

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NEXPOVIO 20 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg selinexor.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Blauwe, ronde, dubbelbolle filmomhulde tablet (4 mm dik met een doorsnede van 7 mm) met “K20” ingeslagen aan één zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicatie

NEXPOVIO is geïndiceerd:

- in combinatie met bortezomib en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die ten minste één eerdere therapie hebben ondergaan;
- in combinatie met dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die ten minste vier eerdere therapieën hebben ondergaan en bij wie de aandoening refractair is tegen ten minste twee proteasoomremmers (*proteasome inhibitors*, PI), twee immunomodulerende middelen (*immunomodulatory medicinal products*, IMiD) en een monoklonale antistof (*monoclonal antibody*, mAb) tegen CD38 en die bij de laatste therapie ziekteprogressie vertoonden.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Het instellen en volgen van de behandeling dient te gebeuren onder toezicht van artsen die beschikken over ervaring met de behandeling van multipel myeloom.

#### Dosering

*Selinexor in combinatie met bortezomib en dexamethason (SVd)*

De aanbevolen dosering voor selinexor, bortezomib en dexamethason op basis van een kuur van 35 dagen is als volgt:

- Selinexor 100 mg, eenmaal per week oraal in te nemen op dag 1 van elke week. De dosis selinexor mag niet meer bedragen dan 70 mg/m<sup>2</sup> per dosis.
- Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, eenmaal per week subcutaan toe te dienen op dag 1 van elke week gedurende 4 weken, gevolgd door 1 week zonder.
- Dexamethason 20 mg, tweemaal per week oraal in te nemen op dag 1 en 2 van elke week.

De behandeling met selinexor in combinatie met bortezomib en dexamethason dient te worden voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

#### *Selinexor in combinatie met dexamethason (Sd)*

De aanbevolen aanvangsdosis selinexor en dexamethason is als volgt:

- Selinexor 80 mg, oraal in te nemen op dag 1 en 3 van elke week.
- Dexamethason 20 mg, oraal in te nemen op dag 1 en 3 van elke week met selinexor.

De behandeling met selinexor in combinatie met dexamethason dient te worden voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Zie voor informatie over de dosering van geneesmiddelen die worden toegediend met NEXPOVIO, de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van deze geneesmiddelen.

#### Niet op tijd ingenomen of gemiste doses

Indien een dosis selinexor is gemist of niet op tijd is ingenomen, of indien een patiënt na inname van een dosis selinexor braakt, mag de patiënt de dosis niet alsnog innemen. De patiënt dient de volgende dosis in te nemen op de volgende regulier geplande dag.

#### Dosisaanpassingen

Aanpassingen in de dosering van NEXPOVIO die worden aanbevolen bij bijwerkingen, zijn weergegeven in tabel 1 en tabel 2.

Zie voor informatie over aanpassing van de dosering van geneesmiddelen die worden toegediend met NEXPOVIO, de bijbehorende SmPC.

**Tabel 1: Vooraf gespecificeerde stappen voor dosisaanpassing bij bijwerkingen**

	<b>Selinexor in combinatie met bortezomib en dexamethason (SVd)</b>	<b>Selinexor in combinatie met dexamethason (Sd)</b>
<b>Aanbevolen aanvangsdosis</b>	Eenmaal per week 100 mg	80 mg op dag 1 en 3 van elke week (160 mg totaal per week)
<b>Eerste verlaging</b>	Eenmaal per week 80 mg	Eenmaal per week 100 mg
<b>Tweede verlaging</b>	Eenmaal per week 60 mg	Eenmaal per week 80 mg
<b>Derde verlaging</b>	Eenmaal per week 40 mg	Eenmaal per week 60 mg
Stoppen*		

\* Indien de symptomen niet verdwijnen, dient de behandeling te worden stopgezet

**Tabel 2: Richtsnoeren voor dosisaanpassing bij bijwerkingen**

<b>Bijwerking<sup>a</sup></b>	<b>Optreden</b>	<b>Actie</b>
<b>Hematologische bijwerkingen</b>		
Trombocytopenie		
Plaatjestelling 25.000 tot lager dan 75.000/ $\mu$ l	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selinexor 1 dosisniveau verlagen (zie <b>tabel 1</b>).</li> </ul>
Plaatjestelling 25.000 tot lager dan 75.000/ $\mu$ l <i>met</i> tegelijkertijd een bloeding	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selinexor onderbreken.</li> <li>• Weer beginnen met selinexor 1 dosisniveau lager (zie <b>tabel 1</b>), nadat bloeding opgehouden is.</li> </ul>
Plaatjestelling lager dan 25.000/ $\mu$ l	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selinexor onderbreken.</li> <li>• Controleren totdat plaatjestelling weer ten minste 50.000/<math>\mu</math>l is.</li> <li>• Weer beginnen met selinexor 1 dosisniveau lager (zie <b>tabel 1</b>).</li> </ul>

