

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

NEXPOVIO 20 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af selinexori.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Blá, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla (4 mm að þykkt og 7 mm í þvermál) með ígreypu „K20“ á annarri hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábending

NEXPOVIO

- ásamt bortesómib og dexametasón til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem hafa fengið að minnsta kosti eina meðferð áður.
- ásamt dexametasóni er ætlað til meðferðar á mergæxli hjá fullorðnum sjúklingum sem áður hafa fengið að minnsta kosti fjórar meðferðir og eru með sjúkdóm sem hefur ekki svarað a.m.k. tveimur meltikornahemlum, tveimur ónæmissýrandi lyfjum og einstofna mótefni gegn CD38, og þar sem sjúkdómurinn hefur versnað á síðustu meðferð.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af meðhöndlun mergæxlis skulu hefja og hafa eftirlit með meðferðinni.

#### Skammtar

*Selinexor ásamt bortesómib og dexametasón (SVd)*

Ráðlagðir skammtar af selinexor, bortesómib og dexametasón byggð á 35 daga lotum eru eftirfarandi:

- Selinexor 100 mg til inntöku einu sinni í viku á degi 1 í hverri viku. Hver skammtur selinexor ætti ekki að fara yfir 70 mg/m<sup>2</sup>.
- Bortesómib 1,3 mg/m<sup>2</sup> gefið undir húð einu sinni í viku á degi 1 í hverri viku í 4 vikur og svo frí í 1 viku.
- Dexametasón 20 mg til inntöku tvisvar í viku á degi 1 og 2 í hverri viku.

Halda skal meðferð með selinexor ásamt bortesómib og dexametasón áfram fram að sjúkdómsversnun, dauðsfalli eða óásættanlegum eiturverkunum.

### Selinexor ásamt dexametasón (Sd)

Ráðlagður upphafsskammtur selinexor og dexametasón eru eftirfarandi:

- Selinexor er 80 mg til inntöku á degi 1 og 3 í hverri viku.
- Dexametasón er 20 mg til inntöku á degi 1 og 3 í hverri viku ásamt selinexori.

Halda skal meðferð með selinexor og dexametasón áfram fram að sjúkdómsversnun, eða óásættanlegum eiturverkunum.

Upplýsingar um skömmtun lyfja sem gefin eru með NEXPOVIO er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir viðkomandi lyf.

### Skammtur sem gleymist eða er tekinn seint

Ef gleymist að taka skammt af selinexori, töku hans seinkar eða ef sjúklingur kastar upp eftir að hafa tekið skammt af selinexori á sjúklingurinn ekki að taka skammtinn aftur. Sjúklingar skulu taka næsta skammt á næsta degi samkvæmt áætlun.

### Skammtabreytingar

Ráðlagðar skammtabreytingar NEXPOVIO vegna aukaverkana eru sýndar í töflu 1 og töflu 2. Upplýsingar varðandi skammtabreytingar á lyfjum sem gefin eru með NEXPOVIO er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir viðkomandi lyf.

**Tafla 1: Fyrirfram tilgreind skref fyrir skammtabreytingar vegna aukaverkana**

	Selinexor ásamt bortesómib og dexametasón (SVd)	Selinexor ásamt dexametasón (Sd)
<b>Ráðlagður upphafsskammtur</b>	100 mg einu sinni í viku	80 mg á degi 1 og 3 í hverri viku (160 mg alls í viku)
<b>Fyrsta skammtaminnkun</b>	80 mg einu sinni í viku	100 mg einu sinni í viku
<b>Önnur skammtaminnkun</b>	60 mg einu sinni í viku	80 mg einu sinni í viku
<b>Þriðja skammtaminnkun</b>	40 mg einu sinni í viku	60 mg einu sinni í viku
Meðferð hætt*		

\* Ef einkenni ganga ekki til baka skal hætta meðferðinni

**Tafla 2: Leiðbeiningar um skammtabreytingar vegna aukaverkana**

Aukaverkun <sup>a</sup>	Tilvik	Aðgerð
<b>Blóðfræðilegar aukaverkanir</b>		
<b>Blóðflagnafæð</b>		
Fjöldi blóðflagna 25.000 til minna en 75.000/míkról	Öll	<ul style="list-style-type: none"><li>• Minnkið skammt selinexors um 1 skammtastig (sjá <b>töflu 1</b>).</li></ul>
Fjöldi blóðflagna 25.000 til minna en 75.000/míkról með samtímis blæðingu	Öll	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gerið hlé á meðferð með selinexori.</li><li>• Hefjið meðferð á ný með selinexori á 1 skammtastigi fyrir neðan (sjá <b>töflu 1</b>) eftir að blæðing hefur gengið til baka.</li></ul>
Fjöldi blóðflagna minni en 25.000/míkról	Öll	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gerið hlé á meðferð með selinexori.</li><li>• Eftirlit þar til fjöldi blóðflagna er aftur orðinn a.m.k. 50.000/míkról.</li><li>• Hefjið meðferð á ný með selinexori á 1 skammtastigi fyrir neðan (sjá <b>töflu 1</b>).</li></ul>
<b>Daufkyrningafæð</b>		
Heildarfjöldi daufkyrninga 0,5 til 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l án hita	Öll	<ul style="list-style-type: none"><li>• Minnkið skammt selinexors um 1 skammtastig (sjá <b>töflu 1</b>).</li></ul>

<b>Aukaverkun<sup>a</sup></b>	<b>Tilvik</b>	<b>Aðgerð</b>
Heildarfjöldi daufkyrninga minni en $0,5 \times 10^9/l$ EDA Daufkyrningafæð með hita	Öll	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gerið hlé á meðferð með selinexori.</li> <li>• Eftirlit þar til fjöldi daufkyrninga er aftur orðinn <math>1,0 \times 10^9/l</math> eða meiri.</li> <li>• Hefjið meðferð á ný með selinexori á 1 skammtastigi fyrir neðan (sjá <b>töflu 1</b>).</li> </ul>
<b>Blóðleysi</b>		
Blóðrauði minni en 8,0 g/dl	Öll	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minnkið skammt selinexors um 1 skammtastig (sjá <b>töflu 1</b>).</li> <li>• Blóðgjöf og/eða aðrar meðferðir samkvæmt klínískum leiðbeiningum.</li> </ul>
Lífshættulegar afleiðingar (brátt inngríp nauðsynlegt)	Öll	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gerið hlé á meðferð með selinexori.</li> <li>• Eftirlit þar til magn blóðrauða er aftur komið í 8 g/dl eða hærra.</li> <li>• Hefjið meðferð á ný með selinexori á 1 skammtastigi fyrir neðan (sjá <b>töflu 1</b>).</li> <li>• Blóðgjöf og/eða aðrar meðferðir samkvæmt klínískum leiðbeiningum.</li> </ul>
<b>Aukaverkanir sem ekki eru blóðfræðilegar</b>		
<b>Blóðnatríumlækkun</b>		
Magn natríums 130 mmól/l eða minna	Öll	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gerið hlé á meðferð með selinexori og veitið viðeigandi stuðningsmeðferð.</li> <li>• Eftirlit þar til magn natríums er aftur komið í 130 mmól/l eða hærra.</li> <li>• Hefjið meðferð á ný með selinexori á 1 skammtastigi fyrir neðan (sjá <b>töflu 1</b>).</li> </ul>
<b>Þreyta</b>		
Stig 2 sem varir lengur en í 7 daga EDA Stig 3	Öll	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gerið hlé á meðferð með selinexori.</li> <li>• Eftirlit þar til þreyta er komin aftur á stig 1 eða upphafsgildi.</li> <li>• Hefjið meðferð á ný með selinexori á 1 skammtastigi fyrir neðan (sjá <b>töflu 1</b>).</li> </ul>
<b>Ógleði og uppköst</b>		
Ógleði á stigi 1 eða 2 (minnkuð inntaka án verulegs þyngdartaps, vessaþurrðar eða vannæringar) EDA Uppköst á stigi 1 eða 2 (5 eða færri tilvik á dag)	Öll	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haldið áfram meðferð með selinexori og gefið viðbótarlyf við ógleði.</li> </ul>
Ógleði á stigi 3 (ófullnægjandi hitaeyninga- eða vökvainntekt) EDA Uppköst á stigi 3 eða hærra (6 eða fleiri tilvik á dag)	Öll	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gerið hlé á meðferð með selinexori.</li> <li>• Eftirlit þar til ógleði eða uppköst eru komin aftur á stig 2 eða lægra eða upphafsgildi.</li> <li>• Hefjið meðferð með viðbótarlyfjum við ógleði.</li> <li>• Hefjið meðferð á ný með selinexori á 1 skammtastigi fyrir neðan (sjá <b>töflu 1</b>).</li> </ul>

Aukaverkun <sup>a</sup>	Tilvik	Aðgerð
Niðurgangur		
Stig 2 (aukning um 4 til 6 hægðalosanir á dag miðað við upphafsgildi)	1.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Haldið áfram meðferð með selinexori og veitið stuðningsmeðferð.</li> </ul>
	2. og síðari	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minnkið skammt selinexors um 1 skammtastig (sjá <b>töflu 1</b>).</li> <li>Veitið stuðningsmeðferð.</li> </ul>
Stig 3 eða hærra (aukning um 7 hægðalosanir eða meira á dag miðað við upphafsgildi; sjúkrahúsdvöl ráðlögð)	Öll	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gerið hlé á meðferð með selinexori og veitið stuðningsmeðferð.</li> <li>Eftirlit þar til niðurgangur er kominn aftur á stig 2 eða lægra.</li> <li>Hefjið meðferð á ný með selinexori á 1 skammtastigi fyrir neðan (sjá <b>töflu 1</b>).</li> </ul>
Þyngdartap og lystarleysi		
Þyngdartap sem nemur 10% til 20% EÐA Lystarleysi tengt verulegu þyngdartapi eða vannæringu	Öll	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gerir hlé á meðferð með selinexori og veitið stuðningsmeðferð.</li> <li>Eftirlit þar til þyngd er komin aftur í meira en 90% af upphafsgildi.</li> <li>Hefjið meðferð á ný með selinexori á 1 skammtastigi fyrir neðan (sjá <b>töflu 1</b>).</li> </ul>
Augu		
Stig 2, fyrir utan drer	Öll	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gerið augnlæknisfræðilegt mat.</li> <li>Gerið hlé á selinexor og veitið stuðningsmeðferð.</li> <li>Eftirlit þar til einkenni í augum fara niður á stig 1 eða ná upphafsgildum.</li> <li>Hefjið meðferð á ný með selinexor á 1 skammtastigi fyrir neðan (sjá <b>töflu 1</b>).</li> </ul>
Stig ≥ 3, fyrir utan drer	Öll	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hættið alfarið notkun selinexor.</li> <li>Gerið augnlæknisfræðilegt mat.</li> </ul>
Aðrar aukaverkanir sem ekki eru blóðfræðilegar		
Stig 3 eða 4 (lífshættulegar)	Öll	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gerið hlé á meðferð með selinexori.</li> <li>Eftirlit þar til þær eru komnar aftur á stig 2 eða lægra.</li> <li>Hefjið meðferð á ný með selinexori á 1 skammtastigi fyrir neðan (sjá <b>töflu 1</b>).</li> </ul>

a. Viðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar um aukaverkanir (NCI CTCAE) útgáfa 4.03.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun selinexors hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun selinexors hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sem eru í blóðskilun sem styðja ráðleggingar um skammta.

#### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun selinexors hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um sjúklinga með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrastarfsemi til að styðja ráðleggingar um skammta.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun NEXPOVIO hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Notkun NEXPOVIO á ekki við hjá börnum yngri en 18 ára við meðferð á mergæxli.

### Lyfjagjöf

NEXPOVIO er til inntöku.

NEXPOVIO ásamt bortesómib og dexametasón (SVd) ætti að taka inn u.þ.b. á sama tíma einu sinni í viku á degi 1 í hverri viku.

NEXPOVIO ásamt dexametasón (Sd) ætti að taka u.þ.b. á sama tíma á degi 1 og 3 í hverri viku.

Töfluna á að gleypa heila með vatni. Ekki á að mylja, tyggja, brjóta eða skipta henni til að koma í veg fyrir hættu á húðertingu af völdum virka efnisins. Lyfið má taka með eða án matar.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Skoða verður samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir þau lyf sem gefin eru í samsettri meðferð með selinexor áður en meðferð er hafin, þar á meðal sérstakar viðvaranir og varúðarráðstafanir við notkun og ráðlagða samhliða meðferð.

#### Ráðlagðar samhliða meðferðir

Sjúklingum skal ráðlagt að viðhalda fullnægjandi vökva- og hitaeningainntöku meðan á meðferð stendur. Vökvagjöf í bláæð skal íhuguð handa sjúklingum í hættu á vessapurrd.

Samhliða fyrirbyggjandi meðferð með 5-HT3 blokka og/eða öðrum ógleðistillandi lyfjum skal veitt fyrir og meðan á meðferð með NEXPOVIO stendur (sjá kafla 4.8).

#### Blóðsjúkdómafræði

Gera skal blóðkornatalningu (CBC) hjá sjúklingum við upphaf meðferðar, meðan á meðferð stendur og samkvæmt klínískri ábendingu. Hafa skal tíðara eftirlit fyrstu tvo mánuði meðferðarinnar.

#### *Blóðflagnafæð*

Oft var greint frá tilvikum blóðflagnafæðar (blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna) hjá sjúklingum sem fengu selinexor og getur verið veruleg (af stigi 3 eða 4). Blóðflagnafæð af stigi 3 eða 4 getur stundum leitt til klínískt marktækrar blæðingar og í mjög sjaldgæfum tilvikum til hugsanlega banvænnar blæðingar (sjá kafla 4.8).

Blóðflagnafæð má meðhöndla með því að gera hlé á eða breyta skömmtum, gefa blóðflögur og/eða veita aðrar meðferðir samkvæmt klínískri ábendingu. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna um blæðingar og meta ástandið tafarlaust. Sjá leiðbeiningar um skammtabreytingar í töflu 1 og töflu 2 í kafla 4.2.

#### *Daufkyrningafæð*

Greint hefur verið frá daufkyrningafæð, þ.m.t. verulegri daufkyrningafæð (af stigi 3 eða 4) við notkun selinexors. Í fáeinum tilfellum komu samhliða sýkingar fram hjá sjúklingum með daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4 (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum með daufkyrningafæð m.t.t. einkenna um sýkingu og meta ástandið tafarlaust. Daufkyrningafæð má meðhöndla með því að gera hlé á eða breyta skömmtum og gefa blóðmyndandi vaxtarþætti samkvæmt læknisfræðilegum leiðbeiningum. Sjá leiðbeiningar um skammtabreytingar í töflu 1 og töflu 2 í kafla 4.2.

#### Eiturverkanir á meltingarfæri

Ógleði, uppköst og niðurgangur sem geta stundum verið veruleg og krafist meðferðar með ógleðistillandi lyfjum og lyfjum við niðurgangi (sjá kafla 4.8).

Fyrirbyggjandi meðferð með 5HT3 blokkum og/eða öðrum ógleðistillandi lyfjum skal veitt fyrir og meðan á meðferð með selinexor stendur. Gefa skal vökva með blóðsöltum til að koma í veg fyrir vessapurrð hjá sjúklingum í áhættuhópi.

Meðhöndla má ógleði/uppköst með því að gera hlé á skömmtun, breyta og/eða hefja meðferð með öðrum ógleðistillandi lyfjum samkvæmt klínískri ábendingu. Niðurgangur má meðhöndla með því að gera hlé á skömmtum, breyta skömmtum og/eða gefa lyf við niðurgangi. Sjá leiðbeiningar um skammtabreytingar í töflu 1 og töflu 2 í kafla 4.2.

#### Þyngdartap og lystarleysi

Selinexor getur valdið þyngdartapi og lystarleysi. Meta skal líkamsþyngd, næringar- og vökvaástand sjúklinga við upphaf meðferðar, meðan á meðferð stendur og samkvæmt klínískri ábendingu. Eftirlit skal vera tíðara fyrstu tvo mánuði meðferðarinnar. Sjúklingar sem finna fyrir nýju eða versnandi tapi á matarlyst og þyngd gætu þurft á skammtaaðlögun, lystarörvandi lyfjum og næringarráðgjöf að halda. Sjá leiðbeiningar um skammtabreytingar í töflu 1 og töflu 2 í kafla 4.2.

#### Ringlunarástand og sundli

Selinexor getur valdið ringlunarástandi og sundli. Leiðbeina skal sjúklingum að forðast aðstæður þar sem sundli eða ringlunarástand getur verið vandamál og forðast að taka önnur lyf sem geta valdið sundli eða ringlunarástandi án þess að ræða við lækinn. Ráðleggja skal sjúklingum frá því að aka eða stjórna þungavinnuvélum þar til einkenni hafa gengið til baka (sjá kafla 4.7).

#### Blóðnatríumlækkun

Selinexor getur valdið blóðnatríumlækkun. Mæla skal natríumgildi hjá sjúklingum við upphaf meðferðar, meðan á meðferð stendur og samkvæmt klínískri ábendingu. Hafa skal tíðara eftirlit fyrstu tvo mánuði meðferðarinnar. Leiðréttið natríumgildi fyrir samtímis blóðsykurshækkun (glúkósi í sermi >150 mg/dl) og há gildi villipróteins í sermi. Meðhöndla skal blóðnatríumlækkun samkvæmt læknisfræðilegum leiðbeiningum (natríumklóríðlausn í bláæð og/eða salttöflur), ásamt mati á mataræði. Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á meðferð og/eða breyta skömmtum selinexors hjá sjúklingum. Sjá leiðbeiningar um skammtabreytingar í töflu 1 og töflu 2 í kafla 4.2.

#### Drer

Selinexor getur valdið nýrri byrjun eða versnun drers (sjá kafla 4.8). Augnskoðun gæti farið fram sé það klínískt nauðsynlegt. Drer skal meðhöndla í samræmi við læknisfræðilegar leiðbeiningar, þ. á m. með aðgerð ef ástæða þykir til.

#### Æxlislýsuheilkenni

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni hjá sjúklingum sem fá meðferð með selinexori. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá æxlislýsuheilkenni. Æxlislýsuheilkenni skal meðhöndla tafarlaust í samræmi við verklagsreglur stofnunarinnar.

#### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna.

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun eða stunda ekki kynmök meðan á meðferð með selinexori stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir síðasta skammtinn af selinexori.

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri og körlum með æxlunargetu að nota örugga getnaðarvörn eða stunda ekki kynmök til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með selinexori stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir síðasta skammtinn af selinexori (sjá kafla 4.6).

### Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 20 mg töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á milliverkunum.

Samhliða notkun á öflugum CYP3A4 virkja gæti valdið minnkaðri útsetningu fyrir selinexori.

Enginn klínískt marktækur munur sást á lyfjahvörfum selinexor þegar það var gefið ásamt öflugum CYP3A4 hemli, klaritrómycíni (500 mg p.o. tvisvar á dag í 7 daga).

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum selinexor þegar það var gefið samliða allt að 1 000 mg dagskammti af parasetamóli.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun eða stunda ekki kynmök meðan á meðferð með selinexori stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir síðasta skammtinn af selinexori. Ráðlagt er að gera þungunarpróf hjá konum á barneignaraldri áður en meðferð með selinexori er hafin.

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri og körlum með æxlunargetu að nota örugga getnaðarvörn eða stunda ekki kynmök til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með selinexori stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir síðasta skammtinn af selinexori.

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun selinexors á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt að selinexor getur valdið fósturskaða (sjá kafla 5.3). Selinexor er ekki ráðlagt á meðgöngu eða handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvörn.

Ef kona verður þunguð á meðan hún tekur selinexor skal tafarlaust hætta notkun selinexors og gera skal sjúklingnum grein fyrir hugsanlegri hættu fyrir fósttrið.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort selinexor eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með selinexori stendur og í 1 viku eftir síðasta skammtinn.

### Frjósemi

Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknnum getur selinexor skert frjósemi hjá konum og körlum (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Selinexor getur haft mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Selinexor getur valdið þreytu, ringlunarástandi og sundli. Leiðbeina skal sjúklingum að forðast aðstæður þar sem sundl eða ringlunarástand getur verið vandamál og að taka ekki önnur lyf sem geta valdið sundli eða ringlunarástandi án þess að ræða við lækinn. Ráðleggja skal sjúklingum að aka ekki eða stjórna vélum ef þeir finna fyrir einhverju þessara einkenna.



## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Öryggi selinexors ásamt bortesómib og dexametasón hefur verið metið hjá 195 sjúklingum með mergæxli. Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 30\%$ ) voru blóðflagnafæð (62%), ógleði (50%), þreyta (42%), blóðleysi (37%), minnkuð matarlyst (35%), niðurgangur (33%) og úttaugakvilli (33%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ( $\geq 3\%$ ) voru lungnabólga (14,9%), drer (4,6%), sýklasótt (4,1%), niðurgangur (3,6%), uppköst (3,6%) og blóðleysi (3,1%).

Öryggi selinexors ásamt dexametasóni hefur verið metið hjá 214 sjúklingum með mergæxli, þ.m.t. 83 sjúklingum með sjúkdóm sem svaraði ekki fimm meðferðum (penta-refractory disease). Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 30\%$ ) voru ógleði (75%), blóðflagnafæð (75%), þreyta (66%), blóðleysi (60%), minnkuð matarlyst (56%), þyngdartap (49%), niðurgangur (47%), uppköst (43%), blóðnatríumlækkun (40%), daufkyrningafæð (36%) og hvítfrumnafæð (30%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ( $\geq 3\%$ ) voru lungnabólga (7,5%), sýklasótt (6,1%) blóðflagnafæð (4,7%), bráður nýrnaskaði (3,7%) og blóðleysi (3,3%).

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum á selinexor ásamt bortesómib og dexametasón (SVd) eru teknar saman í töflu 3.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum með selinexor ásamt dexametasóni (Sd) eru teknar saman í töflu 4.

Þessar aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt líffæraflokkun og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar taldar upp samkvæmt minnkandi alvarleika.

