

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

NEXPOVIO 20 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg szelinexort tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Kék, kerek, mindkét oldalán domború filmtabletta (4 mm vastag és 7 mm átmérőjű), egyik oldalán „K20” mélynyomású jelzéssel ellátva.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A NEXPOVIO

- bortezomibbal és dexametazonnal kombinálva olyan myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik legalább egy korábbi terápiában részesültek.
- dexametazonnal kombinálva olyan refrakter myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik legalább négy korábbi terápiában részesültek, és betegségük nem reagált legalább két proteaszóma-inhibitorra, két immunmoduláló gyógyszerre és egy anti-CD38 monoklonális antitestre, valamint akiknek betegsége progrediált a legutóbbi kezelésük során.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a myeloma multiplex kezelésében jártas orvos felügyelete alatt kell megkezdeni és monitorozni.

#### Adagolás

*Szelinexor, bortezomib és dexametazon (SVd) kombinációja*

A szelinexor, a bortezomib és a dexametazon egy 35 napos ciklus alapján javasolt dózisa:

- 100 mg szelinexor szájon át bevéve, hetente egyszer, minden hét 1. napján. A szelinexor dózisa nem haladhatja meg a 70 mg/m<sup>2</sup>-t dózisonként.
- 1,3 mg/m<sup>2</sup> bortezomib szubkután beadva hetente egyszer, minden hét 1. napján 4 hétig, amelyet 1 hét szünet követ.
- 20 mg dexametazon szájon át bevéve hetente kétszer, minden hét 1. és 2. napján.

A szelinexorral, bortezomibbal és dexametazonnal végzett kombinált kezelést a betegség progressziójáig vagy nem tolerálható toxicitás kialakulásáig kell folytatni.

### Szelinexor és dexametazon (Sd) kombinációja

A szelinexor és a dexametazon ajánlott kezdő dózisa a következők:

- 80 mg szelinexor szájon át bevéve minden hét 1. és 3. napján.
- 20 mg dexametazon szájon át bevéve minden hét 1. és 3. napján, a szelinexorral együtt.

A szelinexorral és dexametazonnal végzett kombinált kezelést a betegség progressziójáig vagy nem tolerálható toxicitás kialakulásáig kell folytatni.

A NEXPOVIO-val együtt adott gyógyszerek adagolásával kapcsolatos további információkat lásd ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazási előírásában.

### Késve bevett vagy kimaradt dózisosok

Ha a szelinexor valamelyik adagját nem, vagy késve veszi be a beteg, vagy ha a beteg a szelinexor bevételét követően hány, akkor nem szabad újabb adagot bevennie. A betegnek a következő adagot a legközelebbi tervezett napon kell bevennie.

### A dózis módosítása

A NEXPOVIO mellékhatások miatt javasolt dózismódosításait az 1. és a 2. táblázat tartalmazza. A NEXPOVIO-val együtt adott gyógyszerek adagolásának módosításával kapcsolatos információkat lásd az adott gyógyszer alkalmazási előírásában.

### **1. táblázat: A mellékhatások miatt szükségessé váló, előre meghatározott dózismódosítások lépései**

	<b>Szelinexor, borteomib és dexametazon (SVd) kombinációja</b>	<b>Szelinexor és dexametazon (Sd) kombinációja</b>
<b>Ajánlott kezdeti dózis</b>	100 mg hetente egyszer	80 mg minden hét 1. és 3. napján (összesen 160 mg hetente)
<b>Első csökkentés</b>	80 mg hetente egyszer	100 mg hetente egyszer
<b>Második csökkentés</b>	60 mg hetente egyszer	80 mg hetente egyszer
<b>Harmadik csökkentés</b>	40 mg hetente egyszer	60 mg hetente egyszer
A kezelés abbahagyása*		

\* Ha a tünetek nem szűnnek meg, a kezelést abba kell hagyni.

### **2. táblázat: A mellékhatások miatt szükségessé váló dózismódosítás irányelvei**

<b>Mellékhatás<sup>a</sup></b>	<b>Esemény</b>	<b>Beavatkozás</b>
<b>Hematológiai mellékhatások</b>		
<b>Thrombocytopenia</b>		
A thrombocytaszám 25 000 és legfeljebb 75 000/μl között	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"><li>• Csökkentse a szelinexor dózisát 1 szinttel (lásd <b>1. táblázat</b>).</li></ul>
A thrombocytaszám 25 000 és legfeljebb 75 000/μl között egyidejű vérvéssel	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"><li>• A szelinexor-kezelés megszakítása.</li><li>• Indítsa újra a szelinexort 1 dózisszinttel alacsonyabban (lásd <b>1. táblázat</b>), miután a vérzés megszűnt.</li></ul>
A thrombocytaszám kevesebb mint 25 000/μl	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"><li>• A szelinexor-kezelés megszakítása.</li><li>• Monitorozza a beteget, amíg a thrombocytaszám vissza nem tér legalább 50 000/μl értékre.</li><li>• Indítsa újra a szelinexort 1 dózisszinttel alacsonyabban (lásd <b>1. táblázat</b>).</li></ul>

Mellékhatás <sup>a</sup>	Esemény	Beavatkozás
<b>Neutropenia</b>		
Abszolút neutrofilszám: 0,5–1,0 × 10 <sup>9</sup> /l láz nélkül	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Csökkentse a szelinexor dózisát 1 szinttel (lásd <b>1. táblázat</b>).</li> </ul>
Abszolút neutrofilszám kevesebb, mint 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l VAGY Lázos neutropenia	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"> <li>A szelinexor-kezelés megszakítása.</li> <li>Monitorozás, amíg a neutrofilszám vissza nem tér 1,0 × 10<sup>9</sup>/l vagy magasabb értékre.</li> <li>Indítsa újra a szelinexort 1 dózisszinttel alacsonyabban (lásd <b>1. táblázat</b>).</li> </ul>
<b>Anaemia</b>		
Hemoglobin kevesebb mint 80 g/l	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Csökkentse a szelinexort 1 dózisszinttel (lásd <b>1. táblázat</b>).</li> <li>Alkalmazzon vérátömlesztést és/vagy más kezelést a klinikai irányelveknek megfelelően.</li> </ul>
Életveszélyes következmények (sürgős beavatkozás javallott)	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"> <li>A szelinexor megszakítása.</li> <li>Figyelje a haemoglobint, amíg a szint vissza nem tér 8 g/dl-re vagy magasabb értékre.</li> <li>Indítsa újra a szelinexort 1 dózisszinttel alacsonyabban (lásd <b>1. táblázat</b>).</li> <li>Alkalmazzon vérátömlesztést és/vagy más kezelést a klinikai irányelveknek megfelelően.</li> </ul>
<b>Nem hematológiai mellékhatások</b>		
<b>Hyponatraemia</b>		
Nátriumszint 130 mmol/l vagy kevesebb	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"> <li>A szelinexor-kezelés megszakítása és megfelelő szupportív kezelés biztosítása.</li> <li>Monitorozza a beteget, amíg a nátriumszint vissza nem tér 130 mmol/l-re vagy magasabb értékre.</li> <li>Indítsa újra a szelinexort 1 dózisszinttel alacsonyabban (lásd <b>1. táblázat</b>).</li> </ul>
<b>Kimerültség</b>		
2. fokozatú, 7 napnál hosszabb ideig tartó VAGY 3. fokozatú	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"> <li>A szelinexor-kezelés megszakítása.</li> <li>Monitorozza a beteget, amíg a kimerültség 1. fokozatúra vagy kiindulási szint nem megfelelőre nem mérséklődik.</li> <li>Indítsa újra a szelinexort 1 dózisszinttel alacsonyabban (lásd <b>1. táblázat</b>).</li> </ul>
<b>Nausea és vomitus</b>		
1. vagy 2. fokozatú nausea (az orális tápanyagfelvétel csökkent, de nincs jelentős testtömegvesztés, dehydratio vagy alultápláltság) VAGY 1. vagy 2. fokozatú vomitus (napi 5 vagy kevesebb epizód)	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"> <li>A szelinexor-kezelés fenntartása és további hányingercsillapító adása.</li> </ul>

Mellékhatás <sup>a</sup>	Esemény	Beavatkozás
3. fokozatú nausea (nem megfelelő orális kalória- vagy folyadékbevitel) VAGY 3. vagy magasabb fokozatú vomitus (napi 6 vagy több epizód)	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"> <li>A szelinxor-kezelés megszakítása.</li> <li>Monitorozza a beteget, amíg a nausea vagy vomitus 2. vagy alacsonyabb fokozatúra vagy a kiindulási szintre nem csökken.</li> <li>Adjon hányáscsillapítót.</li> <li>Indítsa újra a szelinxort 1 dózisszinttel alacsonyabban (lásd <b>1. táblázat</b>).</li> </ul>
<b>Hasmenés</b>		
2. fokozat (a székélések száma napi 4-6-tal több a kiindulási szinthez képest)	1.	<ul style="list-style-type: none"> <li>A szelinxor-kezelés fenntartása és szupportív kezelés indítása.</li> </ul>
	2. és további	<ul style="list-style-type: none"> <li>Csökkentse a szelinxort 1 dózisszinttel (lásd <b>1. táblázat</b>).</li> <li>Alkalmazzon szupportív kezelést.</li> </ul>
3. vagy magasabb fokozat (a székélések száma napi 7-tel vagy többel nő a kiindulási szinthez képest, kórházi ellátás javasolt)	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"> <li>A szelinxor-kezelés megszakítása és támogató kezelés megkezdése.</li> <li>Monitorozza a beteget, amíg a hasmenés 2. fokozatúra vagy a kiindulási szintre nem mérséklődik.</li> <li>Indítsa újra a szelinxort 1 dózisszinttel alacsonyabban (lásd <b>1. táblázat</b>).</li> </ul>
<b>Fogyás és anorexia</b>		
10%-tól 20%-ig terjedő testtömegvesztés VAGY anorexia, amely jelentősen csökkent testtömeget vagy alultápláltsággal jár	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"> <li>A szelinxor-kezelés megszakítása és támogató kezelés megkezdése.</li> <li>Monitorozza a beteget, amíg a testtömeg vissza nem tér a kiinduláskor mért testtömeg 90%-ára.</li> <li>Indítsa újra a szelinxort 1 dózisszinttel alacsonyabban (lásd <b>1. táblázat</b>).</li> </ul>
<b>Szemészeti mellékhatások</b>		
2. fokozat, kivéve szürkehályog	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Végezzen szemészeti vizsgálatot.</li> <li>Szakítsa meg a szelinxor-kezelést, majd kezdje meg a támogató kezelést.</li> <li>Monitorozza a beteget, amíg a szemészeti tünetek 1. fokozatúra vagy a kiindulási szintre nem mérséklődnek.</li> <li>Indítsa újra a szelinxort 1 dózisszinttel alacsonyabban (lásd <b>1. táblázat</b>).</li> </ul>
≥3. fokozat, kivéve szürkehályog	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Véglegesen hagyja abba a szelinxor alkalmazását.</li> <li>Végezzen szemészeti vizsgálatot.</li> </ul>
<b>Egyéb, nem hematológiai mellékhatások</b>		
3. vagy 4. fokozat (életveszélyes)	Bármilyen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Szakítsa meg a szelinxor-kezelést.</li> <li>Monitorozza a beteget, amíg 2. vagy annál alacsonyabb fokozatúra nem mérséklődik.</li> <li>Indítsa újra a szelinxort 1 dózisszinttel alacsonyabban (lásd <b>1. táblázat</b>).</li> </ul>

<sup>a</sup> National Cancer Institute (NCI) nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai (NCI CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.03-as verzió.

