traités ayant présenté une infection fatale. L'infection a conduit à un arrêt du traitement chez 7 % des patients, à une interruption du traitement chez 19 % des patients et à une réduction de la posologie chez 1 % d'entre eux.

Thrombopénie

Chez les patients traités par SVd, une thrombopénie est survenue chez 62 % d'entre eux et chez 41 % des patients, cette thrombopénie a été de grade 3 ou 4. La thrombopénie a été grave chez 2 % des patients. Sur les 41 % de patients dont la thrombopénie était de grade 3 ou 4, des saignements concomitants de grade 3 ou supérieur (concomitance définie comme la survenue dans les ± 5 jours) ont été rapportés chez 5 % des patients. Une hémorragie fatale s'est produite chez 2 % des patients atteints de thrombopénie. La thrombopénie a conduit à un arrêt du traitement chez 2 % des patients, à une interruption du traitement chez 35 % des patients et à une réduction de la posologie chez 33 % d'entre eux.

Chez les patients traités par Sd, une thrombopénie est survenue chez 75 % des patients et 65 % de ces effets indésirables du médicament étaient de grade 3 ou 4. La thrombopénie a été grave chez 5 % des patients. Sur les 65 % de patients dont la thrombopénie était de grade 3 ou 4, des saignements concomitants graves/de grade 3 ou supérieur (concomitance définie comme la survenue dans les ± 5 jours) ont été rapportés chez 5 % des patients. La thrombopénie a conduit à un arrêt du traitement chez 3 % des patients, à une interruption du traitement chez 22 % des patients et à une réduction de la posologie chez 32 % d'entre eux.

La thrombopénie peut être prise en charge par des modifications de la posologie (voir rubrique 4.2), des soins de soutien et des transfusions de plaquettes. Les patients doivent bénéficier d'une surveillance des signes et des symptômes de saignement et être évalués rapidement (voir rubrique 4.4).

Neutropénie

Chez les patients traités par SVd, une neutropénie est survenue chez 16 % d'entre eux et chez 10 % des patients, les événements de neutropénie ont été de grade 3 ou 4. La neutropénie a été grave chez 1 % des patients. Aucun des patients n'a nécessité un arrêt du traitement dû à la neutropénie, mais celle-ci a conduit à une interruption du traitement chez 9 % des patients et à une réduction de la posologie chez 5 % d'entre eux.

Une neutropénie fébrile, rapportée comme grave, est survenue chez un patient (< 1 %) traité par SVd ; elle était de grade 4. Elle a conduit à une interruption du traitement et à une réduction de la posologie ; l'arrêt du traitement n'a pas été nécessaire. Sur les 19 patients dont la neutropénie était de grade 3 ou supérieur, des infections concomitantes graves de grade 3 ou supérieur (concomitance définie comme la survenue dans les ± 5 jours) ont été rapportées chez 3 patients (16 %). Les infections concomitantes de grade 3 ou supérieur ont été les suivantes : infection des voies aériennes inférieures, bronchite et infection de l'oreille (1 patient pour chaque infection).

Chez les patients traités par Sd, une neutropénie est survenue chez 36 % des patients et 25 % des cas étaient de grade 3 ou 4. La neutropénie a été grave chez 1 % des patients. Aucun des patients n'a nécessité un arrêt du traitement dû à la neutropénie et celle-ci a conduit à une interruption du traitement chez 2 % des patients et à une réduction de la posologie chez 6 % d'entre eux.

Une neutropénie fébrile est survenue chez 3 % des patients ; tous les cas ont été de grade 3 ou 4. Une neutropénie fébrile grave a été rapportée chez 2 % des patients, qui a conduit à un arrêt du traitement, à une interruption du traitement ou à une réduction de la posologie chez moins de 1 % des patients (pour chaque situation). Sur les 53 patients dont la neutropénie était de grade 3 ou supérieur, des infections concomitantes graves/de grade 3 ou supérieur (concomitance définie comme la survenue dans les \pm 5 jours) ont été rapportées chez 6 patients (11 %). Les infections concomitantes de grade 3 ou supérieur les plus fréquemment rapportées ont été une infection des voies urinaires (3 patients) et un sepsis (2 patients).

Anémie

Chez les patients traités par SVd, une anémie est survenue chez 37 % d'entre eux et 16 % des cas étaient de grade 3. Aucun patient n'a rapporté d'anémie de grade 4 ou 5. L'anémie a été grave chez 3 % des patients. L'anémie a conduit à un arrêt du traitement chez 1 % des patients, à une interruption du traitement chez 6 % des patients et à une réduction de la posologie chez 3 % d'entre eux.

Chez les patients traités par Sd, une anémie est survenue chez 61 % des patients et 44 % des cas étaient de grade 3 ou 4. L'anémie a été grave chez 3 % des patients. L'anémie a conduit à un arrêt du traitement chez moins de 1 % des patients, à une interruption du traitement chez 4 % des patients et à une réduction de la posologie chez 1 % d'entre eux.

L'anémie peut être prise en charge par des modifications de la posologie (voir rubrique 4.2) et par des transfusions sanguines et/ou l'administration d'érythropoïétine, conformément aux recommandations médicales. Pour les recommandations de modifications de la posologie, se reporter au Tableau 2 de la rubrique 4.2.

Toxicité gastro-intestinale

Chez les patients traités par SVd, des nausées sont survenues chez 50 % d'entre eux et chez 8 % des patients, ces nausées ont été de grade 3 ou 4. Les nausées ont été graves chez 2 % des patients. Lorsqu'un traitement antiémétique a été administré, le délai médian d'amélioration des nausées a été de 10 jours. Les nausées ont conduit à un arrêt du traitement chez 3 % des patients, à une interruption du traitement chez 7 % des patients et à une réduction de la posologie chez 7 % d'entre eux.

Des vomissements ont été rapportés chez 21 % des patients traités par SVd et ces vomissements ont été de grade 3 chez 4 % des patients. Aucun patient n'a rapporté de vomissements de grade 4. Les vomissements ont été graves chez 4 % des patients. Les vomissements ont conduit à un arrêt du traitement chez 2 % des patients, à une interruption du traitement chez 3 % des patients et à une réduction de la posologie chez 3 % d'entre eux.

Une diarrhée est survenue chez 33 % des patients traités par SVd et chez 7 % des patients, cette diarrhée a été de grade 3 ou 4. La diarrhée a été grave chez 4 % des patients. Elle a conduit à un arrêt du traitement chez 1 % des patients, à une interruption du traitement chez 8 % des patients et à une réduction de la posologie chez 2 % d'entre eux.