**Tafla 3: Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu meðferð með selinexor ásamt bortesómib og dexametasóni (SVd)**

Líffæraflokkur/kjörheiti	Allar aukaverkanir/tíðni	Allar aukaverkanir af stigi 3-4/tíðni
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	<b>Mjög algengar</b> Lungnabólga*, sýking í efri hluta öndunarveggar, berkjubólga, nefkoksbólga  <b>Algengar</b> Sýklasótt*, sýking í neðri hluta öndunarveggar	<b>Mjög algengar</b> Lungnabólga*  <b>Algengar</b> Sýklasótt*, sýking í neðri hluta öndunarveggar, berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarveggar
<b>Blóð og eitlar</b>	<b>Mjög algengar</b> Blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð*  <b>Algengar</b> Hvítfrumnafæð, eitelfrumnafæð	<b>Mjög algengar</b> Blóðflagnafæð, blóðleysi  <b>Algengar</b> Daufkyrningafæð*, eitelfrumnafæð  <b>Sjaldgæfar</b> Hvítfrumnafæð

Líffæraflokkur/kjörheiti	Allar aukaverkanir/tíðni	Allar aukaverkanir af stigi 3-4/tíðni
<b>Efnaskipti og næring</b>	<b>Mjög algengar</b> Minnkuð matarlyst  <b>Algengar</b> Blóðnatríumlækkun, vessaþurrð, blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun, blóðkalíumhækkun, blóðmagnésíumlækkun	<b>Algengar</b> Blóðnatríumlækkun, vessaþurrð, minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun
<b>Geðræn vandamál</b>	<b>Mjög algengar</b> Svefnleysi  <b>Algengar</b> Ringlunarástand	<b>Algengar</b> Ringlunarástand, svefnleysi
<b>Taugakerfi</b>	<b>Mjög algengar</b> Úttaugakvilli, sundl, höfuðverkur  <b>Algengar</b> Yfirlið, óminni*, jafnvægisröskun, bragðtruflun, bragðleysi	<b>Algengar</b> Yfirlið, úttaugakvilli  <b>Sjaldgæfar</b> Höfuðverkur, sundl, óminni*
<b>Eyru og völundarhús</b>	<b>Algengar</b> Svimi	Engar
<b>Augu</b>	<b>Mjög algengar</b> Drer, þokusýn*	<b>Mjög algengar</b> Drer  <b>Algengar</b> Þokusýn*
<b>Hjarta</b>	<b>Algengar</b> Hraðtaktur	Engar
<b>Æðar</b>	<b>Algengar</b> Lágþrýstingur	<b>Algengar</b> Lágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	<b>Mjög algengar</b> Hósti  <b>Algengar</b> Mæði*, blóðnasir	<b>Algengar</b> Blóðnasir  <b>Sjaldgæfar</b> Mæði*, hósti
<b>Meltingarfæri</b>	<b>Mjög algengar</b> Ógleði, niðurgangur, uppköst, hægðatregða  <b>Algengar</b> Kviðverkur, meltingarónot, munnþurrkur, uppþemba	<b>Algengar</b> Ógleði, niðurgangur, uppköst
<b>Húð og undirhúð</b>	<b>Algengar</b> Hármissir, nætursviti*, kláði	<b>Sjaldgæfar</b> Nætursviti*

Líffæraflokkur/kjörheiti	Allar aukaverkanir/tíðni	Allar aukaverkanir af stigi 3-4/tíðni
Stoðkerfi og bandvefur	<b>Algengar</b> Blóðkreatínínhækkun	<b>Algengar</b> Blóðkreatínínhækkun
Nýru og þvagfæri	<b>Algengar</b> Bráður nýrnaskaði	<b>Algengar</b> Bráður nýrnaskaði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<b>Mjög algengar</b> Preyta, hiti, þróttleysi  <b>Algengar</b> Versnandi almenn heilsa, lasleiki	<b>Mjög algengar</b> Preyta  <b>Algengar</b> Hiti, þróttleysi, versnandi almenn heilsa
Rannsóknaniðurstöður	<b>Mjög algengar</b> Þyngdartap  <b>Algengar</b> Aukinn aspartat amínótransferasi, aukinn alanín amínótransferasi	<b>Algengar</b> Þyngdartap, aukinn aspartat amínótransferasi, aukinn alanín amínótransferasi
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	<b>Algengar</b> Byltur, mar	<b>Algengar</b> Byltur

\* Flokkun á fleiri en einu MedDRA kjörheiti, þ. á m.:

- Lungnabólga: lungnabólga, lungnasýking, lungnahnettlu-lungnabólga, inflúensulungnabólga, lungnabólga af sökum veirusýkingar inflúensubröður, lungnabólga af völdum bakteríusýkingar og lungnabólga af völdum sveppasýkingar
- Blóðsýking: blóðsýking, sýklasóttarlost, blóðsýking af völdum klasakokka og þvagsýklasótt
- Daufkyrningafæð: daufkyrningafæð og daufkyrningafæð með hita
- Óminni: óminni og minnisskerðing
- Þokusýn: þokusýn, sjónskerðing og minnkuð sjónskerpa
- Mæði: mæði og áreynslumæði
- Nætursviti: nætursviti og ofsvitnun

**Tafla 4: Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með selinexor ásamt dexametasóni (Sd)**

Líffæraflokkur/kjörheiti	Allar aukaverkanir/tíðni	Aukaverkanir af stigi 3-4/tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<b>Mjög algengar</b> Lungnabólga, sýking í efri hluta öndunarvegjar  <b>Algengar</b> Sýklasótt, blóðsýking	<b>Algengar</b> Lungnabólga, sýklasótt, blóðsýking  <b>Sjaldgæfar</b> Sýking í efri hluta öndunarvegjar
Blóð og eitlar	<b>Mjög algengar</b> Blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð, eitelfrumnafæð  <b>Algengar</b> Daufkyrningafæð með hita	<b>Mjög algengar</b> Blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð, eitelfrumnafæð  <b>Algengar</b> Daufkyrningafæð með hita
Efnaskipti og næring	<b>Mjög algengar</b> Blóðnatríumlækkun,	<b>Mjög algengar</b> Blóðnatríumlækkun

Líffæraflokkur/kjörheiti	Allar aukaverkanir/tíðni	Aukaverkanir af stigi 3-4/tíðni
	vessaþurrð, minnkuð matarlyst, blóðsykurshækkun, blóðkalíumlækkun  <b>Algengar</b> Blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun, blóðkalíumhækkun, blóðmagnesiumlækkun, blóðamýlasahækkun, þvagsýrudreyri, blóðlípasaahækkun  <b>Sjaldgæfar</b> Æxlislýsuheilkenni	<b>Algengar</b> Vessaþurrð, minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðkalíumhækkun, blóðamýlasahækkun, blóðfosfatlækkun, þvagsýrudreyri, blóðlípasaahækkun  <b>Sjaldgæfar</b> Æxlislýsuheilkenni
<b>Geðræn vandamál</b>	<b>Mjög algengar</b> Ringlunarástand, svefnleysi  <b>Algengar</b> Óráð, ofskynjanir	<b>Algengar</b> Ringlunarástand, svefnleysi  <b>Sjaldgæfar</b> Óráð, ofskynjanir
<b>Taugakerfi</b>	<b>Mjög algengar</b> Sundl, bragðtruflun, höfuðverkur  <b>Algengar</b> Úttaugakvilli, yfirlið, bragðstol, bragðtruflun, jafnvægistruflun, vitræn röskun, athyglitruflun, minniskerðing  <b>Sjaldgæfar</b> Heilakvilli	<b>Algengar</b> Yfirlið, vitræn röskun  <b>Sjaldgæfar</b> Úttaugakvilli, heilakvilli
<b>Augu</b>	<b>Mjög algengar</b> Þokusýn  <b>Algengar</b> Drer, sjónskerðing	<b>Algengar</b> Drer  <b>Sjaldgæfar</b> Þokusýn, sjónskerðing
<b>Hjarta</b>	<b>Algengar</b> Hraðtaktur	Engin
<b>Æðar</b>	<b>Algengar</b> Lágbrýstingur	<b>Sjaldgæfar</b> Lágbrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	<b>Mjög algengar</b> Mæði, blóðnasir, hósti	<b>Algengar</b> Mæði  <b>Sjaldgæfar</b> Blóðnasir

Líffæraflokkur/kjörheiti	Allar aukaverkanir/tíðni	Aukaverkanir af stigi 3-4/tíðni
<b>Meltingarfæri</b>	<b>Mjög algengar</b> Ógleði, niðurgangur, uppköst, kviðverkur, hægðatregða  <b>Algengar</b> Meltingarónot, munnþurrkur, óþægindi í kvið, vindgangur	<b>Algengar</b> Ógleði, niðurgangur, uppköst, hægðatregða  <b>Sjaldgæfar</b> Kviðverkur
<b>Húð og undirhúð</b>	<b>Algengar</b> Hármissir, nætursviti, kláði	Engin
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	<b>Algengar</b> Vöðvakrampar, blóðkreatínínhækkun	<b>Sjaldgæfar</b> Vöðvakrampar, blóðkreatínínhækkun
<b>Nýru og þvagsfæri</b>	<b>Algengar</b> Bráður nýrnaskaði	<b>Algengar</b> Bráður nýrnaskaði
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	<b>Mjög algengar</b> Þreyta, hiti, þróttleysi  <b>Algengar</b> Versnandi almenn heilsa, lasleiki, göngulagstruflun, kuldahrollur	<b>Mjög algengar</b> Þreyta  <b>Algengar</b> Þróttleysi, versnandi almenn heilsa, verkir  <b>Sjaldgæfar</b> Hiti
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	<b>Mjög algengar</b> Þyngdartap  <b>Algengar</b> Aukinn aspartat amínótransferasi, aukinn alanín amínótransferasi, hækkuð gildi alkálíks fosfatasa í blóði	<b>Algengar</b> Aukinn alanín amínótransferasi  <b>Sjaldgæfar</b> Þyngdartap, aukinn aspartat amínótransferasi
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b>	<b>Algengar</b> Byltur	<b>Algengar</b> Byltur

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Sýkingar*

Sýking var algengasta eiturverkunin sem ekki var blóðfræðileg.

Hjá sjúklingum sem fengu SVd var tilkynnt um sýkingar hjá 70% sjúklinga og 28% sjúklinga voru með sýkingar á stigi 3 eða 4. Tilkynnt var um alvarlegar sýkingar hjá 28% sjúklinga og banvænar sýkingar komu fram hjá 4% meðhöndlaðra sjúklinga. Sýking í efri öndunarvegi og lungnabólga voru algengustu sýkingarnar sem tilkynntar voru hjá 21% sjúklinga og 15% sjúklinga, í þeirri röð. Sýking olli því að meðferð var hætt hjá 1% sjúklinga, hlé var gert á meðferð hjá 48% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 10% sjúklinga

Hjá sjúklingum sem fengu Sd var tilkynnt um sýkingar hjá 53% sjúklinga. Af þeim voru 22% á stigi 3 eða 4. Sýking í efri hluta öndunarvegjar og lungnabólga voru algengustu sýkingarnar (hjá 15% og 13% sjúklinga, í sömu röð), þar sem 25% tilkynntra sýkinga voru alvarlegar og banvænar sýkingar komu fyrir hjá 3% sjúklinga sem fengu meðferð. Sýking olli því að meðferð var hætt hjá 7% sjúklinga, hlé var gert á meðferð hjá 19% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 1% sjúklinga.