## Különleges betegcsoportok

### *Idősek*

A 65 év fölötti betegek esetén nincs szükség a szelinexor dózisának módosításra (lásd a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokat).

### *Veseelégtelenség*

Az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs szükség a szelinexor dózisának módosítására (lásd az 5.2 pontot). Nincsenek olyan adatok, amelyek alapján végstádiumú vesebetegségben szenvedő vagy hemodializált betegek számára dózist lehetne javasolni.

### *Májelégtelenség*

Az enyhe májelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs szükség a szelinexor dózisának módosítására (lásd az 5.2 pontot). Nincs elég olyan adat, amely alapján közepesen súlyos és súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek számára dózist lehetne javasolni.

### *Gyermekek és serdülők*

A NEXPOVIO biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 és 5.2 pont).

A NEXPOVIO nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél myeloma multiplex kezelésére.

### Az alkalmazás módja

A NEXPOVIO szájon át alkalmazandó.

A NEXPOVIO-t bortezomibbal és dexametazonnal (SvD) kombinálva hetente egyszer, minden hét 1. napján körülbelül ugyanabban az időben kell szájon át bevenni.

A NEXPOVIO-t dexametazonnal (Sd) kombinálva minden hét 1. és 3. napján körülbelül ugyanabban az időben kell bevenni.

A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni. A hatóanyag okozta bőrirritáció elkerülése érdekében nem szabad összetörni, rágni, összezúzni vagy felosztani. Étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

## **4.3. Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Azon gyógyszerek esetében, melyeket szelinexorral kombinálva adnak be, meg kell nézni a gyógyszerek alkalmazási előírásait a kezelés megkezdése előtt, beleértve a különleges figyelmeztetésekre és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedésekre, valamint a javasolt együttes kezelésekre vonatkozó részeket.

### Javasolt párhuzamos kezelések

Tanácsolja a betegeket, hogy a kezelés folyamán tartsák fenn a megfelelő folyadék- és kalóriabevitelt. A dehidratio kockázatának kitett betegeknél fontolja meg az intravénás hidratálást.

A NEXPOVIO-val történő kezelés előtt és alatt profilaktikus céllal egyidejű kezelést kell végezni 5-HT<sub>3</sub>-antagonistával és/vagy más hányingeresillapítóval (lásd a 4.8 pontot).

### Hematológia

Teljesvérkép-vizsgálatot kell végezni a kezelés indításakor, a kezelés alatt és amikor klinikailag indokolt. A kezelés első két hónapjában gyakrabban végeztesse el ezt a vizsgálatot.

### *Thrombocytopenia*

A szelinexort kapó betegeknél gyakoriak voltak a thrombocytopeniás események (thrombocytopenia és csökkent thrombocytaszám), és előfordultak súlyos (3. vagy 4. fokozatú) esetek is. A 3. vagy 4. fokozatú thrombocytopenia néha klinikailag jelentős vérzést, ritkán pedig végzetes vérzést okozhat (lásd a 4.8 pontot).

A thrombocytopenia dózismegszakításokkal, dózismódosításokkal, thrombocyta-transzfúzióval és/vagy más kezelésekkel kezelhető, amint az klinikailag indokolt. A betegeket monitorozni kell vérzés jelei és tünetei tekintetében, és tünetek esetén haladéktalanul meg kell vizsgálni őket. A dózismódosításra vonatkozó útmutatásokat lásd a 4.2. pont 1. és 2. táblázatában.

### *Neutropenia*

A szelinexort kapó betegeknél neutropeniáról számoltak be, köztük súlyos (3. vagy 4. fokozatú) esetekről is. Néhány esetben a 3. vagy 4. fokozatú neutropeniában szenvedő betegeknél egyidejűleg fertőzés lépett fel (lásd a 4.8 pontot).

A neutropeniás betegeket ellenőrizni kell a fertőzés jelei szempontjából, és tünetek esetén haladéktalanul meg kell vizsgálni őket. A neutropenia az adagolás megszakításával, módosításával és a kolóniastimuláló-faktorról kezelhető az orvosi irányelveknek megfelelően. A dózismódosításra vonatkozó útmutatásokat lásd a 4.2. pont 1. és 2. táblázatában.

### Gastrointestinalis toxicitás

Nausea, vomitus és hasmenés jelentkezett; néhány eset súlyos volt, és szükség volt vomitus és hasmenés elleni gyógyszerek alkalmazására is (lásd a 4.8 pontot).

A szelinexor-kezelés előtt és alatt prophylaktikus kezelést kell végezni 5-HT<sub>3</sub>-antagonistával és/vagy más hányáscsillapító szerrel. A veszélyeztetett betegek dehidrációjának megelőzése érdekében elektrolit tartalmú folyadékot kell beadni.

A nausea/vomitus az adagolás megszakításával, módosításával, illetve klinikailag indokolt esetben más hányáscsillapító gyógyszerekkel való kezelés megkezdésével kezelhető. A hasmenés az adagolás megszakításával, módosításával és/vagy hasmenés elleni gyógyszerekkel kezelhető. A dózismódosításra vonatkozó útmutatásokat lásd a 4.2. pont 1. és 2. táblázatában.

### Fogyás és anorexia

A szelinexor fogyást és anorexiát okozhat. A kezelés elindításakor, a kezelés alatt és klinikailag indokolt esetben ellenőrizni kell a betegek testtömegét, tápláltsági fokát és táplálékuk mennyiségét. A monitorozásnak a kezelés első két hónapjában gyakoribbnak kell lennie. Az újonnan jelentkező vagy súlyosbodó étvágy- vagy testtömegcsökkenést tapasztaló betegeknél az adag módosítására, étváagnövelőkre és táplálkozási tanácsadásra lehet szükség. A dózismódosításra vonatkozó útmutatásokat lásd a 4.2. pont 1. és 2. táblázatában.

### Zavart állapot és szédülés

A szelinexor zavart állapotot és szédülést okozhat. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy kerüljék az olyan helyzeteket, amikor a szédülés vagy zavartság problémát jelenthet, továbbá megfelelő orvosi javaslat hiányában kerüljék más, szédülést vagy zavartságot okozó gyógyszerek használatát. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek nehéz gépeket, amíg a tünetek meg nem szűnnek (lásd a 4.7. pontot).

### Hyponatraemia

A szelinexor hyponatraemiát okozhat. A betegek nátriumszintjét ellenőrizni kell a kezelés indulásakor, a kezelés alatt és klinikailag indokolt esetekben. A monitorozásnak a kezelés első két hónapjában gyakoribbnak kell lennie. Igazítsa a nátriumszintet az egyidejű hyperglykaemiához (szérum glükóz

>8,4 mmol/l) és a magas szérumparaprotein-szintekhez. A hyponatraemiát az orvosi irányelvek szerint kell kezelni (intravénás nátrium-klorid oldat és/vagy sótabletta), beleértve az étrend felülvizsgálatát is. A betegeknel szükség lehet a szelinexor dózisának megszakítására és/vagy módosítására. A dózismódosításra vonatkozó útmutatásokat lásd a 4.2. pont 1. és 2. táblázatában.

#### Szürkehályog

A szelinexor szürkehályog kialakulását vagy a már meglévő szürkehályog súlyosbodását okozhatja (lásd a 4.8 pontban). Ha klinikailag indokolt, szemészeti vizsgálat végezhető. A szürkehályogot az orvosi irányelvek szerint kell kezelni, beleértve a műtétet is, ha indokolt.

#### Tumorlízis-szindróma

A szelinexorterápiát kapó betegeknel tumorlízis-szindrómáról (TLS) számoltak be. A nagy TLS-kockázatú betegeket szorosán monitorozni kell. Azonnal kezelje a TLS-t az intézményi irányelveknek megfelelően.

#### Fogamzóképes korban lévő nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes korban lévő nőket figyelmeztetni kell arra, hogy a szelinexor-kezelés alatt és a szelinexor utolsó dózisát követően legalább 1 hétig kerüljék a teherbe esést, vagy tartózkodjanak a közösüléstől.

A fogamzóképes korban lévő nőket és a reprodukív képességű férfi betegeket figyelmeztetni kell, hogy a szelinexor-kezelés alatt és az utolsó dózist követően legalább 1 hétig a terhesség megelőzése érdekében hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni, vagy tartózkodni kell a szexuális aktivitástól (lásd 4.6 pont).

#### Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 20 mg-os tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Nem végeztek külön klinikai gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat.

Erős CYP3A4-induktor egyidejű alkalmazása alacsonyabb szelinexor-expozícióhoz vezethet.

Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbséget a szelinexor farmakokinetikájában, amikor egy erős CYP3A4-inhibitorral, a klaritromicinnel (500 mg szájon át, 7 napig, naponta kétszer) együtt alkalmazták.

A szelinexor farmakokinetikájában nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget, amikor legfeljebb 1000 mg napi dózisú paracetamollal együtt adták.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes korban lévő nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes korban lévő nőket figyelmeztetni kell arra, hogy a szelinexor-kezelés alatt és a szelinexor utolsó dózisát követően legalább 1 hétig kerüljék a teherbe esést, vagy tartózkodjanak a közösüléstől. Terhességi vizsgálat ajánlott fogamzóképes korban lévő nők számára a szelinexor-kezelés megkezdése előtt.

A fogamzóképes korban lévő nőket és a reprodukív képességű férfi betegeket figyelmeztetni kell, hogy a szelinexor-kezelés alatt és a szelinexor utolsó dózisát követően legalább 1 hétig a terhesség megelőzése érdekében hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni, vagy tartózkodni kell a szexuális aktivitástól.

#### Terhesség

A szelinexor terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.



Állatkísérletek kimutatták, hogy a szelinexor magzati károsodást okozhat (lásd 5.3 pont). A szelinexor alkalmazása nem alkalmazható terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Ha a beteg a szelinexor szedése alatt teherbe esik, a szelinexor alkalmazását azonnal fel kell függeszteni, és tájékoztatni kell a beteget a magzatra gyakorolt lehetséges veszélyről.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a szelinexor vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott gyermekekre nézve nem lehet kizárni a kockázatot. A szelinexor alkalmazásának ideje alatt és az utolsó adag után 1 hétig a szoptatást fel kell függeszteni.

#### Termékenység

Állatkísérleti eredmények alapján a szelinexor károsíthatja a termékenységet nőstényeknél és hímeiknél (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A szelinexor jelentősen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A szelinexor kimerültséget, zavart állapotot és szédülést okozhat. A betegeket utasítani kell, hogy kerüljék azokat a helyzeteket, amikor a szédülés vagy zavart állapot problémát jelenthet, és ne vegyenek be más gyógyszereket, amelyek szédülést vagy zavart állapotot okozhatnak, anélkül, hogy megfelelő orvosi tanácsot kapnának. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket, ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalják.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonsági profil összefoglalása

A bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott szelinexor biztonságosságát 195 myeloma multiplexben szenvedő betegnél értékelték. A leggyakoribb mellékhatás ( $\geq 30\%$ ) a thrombocytopenia (62%), a nausea (50%), a kimerültség (42%), az anaemia (37%), a csökkent étvágy (35%), a hasmenés (33%) és a peripheriás neuropathia (33%) volt.