Chez les patients traités par Sd, des nausées/vomissements sont survenus chez 79 % des patients et 10 % des cas étaient de grade 3 ou 4 ; 3 % des patients ont présenté des formes graves. Lorsqu'un traitement antiémétique a été administré, le délai médian d'amélioration des nausées ou des vomissements a été de 3 jours. Les nausées/vomissements ont conduit à un arrêt du traitement chez 5 % des patients, à une interruption du traitement chez 8 % des patients et à une réduction de la posologie chez 5 % d'entre eux.

Une diarrhée est survenue chez 47 % des patients traités par Sd et 7 % des cas étaient de grade 3 ou 4 ; la diarrhée a été grave chez 2 % des patients. Elle a conduit à un arrêt du traitement chez 1 % des patients, à une interruption du traitement chez 2 % des patients et à une réduction de la posologie chez 1 % d'entre eux.

Hyponatrémie

Chez les patients traités par SVd, une hyponatrémie est survenue chez 8 % des patients et chez 5 % d'entre eux, cette hyponatrémie a été de grade 3 ou 4. L'hyponatrémie a été grave chez < 1 % des patients. La plupart des cas d'hyponatrémie étaient asymptomatiques. Aucun cas de convulsions concomitantes n'a été rapporté. L'hyponatrémie n'a pas conduit à un arrêt du traitement, mais à une interruption chez < 1 % des patients et à une réduction de la posologie chez 1 % d'entre eux.

Chez les patients traités par Sd, une hyponatrémie est survenue chez 40 % des patients et 24 % des cas étaient de grade 3 ou 4. L'hyponatrémie a été grave chez 3 % des patients. La plupart des cas d'hyponatrémie étaient asymptomatiques. Aucun cas de convulsions concomitantes n'a été rapporté. L'hyponatrémie n'a pas conduit à un arrêt du traitement, mais à une interruption chez 6 % des patients et à une réduction de la posologie chez 1 % d'entre eux.

Cataracte

Chez les patients traités par SVd, l'incidence de l'apparition ou de l'aggravation de cataractes nécessitant une intervention clinique a été rapportée chez 24 % des patients. Le délai médian jusqu'à la nouvelle apparition de cataracte a été de 233 jours. Le délai médian jusqu'à l'aggravation de la cataracte chez les patients déjà atteints d'une cataracte à l'instauration du traitement par sélinexor a été de 261 jours (SVd). La cataracte n'a pas conduit à un arrêt du traitement, mais à une interruption chez 4 % des patients et à une réduction de la posologie chez 3 % d'entre eux. La cataracte doit être traitée selon les recommandations médicales, y compris par chirurgie si elle est garantie (voir rubriques 4.4 et 4.2).

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) est survenu chez un patient traité par Sd (< 1 %). Il a été considéré comme étant de grade 3 et grave. Les patients à haut risque de SLT doivent être étroitement surveillés. Le SLT doit être traité rapidement conformément aux recommandations médicales (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

Parmi les patients atteints d'un myélome multiple traités par SVd, 56 % étaient âgés de 65 ans et plus et 17 % étaient âgés de 75 ans et plus. En comparant les patients âgés de 65 ans et plus aux patients plus jeunes, ce groupe de patients plus âgés affichait une incidence d'interruption du traitement en raison d'un effet indésirable plus élevée (28 % contre 13 %) et d'effets indésirables graves plus élevée (57 % contre 51 %).

Parmi les patients atteints d'un myélome multiple traités par Sd, 47 % étaient âgés de 65 ans et plus et 11 % étaient âgés de 75 ans et plus. En comparant les patients âgés de 75 ans et plus aux patients plus jeunes, ce groupe de patients plus âgés affichait une incidence d'interruption du traitement en raison d'un effet indésirable plus élevée (52 % contre 25 %), une incidence d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables graves plus élevée (74 % contre 59 %) et une incidence d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables mortels également plus élevée (22 % contre 8 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

En règle générale, les cas de surdosage ont été associés à des effets indésirables similaires à ceux rapportés aux doses standard et ont généralement été réversibles en 1 semaine.

Symptômes

Les symptômes aigus potentiels incluent nausées, vomissements, diarrhée, déshydratation et confusion mentale. Les signes potentiels incluent des taux de sodium bas, des enzymes hépatiques élevés et des numérations globulaires basses. Les patients doivent être étroitement surveillés et bénéficier de soins de soutien si nécessaire. Aucun décès dû à un surdosage n'a été rapporté à ce jour.

Traitement

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX66

Mécanisme d'action

Le sélinexor est un inhibiteur covalent réversible sélectif de l'export nucléaire (SINE) qui bloque spécifiquement l'exportine 1 (XPO1). La XPO1 est le principal médiateur de l'export nucléaire de nombreuses protéines cargo telles que les protéines de suppression tumorale (TSP), les régulateurs de croissance et les ARNm des protéines (oncogènes) de promotion de la croissance tumorale. L'inhibition de la protéine XPO1 par le sélinexor conduit à une accumulation marquée des TSP dans le noyau, à l'arrêt du cycle cellulaire, à des réductions de plusieurs oncoprotéines telles que l'oncogène c-Myc et la cycline D1 et à l'apoptose des cellules cancéreuses. L'association du sélinexor et de la dexaméthasone et/ou du bortézomib a démontré des effets cytotoxiques synergiques sur le myélome multiple *in vitro* et une augmentation de son activité antitumorale *in vivo* sur des modèles xenogreffés de murins atteints de myélome multiple, y compris dans les modèles résistants aux inhibiteurs du protéasome.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de multiples doses de sélinexor allant jusqu'à 175 mg deux fois par semaine sur l'intervalle QTc a été évalué chez des patients atteints de cancers hématologiques lourdement prétraités. Le sélinexor n'a pas eu d'effet important (pas supérieur à 20 ms) sur l'intervalle QTc au niveau de dose thérapeutique.