### *Blóðflagnafæð*

Hjá sjúklingum sem fengu SVd var tilkynnt um blóðflagnafæð hjá 62% sjúklinga og 41% sjúklinga voru með blóðflagnafæð á stigi 3 eða 4. Alvarleg blóðflagnafæð greindist hjá 2% sjúklinga. Af þessum 41% sjúklinga með blóðflagnafæð á stigi 3 eða 4 var tilkynnt um samhliða blæðingartilvik á stigi 3 eða hærra (samhliða skilgreint sem  $\pm 5$  dagar) hjá 5% sjúklinga. Banvæn blæðing átti sér stað hjá 2% sjúklinga með blóðflagnafæð. Blóðflagnafæð olli því að meðferð var hætt hjá 2% sjúklinga, hlé var gert á meðferð hjá 35% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 33% sjúklinga.

Hjá sjúklingum sem fengu Sd kom blóðflagnafæð fyrir hjá 75% sjúklinga og 65% þessara aukaverkana voru á stigi 3 eða 4. Blóðflagnafæð var alvarleg hjá 5% sjúklinga. Af þessum 65% sjúklinga með blóðflagnafæð á stigi 3 eða 4 var tilkynnt um samhliða blæðingartilvik sem voru alvarleg/á stigi 3 eða hærra (samhliða skilgreint sem  $\pm 5$  dagar) hjá 5% sjúklinga. Blóðflagnafæð olli því að meðferð var hætt hjá 3% sjúklinga, hlé var gert á meðferð hjá 22% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 32% sjúklinga.

Blóðflagnafæð má meðhöndla með skammtabreytingum (sjá kafla 4.2), stuðningsmeðferð og gjöf blóðflagna. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna um blæðingu og meta ástandið tafarlaust (sjá kafla 4.4).

### *Daufkyrningafæð*

Hjá sjúklingum sem fengu SVd var tilkynnt um daufkyrningafæð hjá 16% sjúklinga og 10% sjúklinga voru með daufkyrningafæð á stigi 3 eða 4. Alvarleg daufkyrningafæð greindist hjá 1% sjúklinga. Enginn sjúklingur þurfti að hætta meðferð vegna daufkyrningafæðar, hlé var gert á meðferð hjá 9% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 5% sjúklinga.

Daufkyrningafæð með hita, sem tilkynnt var sem alvarleg, kom fyrir hjá einum sjúklingi ( $< 1\%$ ) sem fékk SVd og var á stigi 4. Daufkyrningafæð með hita leiddi til þess að hætta þurfti meðferð og gera skammtabreytingar; engin skammtastöðvun var gerð vegna daufkyrningafæðar með hita. Af þessum 19 sjúklingum með daufkyrningafæð á stigi 3 eða hærra var tilkynnt um samhliða alvarlegar sýkingar á stigi 3 eða hærra (samhliða skilgreint sem  $\pm 5$  dagar) hjá 3 (16%) sjúklingum. Samhliða sýkingar af stigi 3 eða hærra voru meðal annars sýking í lægri öndunarvegi, berkjubólga og eyrnabólga (1 sjúklingur hvert).

Hjá sjúklingum sem fengu Sd kom daufkyrningafæð kom hjá 36% sjúklinga og 25% þessara aukaverkana voru á stigi 3 eða 4. Daufkyrningafæð var alvarleg hjá 1% sjúklinga. Enginn sjúklingur þurfti að hætta meðferð vegna daufkyrningafæðar, hlé var gert á meðferð hjá 2% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 6% sjúklinga.

Daufkyrningafæð með hita kom fyrir hjá 3% sjúklinga, öll tilvik voru á stigi 3 eða 4. Daufkyrningafæð með hita var alvarleg hjá 2% sjúklinga og leiddi til þess að þeir þurftu að hætta meðferð, hlé var gert á meðferð eða skammtar minnkaðir hjá 1% sjúklinga (hvert um sig). Af þessum 53 sjúklingum með daufkyrningafæð á stigi 3 eða hærra var tilkynnt um samhliða sýkingar sem voru alvarlegar/á stigi 3 eða hærra (samhliða skilgreint sem  $\pm 5$  dagar) hjá 6 (11%) sjúklingum. Algengustu samhliða sýkingarnar sem tilkynnt var um á stigi 3 eða hærra voru þvagfærasýking (3 sjúklingar) og blóðsýking (2 sjúklingar).

### *Blóðleysi*

Hjá sjúklingum sem fengu SVd var tilkynnt um blóðleysi hjá 37% sjúklinga og 16% sjúklinga höfðu blóðleysi á stigi 3. Engir sjúklingar höfðu blóðleysi á stigi 4 eða 5. Blóðleysi var alvarlegt hjá 3% sjúklinga. Blóðleysi olli því að meðferð var hætt hjá 1% sjúklinga, hlé var gert á meðferð hjá 6% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 3% sjúklinga.

Hjá sjúklingum sem fengu Sd kom blóðleysi fyrir hjá 61% sjúklinga og 44% þessara aukaverkana voru á stigi 3 eða 4. Blóðleysi var alvarlegt hjá færri en 3% sjúklinga. Blóðleysi olli því að meðferð var hætt hjá  $< 1\%$  sjúklinga, hlé var gert á meðferð hjá 4% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 1% sjúklinga.

Blóðleysi má meðhöndla með skammtabreytingum (sjá kafla 4.2) og með blóðgjöf og/eða gjöf rauðkornavaka samkvæmt læknisfræðilegum leiðbeiningum. Sjá leiðbeiningar um skammtabreytingar í töflu 2 í kafla 4.2.

#### *Eiturverkanir á meltingarfæri*

Hjá sjúklingum sem fengu SVd kom ógleði fram hjá 50% sjúklinga og 8% sjúklinga voru með ógleði á stigi 3 eða 4. Ógleði var alvarleg hjá 2% sjúklinga. Þegar ógleðistillandi meðferð var gefin lækkaði miðgildi tímalengdar fyrir ógleði um 10 daga. Ógleði olli því að meðferð var hætt hjá 3% sjúklinga, hlé var gert á meðferð hjá 7% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 7% sjúklinga.

Uppköst komu fyrir hjá 21% sjúklinga sem fengu SVd og 4% sjúklinga höfðu uppköst á stigi 3. Engir sjúklingar höfðu uppköst á stigi 4. Uppköst voru alvarleg hjá 4% sjúklinga. Uppköst ollu því að meðferð var hætt hjá 2% sjúklinga, hlé var gert á meðferð hjá 3% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 3% sjúklinga.

Niðurgangur kom fram hjá 33% sjúklinga sem fengu SVd og 7% sjúklinga voru með niðurgang á stigi 3 eða 4. Niðurgangur var alvarlegur hjá 4% sjúklinga. Niðurgangur olli því að meðferð var hætt hjá 1% sjúklinga, hlé var gert á meðferð hjá 8% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 2% sjúklinga.

Hjá sjúklingum sem fengu Sd kom ógleði/uppköst fyrir hjá 79% sjúklinga, 10% þessara aukaverkana voru á stigi 3 eða 4 og voru alvarlegar hjá 3% sjúklinga. Þegar ógleðistillandi meðferð var gefin lækkaði miðgildi tímalengdar fyrir ógleði eða uppköst um 3 daga. Ógleði/uppköst ollu því að meðferð var hætt hjá 5% sjúklinga, hlé var gert á meðferð hjá 8% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 5% sjúklinga.

Niðurgangur kom fyrir hjá 47% sjúklinga sem fengu Sd og 7% voru af stigi 3 eða 4, niðurgangur var alvarlegur hjá 2% sjúklinga. Niðurgangur leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 1% sjúklinga, hlé var gert á meðferð hjá 2% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 1% sjúklinga.

#### *Blóðnatríumlækkun*

Hjá sjúklingum sem fengu SVd var tilkynnt um blóðnatríumlækkun hjá 8% sjúklinga og 5% sjúklinga voru með blóðnatríumlækkun á stigi 3 eða 4. Alvarleg blóðnatríumlækkun greindist hjá < 1% sjúklinga. Flest tilfelli blóðnatríumlækkunar voru ekki tengd neinum einkennum. Ekki var tilkynnt um samhliða flog. Enginn sjúklingur þurfti að hætta meðferð vegna blóðnatríumlækkunar, hlé var gert á meðferð hjá < 1% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 1% sjúklinga.

Hjá sjúklingum sem fengu Sd kom blóðnatríumlækkun fyrir hjá 40% sjúklinga og 24% þessara aukaverkana voru á stigi 3 eða 4. Blóðnatríumlækkun var alvarleg hjá 3% sjúklinga. Flest tilfelli blóðnatríumlækkunar voru ekki tengd neinum einkennum. Ekki var tilkynnt um samhliða flog. Enginn sjúklingur þurfti að hætta meðferð vegna blóðnatríumlækkunar, hlé var gert á meðferð hjá 6% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 1% sjúklinga.

#### *Drer*

Hjá sjúklingum sem fengu SVd var tilkynnt um nýgengi eða versnandi drer sem krafðist klínísku inngríps hjá 24% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til drer byrjaði að nýju var 233 dagar. Miðgildi tíma fyrir versnun drers hjá sjúklingum sem höfðu drer við upphaf meðferðar með selinexor var 261 dagar (SVd). Enginn sjúklingur þurfti að hætta meðferð vegna drers, hlé var gert á meðferð hjá 4% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 3% sjúklinga. Drer skal meðhöndla í samræmi við læknisfræðilegar leiðbeiningar, þ. á m. með aðgerð ef ástæða þykir til (sjá kafla 4.4 og 4.2).

#### *Æxlislýsuheilkenni*

Æxlislýsuheilkenni kom fyrir hjá einum (<1%) sjúklingi (sem fékk Sd) og var metið á stigi 3 og alvarlegt. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá æxlislýsuheilkenni. Æxlislýsuheilkenni skal meðhöndla tafarlaust í samræmi við verklagsreglur stofnunarinnar (sjá kafla 4.4).

### Aldraðir

Af sjúklingum með mergæxli sem fengu SvD voru 56% 65 ára og eldri en 17% voru 75 ára og eldri. Þegar sjúklingar 65 ára og eldri voru bornir saman við yngri sjúklinga þurftu eldri sjúklingar oftar að hætta meðferð vegna aukaverkunar (28% samanborið við 13%) og þeir voru með hærri tíðni alvarlegra aukaverkana (57% samanborið við 51%).

Af þeim sjúklingum með mergæxli sem fengu Sd voru 47% 65 ára og eldri og 11% voru 75 ára og eldri. Við samanburð sjúklinga 75 ára og eldri og yngri sjúklinga kom fram hærri tíðni hjá eldri sjúklingum í eftirfarandi tilvikum: sjúklingar sem hættu í meðferð vegna aukaverkana (52% samanborið við 25%), alvarlegar aukaverkanir (74% samanborið við 59%) og banvænar aukaverkanir (22% samanborið við 8%).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## **4.9 Ofskömmun**

Almennt hefur ofskömmun verið tengd svipuðum aukaverkunum og tilkynnt var um fyrir venjulega skammta og þær hafa yfirleitt gengið til baka á innan við 1 viku.