A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás ( $\geq 3\%$ ) a pneumonia (14,9%), a szürkehályog (4,6%), a sepsis (4,1%), a hasmenés (3,6%), a vomitus (3,6%) és az anaemia (3,1%) volt.

A dexametazonnal kombinációban alkalmazott szelinexor biztonságosságát 214, myeloma multiplexben szenvedő betegnél értékelték, ideértve 84 olyan beteget, akik ötszörösen refrakter betegségben szenvedtek. A leggyakoribb mellékhatás ( $\geq 30\%$ ) a nausea (75%), a thrombocytopenia (75%), a kimerültség (66%), az anaemia (60%), az étvágycsökkenés (56%), a testtömegcsökkenés (49%), a hasmenés (47%), a vomitus (43%), a hyponatraemia (40%), a neutropenia (36%) és a leukopenia (30%) volt.

A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás ( $\geq 3\%$ ) a pneumonia (7,5%), a sepsis (6,1%), a thrombocytopenia (4,7%), az akut vesekárosodás (3,7%) és az anaemia (3,3%) volt.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A szelinexor, bortezomib és dexametazon (SVd) kombinációjának klinikai vizsgálataiban során jelentett mellékhatásokat a 3. táblázat foglalja össze.

A szelinexor és a dexametazon (Sd) kombinációjának klinikai vizsgálataiban során jelentett mellékhatásokat a 4. táblázat foglalja össze.

Ezek a mellékhatások a MedDRA szerinti szervrendszer-kategóriák és gyakoriság szerint rendezettek. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági

csoportokban a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

**3. táblázat: Szelinexor, bortezomib és dexametazon (SVd) kombinációjával kezelt myeloma multiplexben szenvedő betegeknél megfigyelt nemkívánatos gyógyszerreakciók (adverse drug reaction, ADR)**

Szervrendszer-kategória/preferált kifejezés	Minden ADR/gyakoriság	3–4. fokozatú ADR/gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	<b>Nagyon gyakori</b> Pneumonia*, felső légúti fertőzés, bronchitis, nasopharyngitis  <b>Gyakori</b> Sepsis*, alsó légúti fertőzés	<b>Nagyon gyakori</b> Pneumonia*  <b>Gyakori</b> Sepsis*, alsó légúti fertőzés, bronchitis, felső légúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<b>Nagyon gyakori</b> Thrombocytopenia, anaemia, neutropenia*  <b>Gyakori</b> Leukopenia, lymphopenia	<b>Nagyon gyakori</b> Thrombocytopenia, anaemia  <b>Gyakori</b> Neutropenia*, lymphopenia  <b>Nem gyakori</b> Leukopenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<b>Nagyon gyakori</b> Csökkent étvágy  <b>Gyakori</b> Hyponatraemia, dehydratio, hypokalaemia, hypocalcaemia, hypophosphataemia, hyperkalaemia, hypomagnesaemia	<b>Gyakori</b> Hyponatraemia, dehydratio, csökkent étvágy, hypokalaemia, hypocalcaemia, hypophosphataemia
Pszichiátriai kórképek	<b>Nagyon gyakori</b> Insomnia  <b>Gyakori</b> Zavart állapot	<b>Gyakori</b> Zavart állapot, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<b>Nagyon gyakori</b> Peripheriás neuropathia, szédülés, fejfájás  <b>Gyakori</b> Syncope, amnesia*, egyensúlyzavar, ízérzés zavara, ageusia	<b>Gyakori</b> Syncope, peripheriás neuropathia  <b>Nem gyakori</b> Fejfájás, szédülés, amnesia*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	<b>Gyakori</b> Vertigo	Egyik sem

Szervrendszer-kategória/preferált kifejezés	Minden ADR/gyakoriság	3–4. fokozatú ADR/gyakoriság
Szembetegségek és szemészeti tünetek	<b>Nagyon gyakori</b> Szürkehályog, homályos látás*	<b>Nagyon gyakori</b> Szürkehályog  <b>Gyakori</b> Homályos látás*
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<b>Gyakori</b> Tachycardia	Egyik sem
Érbetegségek és tünetek	<b>Gyakori</b> Hypotensio	<b>Gyakori</b> Hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<b>Nagyon gyakori</b> Köhögés  <b>Gyakori</b> Nehézlégzés*, epistaxis	<b>Gyakori</b> Epistaxis  <b>Nem gyakori</b> Nehézlégzés*, köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<b>Nagyon gyakori</b> Nausea, hasmenés, vomitus, obstipatio  <b>Gyakori</b> Abdominalis fájdalom, dyspepsia, szájszárazság, flatulentia	<b>Gyakori</b> Nausea, hasmenés, vomitus
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<b>Gyakori</b> Alopecia, éjszakai verejtékezés*, viszketés	<b>Nem gyakori</b> Éjszakai verejtékezés*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<b>Gyakori</b> Hypercreatinaemia	<b>Gyakori</b> Hypercreatinaemia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<b>Gyakori</b> Akut vesekárosodás	<b>Gyakori</b> Akut vesekárosodás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<b>Nagyon gyakori</b> Kimerültség, pyrexia, asthenia  <b>Gyakori</b> Általános fizikális állapot romlása, rossz közérzet	<b>Nagyon gyakori</b> Kimerültség  <b>Gyakori</b> Pyrexia, asthenia, általános fizikális állapot romlása
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<b>Nagyon gyakori</b> Testtömegcsökkenés  <b>Gyakori</b> Aszpartát-aminotranszferáz emelkedett, alanin-aminotranszferáz emelkedett	<b>Gyakori</b> Testtömegcsökkenés, emelkedett glutamát-oxalacetát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	<b>Gyakori</b> Elesés, zúzódás	<b>Gyakori</b> Elesés

\* Több mint egy MedDRA preferált kifejezés csoportosítása, beleértve:

- Pneumonia: pneumonia, tüdőfertőzés, pneumococcus okozta pneumonia, influenzás pneumonia, parainfluenza vírus által okozott pneumonia, bacterialis pneumonia és gombás pneumonia
- Sepsis: sepsis, septicus shock, Staphylococcus okozta sepsis és urosepsis

- Neutropenia: neutropenia és lázas neutropenia
- Amnesia: amnesia és memóriakárosodás
- Homályos látás: homályos látás, látáskárosodás és csökkent látóélesség
- Nehézlégzés: nehézlégzés és terheléses nehézlégzés
- Éjszakai verejtékezés: éjszakai verejtékezés és hyperhidrosis

**4. táblázat: A szelinexor és a dexametazon (Sd) kombinációjával kezelt betegeknél tapasztalt nemkívánatos gyógyszerreakciók (ADR)**

Szervrendszer-kategória/preferált kifejezés	Minden ADR/gyakoriság	3-4. fokozatú ADR/gyakoriság
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Pneumonia, felső légúti fertőzés  <b>Gyakori</b> Sepsis, bacteriaemia	<b>Gyakori</b> Pneumonia, sepsis, bacteriaemia  <b>Nem gyakori</b> Felső légúti fertőzés
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Thrombocytopenia, anaemia, neutropenia, leukopenia, lymphopenia  <b>Gyakori</b> Lázás neutropenia	<b>Nagyon gyakori</b> Thrombocytopenia, anaemia, neutropenia, leukopenia, lymphopenia  <b>Gyakori</b> Lázás neutropenia
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Hyponatraemia, dehydratio, csökkent étvágy, hyperglykaemia, hypokalaemia  <b>Gyakori</b> Hypocalcaemia, hypophosphataemia, hyperkalaemia, hypomagnesaemia, hyperamylasaemia, hyperurikaemia, hyperlipasaemia  <b>Nem gyakori</b> Tumorlízis-szindróma	<b>Nagyon gyakori</b> Hyponatraemia  <b>Gyakori</b> Dehydratio, csökkent étvágy, hypokalaemia, hyperglykaemia, hypocalcaemia, hyperkalaemia, hyperamylasaemia, hypophosphataemia, hyperurikaemia, hyperlipasaemia  <b>Nem gyakori</b> Tumorlízis-szindróma
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Zavart állapot, insomnia  <b>Gyakori</b> Delirium, hallucinatio	<b>Gyakori</b> Zavart állapot, insomnia  <b>Nem gyakori</b> Delirium, hallucinatio
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Szédülés, érzés zavar, fejfájás  <b>Gyakori</b> Perifériás neuropathia, syncope, ageusia, érzékelési zavar, egyensúlyzavar, cognitív rendellenesség, figyelemzavar, memória károsodása	<b>Gyakori</b> Syncope, cognitív rendellenesség  <b>Nem gyakori</b> Perifériás neuropathia, encephalopathia

Szervrendszer-kategória/preferált kifejezés	Minden ADR/gyakoriság	3-4. fokozatú ADR/gyakoriság
	<b>Nem gyakori</b> Encephalopathia	
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Homályos látás  <b>Gyakori</b> Szürkehályog, látáskárosodás	<b>Gyakori</b> Szürkehályog  <b>Nem gyakori</b> Homályos látás, látáskárosodás
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	<b>Gyakori</b> Tachycardia	Egyik sem
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	<b>Gyakori</b> Hypotensio	<b>Nem gyakori</b> Hypotensio
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Nehézlégzés, epistaxis, köhögés	<b>Gyakori</b> Nehézlégzés  <b>Nem gyakori</b> Epistaxis
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Nausea, hasmenés, vomitus, hasi fájdalom, obstipatio  Gyakori Dyspepsia, szájszárazság, hasi diszkomfortérzés, flatulentia	Gyakori Nausea, hasmenés, vomitus, obstipatio  Nem gyakori Hasi fájdalom
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	<b>Gyakori</b> Alopecia, éjszakai verejtékezés, viszketés	-
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	<b>Gyakori</b> Izomgörcsök, hypercreatinaemia	<b>Nem gyakori</b> Izomgörcsök, hypercreatinaemia
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	<b>Gyakori</b> Akut vesekárosodás	<b>Gyakori</b> Akut vesekárosodás
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Kimerültség, láz, asthenia  <b>Gyakori</b> Általános fizikális állapot romlása, rossz közérzet, járászavar, hidegrázás	<b>Nagyon gyakori</b> Kimerültség  <b>Gyakori</b> Kimerültség, általános fizikális állapot romlása, fájdalom  <b>Nem gyakori</b> Láz
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Testtömegcsökkenés  <b>Gyakori</b> Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, emelkedett alkalikus foszfatáz vérszint	<b>Gyakori</b> Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint  <b>Nem gyakori</b> Testtömegcsökkenés, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint

Szervrendszer-kategória/preferált kifejezés	Minden ADR/gyakoriság	3-4. fokozatú ADR/gyakoriság
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori Elesés	Gyakori Elesés

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Fertőzések*

A fertőzés volt a leggyakoribb nem hematológiai toxicitás.

Az SVD-t kapó betegek 70%-ánál fordult elő fertőzés, és a betegek 28%-ánál volt 3. vagy 4. fokozatú. Súlyos fertőzést a betegek 28%-ánál jelentettek, halálos fertőzést a kezelt betegek 4%-ánál. A felső légúti fertőzés (a betegek 21%-ánál fordult elő) és a pneumonia (a betegek 15%-ánál fordult elő) voltak a leggyakrabban jelentett fertőzések. A fertőzés a betegek 1%-ánál a kezelés leállításához, a betegek 48%-ánál a kezelés felfüggesztéséhez, a betegek 10%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez vezetett.