Efficacité et sécurité cliniques

Sélinexor en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (SVd) pour le traitement de patients atteints d'un myélome multiple

L'efficacité et la sécurité du sélinexor en association avec le bortézomib et la dexaméthasone ont été évaluées dans l'étude KCP-330-023 (BOSTON), une étude de phase 3, mondiale, randomisée, en ouvert, contrôlée par témoin actif, chez des patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour l'étude BOSTON, les patients devaient être atteints d'un myélome mesurable selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) et des preuves de la progression de la maladie pendant ou après leur traitement le plus récent devaient être documentées. Ils devaient aussi avoir reçu précédemment un traitement par un à trois protocoles thérapeutiques différents contre le myélome multiple. Les patients qui avaient reçu précédemment des inhibiteurs du protéasome (seuls ou dans un traitement en association) devaient avoir répondu au moins partiellement au traitement et attendre une période d'au moins 6 mois depuis leur dernier traitement par des inhibiteurs du protéasome. Aucun antécédent d'arrêt du traitement par le bortézomib à cause d'une toxicité de grade 3 ou supérieur n'était autorisé. Les patients devaient avoir un score d'état général de l'ECOG ≤ 2 , et une fonction hépatique, rénale et hématopoïétique adéquate. Les patients atteints des pathologies suivantes ont été exclus de l'étude : amylose à chaîne légère systémique, myélome actif du

système nerveux central, neuropathie périphérique de grade 2 ou supérieur, neuropathie douloureuse de grade 2, leucémie à plasmocytes, polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale ou syndrome de changements cutanés (POEMS).

L'étude a comparé le traitement par sélinexor 100 mg une fois par semaine (administré par voie orale le jour 1 de chaque semaine) en association avec de la dexaméthasone 20 mg deux fois par semaine (administrée par voie orale aux jours 1 et 2 de chaque semaine) et du bortézomib 1,3 mg/m² une fois par semaine (administré par voie sous-cutanée le jour 1 des semaines 1 à 4, et pas la semaine 5) [bras SVd] au traitement par le bortézomib 1,3 mg/m² deux fois par semaine (administré par voie sous-cutanée aux jours 1, 4, 8 et 11) en association avec de la dexaméthasone 20 mg à faible dose deux fois par semaine (administrée par voie orale aux jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12) pendant un cycle standard de 21 jours pour les 8 premiers cycles, suivi du traitement par le bortézomib 1,3 mg/m² une fois par semaine (administré par voie sous-cutanée le jour 1 des semaines 1 à 4, et pas la semaine 5) et de la dexaméthasone 20 mg à faible dose deux fois par semaine (administrée par voie orale aux jours 1 et 2 de chaque semaine), pendant des cycles ≥ 9 [bras Vd].

Le traitement a été poursuivi dans les deux bras jusqu'à la progression de la maladie, jusqu'au décès ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Après confirmation de la progression de la maladie (PM), les patients du bras de contrôle (Vd) ont pu changer de bras afin de recevoir le traitement à base de sélinexor, soit toutes les semaines SVd (protocole thérapeutique BOSTON), soit toutes les semaines Sd, sélinexor 100 mg une fois par semaine (jour 1 de chaque semaine) et faible dose de dexaméthasone 20 mg deux fois par semaine (jours 1 et 2 de chaque semaine).

Au total, 402 patients ont été randomisés : 195 dans le bras SVd et 207 dans le bras Vd.

Les caractéristiques de la maladie et des patients à l'inclusion sont décrites dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et de la maladie des patients atteints d'un myélome multiple réfractaire en rechute dans l'étude BOSTON (n = 402)

Caractéristiques	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Médiane entre le diagnostic et la randomisation, années (plage)	3,81 (0,4 ; 23,0)	3,59 (0,4 ; 22,0)
Temps écoulé depuis la fin du dernier traitement précédent, médian (plage)	48 semaines (1 ; 1 088)	42 semaines (2 ; 405)
Nombre de protocoles thérapeutiques antérieurs, moyenne (plage)	1,7 (1 ; 3)	1,7 (1 ; 3)
Nombre de traitements antérieurs (%)		
1	51 %	48 %
2	33 %	31 %
3	16 %	21 %
Âge, médian (plage)	66 ans (40 ; 87)	67 ans (38 ; 90)
Patients âgés de moins de 65 ans, n (%)	86 (44)	75 (36)
Patients âgés de 65 à 74 ans, n (%)	75 (39)	85 (41)
Patients âgés de 75 ans et plus, n (%)	34 (17)	47 (23)
Hommes : Femmes, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Type de traitement antérieur, n (%)		
Greffes de cellules souches	76 (39)	63 (30)
Lénalidomide dans toute association	77 (39)	77 (37)
Pomalidomide dans toute association	11 (6)	7 (3)
Bortézomib dans toute association	134 (69)	145 (70)
Carfilzomib dans toute association	20 (10)	21 (10)
Inhibiteur du protéasome dans toute association	148 (76)	159 (77)
Daratumumab dans toute association	11 (6)	6 (3)
Système de stadification international révisé à l'inclusion, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Inconnu	10 (5)	14 (7)
Cytogénétique haut risque^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
Score d'état général de l'ECOG : 0 à 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Inclut l'une des del (17p)/p53, t (14 ; 16), t (4 ; 14), ou 1q21.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP), conformément aux critères de réponse uniforme de l'IMWG pour le myélome multiple, évaluée par un comité d'évaluation indépendant (CEI).

Sur la base d'une analyse intermédiaire de la SSP préplanifiée, où la limite de la SSP a été fixée (suivi médian de 15,1 mois), l'étude BOSTON a montré une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras SVd par rapport au bras Vd ; rapport de risque (RR) = 0,70 (IC à 95 % : 0,53-0,93 ; p = 0,0075), SSP médiane de 13,9 mois (IC à 95 % : 11,7, non atteint) et 9,5 mois (IC à 95 % : 8,1, 10,8) dans les bras SVd et Vd, respectivement.

Une amélioration statistiquement significative a été constatée pour le taux de réponse globale (TRG) : 76,4 % dans le bras SVd contre 62,3 % dans le bras Vd, p = 0,0012. Le taux ≥ à une très bonne réponse partielle (TBRP) (le taux ≥ TBRP comprend la réponse complète stricte [RCs], la réponse complète [RC] et la TBRP) était de 44,6 % dans le bras SVd contre 32,4 % dans le bras Vd.

Le délai médian jusqu'à la réponse a été de 1,4 mois chez les patients traités par SVd et de 1,6 mois chez les patients traités par Vd. La durée médiane de la réponse (DDR), chez les patients répondant, a été de 20,3 mois et de 12,9 mois dans les bras SVd et Vd, respectivement.