### Einkenni

Hugsanleg bráð einkenni eru ógleði, uppköst, niðurgangur, vessaburrð og ringlun. Hugsanleg einkenni eru m.a. lækkað natríumgildi, hækkuð lifrarentím og lág blóðkornatalning. Fylgjast skal náið með sjúklingum og veita stuðningsmeðferð eftir því sem við á. Ekki hefur verið tilkynnt um nein dauðsföll vegna ofskömmunar hingað til.

### Meðhöndlun

Í tilviki ofskömmunar skal fylgjast með sjúklingnum með tilliti til aukaverkana og veita tafarlaust viðeigandi meðferð við einkennum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX66

### Verkunarháttur

Selinexor er afturkræft samgilt efnasamband sem er sértækur hemill á kjarnaútflutning (selective inhibitor of nuclear export, SINE) sem blokkar exportin 1 (XPO1) á sértækan hátt. XPO1 er helsti boði kjarnaútflutnings margra flutningspróteina, þ.m.t. krabbameinsbælandi próteina (tumor suppressor proteins), vaxtarstýripróteina og mRNA vaxtarhvetjandi (krabbameinsvaldandi) próteina. XPO1 hömlun fyrir tilstilli selinexors veldur greinilegri uppsöfnun krabbameinsbælandi próteina í kjarnanum, stöðvun frumuhringrásarinnar, fækkun á nokkrum krabbameinspróteinum eins og c-Myc og cyclin D1 og stýrðum frumudauða krabbameinsfrumna. Samsetning selinexor og dexametasón og/eða bortesómib sýndi samverkandi frumuskemmandi áhrif í mergæxlum *in vitro* og aukna æxlishindrandi virkni í ósamkynja mergæxlisgræðlingum *in vivo* í músum, líka hjá þeim sem eru ónæm fyrir próteasahemlum.

### Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif margra skammta af selinexori, allt að 175 mg tvisvar á viku, á QTc-bilið voru metin hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem höfðu áður fengið mikla meðferð. Selinexor hafði ekki mikil áhrif (þ.e. ekki meira en 20 ms) á QTc-bilið í meðferðarskömmum.



## Verkun og öryggi

### *Selinexor ásamt bortesómib og dexametasón (SVd) við meðferð sjúklinga með mergæxli*

Öryggi og virkni selinexor ásamt bortesómib og dexametasón voru metin í rannsókn KCP-330-023 (BOSTON), 3. stigs alþjóðlegri, slembiraðaðri, virkri samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með mergæxli sem höfðu fengið að minnsta kosti eina meðferð áður. BOSTON krafðist þess að sjúklingar hefðu mælanlegt mergæxli samkvæmt skilyrðum Alþjóðlegs vinnuhóps um mergæxli (Myeloma Working Group, IMWG) með skrásetta sönnun fyrir versnandi sjúkdóm í eða eftir nýjustu meðferð, og hefðu áður fengið meðferð með einni til þremur ólíkum meðferðaráætlunum gegn mergæxli. Sjúklingar sem höfðu áður fengið próteasahemla (eina sér eða sem hluta af samsettri meðferð) þurftu að hafa svarað meðferðinni að minnsta kosti að hluta til og lágmark 6 mánuðir þurftu að líða frá síðustu meðferð með próteasahemlum, án sögu um að meðferð með bortesómib hefði verið hætt vegna eiturverkana af stigi 3 eða hærra. Sjúklingar þurftu að vera með færnistig  $\leq 2$  á ECOG-kvarðanum og fullnægjandi lifrar-, nýrna- og blóðmyndandi starfsemi. Sjúklingar með altækt léttkeðju mýlildi, virkt mergæxli í miðtaugakerfi, úttaugakvilla á stigi 2 eða hærra eða sársaukafullan taugakvilla á stigi 2, plasmafrumu hvítblæði, fjöltaugakvilla, innflastækkun, innkirtlakvilla, einstofna gammakvilla eða húðbreytinga- (POEMS) heilkenni voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Rannsóknin bar saman meðferð með selinexor 100 mg einu sinni í viku (til inntöku á degi 1 í hverri viku) ásamt dexametasón 20 mg tvisvar í viku (til inntöku á dögum 1 og 2 í hverri viku) og bortesómib 1,3 mg/m<sup>2</sup> einu sinni í viku (gefið undir húð á degi 1 í vikum 1-4, frí í viku 5) [SVd armur] við meðferð tvisvar í viku með bortesómib 1,3 mg/m<sup>2</sup> (gefið undir húð á dögum 1, 4, 8 og 11) og tveim vikulegum, litlum skömmtum af dexametasón 20 mg (til inntöku á dögum 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12) í staðlaðri 21-dags lotu í fyrstu 8 lotunum og síðan einu sinni í viku bortesómib 1,3 mg/m<sup>2</sup> undir húð (gefið undir húð á degi 1 í vikum 1-4, frí í viku 5) með tveim vikulegum, litlum skömmtum af dexametasón 20 mg (til inntöku á dögum 1 og 2 í hverri viku) fyrir lotur  $\geq 9$  [Vd armur].

Meðferð var haldið áfram í báðum örmum fram að sjúkdómsversnun, dauðsfalli eða óásættanlegum eiturverkunum. Þegar versnun sjúkdóms hafði verið staðfest gátu sjúklingar í viðmiðunaraminum (Vd) fært sig yfir til að fá meðferð með selinexor með vikulegri gjöf SVd (BOSTON rannsóknin) eða vikulegri gjöf Sd, selinexor 100 mg einu sinni í viku (á degi 1 í hverri viku) litlum skammti af dexametasón 20 mg tvisvar í viku (á dögum 1 og 2 í hverri viku).

Alls var 402 sjúklingum slembiraðað: 195 í SVd arminn og 207 í Vd arminn.

Tafla 5 sýnir upphafsgildi sjúklings og eiginleika sjúkdóms.

**Tafla 5: Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseiginleikar sjúklinga með endurkomið þrálátt mergæxli í BOSTON rannsókninni (n = 402)**

Eiginleikar	SVd (n=195)	Vd (n=207)
<b>Miðgildi frá greiningu fram að slembiröðun, ár (bil)</b>	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
<b>Tími frá lokum síðustu meðferðar, miðgildi (bil)</b>	48 vikur (1, 1 088)	42 vikur (2, 405)
<b>Fjöldi fyrri meðferðaráætlaða, miðgildi (bil)</b>	1,7 (1, 3)	1,7 (1, 3)
<b>Fjöldi fyrri meðferða (%)</b>		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
<b>Aldur, miðgildi (bil)</b>	66 ár (40, 87)	67 ár (38, 90)
Sjúklingar < 65 ára aldri, n (%)	86 (44)	75 (36)
Sjúklingar 65-74 ára aldri, n (%)	75 (39)	85 (41)
Sjúklingar ≥ 75 ára aldri, n (%)	34 (17)	47 (23)
<b>Karlar: Konur, n (%)</b>	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
<b>Tegund fyrri meðferðar, n (%)</b>		
Stofnfrumuúgræðsla	76 (39)	63 (30)
Lenalidómíð í hvaða samsetningu sem er	77 (39)	77 (37)
Pómalídomíð í hvaða samsetningu sem er	11 (6)	7 (3)
Bortesómib í hvaða samsetningu sem er	134 (69)	145 (70)
Carfilsómib í hvaða samsetningu sem er	20 (10)	21 (10)
Hvaða próteasahemill sem er í hvaða samsetningu sem er	148 (76)	159 (77)
Daratumúmab í hvaða samsetningu sem er	11 (6)	6 (3)
<b>Endurskoðað alþjóðlegt stigakerfi (Revised International Staging System) í upphafi rannsóknar, n (%)</b>		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Óþekkt	10 (5)	14 (7)
<b>Erfðafræðilegir eiginleikar með mikla áhættu (high-risk cytogenetics)<sup>a</sup>, n (%)</b>	97 (50)	95 (46)
<b>ECOG færni: 0 til 1, n (%)</b>	175 (90)	191 (92)

<sup>a</sup> Þ.m.t. einhver af del (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21.

Aðalendapunktur var heildarlifun án versunar (PFS) samkvæmt skilyrðum alþjóðlegs vinnuhóps um mergæxli (International Myeloma Working Group, IMWG) sem byggt var á mati óháðrar matsnefndar (IRC).

Byggt á fyrirfram skipulagðri PFS bráðabirgðagreiningu, þar sem farið var yfir mörk PFS (miðgildi eftirfylgni 15,1 mánuður); BOSTON sýndi tölfræðilega marktæka endurbót á PFS í SVd arminum miðað við Vd arminn, hættuhlutfall (HR)=0,70 (95% CI: 0,53-0,93; p = 0,0075), miðgildi PFS er 13,9 mánuðir (95% CI: 11,7, náðist ekki) og 9,5 mánuðir (95% CI: 8,1; 10,8) í SVd og Vd örmunum, í þeirri röð.

Það var tölfræðilega marktæk bót á heildarsvarhlutfalli (ORR): 76,4% í SVd arminum á móti 62,3% í Vd arminum, p = 0,0012. Mjög góð ≥ svartíðni að hluta til (≥ VGPR tíðni felur í sér stranga heildarsvörun [sCR], heildarsvörun [CR] og VGPR) var 44,6% í SVd arminum miðað við 32,4% í Vd arminum.

Miðgildi svörunar var 1,4 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SVd og 1,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Vd. Miðgildi lengdar svörunar (DoR) hjá sjúklingum í SVd arminum var 20,3 mánuðir og 12,9 mánuðir hjá sjúklingunum í Vd arminum.

Á þeim tíma sem fyrirfram skipulögð bráðabirgðagreining á PFS var gerð höfðu 109 heildarlífunartilvik (OS) átt sér stað. 47 og 62 dauðsföll áttu sér stað í SVd og Vd örmunum í þeirri röð (hættuhlutfall = 0,84 [95% CI: 0,57; 1,23]). Miðgildi heildarlífunar náðist ekki fyrir SVd arminn og var 25 mánuðir fyrir Vd arminn.

Niðurstöður uppfærðrar lýsandi greiningar með 22,1 mánuð sem miðgildi eftirfylgni voru í samræmi við frumgreiningu. Virkniniðurstöður eru sýndar í töflu 6 og mynd 1.