Fertőzés az Sd-t kapó betegek 53%-ánál fordult elő. Ezek közül 22% 3. vagy 4. fokozatú volt. A felső légúti fertőzés és a pneumonia volt a leggyakrabban jelentett fertőzés (a betegek 15, illetve 13%-ánál), a jelentett fertőzések 25%-a súlyos és halálos fertőzés volt, és a kezelt betegek 3%-ánál fordult elő. A fertőzés a betegek 7%-ánál a kezelés leállításához, a betegek 19%-ánál a kezelés felfüggesztéséhez, a betegek 1%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez vezetett.

##### *Thrombocytopenia*

Thrombocytopenia az SVD-t kapó betegek 62%-ánál fordult elő és 41%-uknál volt 3. vagy 4. fokozatú. A thrombocytopenia a betegek 2%-ánál volt súlyos. A 3. vagy 4. fokozatú thrombocytopeniában szenvedő 41% beteg közül a betegek 5%-ánál jelentettek 3. vagy magasabb fokozatú egyidejű vérzési eseményeket (egyidejűség =  $\pm 5$  nap). Halálos haemorrhagia a thrombocytopeniás betegek 2%-ánál fordult elő. A thrombocytopenia a betegek 2%-ánál a kezelés leállításához, a betegek 35%-ánál a kezelés felfüggesztéséhez, a betegek 33%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez vezetett.

Thrombocytopenia az Sd-t kapó betegek 75%-ánál fordult elő, és ezeknek a mellékhatásoknak a 65%-a 3. vagy 4. fokozatú volt. A betegek 5%-ánál súlyos volt a thrombocytopenia. A 3. vagy 4. fokozatú thrombocytopeniában szenvedő betegek (65%) közül 5%-nál jelentettek súlyos (3. vagy magasabb fokozatú) egyidejű vérzéses eseményt (egyidejűség =  $\pm 5$  nap). A thrombocytopenia a betegek 3%-ánál a kezelés leállításához, a betegek 22%-ánál a kezelés felfüggesztéséhez, a betegek 32%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez vezetett.

A thrombocytopenia kezelhető dózismódosítással (lásd 4.2 pont), szupportív kezeléssel és thrombocyta-transzfúzióval. A betegeket monitorozni kell vérzés jelei és tünetei tekintetében, és haladéktalanul ki kell őket vizsgálni (lásd 4.4 pont).

##### *Neutropenia*

A neutropenia az SVD-t kapó betegek 16%-ánál fordult elő és 10%-uknál volt 3. vagy 4. fokozatú. A neutropenia a betegek 1%-ánál volt súlyos. Neutropenia miatt egyik betegnél sem kellett leállítani a kezelést, a betegek 9%-ánál viszont a kezelés megszakításához, 5%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez vezetett.

Lázás neutropenia, ami a jelentés szerint súlyos volt, és 4. fokozatú, egy olyan betegnél fordult elő (<1%), aki SVD-t kapott. A lázas neutropenia a kezelés felfüggesztéséhez és a dózis csökkentéséhez vezetett; lázas neutropenia miatt a kezelés leállítására nem került sor. A 3. vagy magasabb fokozatú neutropeniában szenvedő 19 beteg közül 3 betegnél (16%) jelentettek súlyos, 3. vagy magasabb fokozatú, egyidejűleg (egyidejűség =  $\pm 5$  napon belül) jelentkező fertőzéseket. A 3. vagy magasabb fokozatú egyidejű fertőzések között volt alsó légúti fertőzés, bronchitis és fülfertőzés (mindegyik 1 betegnél fordult elő).

Neutropenia az Sd-t kapó betegek 36%-ánál fordult elő, és ezek 25%-a 3. vagy 4. fokozatú volt. A neutropenia a betegek 1%-ánál volt súlyos. Neutropenia miatt egyik betegnél sem volt szükség a kezelés leállítására, a neutropenia miatt a betegek 2%-ánál kellett felfüggeszteni a kezelést és 6%-nál kellett csökkenteni a dózist.

Lázás neutropenia a betegek 3%-ánál fordult elő; minden esetben 3. vagy 4. fokozatú volt. A lázas neutropenia a betegek 2%-a esetében súlyosnak bizonyult, és a betegek kevesebb mint 1%-ánál vezetett mind a kezelés leállításához, mind a kezelés felfüggesztéséhez, mind a dózis csökkentéséhez. A 3. vagy magasabb fokozatú neutropeniában szenvedő 53 beteg közül 6 betegnél (11%) jelentettek súlyos/3. vagy magasabb fokozatú, egyidejűleg (egyidejűség =  $\pm 5$  napon belül) jelentkező fertőzéseket. A leggyakrabban jelentett 3. vagy magasabb fokozatú egyidejű fertőzések a következők voltak: húgyúti fertőzés (3 betegnél) és sepsis (2 betegnél).

### *Anaemia*

Az SVd-t kapó betegek 37%-ánál fordult elő anaemia, 16%-ában 3. fokozatú anaemia, és egy betegnél sem fordult elő 4. vagy 5. fokozatú anaemia. Az anaemia a betegek 3%-ánál volt súlyos. Az anaemia a betegek 1%-ánál a kezelés leállításához, a betegek 6%-ánál a kezelés felfüggesztéséhez, a betegek 3%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez vezetett.

Az Sd-t kapó betegek 61%-ánál fordult elő anaemia, és ezek 44%-a 3. vagy 4. fokozatú volt. Az anaemia a betegek kevesebb mint 3%-ánál volt súlyos. Az anaemia a betegek <1%-ánál vezetett a kezelés leállításához, 4%-uknál a kezelés felfüggesztéséhez, a betegek 1%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez.

Az anaemia kezelhető dózismódosítással (lásd 4.2 pont), valamint transzfúzióval és/vagy erythropoietin adásával a kezelési irányelvek szerint. A dózismódosításra vonatkozó útmutatásokat lásd a 4.2. pont 2. táblázatában.

### *Gastrointestinalis toxicitás*

Nausea az SVd-t kapó betegek 50%-ánál fordult elő, és a 8%-uknál volt 3. vagy 4. fokozatú. A nausea a betegek 2%-ánál volt súlyos. Nausea elleni kezelés alkalmazásakor a nausea medián időtartama 10 nappal lerövidült. A nausea a betegek 3%-ánál a kezelés leállításához, a betegek 7%-ánál a kezelés felfüggesztéséhez, a betegek 7%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez vezetett.

Vomitus az SVd-t kapó betegek 21%-ánál fordult elő, és 4%-uknál volt 3. fokozatú. Egy betegnél sem jelentkezett 4. fokozatú vomitus. A vomitus a betegek 4%-ánál volt súlyos. A vomitus a betegek 2%-ánál a kezelés leállításához, a betegek 3%-ánál a kezelés felfüggesztéséhez, a betegek 3%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez vezetett.

Hasmenés az SVd-t kapó betegek 33%-ánál fordult elő, és 7%-uknál volt 3. vagy 4. fokozatú. A hasmenés a betegek 4%-ánál volt súlyos. A hasmenés a betegek 1%-ánál a kezelés leállításához, a betegek 8%-ánál a kezelés felfüggesztéséhez, a betegek 2%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez vezetett.

Nausea/vomitus az Sd-t kapó betegek 79%-ánál fordult elő, ezek 10%-a 3. vagy 4. fokozatú volt, és súlyos volt a betegek 3%-a esetében. Amikor nausea elleni kezelést alkalmaztak, a nausea és a vomitus medián időtartama 3 nappal javult. A nausea/vomitus a betegek 5%-ánál vezetett a kezelés leállításához, 8%-uknál a kezelés felfüggesztéséhez, a betegek 5%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez.

Hasmenés a betegek 47%-ánál fordult elő, 7%-uk volt 3. vagy 4. fokozatú. A hasmenés a betegek 2%-ánál súlyos volt, és a betegek 1%-ánál vezetett a kezelés leállításához, 2%-uknál a kezelés felfüggesztéséhez és 1%-uknál dózis csökkentéséhez.

### *Hyponatraemia*

Hyponatraemia az SVd-t kapó betegek 8%-ánál fordult elő, és 5%-uknál volt 3. vagy 4. fokozatú. A hyponatraemia a betegek <1%-ánál volt súlyos. A hyponatraemia a legtöbb esetben nem járt semmilyen tünettől. Nem jelentettek egyidejű görcsrohamokat. A hyponatraemia miatt nem kellett leállítani kezelést, felfüggeszteni is csak a betegek <1%-ánál kellett, 1%-uknál pedig dóziscsökkentésre volt szükség.

A hyponatraemia az Sd-t kapó betegek 40%-ánál fordult elő, 24%-uknál volt 3. vagy 4. fokozatú. A hyponatraemia a betegek kevesebb mint 3%-ánál volt súlyos. A hyponatraemia legtöbb esete nem járt semmilyen tünettől. Nem jelentettek egyidejű görcsrohamokat. A hyponatraemia miatt nem kellett leállítani kezelést, a betegek 6%-ánál vezetett a kezelés megszakításához, a betegek 1%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez.

### *Szürkehályog*

Az SVd-t kapó betegeknél a klinikai beavatkozást igénylő, újonnan kialakult vagy rosszabbodó szürkehályog előfordulását a betegek 24%-ánál jelentették. A szürkehályog kialakulásáig eltelt idő medián értéke 233 nap volt. A szelinexor-kezelés kezdetekor már szürkehályoggal rendelkező betegeknél a szürkehályog rosszabbodásáig eltelt medián idő 261 nap volt (SVd). A szürkehályog nem vezetett a terápia leállításához, a betegek 4%-ánál vezetett a kezelés felfüggesztéséhez, a betegek 3%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez. A szürkehályogot az orvosi irányelvek szerint kell kezelni, beleértve a műtétet is, ha indokolt (lásd 4.4 és 4.2 pont).

### *Tumorlízis-szindróma*

Tumorlízis-szindróma (TLS) egy (<1%) betegnél fordult elő, és 3. fokozatúnak és súlyosnak minősült. A TLS szempontjából nagy kockázatú betegeket szorosan monitorozni kell. A TLS kezelését azonnal meg kell kezdeni az intézményi irányelveknek megfelelően (lásd 4.4 pont).

### *Idősek*

Az SVd-t kapó, myeloma multiplexben szenvedő betegek 56%-a 65 éves vagy idősebb, míg 17%-uk 75 éves vagy idősebb volt. A 65 éves vagy idősebb betegeket összehasonlítva a fiatalabb betegekkal, az idősebb betegeknél nagyobb incidenciával fordult elő a kezelés valamilyen mellékhatás miatti leállítása (28% vs 13%) és nagyobb volt a súlyos mellékhatások előfordulási gyakorisága is (57% vs 51%).

Az Sd-t kapó, myeloma multiplexben szenvedő betegek 47%-a 65 éves vagy idősebb, míg 11%-uk 75 éves vagy idősebb volt. A 75 éves és idősebb betegeket a fiatalabb betegekkal összehasonlítva az idősebb betegeknél gyakrabban volt szükség a kezelés leállítására valamilyen mellékhatás miatt (52% vs 25%), nagyobb volt a súlyos mellékhatások gyakorisága (74% vs 59%) és a végzetes mellékhatások aránya is magasabb volt (22% vs 8%).