Au moment de l'analyse intermédiaire de la SSP préplanifiée, 109 événements de survie globale (SG) s'étaient produits ; il y a eu 47 et 62 décès dans les bras SVd et Vd, respectivement (RR = 0,84 [IC à 95 % : 0,57 ; 1,23]). La survie globale médiane n'a pas été atteinte pour le bras SVd et a été de 25 mois pour le bras Vd.

Les résultats d'une analyse descriptive mise à jour avec un suivi médian de 22,1 mois corroborent ceux de la première principale. Les résultats d'efficacité sont illustrés dans le Tableau 6 et la Figure 1.

Tableau 6 : Résultats de l'efficacité évaluée par un comité d'évaluation indépendant dans l'étude BOSTON (suivi médian de 22,1 mois)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Survie sans progression (SSP)^a Rapport de risque (IC à 95 %)	0,71 (0,54 ; 0,93)	
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	13,2 (11,7 ; 23,4)	9,5 (8,1 ; 10,8)
Taux de réponse globale (TRG)^b, n (%) IC à 95 %	150 (76,9) (70,4 ; 82,6)	131 (63,3) (56,3 ; 69,9)
RCs	19 (10)	13 (6)
RC	14 (7)	9 (4)
TBRP	54 (28)	45 (22)
RP	63 (32)	64 (31)
Délai jusqu'à la réponse, mois (IC à 95 %)	1,4 (1,4 ; 1,5)	1,6 (1,5 ; 2,1)
Durée médiane de la réponse, mois (IC à 95 %)^c	17,3 (12,6 ; 26,3)	12,9 (9,3 ; 15,8)
Survie globale (SG, suivi médian de 28,7 mois)^a Nombre d'événements, n (%)	68 (35)	80 (39)
SG médiane, mois (IC à 95 %)	36,7 (30,2, non atteinte)	32,8 (27,8, non atteinte)
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,88 (0,63 ; 1,22)	

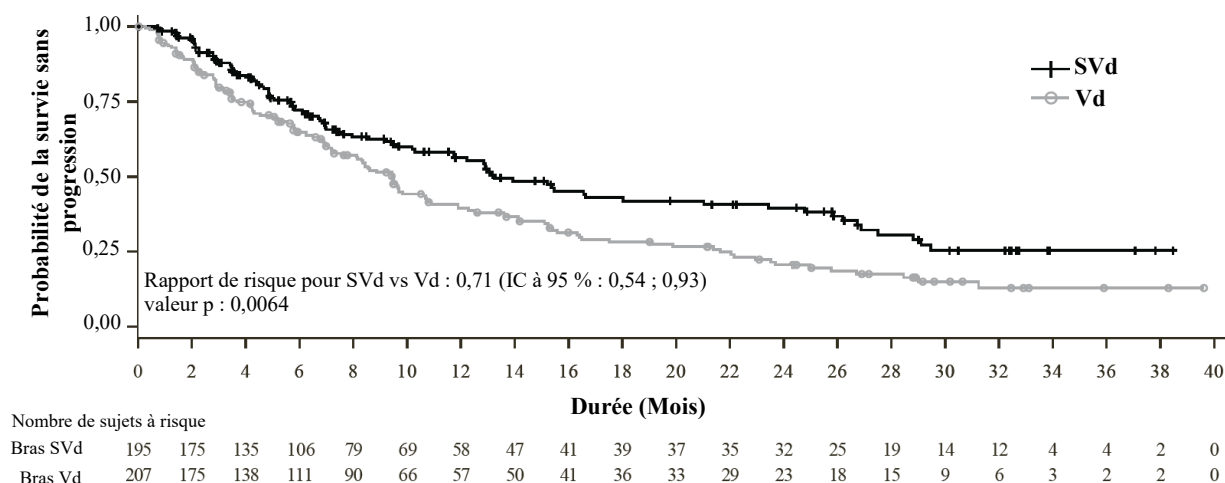
SVd = sélinoxor-bortézomib-dexaméthasone, Vd = bortézomib-dexaméthasone, CRs = réponse complète stricte, RC = réponse complète, TBRP = très bonne réponse partielle, RP = réponse partielle
* Les résultats d'efficacité correspondent à une analyse descriptive basée sur la date limite de recueil des données fixée au 15 février 2021

^a Le rapport de risque est basé sur le modèle à risque proportionnel stratifié de Cox ; la valeur p est basée sur un test du log-rank stratifié.

^b Comprend la RCs + RC + TBRP + RP, valeur p basée sur le test Cochran-Mantel-Haenzel.

^c Comprend les patients répondants qui ont atteint une RP ou mieux.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude BOSTON (suivi médian de 22,1 mois)



Le pourcentage de neuropathie périphérique de grade ≥ 2 , un critère d'évaluation secondaire clé prédéfini, était moins élevé dans le bras SVd (21 %) que dans le bras Vd (34 %) ; rapport de cotes 0,50 [IC à 95 % : 0,32 ; 0,79, $p = 0,0013$], en raison de la dose plus faible de bortézomib administrée dans le bras SVd.

Sélinexor en association avec la dexaméthasone (Sd) pour le traitement de patients atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire

L'étude KPC-330-012 (STORM), une étude de phase 2, multicentrique, à un seul bras, en ouvert, a recruté des patients atteints d'un myélome multiple réfractaire et/ou en rechute (MMRR). Pour participer à la deuxième partie de l'étude STORM, les patients devaient être atteints d'une maladie mesurable selon les critères de l'IMWG et avoir reçu précédemment au moins trois traitements contre le myélome parmi un agent alkylant, des glucocorticoïdes, du bortézomib, du carfilzomib, du lénalidomide, du pomalidomide et un anticorps monoclonal anti-CD38. Leur myélome devait être documenté comme étant réfractaire aux glucocorticoïdes, à un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur, un anticorps monoclonal anti-CD38 et à la dernière ligne de traitement. Les patients devaient avoir un score d'état général de l'ECOG ≤ 2 , et une fonction hépatique, rénale et hématopoïétique adéquate. Les pathologies suivantes étaient synonymes d'exclusion : amylose à chaîne légère systémique, myélome actif du système nerveux central, neuropathie périphérique de grade 3 ou supérieur, neuropathie douloureuse de grade 2 ou supérieur.