Bijwerking <sup>a</sup>	Optreden	Actie
<b>Neutropenie</b>		
Absolute neutrofielentelling 0,5 tot 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l zonder koorts	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selinexor 1 dosisniveau verlagen (zie <b>tabel 1</b>).</li> </ul>
Absolute neutrofielentelling lager dan 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l <i>OF</i> Febriele neutropenie	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selinexor onderbreken.</li> <li>Controleren totdat neutrofielentellingen weer 1,0 x 10<sup>9</sup>/l of hoger zijn.</li> <li>Weer beginnen met selinexor 1 dosisniveau lager (zie <b>tabel 1</b>).</li> </ul>
<b>Anemie</b>		
Hemoglobine lager dan 8,0 g/dl	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selinexor 1 dosisniveau verlagen (zie <b>tabel 1</b>).</li> <li>Bloedtransfusies en/of andere behandelingen geven conform klinische richtlijnen.</li> </ul>
Levensbedreigende gevolgen (spoedinterventie geïndiceerd)	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selinexor onderbreken.</li> <li>Hemoglobine controleren totdat waarden weer 8 g/dl of hoger zijn.</li> <li>Weer beginnen met selinexor 1 dosisniveau lager (zie <b>tabel 1</b>).</li> <li>Bloedtransfusies en/of andere behandelingen geven conform klinische richtlijnen.</li> </ul>
<b>Niet-hematologische bijwerkingen</b>		
<b>Hyponatriëmie</b>		
Natriumspiegel 130 mmol/l of lager	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selinexor onderbreken en passende ondersteunende zorg bieden.</li> <li>Controleren totdat natriumwaarden weer 130 mmol/l of hoger zijn.</li> <li>Weer beginnen met selinexor 1 dosisniveau lager (zie <b>tabel 1</b>).</li> </ul>
<b>Vermoeidheid</b>		
Graad 2 gedurende langer dan 7 dagen <i>OF</i> Graad 3	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selinexor onderbreken.</li> <li>Volgen totdat vermoeidheid afneemt tot graad 1 of baseline.</li> <li>Weer beginnen met selinexor 1 dosisniveau lager (zie <b>tabel 1</b>).</li> </ul>
<b>Nausea en braken</b>		
Nausea graad 1 of 2 (orale inname verlaagd zonder significant gewichtsverlies, dehydratie of ondervoeding) <i>OF</i> Braken graad 1 of 2 (5 of minder episoden per dag)	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doorgaan met selinexor en beginnen met aanvullende geneesmiddelen tegen nausea.</li> </ul>
Nausea graad 3 (onvoldoende orale calorie- of vochtinname) <i>OF</i> Braken graad 3 of hoger (6 of meer episoden per dag)	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selinexor onderbreken.</li> <li>Controleren totdat nausea of braken is afgenomen tot graad 2 of lager of baseline.</li> <li>Beginnen met aanvullende geneesmiddelen tegen nausea.</li> <li>Weer beginnen met selinexor 1 dosisniveau lager (zie <b>tabel 1</b>).</li> </ul>
<b>Diarree</b>		
Graad 2 (toename van 4 tot 6 stoelgangen per dag t.o.v. baseline)	1e	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doorgaan met selinexor en beginnen met ondersteunende zorg.</li> </ul>
	2 <sup>e</sup> en volgende	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selinexor 1 dosisniveau verlagen (zie</li> </ul>