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A túlادagolás általában hasonló mellékhatásokkal társult, mint a szokásos adagolás, és általában 1 héten belül visszafordítható volt.

### Tünetek

A lehetséges akut tünetek közé tartozik a nausea, a vomitus, a hasmenés, a dehydratio és a zavartság. A lehetséges jelek közé tartozik az alacsony nátriumszint, az emelkedett májenzimszint és az alacsony vörsejtszám. A betegeket szorosan monitorozni kell, és adott esetben szupportív kezelést kell biztosítani számukra. Túlادagolás miatti halálesetekről eddig nem számoltak be.



## Ellátás

Túlادagolás esetén monitorozni kell a beteget az esetleges mellékhatások tekintetében, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell biztosítani.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antineoplasticus szerek, egyéb antineoplasticus szerek, ATC-kód: L01XX66

#### Hatásmechanizmus

A szelinexor egy reverzibilis kovalens szelektív nukleárisexport-inhibitor (SINE), amely specifikusan blokkolja az exportin 1-et (XPO1). Az XPO1 számos rakományfehérje nukleáris exportjának fő közvetítője, beleértve a tumorszuppresszor fehérjét (TSP), a növekedést szabályozó anyagokat és a növekedést elősegítő (onkogén) fehérjék mRNS-ét. A szelinexor általi XPO1-gátlás a TSP-k sejtmagban való jelentős felhalmozódásához; a sejtciklus leállításához; számos onkoprotein, például a c-Myc és a ciklin D1 redukciójához; valamint a daganatos sejtek apoptózisához vezet. A szelinexor és a dexametazon és/vagy bortezomib kombinációja szinergista citotoxikus hatásokat mutatott myeloma multiplexben *in vitro* és növelte az anti-tumor aktivitást egér xenograft myeloma multiplex modellekben *in vivo*, beleértve azokat, amelyek rezisztensek a proteaszóma-inhibitorokra.

#### A szív elektrofiziológiájára gyakorolt hatás

A szelinexor többszörös, legfeljebb heti kétszer 175 mg-os dózisának a QTc-intervallumra gyakorolt hatását elemezték olyan betegeknél, akik korábban már többféle gyógyszerrel kezelt hematológiai malignus betegségben szenvedtek. A szelinexor nem volt nagy hatással (azaz nem nagyobb, mint 20 ms) a QTc-intervallumra a terápiás dózis szintjén.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Szelinexor, bortezomib és dexametazon (SVD) kombinációja a myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelésére*

A szelinexor hatásosságát és biztonságosságát bortezomibbal és dexametazonnal kombinálva a KCP-330-023 (BOSTON) elnevezésű, III. fázisú, globális, randomizált, nyílt jelölésű, aktív kontrollal vizsgálat keretében értékelték olyan myeloma multiplexben szenvedő betegek bevonásával, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak. A BOSTON vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknek a myelómája a Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group, IMWG) kritériumai szerint mérhető volt, valamint dokumentált bizonyíték volt arra, hogy a legutolsó kezelési protokoll szerint végzett terápia alatt vagy azt követően betegségük progrediált, és a myeloma multiplexet korábban egy-három különböző protokoll szerint kezelték. Azok a betegek, akik korábban proteaszóma-inhibitorokat kaptak (magában vagy kombinációs kezelés részeként), legalább részleges választ kellett adjanak a terápiára, és legalább egy hathónapos intervallumnak el kellett telnie az utolsó proteaszóma-inhibitor terápiájuk óta, valamint kórtörténetükben nem szerepelhetett a bortezomib-kezelés 3. fokozatú vagy magasabb toxicitás miatti leállítás. A betegeknél  $\leq 2$  ECOG-teljesítménystátusszal, és megfelelő hepaticus, renalis és haematopoieticus funkcióval kellett rendelkezniük. Azokat a betegeket kizárták a vizsgálatban való részvételből, akiknek szisztémás könnyűlánc amiloidózisuk, aktív központi idegrendszeri myelómájuk, 2. vagy magasabb fokozatú peripheriás neuropathiájuk vagy 2. fokozatú fájdalmas neuropathiájuk, plazmasejtes leukaemiájuk, polyneuropathiával, organomegaliával, endocrinopathiával, monoclonalis gammopathiával vagy bőrelváltozással járó POEMS- (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes) szindrómájuk volt.

A vizsgálat a heti egyszeri 100 mg szelinexornak (szájon át beadva minden hét 1. napján) heti kétszeri 20 mg dexametazonnal (szájon át beadva minden hét 1. és 2. napján) és heti egyszeri 1,3 mg/m<sup>2</sup> bortezomibbal (szubkután beadva hetente egyszer minden hét 1. napján 1–4 hétig, amelyet az 5. héten szünet követ) való kombinációjával végzett kezelést [SVD-kar] hasonlított össze egy olyan standard,

21 napos ciklusokban adott kezeléssel, melynek első 8 ciklusa során heti kétszeri 1,3 mg/m<sup>2</sup> bortezomibot (szubkután beadva az 1., 4., 8., 11. napokon) heti kétszeri 20 mg alacsony dóziséű dexametazonnal (szájon át beadva az 1., 2., 4., 5., 8., 9, 11. és 12. napokon) adtak, majd a 9. ciklustól heti egyszeri szubkután 1,3 mg/m<sup>2</sup> bortezomibot (szubkután beadva az 1. napon 1–4 hétig, amelyet az 5. héten szünet követ) heti kétszeri alacsony dóziséű 20 mg dexametazonnal (szájon át beadva minden hét 1. és 2. napján) adtak [Vd-kar].

A kezelést mindkét karban a betegség progressziójáig, a beteg haláláig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatták. Megerősített progresszív betegség esetén a kontroll karban (Vd) lévő betegek áttérhettek a másik karba, ahol szelinexor-alapú terápiát kaptak, heti SVd- (BOSTON terápiás protokoll) vagy heti Sd- (100 mg szelinexor hetente egyszer minden hét 1. napján) kezelés és heti kétszeri alacsony dóziséű 20 mg dexametazon (minden hét 1. és 2. napján) formájában.

Összesen 402 beteget randomizáltak: 195 beteget az SVd-karba és 207 beteget a Vd-karba.

Az 5. táblázat a kiindulási beteg- és betegségjellemzőket tartalmazza.

**5. táblázat: A relabáló refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegek demográfiája és betegségjellemzői a BOSTON vizsgálatban (n = 402)**

Jellemzők	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
<b>A diagnózistól a randomizációig eltelt idő mediánja, év (tartomány)</b>	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
<b>Az utolsó korábbi kezelés vége óta eltelt idő, medián (tartomány)</b>	48 hét (1; 1 088)	42 hét (2; 405)
<b>A korábbi terápia protokollok száma, átlag (tartomány)</b>	1,7 (1; 3)	1,7 (1; 3)
<b>Korábbi kezelések száma (%)</b>		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
<b>Kor, medián (tartomány)</b>	66 év (40; 87)	67 év (38; 90)
65 évnél fiatalabb betegek, n (%)	86 (44)	75 (36)
65–74 éves betegek, n (%)	75 (39)	85 (41)
75. életévüket betöltött betegek, n (%)	34 (17)	47 (23)
<b>Férfi : Nő, n (%)</b>	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
<b>Korábbi kezelés típusa, n (%)</b>		
Össejt-transzplantáció	76 (39)	63 (30)
Lenalidomid bármilyen kombinációban	77 (39)	77 (37)
Pomalidomid bármilyen kombinációban	11 (6)	7 (3)
Bortezomib bármilyen kombinációban	134 (69)	145 (70)
Karfilzomib bármilyen kombinációban	20 (10)	21 (10)
Bármilyen proteaszóma-inhibitor bármilyen kombinációban	148 (76)	159 (77)
Daratumumab bármilyen kombinációban	11 (6)	6 (3)
<b>Felülvizsgált nemzetközi besorolási rendszer (Revised International Staging System) szerinti csoport a kiinduláskor, n (%)</b>		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Ismeretlen	10 (5)	14 (7)
<b>Nagy kockázatú citogenetika<sup>a</sup>, n (%)</b>	97 (50)	95 (46)
<b>ECOG-teljesítménystátusz: 0-tól 1-ig, n (%)</b>	175 (90)	191 (92)

<sup>a</sup> Tartalmazza a del (17p)/p53, t (14; 16), t (4; 14) vagy 1q21 bármelyikét.

Az elsődleges hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) volt, amelyet egy független felülvizsgálati bizottság értékelt ki a Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (IMWG) által a myeloma multiplexre adott egységes válaszkritériumok alapján.

Egy előre megtervezett PFS interim analízis alapján, ahol a PFS határát keresztezték (medián utánkövetés: 15,1 hónap); a BOSTON-vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a PFS-ben az SVd-karban a Vd-karhoz viszonyítva; kockázati arány (hazard ratio, HR) = 0,70 (95%-os CI: 0,53; 0,93;  $p = 0,0075$ ), medián PFS 13,9 hónap az SVd-karban (95%-os CI: 11,7; nem érte el) és 9,5 hónap a Vd-karban (95%-os CI: 8,1; 10,8).

Statisztikailag szignifikáns javulás volt a komplett válaszarányban (overall response rate, ORR): 76,4% az SVd-karban vs 62,3% a Vd-karban,  $p = 0,0012$ . A  $\geq$  nagyon jó parciális válaszarány ( $[\geq$  very good partial response rate]  $\geq$  VGPR arány, amely magában foglalja a szigorúan vett teljes remissziót [stringent complete response, sCR], komplett választ [complete response, CR] és VGPR-t) 44,6% volt az SVd-karban, míg ez az arány a Vd-karban 32,4% volt.

A válaszadásig eltelt medián idő 1,4 hónap volt az SVd-vel kezelt betegek esetében és 1,6 hónap a Vd-vel kezelt betegeknél. A válasz medián időtartama a választ adó betegek között 20,3 hónap volt az SVd-karban és 12,9 hónap a Vd-karban.

Az előre megtervezett PFS interim analízis idején, 109 teljes túlélés (overall survival, OS) esemény fordult elő; 47 haláleset volt az SVd-karban és 62 haláleset a Vd-karban (HR = 0,84 [95%-os CI: 0,57; 1,23]). A medián OS-t az SVd-karban nem érték el, a Vd-karban pedig 25 hónap volt.

Egy frissített, 22,1 hónapos medián utánkövetéses leíró elemzés eredményei összhangban voltak az elsődleges elemzés eredményeivel. A hatásossági eredményeket a 6. táblázat és az 1. ábra mutatja.