Les patients ont été traités avec 80 mg de sélinexor en association avec 20 mg de dexaméthasone les jours 1 et 3 de chaque semaine. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, jusqu'au décès ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Parmi les patients inclus dans la partie 2 de l'étude STORM, ($n = 123$), quatre-vingt-trois (83) patients étaient atteints d'un MMRR réfractaire à deux inhibiteurs du protéasome (bortézomib et carfilzomib), à deux immunomodulateurs (lénalidomide et pomalidomide) et à un anticorps monoclonal anti-CD38 (daratumumab). La durée médiane du traitement par sélinexor pour ces 83 patients était de 9 semaines (plage : 1 à 61 semaines). La dose totale médiane de sélinexor reçue était de 880 mg (plage : 160 à 6 220 mg), avec une dose médiane hebdomadaire de 105 mg (plage : 22 à 180 mg).

Les données décrites ci-dessous concernent les 83 patients dont la maladie était réfractaire à la pentathérapie à base de bortézomib (B), carfilzomib (C), lénalidomide (L), pomalidomide (P) et daratumumab (D).

Le Tableau 7 présente les caractéristiques de la maladie et des traitements antérieurs des patients.

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et de la maladie des patients atteints d'un myélome multiple réfractaire en rechute traités par 80 mg de sélinexor et 20 mg de dexaméthasone deux fois par semaine (n = 83)

Caractéristiques	
Médiane entre le diagnostic et le début du traitement de l'étude, années (plage)	7 ans (1 ; 23)
Nombre de protocoles thérapeutiques antérieurs, médian (plage)	8 (4 ; 18)
Âge, médian (plage)	65 ans (40 ; 86)
Patients âgés de moins de 65 ans, n (%)	40 (48)
Patients âgés de 65 à 74 ans, n (%)	31 (37)
Patients âgés de 75 ans et plus, n (%)	12 (15)
Hommes : Femmes, n (%)	51 H (61) : 32 F (39)
Statut réfractaire à des associations thérapeutiques spécifiques, n (%)	
Réfractaire à une pentathérapie (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab dans toute association	57 (69)
Daratumumab en monothérapie	26 (31)
Greffe antérieure de cellules souches¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 greffes	23 (28)
Thérapie cellulaire CAR-T antérieure, n (%)	2 (2,4)
Système de stadification intégré révisé à l'inclusion, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Cytogénétique haut risque, n (%) (inclut l'une des del(17p)/p53, t(14 ; 16), t(4 ; 14), ou 1q21)	47 (57)
Score d'état général de l'ECOG : 0 à 1, n (%)	74 (89)

¹ Un patient avait eu une greffe de cellules souches allogéniques.

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse globale (TRG) évalué par un comité d'évaluation indépendant conformément aux critères de réponse uniforme de IIMWG pour le myélome multiple. Les réponses ont été évaluées tous les mois et selon les recommandations de l'IMWG. Le Tableau 8 donne un aperçu des résultats de l'efficacité.

Tableau 8 : Résultats de l'efficacité : évalués par un comité d'évaluation indépendant (STORM, patients atteints d'un myélome multiple réfractaire en rechute, traités par 80 mg de sélinexor et 20 mg de dexaméthasone deux fois par semaine)

Critères d'efficacité	NEXPOVIO 80 mg + dexaméthasone 20 mg n = 83
Taux de réponse globale (TRG), n (%) (inclut RCs + TBRP + RP) ¹	21 (25,3)
Intervalle de confiance à 95 %	16,4 ; 36
RCs, MRM négatif, n (%)	1 (1,2)
RC, n (%)	0 (0)
TBRP, n (%)	4 (4,8)
RP, n (%)	16 (19,3)
Réponse minimale (RM), n (%)	10 (12,0)
Maladie stable (MS), n (%)	32 (38,6)
Progression de la maladie (PM)/Non évaluable (NE), n (%)	20 (24,1)
Délai médian jusqu'à la première réponse (semaines) (plage : 1 à 10 semaines)	3,9
Durée médiane de la réponse (DDR) mois (intervalle de confiance à 95 %)	3,8 (2,3 ; 10,8)

¹RCs = réponse complète stricte, RC = réponse complète, TBRP = très bonne réponse partielle, RP = réponse partielle

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le sélinexor dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du MMRR (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la concentration plasmatique maximale de sélinexor, ou C_{max} , est atteinte en 4 heures. L'administration concomitante d'un repas riche en matières grasses (800 à 1 000 calories, les lipides représentant environ 50 % de la valeur énergétique totale du repas) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du sélinexor.

Distribution

Le sélinexor est lié à 95 % aux protéines plasmatiques humaines. Dans une analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution (Vd/F) du sélinexor était de 133 L chez les patients cancéreux.

Biotransformation

Le sélinexor est métabolisé par le CYP3A4, par plusieurs UDP-glucuronosyltransférases (UGT) et glutathione S- transférases (GST).

Élimination

Après une dose unique de 80 mg de sélinexor, la demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) est de 6 à 8 heures. Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance apparente totale (CL/F) du sélinexor était de 18,6 L/h chez les patients cancéreux.

Populations particulières

Âge, sexe et race

L'âge (18 à 94 ans), le sexe ou la race n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du sélinexor.

Dans le sous-ensemble pharmacocinétique de population, l'âge et la race n'étaient pas identifiés comme étant des covariables significatives. Le sexe était identifié comme étant une covariable significative.

Atteinte de la fonction rénale

Le degré d'atteinte de la fonction rénale a été déterminé par la clairance de la créatinine estimée par l'équation de Cockcroft-Gault. Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population de patients ayant une fonction rénale normale (n = 283, CLCr : ≥ 90 mL/min), un dysfonctionnement rénal léger (n = 309, CLCr : 60 à 89 mL/min), modéré (n = 185, CLCr : 30 à 59 mL/min) ou sévère (n = 13, CLCr : 15 à 29 mL/min) indiquaient que la clairance de la créatinine n'avait pas d'impact sur les propriétés pharmacocinétiques de NEXPOVIO. Par conséquent, une atteinte de la fonction rénale légère, modérée ou sévère ne devrait pas altérer les propriétés pharmacocinétiques du sélinexor, et aucun ajustement posologique de ce médicament n'est requis chez les patients insuffisants rénaux.