**Tafla 6: Virkniniðurstöður metnar af sjálfstæðri matsnefnd í BOSTON rannsókninni (miðgildi eftirfylgni 22,1 mánuður)**

	SVd (n=195)	Vd (n=207)
<b>Heildarlífun án versunar (PFS)<sup>a</sup></b>	0,71 (0,54; 0,93)	
Hættuhlutfall (95% CI)	0,71 (0,54; 0,93)	
Miðgildi heildarlífunar án versunar (95% CI)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
<b>Heildarsvörunarhlutfall (ORR)<sup>b</sup>, n (%)</b>	150 (76,9)	131 (63,3)
95% CI	(70,4; 82,6)	(56,3; 69,9)
sCR	19 (10)	13 (6)
CR	14 (7)	9 (4)
VGPR	54 (28)	45 (22)
PR	63 (32)	64 (31)
<b>Tími að svörun, mánuðir (95% CI)</b>	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
<b>Miðgildi tímallengdar svörunar (DOR), mánuðir (95% CI)<sup>c</sup></b>	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
<b>Heildarlífun (OS, miðgildi eftirfylgni 28,7 mánuðir)<sup>a</sup></b>	0,88 (0,63; 1,22)	
Fjöldi tilvika, n (%)	68 (35)	80 (39)
Miðgildi OS, mánuðir (95% CI)	36,7 (30,2, náðist ekki)	32,8 (27,8, náðist ekki)
Hættuhlutfall (95% CI)	0,88 (0,63; 1,22)	

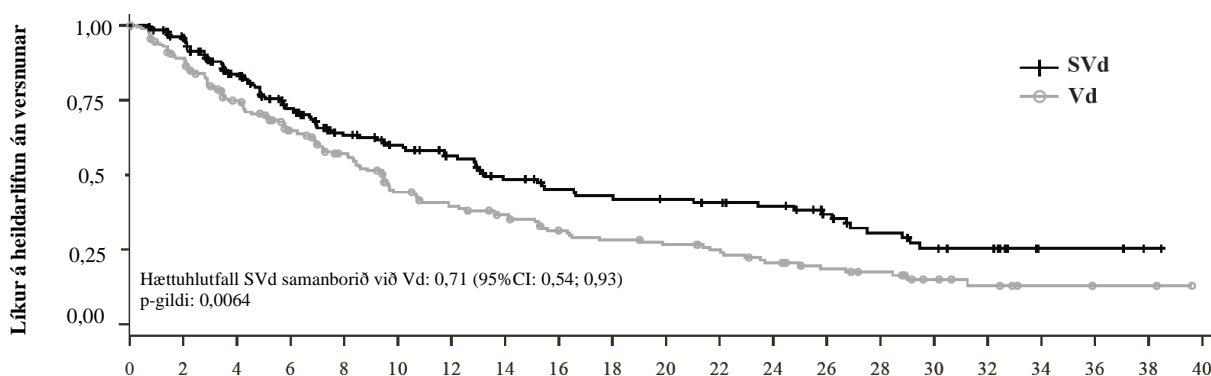
SVd = selinexor-bortesómib-dexametasón, Vd = bortesómib-dexametasón, sCR = ströng heildarsvörun, CR = heildarsvörun, VGPR = mjög góð svörun að hluta til, PR = svörun að hluta til  
 \* Tilkynntar virkniniðurstöður vísa til lýsandi greiningar sem er byggð á tímamarknum þegar gagnasöfnun var hætt, 15. febrúar 2021.

<sup>a</sup> Hættuhlutfall byggist á lagskiptu Cox áhættuaðhvarfslíkani, p-gildi byggt á lagskiptu tímaprófi.

<sup>b</sup> nær yfir sCR + CR + VGPR + PR, p-gildi byggt á Cochran-Mantel-Haenszel prófi.

<sup>c</sup> nær yfir sjúklinga sem náðu svörun að hluta til (PR) eða betri.

**Mynd 1: Kaplan-Meier kúrvu fyrir heildarlífun án versunar í BOSTON rannsókninni (miðgildi eftirfylgni 22,1 mánuður)**



Fjöldi sjúklinga í hættu

	95	175	135	106	79	69	58	47	41	39	37	35	32	25	19	14	12	4	4	2	0
SVd armurinn	95	175	135	106	79	69	58	47	41	39	37	35	32	25	19	14	12	4	4	2	0
Vd armurinn	207	175	138	111	90	66	57	50	41	36	33	29	23	18	15	9	6	3	2	2	0

Úttaugakvilli af stigi  $\geq 2$ , áður tilgreindur lykilaukaendapunktur, var lægri í SVd arminum (21%) miðað við Vd arminn (34%); líkindahlutfall 0,50 [95% CI: 0,32; 0,79,  $p = 0,0013$ ], vegna lægri skammts af bortezómíbi í SVd arminum.

*Selinexor ásamt dexametasón (Sd) við meðferð sjúklinga með endurkomið/þrálátt mergæxli*

Rannsókn KPC-330-012 (STORM), 2. stigs, fjölsetra, einarma, opin rannsókn, tók til sjúklinga með endurkomið og/eða þrálátt mergæxli. Í seinni hluta STORM-rannsóknarinnar þurftu sjúklingar að vera með mælanlegan sjúkdóm samkvæmt viðmiðum IMWG, að hafa áður fengið þrjár eða fleiri meðferðaráætlanir við mergæxli, þar á meðal með alkýlerandi lyfi, sykursterum, bortezómíbi, carfilzómíbi, lenalídómíði, pómalídómíði og einstofna mótefni gegn CD38, og með skjalfest að mergæxlið hafi ekki svarað sykursterum, meltikornahemli, ónæmisstýrandi lyfi, einstofna mótefni gegn CD38 og síðustu tegund meðferðar. Sjúklingar þurftu að vera með færnis skor  $\leq 2$  á ECOG-kvarðanum og fullnægjandi lifrar-, nýrna- og blóðmyndandi starfsemi. Útbreitt léttkeðju mýlildi, virkt mergæxli í miðtaugakerfi, útlægur taugakvilli á stigi 3 eða hærra eða sársaukafullur taugakvilli á stigi 2 eða hærra voru útilokunarskilyrði.

Sjúklingar fengu meðferð með 80 mg af selinexori ásamt 20 mg af dexametasóni á degi 1 og 3 í hverri viku. Meðferðinni var haldið áfram fram að sjúkdómsversnun, dauðsfalli eða óásættanlegum eiturverkunum.

Af þeim sjúklingum sem voru skráðir í seinni hluta STORM-rannsóknarinnar ( $n=123$ ), voru áttatíu og þrír (83) sjúklingar með endurkomið og/eða þrálátt mergæxli sem svaraði ekki meðferð með tveimur meltikornahemlum (bortezómíbi, carfilzómíbi), tveimur ónæmisstýrandi lyfjum (lenalídómíði, pómalídómíði) og einstofna mótefni gegn CD38 (daratumúmabi). Miðgildi tímalengdar meðferðar með selinexori hjá þessum 83 sjúklingum var 9 vikur (á bilinu: 1 til 61 vika). Miðgildi heildarskammtsins af selinexori var 880 mg (á bilinu 160 til 6.220 mg), með miðgildisskammtinum 105 mg (á bilinu: 22 til 180 mg) á viku.

Gögnin sem koma fram hér á eftir eru fengin frá þeim 83 sjúklingum með sjúkdóm sem svaraði ekki meðferð með bortezómíbi (B), carfilzómíbi (C), lenalídómíði (L), pómalídómíði (P) og daratumúmabi (D) (svaraði ekki fimm meðferðum).

Tafla 7 sýnir eiginleika sjúkdóms og fyrri meðferðar sjúklings.

**Tafla 7: Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseiginleikar sjúklinga með endurkomið þrálátt mergæxli sem fengu meðferð tvisvar í viku með 80 mg af selinexori og 20 mg af dexametasóni (n = 83)**

<b>Eiginleikar</b>	
<b>Miðgildi frá greiningu fram að upphafi rannsóknarmeðferðar, ár (bil)</b>	7 ár (1; 23)
<b>Fjöldi fyrri meðferðaráætlana, miðgildi (bil)</b>	8 (4; 18)
<b>Aldur, miðgildi (bil)</b>	65 ár (40; 86)
Sjúklingar <65 ára, n (%)	40 (48)
Sjúklingar 65-74 ára, n (%)	31 (37)
Sjúklingar ≥75 ára, n (%)	12 (15)
<b>Karlar: Konur, n (%)</b>	51 karl (61): 32 konur (39)
<b>Engin svörun við sértækum meðferðarsamsetningum, n (%)</b>	
Engin svörun við fimm meðferðum (BCLPD)	83 (100)
Daratumúmab í hvaða samsetningu sem er	57 (69)
Daratumúmab gefið eitt sér	26 (31)
<b>Fyrri stofnfrumuígræðsla<sup>1</sup>, n (%)</b>	67 (81)
≥2 ígræðslur	23 (28)
<b>Fyrri CAR-T frumumeðferð, n (%)</b>	2 (2,4)
<b>Endurskoðuð samþætt stígun (Revised Integrated Staging System) í upphafi rannsóknar, n (%)</b>	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
<b>Frumuerfðafræði með mikla áhættu (high-risk cytogenetics), n (%)</b>	47 (57)
(þ.m.t. einhver af del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14), eða 1q21)	
<b>ECOG færnis skor: 0 til 1, n (%)</b>	74 (89)

<sup>1</sup>Einn sjúklingur fór í ósamgena stofnfrumuígræðslu.

Aðalendapunktur verkunar var heildarsvörunartíðni (ORR) samkvæmt mati óháðrar matsnefndar sem byggt var á samræmdu svörunarviðmiði IMWG fyrir mergæxli. Svörun var metin mánaðarlega og samkvæmt leiðbeiningum IMWG. Tafla 8 sýnir yfirlit yfir verkunarniðurstöður.

**Tafla 8: Verkunarniðurstöður: samkvæmt mati óháðrar matsnefndar (STORM, sjúklingar með endurkomið, þrálátt mergæxli sem fengu meðferð tvisvar í viku með 80 mg selinexor og 20 mg dexametasón)**

Endapunktur verkunar	NEXPOVIO 80 mg + dexametasón 20 mg n= 83
Heildarsvörunartíðni, n (%) (þ.m.t. sCR + VGPR + PR) <sup>1</sup>	21 (25,3)
95% öryggisbil	16,4; 36
sCR, MRD neikvætt, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Lágmarkssvörun, n (%)	10 (12,0)
Stöðugur sjúkdómur, n (%)	32 (38,6)
Framsækinn sjúkdómur/ekki hægt að meta, n (%)	20 (24,1)
<b>Miðgildi tíma að fyrstu svörun</b> (vikur) (á bilinu 1 til 10 vikur)	3,9
<b>Miðgildi tímalengdar svörunar</b> (DOR) mánuðir (95% öryggisbil)	3,8 (2,3; 10,8)

<sup>1</sup>sCR = ströng heildarsvörun, CR=heildarsvörun, VGPR = mjög góð hlutasvörun, PR = hlutasvörun

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á selinexori hjá öllum undirhópum barna við endurkomnu/þrálátu mergæxli (RRMM) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Eftir gjöf á selinexori til inntöku náðist hámarksþétni í plasma,  $C_{max}$ , innan 4 klukkustunda. Samhliða gjöf fituríkrar máltíðar (800-1.000 hitaeyningar með u.þ.b. 50% af heildarhitaeiningainnihaldi máltíðarinnar úr fitu) hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf selinexors.

### Dreifing

Selinexor er 95,0% bundið plasmapróteinum manna. Í lyfjahvarfagreiningu á þýði var dreifingarrúmmál (Vd/F) selinexors 133 l hjá krabbameinssjúklingum.

### Umbrot

Selinexor umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4, margra UDP-glúkúrónósýltransferasa og glútátíon S-transferasa.