**6. táblázat: Független értékelő bizottság által értékelt hatásossági eredmények a BOSTON vizsgálatból (medián utánkövetés 22,1 hónap)**

	<b>SVd (n = 195)</b>	<b>Vd (n = 207)</b>
<b>Progressziómentes túlélés (PFS)<sup>a</sup></b> Kockázati arány (95%-os CI)	0,71 (0,54; 0,93)	
Medián PFS hónapban (95%-os CI)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
<b>Komplett válaszarány (ORR),<sup>b</sup> n (%)</b> 95%-os CI	150 (76,9) (70,4; 82,6)	131 (63,3) (56,3; 69,9)
sCR	19 (10)	13 (6)
CR	14 (7)	9 (4)
VGPR	54 (28)	45 (22)
PR	63 (32)	64 (31)
<b>Válaszadásig eltelt idő, hónap (95%-os CI)</b>	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
<b>A válasz medián időtartama, hónap (95%-os CI)<sup>c</sup></b>	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
<b>Teljes túlélés (OS, medián utánkövetés 28,7 hónap)<sup>a</sup></b> Események száma, n (%) Medián OS, hónap (95%-os CI)	68 (35) 36,7 (30,2; Nem érték el)	80 (39) 32,8 (27,8; Nem érték el)
Kockázati arány (95%-os CI)	0,88 (0,63; 1,22)	

SVd = szelinxor-bortezomib-dexametazon, Vd = bortezomib-dexametazon, sCR = szigorúan vett komplett válasz, CR = komplett válasz, VGPR = nagyon jó parciális válasz, PR = parciális válasz

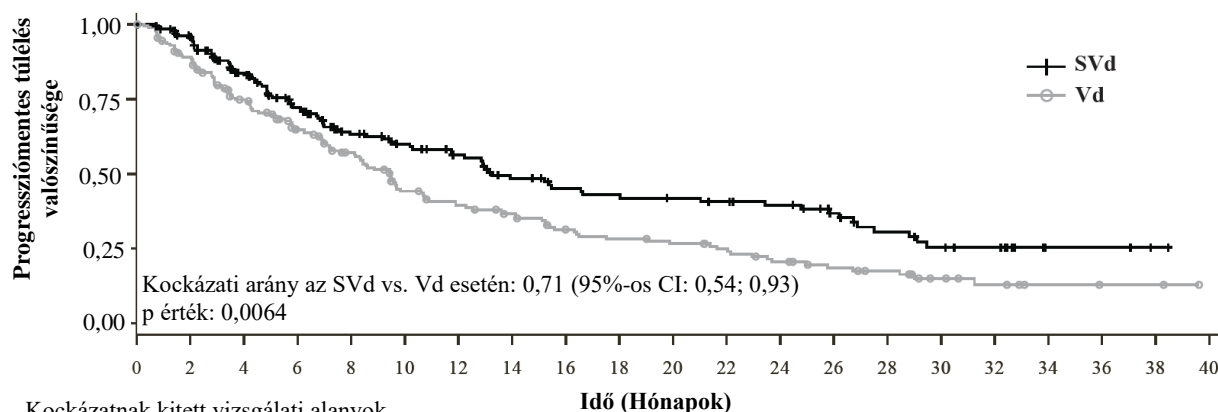
\* A jelentett hatásossági eredmények összhangban vannak a 2021. febr. 15-ig rendelkezésre álló adatok leíró elemzésének eredményével.

<sup>a</sup> A kockázati arány a rétegzett Cox-féle regressziós modellezésen, a p-érték a rétegzett log-rank teszten alapszik.

<sup>b</sup> Magában foglalja az sCR + CR + VGPR + PR-t, a p-érték a Cochran-Mantel-Haenszel teszten alapszik.

<sup>c</sup> Azokat a válaszadó betegeket foglalja magában, akik PR-t vagy jobbat értek el.

**1. ábra: A BOSTON vizsgálatból nyert PFS Kaplan-Meier görbéje (medián utánkövetés: 22,1 hónap)**



Kockázatnak kitett vizsgálati alanyok

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

≥2. fokozatú peripheriás neuropathia, egy előre meghatározott kulcsfontosságú másodlagos végpont alacsonyabb volt az SVd-karban (21%), mint a Vd-karban (34%); az esélyhányados 0,50 [95%-os CI: 0,32; 0,79, p = 0,0013], a bortezonib SVd-karban alkalmazott alacsonyabb dózisa miatt.

*Szelinexor és dexametazon kombinációja (Sd) a relabáló/refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelésében*

A KPC-330-012 (STORM) nevű, II. fázisú, multicentrikus, egykaros, nyílt vizsgálatba relabáló és/vagy refrakter myeloma multiplexben (RRMM) szenvedő betegeket vontak be. A STORM vizsgálat 2. részébe bevont betegeknél az IMWG kritériumai szerint mérhető betegségnek kellett fennállnia; legalább három korábbi kezelésben kellett részesülniük, ideértve egy alkiláló szert, a glükokortikoidokat, a bortezonibot, a karfilzomibot, a lenalidomidot és a pomalidomidot, valamint egy anti-CD38 monoclonalis antitestet; és myelomájuk refrakter kellett legyen a glükokortikoidokra, egy proteaszóma-inhibitorra, egy immunmoduláló gyógyszerre, egy anti-CD38 monoclonalis antitestre és az utolsó vonalbeli kezelésre. A betegek ECOG-teljesítménystátusza ≤ 2 volt, és máj- és vesefunkciójuk, továbbá vérképzésük megfelelő volt. Kizáró tényezők voltak a szisztémás könnyűlánc-amyloidosis, az aktív központi idegrendszeri myeloma, a 3. vagy magasabb fokozatú peripheriás neuropathia, valamint a 2. vagy magasabb fokozatú, fájdalommal járó neuropathia.

A betegeket 80 mg szelinexor és 20 mg dexametazon kombinációjával kezelték minden hét 1. és 3. napján. A kezelést a betegség progressziójáig, a beteg haláláig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatták.

A STORM vizsgálat 2. részébe bevont betegek (n=123) közül nyolcvanhárom (83) szenvedett két proteaszóma-inhibitorra (bortezonib, karfilzomib), két immunmoduláló gyógyszerre (lenalidomid, pomalidomid) és egy anti-CD38 monoclonalis antitestre (daratumumab) refrakter RRMM-ben. A szelinexorral végzett kezelés medián időtartama ennél a 83 betegnél 9 hét volt (tartomány: 1–64 hét). A kapott szelinexor teljes medián dózisa 880 mg volt (tartomány: 160–6220 mg), a medián heti dózis pedig 113,6 mg (tartomány: 22–240 mg).

Az alábbi adatok attól a 83 betegről származnak, akik betegsége refrakter volt a bortezonibre (B), a karfilzomibre (C), a lenalidomidra (L), a pomalidomidra (P) és a daratumumabra (D) – vagyis a betegségük ötszörösen refrakter volt.

A 7. táblázat a betegek jellemzőit és a korábbi kezeléseik jellemzőit tartalmazza.

**7. táblázat: A hetente kétszer 80 mg szelinexorral és 20 mg dexametazonnal kezelt, relabáló, refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegek demográfiai mutatói és betegségük jellemzői (n = 83)**

<b>Jellemzők</b>	
<b>A diagnózistól a vizsgálati kezelés kezdetéig eltelt idő (medián), év (tartomány)</b>	7 év (1; 23)
<b>A korábbi terápiás protokollok száma, medián (tartomány)</b>	8 (4, 18)
<b>Életkor, medián (tartomány)</b>	65 év (40; 86)
65 évesnél fiatalabb betegek száma, n (%)	40 (48)
65–74 éves betegek száma, n (%)	31 (37)
75 évesnél idősebb betegek száma, n (%)	12 (15)
<b>Férfi : Nő, n (%)</b>	51 F (61) : 32 N (39)
<b>Refrakter állapot specifikus kezelési kombinációk esetén, n (%)</b>	
Ötszörösen refrakter (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab bármilyen kombinációban	57 (69)
Daratumumab önmagában alkalmazva	26 (31)
<b>Korábbi őssejt-transzplantáció<sup>1</sup>, n (%)</b>	67 (81)
≥ 2 transzplantáció	23 (28)
<b>Korábbi CAR-T sejtherápia, n (%)</b>	2 (2,4)
<b>Felülvizsgált integrált besorolási rendszer (Revised Integrated Staging System) szerinti csoport a kiinduláskor, n (%)</b>	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
<b>Nagy kockázatú citogenetika, n (%)</b> (tartalmazza a del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) vagy 1q21 bármelyikét)	47 (57)
<b>ECOG-teljesítményszatus: 0-tól 1-ig, n (%)</b>	74 (89)

<sup>1</sup> Egy betegnél allogén őssejt-transzplantációt végeztek.

Az elsődleges hatásossági végpont az általános terápiás válaszarány (ORR) volt, amelyet egy független felülvizsgáló bizottság értékelt ki az IMWG által a myeloma multiplexre adott egységes válaszkritériumok alapján. A válaszokat havonta értékelték az IMWG irányelveinek megfelelően. Az 8. táblázat áttekintést nyújt a hatásossági eredményekről.

**8. táblázat: Hatásossági eredmények: a független ellenőrző bizottság értékelése alapján (STORM, a hetente kétszer 80 mg szelinexorral és 20 mg dexametazonnal kezelt, relabáló, refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegek)**

Hatásossági végpont	NEXPOVIO 80 mg + dexametazon 20 mg n = 83
Teljes válaszarány (ORR), n (%) (beleértve az sCR + VGPR + PR értékeket is) <sup>1</sup>	21 (25,3)
95%-os konfidenciaintervallum	16,4; 36
sCR, MRD negatív, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Minimális válasz (MR), n (%)	10 (12,0)
Stabil betegség (SD), n (%)	32 (38,6)
Progresszív betegség (PD)/nem értékelhető (NE), n (%)	20 (24,1)
<b>Az első válaszig eltelt idő (medián) (hét)</b> (tartomány: 1–10 hét)	3,9
<b>A válasz medián időtartama, hónap</b> (95%-os konfidenciaintervallum)	3,8 (2,3; 10,8)

<sup>1</sup>sCR = szigorúan vett komplett válasz, CR = komplett válasz, VGPR = nagyon jó parciális válasz, PR = parciális válasz

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a szelinexor vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az RRMM kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Felszívódás

A szelinexor orális alkalmazásának csúcs plazmakoncentrációját követően a  $C_{max}$  elérése 4 órán belül megvalósul. A magas zsírtartalmú étkezés (800–1000 kalória, amelyből az étkezés teljes kalóriatartalmának kb. 50%-a zsírból származik) egyidejű alkalmazása nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a szelinexor farmakokinetikájára.

Eloszlás

A szelinexor humán plazmafehérjékhez való kötődése 95,0%. Egy populációsintű farmakokinetikai (PK) elemzésében a szelinexor látszólagos eloszlási térfogata ( $V_d/F$ ) 133 liter volt daganatos betegeknél.

Biotranszformáció

A szelinexort a CYP3A4, a többszörös UDP-glükuronil-transzferáz (UGT) és a glutation S-transzferáz (GST) enzimek metabolizálják.

Elimináció

Egyszeri 80 mg-os szelinexor-dózist követően az átlagos felezési idő ( $t_{1/2}$ ) 6–8 óra. Egy populációsintű PK-elemzésében a szelinexor látszólagos teljes clearance ( $CL/F$ ) értéke 18,6 l/h volt daganatos betegeknél.

Különleges betegcsoportok

Életkor, nem és rassz

Az életkor (18–94 év), a nem vagy a rassz nem gyakorol klinikailag jelentős hatást a szelinexor farmakokinetikájára.

A populációsintű PK adatsorban a kor és a rassz nem volt szignifikáns kovariáns. A betegek nemét jelentős kovariánsként azonosították.