Atteinte de la fonction hépatique

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué qu'une déficience hépatique légère (bilirubine > 1 à $1,5$ x LSN ou ASAT $>$ LSN, mais bilirubine \leq LSN, n = 119) n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du sélinexor. Des résultats similaires ont été observés chez un petit nombre de patients atteints de déficience hépatique modérée (bilirubine $> 1,5$ à 3 x LSN, tout taux d'ASAT, n = 10) et sévère (bilirubine > 3 x LSN, tout taux d'ASAT, n = 3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie en administration répétée

Les résultats de l'étude de 13 semaines d'administration d'une dose répétée chez le rat étaient des diminutions du gain pondéral et de la consommation de nourriture et une hypoplasie hématopoïétique/lymphocytaire, ainsi que des effets sur les organes de la reproduction des mâles/femelles. Dans l'étude de 13 semaines conduite chez le singe, les effets observés liés au traitement incluaient une perte de poids corporel, des effets gastro-intestinaux et une déplétion lymphocytaire/hématologique. Les toxicités gastro-intestinales, y compris l'anorexie, les diminutions du gain pondéral ainsi que la réduction de la consommation de nourriture ont été notées comme étant médiées par le SNC. Aucune marge de sécurité n'a pu être établie pour ces toxicités.

Génotoxicité

Le sélinexor n'était pas mutagène dans le test de mutation réverse sur des bactéries. Le sélinexor n'était clastogène ni dans le test cytogénétique *in vitro* conduit sur des lymphocytes humains, ni dans le test *in vivo* du micronoyau conduit chez le rat.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec le sélinexor.

Toxicologie liée à la reproduction et au développement

Aucune étude de fertilité n'a été conduite chez l'animal avec le sélinexor. Dans les études de toxicité orale en administration répétée, le sélinexor a été administré pendant 13 semaines au maximum à des rats et des singes. Des diminutions du sperme, des spermatozoïdes et des cellules germinales dans les épидидymes et les testicules ont été observées chez les rats, des diminutions des follicules ovariens ont également été observées chez les rates et une nécrose unicellulaire des testicules a été observée chez les singes. Ces résultats ont été observés à des expositions systémiques respectivement d'environ 0,11, 0,28 et 0,53 fois l'exposition (ASC_{dernière}) des humains à la dose humaine recommandée de 80 mg. Des effets sur le développement ont été observés chez les rates gravides à des expositions quotidiennes

systémiques inférieures à l'exposition (ASC_{dernière}) des humains à la dose humaine recommandée de 80 mg.

Autres données de toxicologie

Un test de sensibilisation sur des cochons d'Inde a mis en évidence que le sélinoxor à 25 % engendrait une réponse modérée d'hypersensibilité par une dermatite de contact de grade II à 24 et 48 heures.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (pH-101) (E460i)

Croscarmellose sodique (E468)

Povidone K30 (E1201)

Silice colloïdale (E551)

Stéarate de magnésium (E470b)

Cellulose microcristalline (pH-102) (E460i)

Laurilsulfate de sodium (E514i)

Enrobage du comprimé

Talc (E553b)

Poly(alcool vinylique) partiellement hydrolysé (E1203)

Monostéarate de glycérol (E471)

Polysorbate 80 (E433)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol (E1521)

Laque aluminique Indigotine (E132)

Laque aluminique Bleu brillant FCF (E133)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Le médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE/PVC-aluminium contenant 2, 3, 4, 5 ou 8 comprimés pelliculés. Un emballage extérieur contient quatre emballages intérieurs à sécurité enfant contenant chacun une plaquette. Les emballages contiennent un total de 8, 12, 16, 20 ou 32 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 mars 2021
Date du dernier renouvellement : 13 mai 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'EMA
<http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NEXPOVIO 20 mg comprimé pelliculé

sélinexor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de sélinexor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Dose de 40 mg 8 comprimés pelliculés

Dose de 60 mg 12 comprimés pelliculés

Dose de 80 mg 16 comprimés pelliculés

Dose de 100 mg 20 comprimés pelliculés

Dose de 80 mg 32 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Dose de 40 mg une fois par semaine

Dose de 60 mg une fois par semaine

Dose de 80 mg une fois par semaine

Dose de 100 mg une fois par semaine

Dose de 80 mg deux fois par semaine

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Il est important de toujours prendre ce médicament en suivant scrupuleusement les indications de votre médecin pour éviter toute erreur de dosage.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1537/005	8 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 2)
EU/1/21/1537/001	12 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 3)
EU/1/21/1537/002	16 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 4)
EU/1/21/1537/003	20 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 5)
EU/1/21/1537/004	32 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 8)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

NEXPOVIO

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

EMBALLAGE INTÉRIEUR CONTENANT UNE PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NEXPOVIO 20 mg comprimé pelliculé

sélinexor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de sélinexor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Dose de 40 mg 2 comprimés pelliculés

Dose de 60 mg 3 comprimés pelliculés

Dose de 80 mg 4 comprimés pelliculés

Dose de 100 mg 5 comprimés pelliculés

Dose de 80 mg 8 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Pour ouvrir :

1. Appuyer sur le bouton et le maintenir doucement enfoncé.
2. Sortir la plaquette.

Dose de 40 mg une fois par semaine

Dose de 60 mg une fois par semaine

Dose de 80 mg une fois par semaine

Dose de 100 mg une fois par semaine

Dose de 80 mg deux fois par semaine

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Il est important de toujours prendre ce médicament en suivant scrupuleusement les indications de votre médecin pour éviter toute erreur de dosage.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1537/005	Emballage intérieur de 2 comprimés
EU/1/21/1537/001	Emballage intérieur de 3 comprimés
EU/1/21/1537/002	Emballage intérieur de 4 comprimés
EU/1/21/1537/003	Emballage intérieur de 5 comprimés
EU/1/21/1537/004	Emballage intérieur de 8 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NEXPOVIO 20 mg comprimé pelliculé

sélinexor

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Stemline Therapeutics B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Dose de 40 mg

Dose de 60 mg

Dose de 80 mg

Dose de 100 mg

Dose de 80 mg

Prendre 80 mg le jour 1 de la semaine.

Prendre 80 mg le jour 3 de la semaine.

B. NOTICE

Notice : information du patient

NEXPOVIO 20 mg comprimé pelliculé sélinexor

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que NEXPOVIO et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NEXPOVIO
3. Comment prendre NEXPOVIO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver NEXPOVIO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que NEXPOVIO et dans quels cas est-il utilisé

NEXPOVIO contient la substance active sélinexor. Le sélinexor est un médicament anticancéreux connu pour être un inhibiteur de XPO1. Il bloque l'action d'une substance appelée XPO1 qui transporte les protéines du noyau des cellules vers leur cytoplasme. Certaines protéines des cellules doivent se trouver dans le noyau pour fonctionner normalement.

En bloquant le fonctionnement de la XPO1, le sélinexor empêche certaines protéines de quitter le noyau, interférant avec la croissance continue des cellules cancéreuses, ce qui conduit à la mort de ces cellules cancéreuses.