### Brotthvarf

Eftir stakan 80 mg skammt af selinexori er meðalhelmingunartíminn ( $t_{1/2}$ ) 6 til 8 klukkustundir. Í lyfjahvarfagreiningu á þýði var heildarúthreinsun selinexors 18,6 l/klst. hjá krabbameinssjúklingum.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldur, kyn og kynþáttur*

Aldur (18 til 94 ára), kyn eða kynþáttur höfðu engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf selinexors.

Í gagnamenginu fyrir lyfjahvarfagreiningu á þýði voru aldur og kynþáttur ekki skilgreind sem marktæk skýribreyta en kyn var skilgreint sem marktæk skýribreyta.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Stig skertrar nýrnastarfsemi var ákvarðað með kreatínínúthreinsun samkvæmt mati með Cockcroft-Gault jöfnu. Niðurstöður úr lyfjahvarfagreiningu á þýði hjá sjúklingum með eðlilega (n=283, CLcr:  $\geq 90$  ml/mín.), væga (n=309, CLcr: 60 til 89 ml/mín.), miðlungsmikla (n=185, CLcr: 30 til 59 ml/mín.) eða verulega (n=13, CLcr: 15 til 29 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi benti til þess að úthreinsun kreatíníns hefði engin áhrif á lyfjavörf NEXPOVIO. Þess vegna er ekki búist við að væg, miðlungsmikil eða veruleg skerðing á nýrnastarfsemi muni breyta lyfjavörfum selinexors og ekki er þörf á aðlögun skammts af selinexori hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Þýðisgreining á lyfjavörfum benti til þess að væg skerðing á lifrarstarfsemi (gallrauði  $>1-1,5$  x eðlileg efri mörk eða ASAT  $>$  eðlileg efri mörk en gallrauði  $\leq$  eðlileg efri mörk, n=119) hefði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjavörf selinexors. Svipaðar niðurstöður komu fram hjá litlum hópi sjúklinga með miðlungsmikla (gallrauði  $>1,5-3$  x eðlileg efri mörk; öll ASAT, n=10) og verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (gallrauði  $>3$  x eðlileg efri mörk; öll ASAT, n=3).

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Eiturverkun eftir endurtekna skammta

Niðurstöður sem komu fram í 13 vikna rannsókn á endurteknum skammti hjá rottum voru minni líkamsþyngdaraukning og fæðuneysla, vanvöxtur í blóðmyndandi vef/eitlum og áhrif á æxlunarfæri hjá karldýrum/kvendýrum. Í 13 vikna rannsókn á öpum komu fram meðferðartengd áhrif sem voru m.a. tap á líkamsþyngd, áhrif á meltingarfæri og eyðing í eitlum/blóði. Eiturverkunum á meltingarfæri, þar með talið lysterleysi, minnkaðri líkamsþyngdaraukningu og fæðuneyslu, var miðlað frá miðtaugakerfi. Ekki var hægt að ákvarða nein öryggismörk fyrir þessar eiturverkanir.

#### Erfðaeituráhrif

Selinexor hafði ekki stökkbreytandi áhrif í prófun á víxlaðri stökkbreytingu baktería. Selinexor hafði hvorki sundrandi áhrif í *in vitro* frumuerfðafræðiprófun á eitilfrumum manna né í *in vivo* smákjarnaprófun á rottum.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með selinexori.

#### Eiturverkanir á æxlun og þroska

Frjósemisrannsóknir á dýrum hafa ekki verið gerðar með selinexori. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir inntöku endurtekinnna skammta var selinexor gefið rottum og öpum í allt að 13 vikur. Fækkun sæðisfrumna, forsæðisfrumna og frjófrumna í eistalyppum og eistum kom fram hjá rottum, minnkun eggbúa kom einnig fram hjá rottum og drep í stökum frumum í eistum kom fram hjá öpum. Þessar niðurstöður komu fram við altæka útsetningu sem nam u.þ.b. 0,11; 0,28 og 0,53-faldri útsetningu, í sömu röð, ( $AUC_{last}$ ) hjá mönnum við ráðlagða 80 mg skammtinn handa mönnum. Áhrif á þroska komu fram við daglega útsetningu hjá ungafullum rottum við altæka útsetningu undir mörkum útsetningar ( $AUC_{last}$ ) hjá mönnum við ráðlagðan 80 mg skammt fyrir menn.

#### Aðrar eiturverkanir

Í næmisgreiningu hjá naggrísnum kom fram að selinexor við 25% olli vægum II. stigs ofnæmisviðbrögðum í húð eftir 24 og 48 klst.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (pH-101) (E460i)  
Kroskarmellósanatríum (E468)  
Póvídón K30 (E1201)  
Kísiltvíoxíðkvoða (E551)  
Magnesíumsterat (E470b)  
Örkristallaður sellulósi (pH-102) (E460i)  
Natríumlárýlsúlfat (E514i)

#### Töfluhúð

Talkúm (E553b)  
Pólý(vínýlalkóhól), vatnsrofið að hluta til (E1203)  
Glýserýlmónósterat (E471)  
Pólýsorbit 80 (E433)  
Títantvíoxíð (E171)  
Makrógól (E1521)  
Indígókarmín álsetlitarefni (E132)  
Skærblátt FCF álsetlitarefni (E133)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PCTFE/PVC-álþynnur sem innihalda 2, 3, 4, 5 eða 8 filmuhúðaðar töflur. Ein ytri askja inniheldur fjórar barnheldar innri öskjur, hver með einni þynnupakkingu. Öskjur innihalda alls 8, 12, 16, 20 eða 32 filmuhúðaðar töflur. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðsettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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



## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26 mars 2021  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. maí 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef EMA <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

NEXPOVIO 20 mg filmuhúðaðar töflur

selinexor

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af selinexori.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

40 mg skammtur	8 filmuhúðaðar töflur
60 mg skammtur	12 filmuhúðaðar töflur
80 mg skammtur	16 filmuhúðaðar töflur
100 mg skammtur	20 filmuhúðaðar töflur
80 mg skammtur	32 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

40 mg skammtur einu sinni í viku

60 mg skammtur einu sinni í viku

80 mg skammtur einu sinni í viku

100 mg skammtur einu sinni í viku

80 mg skammtur tvisvar í viku

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Mikilvægt er að nota lyfið nákvæmlega eins og lækurinn hefur mælt fyrir um til að komast hjá mistökum við skömmtun.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1537/005	8 filmuhúðaðar töflur (4 pakkar með 2)
EU/1/21/1537/001	12 filmuhúðaðar töflur (4 pakkar með 3)
EU/1/21/1537/002	16 filmuhúðaðar töflur (4 pakkar með 4)
EU/1/21/1537/003	20 filmuhúðaðar töflur (4 pakkar með 5)
EU/1/21/1537/004	32 filmuhúðaðar töflur (4 pakkar með 8)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

NEXPOVIO

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN

NN



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### INNRI ÞYNNUPAKKNING

#### 1. HEITI LYFS

NEXPOVIO 20 mg filmhúðaðar töflur

selinexor

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 20 mg af selinexori.

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur

40 mg skammtur	2 filmhúðaðar töflur
60 mg skammtur	3 filmhúðaðar töflur
80 mg skammtur	4 filmhúðaðar töflur
100 mg skammtur	5 filmhúðaðar töflur
80 mg skammtur	8 filmhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

Til að opna

1. Ýtið á hnappinn og haldið honum varlega niðri.
2. Dragið lyfjapynnuna út.

40 mg skammtur einu sinni í viku  
60 mg skammtur einu sinni í viku  
80 mg skammtur einu sinni í viku  
100 mg skammtur einu sinni í viku  
80 mg skammtur tvisvar í viku

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Mikilvægt er að nota lyfið nákvæmlega eins og læknirinn hefur mælt fyrir um til að komast hjá mistökum við skömmun.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1537/005	Innri pakkning með 2 töflum
EU/1/21/1537/001	Innri pakkning með 3 töflum
EU/1/21/1537/002	Innri pakkning með 4 töflum
EU/1/21/1537/003	Innri pakkning með 5 töflum
EU/1/21/1537/004	Innri pakkning með 8 töflum

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

NEXPOVIO 20 mg filmuhúðaðar töflur

selinexor

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

40 mg skammtur

60 mg skammtur

80 mg skammtur

100 mg skammtur

80 mg skammtur

Takið 80 mg á 1. degi vikunnar.

Takið 80 mg á 3. degi vikunnar.

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### NEXPOVIO 20 mg filmuhúðaðar töflur selinexor

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um NEXPOVIO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota NEXPOVIO
3. Hvernig nota á NEXPOVIO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á NEXPOVIO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um NEXPOVIO og við hverju það er notað**

NEXPOVIO inniheldur virka innihaldsefnið selinexor. Selinexor er krabbameinslyf sem kallast XPO1 hemill. Það hindrar verkun efnis sem kallast XPO1 sem flytur prótein frá frumukjarnanum yfir í umfrymið. Tiltekin frumuprótein þurfa að vera í kjarnanum til að geta virkað rétt.

Selinexor kemur í veg fyrir að tiltekin prótein fari út úr kjarnanum með því að hindra virkni XPO1 og truflar þannig áframhaldandi vöxt krabbameinsfrumna og veldur dauða krabbameinsfrumna.

#### **Við hverju NEXPOVIO er notað**

NEXPOVIO er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem hefur komið aftur eftir meðferð.

NEXPOVIO er notað

- ásamt tveim öðrum lyfjum sem heita bortosómib og dexametasón hjá sjúklingum sem hafa fengið að minnsta kosti eina meðferð áður.

EÐA

- ásamt dexametasóni hjá sjúklingum sem áður hafa fengið að minnsta kosti fjórar tegundir af meðferðum við mergæxli og þar sem ekki hefur tekist að ná stjórn á sjúkdómnum með fyrri lyfjum sem notuð eru við mergæxli.

Mergæxli er krabbamein sem hefur áhrif á tegund blóðfrumna sem kallast plasmafrumur. Undir venjulegum kringumstæðum framleiðir plasmafruma prótein til að berjast gegn sýkingum. Einstaklingar með mergæxli eru með illkynja plasmafrumur, einnig kallaðar mergæxlisfrumur, sem geta skemmt bein og nýru og aukið hættuna á sýkingu. Meðferð með NEXPOVIO dregur mergæxlisfrumur og dregur úr einkennum sjúkdómsins.

## 2. Áður en byrjað er að nota NEXPOVIO

### Ekki má nota NEXPOVIO

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir selinexor eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður og meðan á meðferð með NEXPOVIO stendur ef þú:

- ert með eða hefur verið með blæðingarkvilla.
- hefur nýlega verið með sýkingu eða ert með sýkingu.
- ert með ógleði, uppköst eða niðurgang.
- finnur fyrir lystarleysi eða þyngdartapi.
- ert með ringlun og svima.
- ert með lækkað natríum í blóðinu (blóðnatríumlækkun).
- ert með nýkomið eða versnandi drer.

Læknirinn mun skoða þig og fylgst verður náið með þér meðan á meðferðinni stendur. Áður en þú byrjar á meðferð með NEXPOVIO og meðan á meðferðinni stendur þarft þú að fara í blóðprufur til að ganga úr skugga um að þú hafir nægar blóðfrumur.