#### *Vesekárosodás*

A vesekárosodás mértékének meghatározása a kreatinin-clearance alapján történt, a Cockcroft–Gault-egyenlet alapján. A populációsintű PK-elemzéséből nyert eredmények ép vesefunkció (n = 283, CLcr:  $\geq 90$  ml/perc), enyhe vesekárosodás (n = 309, CLcr: 60–89 ml/perc), közepesen súlyos vesekárosodás (n = 185, CLcr: 30–59 ml/perc) vagy súlyos vesekárosodás (n = 13, CLcr: 15–29 ml/perc) mellett azt jelzik, hogy a kreatinin-clearance nincs hatással a NEXPOVIO farmakokinetikájára. Ezért az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodás várhatóan nem befolyásolja a szelinexor PK értékét, és veseműködési zavarban szenvedő betegeknél nincs szükség a szelinexor dózisának módosítására.

#### *Májkárosodás*

A populáció farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy az enyhe májkárosodásnak (bilirubin  $> 1-1,5 \times$  ULN vagy GOT  $> ULN$ , de bilirubin  $\leq ULN$ , n = 119) nem volt klinikailag jelentős hatása a szelinexor farmakokinetikájára. Hasonló eredményeket kaptak egy kisebb létszámú populációban, amely közepesen súlyos (bilirubin  $> 1,5-3 \times ULN$ ; bármilyen GOT-szint, n = 10) vagy súlyos májkárosodásban (bilirubin  $> 3 \times ULN$ ; bármilyen GOT-szint, n = 3) szenvedő betegekből állt.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### Ismételt dózistoxicitás

Az ismételt dóziszú, 13 hetes, patkányokkal végzett vizsgálat során a testtömeggyarapodás és az étel- és ivásfogyasztás csökkenését, vércépző/nyirokrendszeri hypoplasiát, valamint a hímek/nőstények szaporítószerveire gyakorolt hatásokat figyelték meg. A 13 hetes, majmokkal végzett vizsgálat során a kezeléssel összefüggésben többek között fogyást, gastrointestinalis hatásokat és nyirokrendszeri/hematológiai kimerülést figyelték meg. A gastrointestinalis toxikus hatásokat, ideértve az anorexiát, valamint a testsúlygyarapodás és az táplálékfogyasztás csökkenését központi idegrendszer által mediálnak írták le. Ezen toxicitások esetében nem lehetett meghatározni biztonságossági határokat.

#### Genotoxicitás

A szelinexor bakteriális reverz mutagenitás vizsgálat során nem mutatott mutagenitást. A szelinexor nem bizonyult klasztogénnek sem az emberi limfociták *in vitro* citogenetikai vizsgálatában, sem a patkányokkal végzett *in vivo* micronucleus vizsgálatban.

#### Carcinogenitas

A szelinexor carcinogenitasának megítélését célzó vizsgálatokat nem végeztek.

#### Reprodukciós és fejlődési toxicitás

Termékenységi vizsgálatokat állatokon nem végeztek a szelinexor alkalmazásával. Az ismételt dóziszú orális toxicitási vizsgálatok során a szelinexort patkányok és majmok esetében 13 hétig alkalmazták. Patkányoknál a spermiumok, spermatidák és ivarsejtek mellékherékben és herékben való koncentrációjának csökkenését, valamint a petefészkek-tüszők csökkent számát, majmoknál pedig a herék egysejtes necrosisát figyelték meg. Ezek az eredmények az ajánlott 80 mg-os humán dózis expozíciójához ( $AUC_{last}$ ) képest kb. 0,11-szeres, 0,28-szoros és 0,53-szoros szisztémás expozícióval születtek. Az ajánlott 80 mg-os humán dózis ( $AUC_{last}$ ) expozíciójához képest alacsonyabb szisztémás expozícióval a vemhes patkányok napi expozíciója esetén fejlődési hatás is megfigyelhető volt.

#### Egyéb toxicitás

Egy tengeermalac-érzékenyítési vizsgálat kimutatta, hogy a szelinexor 25%-os oldata enyhe, II. fokú bőrkontakt-túlérzékenységet okozott 24 óra és 48 óra után.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (101-es pH) (E460i)  
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)  
Povidon K30 (E1201)  
Kolloid szilícium-dioxid (E551)  
Magnézium-sztearát (E470b)  
Mikrokristályos cellulóz (102-es pH) (E460i)  
Nátrium-lauril-szulfát (E514i)

#### Tabletta bevonata

Talkum (E553b)  
Részben hidrolizált poli(vinil-alkohol) (E1203)  
Gliceril-monosztearát (E471)  
Poliszorbát 80 (E433)  
Titán-dioxid (E171)  
Makrogol (E1521)  
Indigókarmin alumíniumlakk (E132)  
Brilliant blue FCF alumíniumlakk (E133)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

5 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PVC/PCTFE/PVC-alumínium buborékfóliák, amelyek 2, 3, 4, 5 vagy 8 filmtablettát tartalmaznak. Minden külső doboz négy gyermekbiztos belső csomagot tartalmaz, amelyekben egy buborékfólia található. A dobozok összesen 8, 12, 16, 20 vagy 32 filmtablettát tartalmaznak. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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



## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1537/005

EU/1/21/1537/001

EU/1/21/1537/002

EU/1/21/1537/003

EU/1/21/1537/004

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. március 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. május 13.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107-c. cikkében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

NEXPOVIO 20 mg filmtabletta

szelinexor

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg szelinexort tartalmaz filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletták

40 mg-os adag	8 filmtabletta
60 mg-os adag	12 filmtabletta
80 mg-os adag	16 filmtabletta
100 mg-os adag	20 filmtabletta
80 mg-os adag	32 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

40 mg-os adag hetente egyszer  
60 mg-os adag hetente egyszer  
80 mg-os adag hetente egyszer  
100 mg-os adag hetente egyszer  
80 mg-os adag hetente kétszer

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Az adagolási hibák elkerülése érdekében fontos, hogy ezt a gyógyszert pontosan a kezelőorvosa utasítása szerint szedje.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1537/005	8 filmtabletta (4 csomag egyenként 2 darabbal)
EU/1/21/1537/001	12 filmtabletta (4 csomag egyenként 3 darabbal)
EU/1/21/1537/002	16 filmtabletta (4 csomag egyenként 4 darabbal)
EU/1/21/1537/003	20 filmtabletta (4 csomag egyenként 5 darabbal)
EU/1/21/1537/004	32 filmtabletta (4 csomag egyenként 8 darabbal)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

NEXPOVIO

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC



SN  
NN

## **A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ BELSŐ DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

NEXPOVIO 20 mg filmtabletta

szelinexor

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Minden filmtabletta 20 mg szelinexort tartalmaz.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletták

40 mg-os adag 2 filmtabletta

60 mg-os adag 3 filmtabletta

80 mg-os adag 4 filmtabletta

100 mg-os adag 5 filmtabletta

80 mg-os adag 8 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Nyitás

1. Nyomja meg a gombot, és óvatosan tartsa lenyomva.

2. Húzza ki a gyógyszeres levelet.

40 mg-os adag hetente egyszer

60 mg-os adag hetente egyszer

80 mg-os adag hetente egyszer

100 mg-os adag hetente egyszer

80 mg-os adag hetente kétszer

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Az adagolási hibák elkerülése érdekében fontos, hogy ezt a gyógyszert pontosan a kezelőorvosa utasítása szerint szedje.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1537/005 Belső csomagolás 2 tablettával  
EU/1/21/1537/001 Belső csomagolás 3 tablettával  
EU/1/21/1537/002 Belső csomagolás 4 tablettával  
EU/1/21/1537/003 Belső csomagolás 5 tablettával  
EU/1/21/1537/004 Belső csomagolás 8 tablettával

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

NEXPOVIO 20 mg filmtabletta

szelinexor

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

40 mg-os adag

60 mg-os adag

80 mg-os adag

100 mg-os adag

80 mg-os adag

A hét 1. napján vegyen be 80 mg-ot

A hét 3. napján vegyen be 80 mg-ot

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### NEXPOVIO 20 mg filmtabletta szelinexor

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a NEXPOVIO és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a NEXPOVIO szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a NEXPOVIO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a NEXPOVIO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a NEXPOVIO és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A NEXPOVIO szelinexort tartalmaz. A szelinexor egy XPO1-inhibitor néven ismert, daganatellenes gyógyszer. Blokkolja az XPO1 nevű anyag működését, amely fehérjéket szállít a sejtmagból a sejt citoplazmájába. Egyes sejtfehérjéknek a sejtmagban kell maradniuk a megfelelő működéshez.

Az XPO1 működésének blokkolásával a szelinexor megakadályozza bizonyos fehérjék kijutását a sejtmagból, ezzel megzavarja a daganatos sejtek folyamatos növekedését, és a daganatos sejtek elhalásához vezet.

#### Milyen betegségek esetén alkalmazható a NEXPOVIO?

A NEXPOVIO azon mielóma multiplexben szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmazható, akiknél a korábbi kezelést követően a betegség visszatért. A NEXPOVIO-t

- két másik gyógyszerrel, amelyeket bortezomibnak és dexametazonnak neveznek, együtt alkalmazzák olyan betegeknél, akik legalább egy korábbi kezelésben részesültek már,

VAGY

- dexametazonnal együtt alkalmazzák olyan betegeknél, akik mielóma miatt legalább négyféle kezelésben részesültek már, és akiknél a mielóma multiplex kezelésére korábban alkalmazott gyógyszerek nem tudták kontrollálni vagy javítani a betegséget.

A mielóma multiplex olyan daganatos betegség, amely a vérsejtek egyik típusát, az úgynevezett plazmasejtet érinti. A plazmasejt általában fehérjéket termel a fertőzések leküzdésére. A mielóma multiplexben szenvedőknek daganatos plazmasejtjeik, más néven mielóma-sejtjeik vannak, amelyek károsíthatják a csontokat és a vesét, és növelhetik a fertőzés kockázatát. A NEXPOVIO-val végzett kezelés elpusztítja a mielóma-sejteket, és enyhíti a betegség tüneteit.

## **2. Tudnivalók a NEXPOVIO szedése előtt**

### **Ne szedje a NEXPOVIO-t:**

Ha allergiás a szelinexorra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A NEXPOVIO szedése előtt és a kezelés ideje alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- vérzavadási problémái vannak vagy voltak;
- fertőzést kapott, vagy nemrég fertőzött volt;
- hányingere van, hányt vagy hasmenése van;
- elveszíti étvágyát vagy lefogy;
- zavartnak érzi magát vagy szédül;
- ha csökken vérében nátriumszint (hiponátrémia);
- újonnan kialakuló vagy rosszabbodó szürkehályoguk van.

Orvosa megvizsgálja Önt, és a kezelés alatt gondosan figyelemmel kíséri Önt. A NEXPOVIO szedésének megkezdése előtt és a kezelés alatt vérvizsgálatokon kell részt vennie annak ellenőrzésére, hogy van-e elegendő vörsejtje.

### **Gyermekek és serdülők**

A NEXPOVIO nem adható gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek.

### **Egyéb gyógyszerek és a NEXPOVIO**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Terhesség**

Fogamzóképes korban lévő nők esetében a NEXPOVIO-kezelés előtt terhességi teszt ajánlott.

Ne alkalmazza a NEXPOVIO-t terhesség alatt, mert az károsíthatja a magzatot. Azoknak a nőknek, akik teherbe esnek a NEXPOVIO szedése alatt, azonnal abba kell hagyniuk a gyógyszer szedését és tájékoztatniuk kell kezelőorvosukat.