Dans quel cas NEXPOVIO est-il utilisé ?

NEXPOVIO est utilisé pour traiter les patients adultes souffrant d'un myélome multiple qui est réapparu après le traitement. NEXPOVIO est utilisé

- avec deux autres médicaments, le bortézomib et la dexaméthasone, chez les patients qui ont reçu au moins un autre traitement antérieur.

OU

- avec la dexaméthasone chez les patients qui ont reçu au moins quatre types de traitements antérieurs du myélome et dont la maladie ne peut pas être contrôlée par des médicaments antérieurs utilisés pour traiter un myélome multiple.

Le myélome multiple est un cancer qui touche un type de cellule sanguine appelé plasmocyte. Un plasmocyte est une cellule qui produit normalement des protéines destinées à combattre les infections. Les personnes souffrant d'un myélome multiple ont des plasmocytes cancéreux, également appelés cellules myélomateuses, qui sont capables d'endommager les os et les reins et d'augmenter le risque d'infection. Le traitement par NEXPOVIO tue les cellules myélomateuses et réduit les symptômes de la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NEXPOVIO

Ne prenez jamais NEXPOVIO

Si vous êtes allergique au sélinexor ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre NEXPOVIO et pendant le traitement si :

- vous souffrez ou avez souffert de problèmes de saignements.
- vous avez souffert récemment ou souffrez d'une infection.
- vous souffrez de nausées, de vomissements ou de diarrhée.
- vous perdez l'appétit ou du poids.
- vous souffrez d'une confusion mentale et de sensations vertigineuses.
- vos taux de sodium sanguin sont diminués (hyponatrémie).
- vous souffrez d'une cataracte, nouvelle ou qui s'aggrave.

Votre médecin vous examinera et vous serez étroitement surveillé(e) pendant le traitement. Avant de commencer votre traitement par NEXPOVIO et durant le traitement, des tests sanguins seront réalisés afin de vérifier que vous possédez suffisamment de cellules sanguines.

Enfants et adolescents

Ne pas administrer NEXPOVIO à des enfants et des adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et NEXPOVIO

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse

Un test de grossesse est recommandé pour les femmes en âge de procréer avant le début du traitement par NEXPOVIO.

N'utilisez pas NEXPOVIO pendant la grossesse, car il peut avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître. Les femmes qui tombent enceintes pendant la prise de NEXPOVIO doivent arrêter immédiatement le traitement et informer leur médecin.

Allaitement

N'allaitez pas pendant le traitement par NEXPOVIO ou pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose, car on ne sait pas si le sélinexor ou ses métabolites sont éliminés dans le lait maternel et s'ils ont des effets nocifs sur l'enfant allaité.

Fertilité

NEXPOVIO peut altérer la fertilité des hommes et des femmes.

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace durant le traitement et pendant au moins 1 semaine après la prise de la dernière dose.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser des mesures contraceptives efficaces ou d'éviter les rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer durant le traitement et pendant au moins 1 semaine après la prise de la dernière dose.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

NEXPOVIO peut provoquer de la fatigue, une confusion mentale et une sensation vertigineuse. Ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines si vous ressentez de tels effets pendant le traitement par ce médicament.

NEXPOVIO contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé de 20 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre NEXPOVIO

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est :

- en cas d'utilisation avec le bortézomib et la dexaméthasone : 100 mg (5 comprimés) une fois par jour, le jour 1 de chaque semaine, ou selon les indications de votre médecin.
- en cas d'utilisation avec la dexaméthasone : 80 mg (4 comprimés) une fois par jour, les jours 1 et 3 de chaque semaine, ou selon les indications de votre médecin.

Votre médecin pourra modifier votre dose si des effets indésirables surviennent.

Il est important de prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin afin d'éviter des erreurs de dose.

Mode d'utilisation

Avalez les comprimés de NEXPOVIO en entier avec un verre d'eau, en même temps que la prise d'aliments ou entre les repas. Ne pas mâcher, écraser, diviser ou casser les comprimés afin d'éviter tout risque d'irritation cutanée par la substance active.

Durée d'utilisation

Votre médecin vous indiquera la durée du traitement qui sera fonction de la façon dont vous répondez au traitement et des effets indésirables.

Si vous avez pris plus de NEXPOVIO que vous n'auriez dû

Appelez votre médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Prenez votre boîte de comprimés de NEXPOVIO avec vous.

Si vous oubliez de prendre NEXPOVIO

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Ne prenez pas non plus de dose supplémentaire si vous vomissez après avoir pris NEXPOVIO. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre NEXPOVIO

N'arrêtez pas de prendre ou ne modifiez pas votre dose de NEXPOVIO sans l'accord de votre médecin. Cependant, si vous tombez enceinte pendant la prise de NEXPOVIO, vous devez arrêter immédiatement le traitement et informer votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un ou plusieurs effets indésirables ci-dessous, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

NEXPOVIO peut avoir les **effets indésirables graves** suivants :