### Börn og unglingar

NEXPOVIO er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

### Notkun annarra lyfja samhliða NEXPOVIO

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### Meðganga

Ráðlagt er að gera þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð með NEXPOVIO er hafin. Ekki má nota NEXPOVIO á meðgöngu þar sem það getur skaðað ófædda barnið. Konur sem verða þungaðar á meðan þær taka NEXPOVIO þurfa tafarlaust að hætta meðferðinni og hafa samband við lækninn.

### Brjóstgjöf

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með NEXPOVIO stendur og í eina viku eftir síðasta skammtinn, þar sem ekki er þekkt hvort selinexor eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk og geti skaðað börn sem eru á brjósti.

### Frjósemi

NEXPOVIO getur skert frjósemi hjá konum og körlum.

### Getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammtinn.

Körlum er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn eða forðast kynmök við konur sem geta orðið þungaðar meðan á meðferð stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammtinn.

### Akstur og notkun véla

NEXPOVIO getur valdið þreytu, ringlun og svima. Þú mátt ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir slíkum viðbrögðum meðan á meðferð með lyfinu stendur.

### NEXPOVIO inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 20 mg töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á NEXPOVIO

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### Ráðlagður skammtur er:

- Þegar notað ásamt bortesómib og dexametasón: 100 mg (5 töflur) einu sinni á dag, á degi 1 í hverri viku eða samkvæmt fyrirmælum læknisins.
- Þegar notað ásamt dexametasón: 80 mg (4 töflur) einu sinni á dag, á degi 1 og degi 3 í hverri viku eða samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Læknirinn gæti breytt skammtinum ef aukaverkanir koma fyrir.

Mikilvægt er að nota lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um til að forðast mistök við skömmtun.

#### Aðferð við notkun

Gleyptu NEXPOVIO töflurnar heilar með glasi af vatni, annaðhvort með mat eða milli máltíða. Ekki tryggja, mylja, deila eða brjóta töflurnar til að koma í veg fyrir hættu á húðertingu af völdum virka efnisins.

#### Lengd notkunar

Læknirinn mun ákveða lengd meðferðarinnar út frá viðbrögðum þínum við meðferðinni og aukaverkunum.

#### Ef tekinn er stærri skammtur af NEXPOVIO en mælt er fyrir um

Hringdu í læknum eða farðu tafarlaust á næstu bráðamóttöku. Taktu öskjuna með NEXPOVIO töflunum með þér.

#### Ef gleymist að taka NEXPOVIO

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Þú mátt ekki taka aukaskammt ef þú kastar upp eftir að hafa tekið NEXPOVIO. Taktu næsta skammt samkvæmt áætlun.

#### Ef hætt er að nota NEXPOVIO

Ekki má hætta að taka NEXPOVIO eða breyta skammtinum án samþykkis læknisins. Hins vegar, ef þú verður þunguð á meðan þú tekur NEXPOVIO þarftu tafarlaust að hætta meðferðinni og hafa samband við læknum.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu læknum eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum.

NEXPOVIO getur valdið eftirfarandi **alvarlegum aukaverkunum**:

#### Mjög algengar (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- **fækkun blóðflagna**

Læknirinn mun taka blóðprufur áður en þú byrjar að taka NEXPOVIO og eftir þörfum meðan á meðferðinni stendur og að henni lokinni. Þessar rannsóknir verða tíðari fyrstu tvo mánuði meðferðarinnar til að fylgjast með fjölda blóðflagna. Læknirinn gæti stöðvað meðferðina eða breytt skammtinum samkvæmt fjölda blóðflagna. Láttu læknum tafarlaust vita ef þú ert með einkenni um fækkun blóðflagna, eins og:



- mar sem er útbreitt eða myndast auðveldlega
- húðbreytingar sem koma fyrir sem útbrot með örhlitlum rauðfjólubláum blettum
- langvarandi blæðing úr skurðum
- blæðing úr tannholdi eða nefi
- blóð í þvagi eða hægðum
- **fækkun rauðra og hvítra blóðfrumna**, þar á meðal daufkyrninga og eitelfrumna. Læknirinn mun taka blóðprufur til að fylgjast með fjölda rauðra og hvítra blóðfrumna áður en þú byrjar að taka NEXPOVIO og eftir þörfum meðan á meðferðinni stendur og að henni lokinni. Þessar rannsóknir verða tíðari fyrstu tvo mánuði meðferðarinnar. Læknirinn gæti stöðvað meðferðina eða breytt skammtinum samkvæmt blóðfrumutalningu eða meðhöndlað þig með öðrum lyfjum til að auka frumufjölda. Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú ert með einkenni um fækkun daufkyrninga, eins og hita.
- **þreyta**  
Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir nýrri eða versnandi þreytu. Læknirinn gæti breytt skammtinum ef um er að ræða viðvarandi eða versnandi þreytu.
- **ógleði, uppköst, hægðatregðu**  
Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð ógleði, uppköst eða niðurgang. Læknirinn gæti breytt skammtinum eða stöðvað meðferðina samkvæmt alvarleika einkennanna. Að auki gæti læknirinn ávísað lyfjum sem þú átt að taka fyrir eða meðan á meðferð með NEXPOVIO stendur, til að koma í veg fyrir og meðhöndla ógleði og/eða uppköst og/eða niðurgang.
- **minnkuð matarlyst og/eða þyngd**  
Læknirinn mun vigta þig áður en þú byrjar að taka NEXPOVIO, eftir þörfum meðan á meðferðinni stendur og að henni lokinni. Þetta verður gert oftar fyrstu tvo mánuði meðferðarinnar. Láttu lækninn vita ef þú missir matarlystina og ef þú léttist. Læknirinn gæti breytt skammtinum við minnkaða matarlyst og þyngdartap og/eða ávísað lyfjum til að auka matarlystina. Viðhalda þarf fullnægjandi vökva- og hitaeiningainntöku meðan á meðferðinni stendur.
- **lækkað natríum**  
Læknirinn mun taka blóðprufur til að athuga magn natríums áður en þú byrjar að taka NEXPOVIO og eins og nauðsyn krefur meðan á meðferðinni stendur og að henni lokinni. Þessar rannsóknir verða tíðari fyrstu tvo mánuði meðferðarinnar. Læknirinn gæti breytt skammtinum og/eða ávísað saltöflum eða vökva samkvæmt natríummagninu.
- **ringlunarástand og sundl**  
Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir ringlun. Forðastu aðstæður þar sem sundl eða ringlunarástand getur verið vandamál og ekki taka önnur lyf sem geta valdið sundli eða ringlunarástandi án þess að ræða við lækninn. Ekki aka eða stjórna vélum ef þú finnur fyrir ringlun eða svima þar til einkennin hafa gengið til baka. Læknirinn gæti breytt skammtinum til að draga úr þessum einkennum.
- **drer**  
Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir einkennum drers eins og tvísýni, ljósnæmi eða glýju. Ef þú tekur eftir breytingum á sjón gæti læknirinn óskað eftir augnskoðun hjá sérfræðingi (augnlækni) og þú gætir þurft augnskurðaðgerð til að fjarlægja drerið og endurheimta fyrri sjón.

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi öðrum aukaverkunum sem taldar eru upp hér á eftir.

#### **Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru:**

**Mjög algengar** (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Lungnabólga
- Sýking í efri hluta öndunarveggar
- Berkjukvef
- Veirusýking í nefi og hálsi (nefkoksbólga)
- Taugaskemmdir í höndum og fótum sem geta valdið náladofa og dofa (útaugakvilli)
- Blæðing úr nefi
- Höfuðverkur

- Vessaþurrð
- Hækkaður blóðsykur
- Lækkað kalíum
- Minni svefn (svefnleysi)
- Skert bragðskyn
- Þokusýn
- Mæði
- Hósti
- Kviðverkur
- Hægðatregða
- Orkuleysi
- Hiti

**Algengar** (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Bakteríusýking í blóði
- Undir venjulegum kringumstæðum losar líkaminn efni út í blóðrásina til að berjast gegn sýkingu, en þegar viðbrögð líkamans við þessum efnum eru í ójafnvægi kalla þau fram breytingar sem geta skaðað mörg líffærakerfi (sýklasótt)
- Fækkun daufkyrninga með hita
- Lækkað fosfat
- Hækkað kalíum
- Lækkað kalsíum
- Lækkað magnesíum
- Rugl (ofskynjanir)
- Hækkaður amýlasi og lípasi
- Hækkuð þvagsýra
- Rugl í hugsun (óráð)
- Yfirlíð
- Aukinn hjartsláttur (hraðsláttur)
- Skert sjón
- Tap á bragðskyni
- Bragðtruflun
- Jafnvægistruflun
- Vitræn röskun
- Athygltruflun
- Minnisskerðing
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- Svimi
- Meltingarónot, munnþurrkur, óþægindi í kvið
- Vindgangur eða uppþemba
- Kláði í húð
- Vöðvakrampi
- Nýrnasjúkdómar
- Almennt versnandi heilsufar, gangtruflun, slappleiki, kuldahrollur
- Hækkuð gildi lifrarensíma (alanínamínótransferasi, aspartatamínótransferasi og alkalískur fosfatasi)
- Byltur
- Skert minni, þ. á m. minnisleysi
- Aukning á vöðvaensími sem kallast kreatín
- Hármisur
- Nætursviti ásamt mikilli svitamyndun
- Sýkingar í neðri öndunarvegi
- Mar

**Sjaldgæfar** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- hratt niðurbrot æxlisfrumna sem getur hugsanlega verið lífshættulegt og valdið einkennunum eins og vöðvakrampa, vöðvaslappleika, rugli, tapi eða skerðingu á sjón og mæði (æxlislýsuheilkenni)
- bólga í heila sem gæti valdið rugli, höfuðverk, flogum (heilakvilli)

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á NEXPOVIO**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningunni, innri öskjunni og ytri öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir skemmdum eða merkjum um að átt hafi verið við það.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **NEXPOVIO inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er selinexor. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af selinexori.
- Önnur innihaldsefni eru örkrystallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, póvídón K30, natríumlárýlsúlfat, kísiltvíoxíðkvoða, magnesíumsterat. Innihaldsefni í töfluhúðinni eru talkúm, pólý(vínýlalkóhól), vatnsrofið að hluta til, glýserýlmónósterat, pólýsorbat 80, títantvíoxíð, makrógól, indígókarmín álsetlitarefni og skærblátt FCF álsetlitarefni. Sjá kafla 2 „NEXPOVIO inniheldur natríum“.

### **Lýsing á útliti NEXPOVIO og pakkningastærðir**

NEXPOVIO filmuhúðaðar töflur eru bláar, kringlóttar með ígreypu „K20“ á annarri hliðinni.

Hver ytri askja inniheldur fjórar barnheldar innri pakkningar. Hver innri pakkning inniheldur eina þynnupakkningu úr plasti með 2, 3, 4, 5 eða 8 töflum sem gefa samtals 8, 12, 16, 20 eða 32 töflur.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi (framleiðendur)**

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í mm/áááá.**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.