### **Szoptatás**

Ne szoptasson a NEXPOVIO-kezelés alatt és az utolsó adag után 1 hétig, mivel nem ismert, hogy a szelinexor vagy annak bomlástermékei kiválasztódnak-e az anyatejbe, és károsak-e az anyatejvel táplált gyermekek számára.

### **Termékenység**

A NEXPOVIO károsíthatja a nők és férfiak termékenységét.

### **Fogamzásgátlás**

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó adag után legalább 1 hétig.

A férfiaknak a kezelés alatt és az utolsó adag után legalább 1 hétig ajánlott hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazni, vagy kerülni kell a nemi közösülést a fogamzóképes életkorú nőkkel.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A NEXPOVIO fáradtságot, zavartságot és szédülést okozhat. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha ilyen reakciót tapasztal, miközben ezzel a gyógyszerrel kezelik.

### **A NEXPOVIO nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 20 mg-os tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.



### 3. Hogyan kell szedni a NEXPOVIO-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### A készítmény ajánlott adagja:

- ha bortezomibbal és dexametazonnal együtt alkalmazzák: 100 mg (5 tablettá) naponta egyszer, minden hét 1. napján, vagy az orvos utasítása szerint.
- ha dexametazonnal együtt alkalmazzák: 80 mg (4 tablettá) naponta egyszer, minden hét 1. és 3. napján, vagy az orvos utasítása szerint.

Kezelőorvosa módosíthatja az adagot, ha mellékhatások jelentkeznek.

Az adagolási hibák elkerülése érdekében fontos, hogy ezt a gyógyszert pontosan a kezelőorvosa utasítása szerint szedje.

#### Az alkalmazás módja

A NEXPOVIO tablettákat egészben, egy pohár vízzel vegye be akár étkezés közben, akár attól függetlenül. A hatóanyag okozta bőrirritáció elkerülése érdekében ne rágja szét, ne törje össze, ne darabolja fel és ne törje szét a tablettákat.

#### Az alkalmazás időtartama

Orvosa a kezelésre hatása és a mellékhatások alapján tájékoztatja Önt a kezelés időtartamáról.

#### Ha az előírtnál több NEXPOVIO-t vett be

Azonnal hívja orvosát, vagy azonnal keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. Vigye magával a NEXPOVIO dobozát.

#### Ha elfelejtette bevenni a NEXPOVIO-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ne vegyen be további adagot, ha hányt a NEXPOVIO bevétele után. A következő adagot a tervezett időben vegye be.

#### Ha idő előtt abbahagyja a NEXPOVIO szedését

Ne hagyja abba a NEXPOVIO szedését, és ne változtassa meg az adagját a kezelőorvosa jóváhagyása nélkül. Ha azonban a NEXPOVIO szedése alatt teherbe esik, azonnal abba kell hagynia a kezelést, és tájékoztatnia kell kezelőorvosát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy az Önt gondozó ápolót, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

A NEXPOVIO a következő **súlyos mellékhatásokat** okozhatja:

#### Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 személyt érinthet)

- **csökkent vérlemezkeszám**  
Orvosa vérvizsgálatokat fog végezni a NEXPOVIO szedésének megkezdése előtt, valamint szükség szerint a kezelés alatt és után. Ezek a vizsgálatok a kezelés első két hónapjában gyakoribbak lesznek a vérlemezkeszám ellenőrzése érdekében. A vérlemezkeszám alapján orvosa leállíthatja a kezelést vagy módosíthatja az adagot. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát,

ha csökkent vérlemezkeszám jeleit tapasztalja, például:

- könnyen létrejövő vagy túlzott mértékű véraláfutás;
- vöröses-lilás színű, apró pontszerű kiütés formájában jelentkező bőrelváltozások;
- sebek hosszan tartó vérzése;
- íny- vagy orrvérzés;
- vér a vizeletben vagy a székletben.

- **csökkent vörös- és fehérvérsejtszám**, beleértve a neutrofileket és a limfocitákat is  
A vörös- és fehérvérsejtszám figyelemmel kísérése érdekében orvosa vérvizsgálatokat fog végezni a NEXPOVIO szedésének megkezdése előtt, valamint szükség szerint a kezelés alatt és után. Ezek a vizsgálatok a kezelés első két hónapjában gyakoribbak lesznek. A vérsejtszáma alapján orvosa leállíthatja a kezelést, vagy módosíthatja az adagot, vagy más gyógyszerekkel kezelheti Önt a sejtszám növelése érdekében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a csökkent neutrofilszám jeleit tapasztalja, például lázat.
- **fáradtságérzés**  
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha új vagy súlyosbodó fáradtságot tapasztal. Orvosa tartós vagy súlyosbodó fáradtság esetén módosíthatja az adagot.
- **hányinger, hányás, hasmenés**  
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha hányingert tapasztal, hányt, vagy hasmenése van. A tünetek súlyossága alapján orvosa módosíthatja a gyógyszer adagját, vagy leállíthatja a kezelést. Ezenkívül a NEXPOVIO-kezelés előtt vagy alatt a hányinger, hányás és/vagy hasmenés megelőzésére és kezelésére orvosa gyógyszereket írhat fel Önnek.
- **csökkent étvágy és/vagy testsúly**  
Orvosa meg fogja mérni az Ön testsúlyát a NEXPOVIO szedésének megkezdése előtt, valamint szükség szerint a kezelés alatt és után. Ezek a mérések a kezelés első két hónapjában gyakoribbak lesznek. Mondja el orvosának, ha elveszíti az étvágyát vagy ha lefogy. Orvosa csökkent étvágy és testsúly esetén módosíthatja az adagot, és/vagy étvágyjavító készítményeket írhat fel. A kezelés során tartsa fenn a megfelelő folyadék- és kalóriabevitelt.
- **csökkent nátriumszint**  
A nátriumszint ellenőrzése érdekében orvosa vérvizsgálatokat fog végezni a NEXPOVIO szedésének megkezdése előtt, valamint szükség szerint a kezelés alatt és után. Ezek a vizsgálatok a kezelés első két hónapjában gyakoribbak lesznek. A nátriumszintje alapján orvosa módosíthatja az adagot, és/vagy sótablettákat vagy folyadékokat rendelhet el.
- **zavart állapot és szédülés**  
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha zavartságot tapasztal. Kerülje azokat a helyzeteket, amikor a szédülés vagy a zavart állapot problémát jelenthet, és ne vegyen be más gyógyszereket, amelyek szédülést vagy zavart állapotot okozhatnak, anélkül, hogy orvosával beszélne. Ne vezessen és ne kezeljen gépeket, amíg zavartságot vagy szédülést tapasztal. Ezen tüneteknek a csökkentése érdekében orvosa módosíthatja az adagot.
- **szürkehályog**  
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a szürkehályog tüneteit, például kettős látást, fényvel vagy visszatükröződésekkel szembeni érzékenységet tapasztal. Ha látásában változást tapasztal, akkor kezelőorvosa egy szemorvosnál szemészeti vizsgálatot kérhet, és lehet, hogy műtétre lesz szüksége a szürkehályog eltávolításához és látása visszaállításához.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy az Önt gondozó ápolót, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

#### **Egyéb lehetséges mellékhatások:**

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Tüdőgyulladás
- Felső légúti fertőzés
- Bronchitis
- Az orr és a torok vírusos fertőzése (nazofaringitisz)

- A kéz és a láb idegeinek károsodása, amely bizsergést és zsibbadást okozhat (perifériás neuropátia)
- Orrvérzés
- Fejfájás
- Kiszáradás
- Emelkedett vércukorszint
- Csökkent káliumszint
- Álmatlanság
- Csökkent ízérzékelés
- Homályos látás
- Légzés rövidülése
- Köhögés
- Hasi fájdalom
- Székrekedés
- Energia elvesztése
- Láz

#### **Gyakori** (100-ból több mint 1 beteget érinthet)

- Vér bakteriális fertőzése
- A test rendszerint vegyi anyagokat bocsát ki a véráramba a fertőzések leküzdése érdekében; amikor a szervezet ezekre a vegyi anyagokra adott reakciója kiegyensúlyozatlan, olyan változásokat eredményezhet, amelyek több szervrendszert is károsíthatnak (szepszis)
- Fehérvérsejtek (neutrofilek) csökkent száma lázzal
- Csökkent foszfátszint
- Emelkedett káliumszint
- Csökkent kalciumszint
- Csökkent magnéziumszint
- Mentális zavar (hallucináció)
- Emelkedett amiláz- és lipázsint
- Emelkedett húgysavsint
- Gondolkodásbéli zavar (delírium)
- Ájulás
- A pulzusszám növekedése (tahikardia)
- Csökkent látás
- Ízlelés elvesztése
- Ízérezékelési betegség
- Egyensúlyzavar
- Gondolkodási rendellenesség
- Figyelemzavar
- Memóriakárosodás
- Csökkent vérnyomás
- Forgó jellegű szédülés (vertigo)
- Emésztési zavar, szájszárazság, hasi diszkonfortérzés
- Bélgázképződés (flatulencia) vagy puffadás
- Bőrviszketés
- Izomgörcs
- Veseproblémák
- Általános egészségromlás, járászavar, rossz közérzet, hidegrázás
- A májenzimek (glutamát-piruvát-transzamináz [GPT], glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] és alkalikus foszfatáz) szintjének emelkedése
- Elesés
- Memóriakárosodás, beleértve az amnéziát is
- A kreatin nevű izomenzim szintjének emelkedése

- Hajhullás
- Éjjeli izzadás, a fokozott izzadást is ideértve
- Alsó légúti fertőzés
- Véraláfutás

**Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a daganatos sejtek gyors lebomlása, amelyek potenciálisan életveszélyesek lehetnek, és olyan tüneteket okozhatnak, mint az izomgörcs, az izomgyengeség, zavartság, látásvesztés vagy látászavarok, légszomj (tumorlízis-szindróma)
- agyi gyulladás, amely zavartságot, fejfájást, görcsrohamokat (enkefalopátiát) okozhat

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a NEXPOVIO-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson, a belső dobozon és a külső dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási feltételeket.

Ne vegyen be abból a gyógyszerből, ha úgy látja, hogy a doboz sérült vagy fel lett nyitva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a NEXPOVIO?**

- A készítmény hatóanyaga a szelinexor. Minden filmtabletta 20 mg szelinexort tartalmaz.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, povidon K30, nátrium-lauril-szulfát, kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát. A tablettabevonat összetevői: talkum, részben hidrolizált poli(vinil-alkohol), gliceril-monosztearát, poliszorbát 80, titán-dioxid, makrogol, indigókarmin alumíniumlakk és Brilliant Blue FCF alumíniumlakk. Lásd a 2. pontot: „A NEXPOVIO nátriumot tartalmaz”.

### **Milyen a NEXPOVIO külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

A NEXPOVIO filmtabletta kék, kerek, és egyik oldalán „K20” jelzés van bevésve.

Minden külső doboz négy gyermekbiztos belső csomagolást tartalmaz. Minden belső csomagolás egy műanyag buborékfóliát tartalmaz 2, 3, 4, 5 vagy 8 tablettával, ami összesen 8, 12, 16, 20 vagy 32 tablettát jelent.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

**Gyártó(k)**

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap.**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.