Très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- **nombre réduit de plaquettes dans le sang**
Votre médecin effectuera des tests sanguins avant de commencer à prendre NEXPOVIO et lorsque cela sera nécessaire durant et après le traitement. Ces analyses seront plus fréquentes au cours des deux premiers mois de traitement, afin de contrôler le nombre de plaquettes dans votre sang. Votre médecin pourra arrêter le traitement ou ajuster la dose en fonction de votre nombre de plaquettes. Informez immédiatement votre médecin si vous avez des signes de nombre réduit de plaquettes sanguines, tels que :
 - des bleus facilement présents ou plus nombreux que d'habitude
 - des modifications de votre peau qui apparaissent comme une éruption cutanée sous forme de petits points violets ou rougeâtres
 - des saignements prolongés après une coupure
 - des saignements de nez ou des gencives
 - du sang dans vos urines ou vos selles
- **nombre réduit de globules rouges et de globules blancs**, y compris les neutrophiles et les lymphocytes.
Votre médecin effectuera des tests sanguins pour contrôler le nombre de globules rouges et de globules blancs dans votre sang avant de commencer à prendre NEXPOVIO et lorsque cela sera nécessaire durant et après le traitement. Ces analyses seront plus fréquentes au cours des deux premiers mois de traitement. Votre médecin pourra arrêter le traitement ou ajuster la dose en fonction du nombre de globules rouges ou blancs dans votre sang ou pourra vous traiter avec d'autres médicaments pour augmenter leur nombre. Informez immédiatement votre médecin si vous avez des signes de neutrophiles réduits, comme la fièvre.
- **fatigue**
Informez votre médecin si vous ressentez une fatigue récente ou qui s'aggrave. Votre médecin pourra ajuster la dose en cas de fatigue persistante ou qui s'aggrave.
- **nausées, vomissements, diarrhée**
Informez immédiatement votre médecin en cas de nausées, vomissements ou diarrhée. Votre médecin pourra arrêter le traitement ou ajuster la dose en fonction de la gravité de vos symptômes. De plus, votre médecin pourra vous prescrire des médicaments à prendre avant ou pendant le traitement par NEXPOVIO pour prévenir et traiter les nausées et/ou les vomissements et/ou la diarrhée.
- **appétit et/ou poids diminué**
Votre médecin vous pèsera avant de commencer à prendre NEXPOVIO et lorsque cela sera nécessaire durant et après le traitement. Vous serez pesé(e) plus fréquemment au cours des deux premiers mois de traitement. Informez votre médecin si vous perdez l'appétit et du poids. Votre médecin pourra ajuster la dose en cas de perte d'appétit et de poids et/ou prescrire des médicaments pour stimuler l'appétit. Maintenez un apport hydrique et calorique adéquat pendant toute la durée du traitement.
- **taux de sodium réduit**
Votre médecin effectuera des tests sanguins pour contrôler votre taux de sodium avant de commencer à prendre NEXPOVIO et lorsque cela sera nécessaire durant et après le traitement. Ces analyses seront plus fréquentes au cours des deux premiers mois de traitement. Votre médecin pourra ajuster la dose et/ou prescrire des comprimés de sel ou des solutions de chlorure de sodium en fonction de votre taux de sodium.

- **état confusionnel et sensation vertigineuse**
Informez votre médecin si vous ressentez une confusion mentale. Évitez les situations dans lesquelles une sensation vertigineuse ou un état confusionnel pourrait être un problème et ne prenez pas d'autres médicaments qui provoquent une sensation vertigineuse ou un état confusionnel sans en parler à votre médecin. Ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines si vous ressentez une confusion mentale ou une sensation vertigineuse, tant que ces symptômes ne sont pas résorbés. Votre médecin pourra ajuster la dose pour réduire ces symptômes.
- **cataracte**
Informez votre médecin si vous ressentez des symptômes de la cataracte comme une vision double, une sensibilité à la lumière ou un éblouissement. Si vous constatez des modifications de votre vision, votre médecin pourra vous prescrire un examen de la vue chez un spécialiste (ophtalmologue) et vous pourriez avoir besoin d'une chirurgie de la cataracte pour rétablir votre vision.

Si vous ressentez un ou plusieurs autres effets indésirables ci-dessous, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Autres effets indésirables éventuels :

Très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Pneumonie
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Bronchite
- Infection virale du nez et de la gorge (rhinopharyngite)
- Endommagement des nerfs des mains et des pieds pouvant provoquer des picotements et un engourdissement (neuropathie périphérique)
- Saignements de nez
- Maux de tête
- Déshydratation
- Taux de sucre dans le sang augmenté
- Taux de potassium diminué
- Perte du sommeil (insomnie)
- Altération du goût
- Vision trouble
- Difficulté respiratoire
- Toux
- Douleur abdominale
- Constipation
- Perte d'énergie
- Fièvre

Fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 100)

- Infection bactérienne du sang
- L'organisme libère normalement des substances chimiques dans la circulation sanguine pour lutter contre les infections. Lorsque l'organisme répond à l'infection en libérant ces substances chimiques en trop grande quantité, cela déclenche des modifications qui peuvent endommager plusieurs systèmes d'organes (sepsis)
- Nombre réduit de neutrophiles avec fièvre
- Taux de phosphate diminué
- Taux de potassium augmenté
- Taux de calcium diminué
- Taux de magnésium diminué
- Confusion mentale (hallucinations)
- Taux d'amylase et de lipase augmenté

- Taux d'acide urique augmenté
- Pensées confuses (délire)
- Évanouissement (syncope)
- Augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie)
- Vision faible
- Perte du goût
- Trouble du goût
- Trouble de l'équilibre
- Trouble cognitif
- Perturbation de l'attention
- Atteinte de la mémoire
- Pression artérielle basse (hypotension)
- Sensation de tournoiement (vertige)
- Indigestion, bouche sèche, gêne abdominale
- Flatulence ou ballonnements
- Démangeaison cutanée
- Spasmes musculaires
- Problèmes aux reins
- Détérioration générale de l'état de santé, troubles de la démarche, malaise, frissons
- Taux d'enzymes hépatiques augmentés (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase et phosphatase alcaline)
- Chute
- Atteinte de la mémoire, y compris amnésie
- Augmentation d'une enzyme musculaire appelée créatine
- Perte des cheveux
- Sueurs nocturnes, y compris sécrétion excessive de sueur
- Infection des voies aériennes inférieures
- Bleu

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Dégradation rapide des cellules cancéreuses qui pourrait mettre la vie du patient en danger et causer des symptômes tels que des crampes et une faiblesse musculaire, une confusion mentale, une perte ou des troubles de la vision et des difficultés respiratoires (syndrome de lyse tumorale)
- Inflammation du cerveau pouvant causer une confusion mentale, des maux de tête, des convulsions (encéphalopathie)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver NEXPOVIO

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette, l'emballage intérieur et l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez tout dommage ou signe d'altération.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NEXPOVIO

- La substance active est le sélinexor. Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de sélinexor.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone K30, laurilsulfate de sodium, silice colloïdale, stéarate de magnésium. Les composants de l'enrobage des comprimés sont : talc, poly(alcool vinylique) partiellement hydrolysé, monostéarate de glycérol, polysorbate 80, dioxyde de titane, macrogol, laque aluminique Indigotine et laque aluminique Bleu brillant FCF. Voir la rubrique 2 « NEXPOVIO contient du sodium ».

Comment se présente NEXPOVIO et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de NEXPOVIO sont bleus, ronds, avec la mention « K20 » en creux sur une face.

Chaque emballage extérieur contient quatre emballages intérieurs à sécurité enfant. Chaque emballage intérieur contient une plaquette thermoformée en plastique avec 2, 3, 4, 5 ou 8 comprimés, pour un total de 8, 12, 16, 20 ou 32 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant(s)

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est mm/aaaa.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.