Bijwerking <sup>a</sup>	Optreden	Actie
		<b>tabel 1).</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginnen met ondersteunende zorg.</li> </ul>
Graad 3 of hoger (toename van 7 stoelgangen of meer per dag t.o.v. baseline; ziekenhuisopname geïndiceerd)	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selinexor onderbreken en beginnen met ondersteunende zorg.</li> <li>• Controleren totdat diarree afneemt tot graad 2 of lager.</li> <li>• Weer beginnen met selinexor 1 dosisniveau lager (zie <b>tabel 1</b>).</li> </ul>
<b>Gewichtsverlies en anorexie</b>		
Gewichtsverlies van 10% tot minder dan 20% <i>OF</i> Anorexie met significant gewichtsverlies of ondervoeding	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selinexor onderbreken en beginnen met ondersteunende zorg.</li> <li>• Controleren totdat het gewicht weer meer dan 90% van het gewicht bij baseline is.</li> <li>• Weer beginnen met selinexor 1 dosisniveau lager (zie <b>tabel 1</b>).</li> </ul>
<b>Oogbijwerkingen</b>		
Graad 2, exclusief cataract	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oogheelkundig onderzoek uitvoeren.</li> <li>• Selinexor onderbreken en ondersteunende zorg bieden.</li> <li>• Controleren totdat oogsymptomen afnemen tot graad 1 of baseline.</li> <li>• Weer beginnen met selinexor 1 dosisniveau lager (zie <b>tabel 1</b>).</li> </ul>
Graad ≥ 3, exclusief cataract	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definitief stoppen met selinexor.</li> <li>• Oogheelkundig onderzoek uitvoeren.</li> </ul>
<b>Andere niet-hematologische bijwerkingen</b>		
Graad 3 of 4 (levensbedreigend)	Elk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selinexor onderbreken.</li> <li>• Controleren totdat afgenomen tot graad 2 of lager.</li> <li>• Weer beginnen met selinexor 1 dosisniveau lager (zie <b>tabel 1</b>).</li> </ul>

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

### Specifieke patiëntengroepen

#### *Oudere patiënten*

Er is geen aanpassing van de dosering van selinexor vereist voor patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 4.8, 5.1 en 5.2).

#### *Verminderde nierfunctie*

Er is geen aanpassing in de dosering van selinexor nodig voor patiënten met een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met terminale nierziekte of hemodialyse om een dosisaanbeveling te ondersteunen.

#### *Verminderde leverfunctie*

Er is geen aanpassing in de dosering van selinexor nodig voor patiënten met een licht verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie om een dosisaanbeveling te ondersteunen.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van NEXPOVIO bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Er is geen relevante toepassing van NEXPOVIO bij kinderen jonger dan 18 jaar bij de behandeling

van multipel myeloom.

#### Wijze van toediening

NEXPOVIO is voor oraal gebruik.

NEXPOVIO in combinatie met bortezomib en dexamethason (SVd) dient eenmaal per week op dag 1 van elke week oraal te worden ingenomen op ongeveer hetzelfde tijdstip.

NEXPOVIO in combinatie met dexamethason (Sd) dient op dag 1 en 3 van elke week te worden ingenomen op ongeveer hetzelfde tijdstip.

De tablet dient in zijn geheel te worden doorgeslikt met water. De tablet mag niet worden fijngemaakt, gekauwd, gebroken of gedeeld; dit om de kans op huidirritatie door de werkzame stof te voorkomen. De tablet kan al dan niet met voedsel worden ingenomen.

### **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Van geneesmiddelen die in combinatie met selinexor worden toegediend, dient de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) te worden geraadpleegd voordat wordt begonnen met de behandeling, met inbegrip van bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en van aanbevolen begeleidende behandelingen.

#### Aanbevolen begeleidende behandelingen

Patiënten dienen te worden geadviseerd om de vocht- en calorie-inname gedurende de behandeling op peil te houden. Intraveneuze hydratatie dient te worden overwogen voor patiënten met een verhoogd risico op dehydratie.

Een profylactische begeleidende behandeling met een 5-HT<sub>3</sub>-antagonist en/of andere middelen tegen nausea dient te worden gegeven vóór en tijdens de behandeling met NEXPOVIO (zie rubriek 4.8).

#### Hematologie

Het volledige bloedbeeld van patiënten dient te worden beoordeeld bij baseline, gedurende de behandeling en zoals klinisch geïndiceerd. Controleer vaker gedurende de eerste twee maanden van de behandeling.

#### *Trombocytopenie*

Trombocytopenische voorvallen (trombocytopenie en verlaagde plaatjestelling) werden vaak gemeld bij patiënten die selinexor kregen. Deze kunnen ernstig zijn (graad 3/4). Graad 3/4 trombocytopenie kan soms leiden tot klinisch significante bloeding en kan in zeldzame gevallen leiden tot mogelijk fatale hemorragie (zie rubriek 4.8).

Trombocytopenie kan worden behandeld met dosisonderbrekingen, dosisaanpassingen, plaatjestransfusies en/of andere behandelingen zoals klinisch geïndiceerd. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bloedingen en dienen tijdig te worden beoordeeld. Zie voor richtsnoeren voor dosisaanpassing tabel 1 en tabel 2 in rubriek 4.2.

#### *Neutropenie*

Neutropenie, waaronder ernstige neutropenie (graad 3/4), is gemeld met selinexor. In enkele gevallen traden gelijktijdige infecties op bij patiënten met graad 3/4 neutropenie (zie rubriek 4.8).

Patiënten met neutropenie dienen te worden gecontroleerd op tekenen van infectie en dienen tijdig te worden beoordeeld. Neutropenie kan worden behandeld met dosisonderbrekingen, dosisaanpassingen

en 'colony stimulating'-factoren conform medische richtlijnen. Zie voor richtsnoeren voor dosisaanpassing tabel 1 en tabel 2 in rubriek 4.2.

#### Maag-darmtoxiciteit

Nausea, braken en diarree, die soms ernstig kunnen zijn en waarvoor anti-emetica en antidiarroïca nodig zijn (zie rubriek 4.8).

Profylaxe met 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten en/of andere middelen tegen nausea dient te worden gegeven vóór en tijdens de behandeling met selinexor. Aan patiënten met een verhoogd risico dient vocht met elektrolyten te worden toegediend om dehydratie te voorkomen.

Nausea/braken kan worden behandeld door middel van onderbreking van de toediening, dosisaanpassingen en/of het starten van andere anti-emetica, zoals klinisch geïndiceerd. Diarree kan worden behandeld door middel van onderbreking van de toediening, met dosisaanpassingen en/of toediening van antidiarroïca. Zie voor richtsnoeren voor dosisaanpassing tabel 1 en tabel 2 in rubriek 4.2.

#### Gewichtsverlies en anorexie

Selinexor kan gewichtsverlies en anorexie veroorzaken. Het lichaamsgewicht, de voedingstoestand en het volume van de patiënt dient te worden gecontroleerd bij baseline, gedurende de behandeling en zoals klinisch geïndiceerd. Gedurende de eerste twee maanden van de behandeling dient vaker te worden gecontroleerd. Bij patiënten bij wie verminderde eetlust en afgenomen gewicht voor het eerst optreedt of erger wordt, kunnen dosisaanpassingen, eetlustopwekkende middelen en voedingsconsulten nodig zijn. Zie voor richtsnoeren voor dosisaanpassing tabel 1 en tabel 2 in rubriek 4.2.

#### Verwarde toestand en duizeligheid

Selinexor kan een verwarde toestand en duizeligheid veroorzaken. De patiënt dient te worden geïnstrueerd om situaties te vermijden waarin duizeligheid of een verwarde toestand een probleem kan vormen, en om zonder passend medisch advies geen andere geneesmiddelen te gebruiken die duizeligheid of een verwarde toestand kunnen veroorzaken. Patiënten dienen het advies te krijgen om geen voertuigen te besturen of zware machines te bedienen totdat de symptomen verdwijnen (zie rubriek 4.7).

#### Hyponatriëmie

Selinexor kan hyponatriëmie veroorzaken. De natriumspiegels van de patiënt dienen te worden gecontroleerd bij baseline, gedurende de behandeling en zoals klinisch geïndiceerd. Gedurende de eerste twee maanden van de behandeling dient vaker te worden gecontroleerd. Corrigeer natriumspiegels voor gelijktijdig optredende hyperglykemie (serumglucose > 150 mg/dl) en hoge paraproteïnespiegels in serum. Hyponatriëmie dient te worden behandeld conform de medische richtlijnen (intraveneuze natriumchlorideoplossing en/of zouttabletten), waarbij ook wordt gekeken naar dieet. Onderbreking van de toediening en/of aanpassing van de dosis selinexor kan nodig zijn. Zie voor richtsnoeren voor dosisaanpassing tabel 1 en tabel 2 in rubriek 4.2.

#### Cataract

Selinexor kan het ontstaan of de exacerbatie van cataract veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er kan een oogheelkundig onderzoek worden uitgevoerd zoals klinisch geïndiceerd. Cataract dient te worden behandeld conform de medische richtlijnen, met inbegrip van chirurgie, indien nodig.

#### Tumorlyssyndroom

Het tumorlyssyndroom (TLS) is gemeld bij patiënten die met selinexor werden behandeld. Patiënten met een hoog risico op TLS dienen nauwlettend te worden gecontroleerd. Behandel TLS onmiddellijk conform de richtlijnen van de instelling.

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Aan vrouwen die zwanger kunnen worden, dient te worden geadviseerd om tijdens de behandeling met selinexor en ten minste 1 week na de laatste dosis selinexor een zwangerschap te voorkomen of

geen geslachtsgemeenschap te hebben.

Aan vrouwen die zwanger kunnen worden en mannelijke patiënten die een kind kunnen verwekken, dient te worden geadviseerd om tijdens de behandeling met selinexor en ten minste 1 week na de laatste dosis selinexor maatregelen voor effectieve anticonceptie te nemen of zich te onthouden van seksuele activiteit; dit om zwangerschap te voorkomen (zie rubriek 4.6).

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet van 20 mg, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen gericht klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd.

Gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4-inductor zou een lagere blootstelling aan selinexor tot gevolg kunnen hebben.

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van selinexor gezien bij gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A4-remmer, claritromycine (tweemaal daags 500 mg oraal gedurende 7 dagen).

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van selinexor gezien bij gelijktijdige toediening met een dagelijkse dosis paracetamol van maximaal 1 000 mg.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Aan vrouwen die zwanger kunnen worden, dient te worden geadviseerd om tijdens de behandeling met selinexor en ten minste 1 week na de laatste dosis selinexor een zwangerschap te voorkomen of geen geslachtsgemeenschap te hebben. Voor vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt een zwangerschapstest aanbevolen voordat wordt begonnen met de behandeling met selinexor.

Aan vrouwen die zwanger kunnen worden en mannelijke patiënten die een kind kunnen verwekken, dient te worden geadviseerd om tijdens de behandeling met selinexor en ten minste 1 week na de laatste dosis selinexor maatregelen voor effectieve anticonceptie te nemen of zich te onthouden van seksuele activiteit; dit om zwangerschap te voorkomen.

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van selinexor bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is gebleken dat selinexor schadelijke gevolgen kan hebben voor de foetus (zie rubriek 5.3). Selinexor wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Indien de patiënt tijdens het gebruik van selinexor zwanger wordt, dient het gebruik van selinexor onmiddellijk te worden gestaakt en dient de patiënt op de hoogte te worden gesteld van het mogelijke risico voor de foetus.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of selinexor of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor met moedermelk gevoede kinderen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met selinexor en gedurende 1 week na de laatste dosis.

#### Vruchtbaarheid

Afgaande op bevindingen bij dieren kan selinexor bij zowel mannen als vrouwen de vruchtbaarheid schaden (zie rubriek 5.3).



#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Selinexor kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Selinexor kan vermoeidheid, een verwarde toestand en duizeligheid veroorzaken. De patiënt dient te worden geïnstrueerd om situaties te vermijden waarin duizeligheid of een verwarde toestand een probleem kan vormen, en om zonder passend medisch advies geen andere geneesmiddelen te gebruiken die duizeligheid of een verwarde toestand kunnen veroorzaken. Patiënten dienen het advies te krijgen om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen indien zij een of meer van deze symptomen hebben.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van selinexor in combinatie met bortezomib en dexamethason is onderzocht bij 195 patiënten met multipel myeloom. De meest voorkomende bijwerkingen ( $\geq 30\%$ ) waren trombocytopenie (62%), nausea (50%), vermoeidheid (42%), anemie (37%), verminderde eetlust (35%), diarree (33%) en perifere neuropathie (33%).

De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen ( $\geq 3\%$ ) waren pneumonie (14,9%), cataract (4,6%), sepsis (4,1%), diarree (3,6%), braken (3,6%) en anemie (3,1%).

De veiligheid van selinexor in combinatie met dexamethason is onderzocht bij 214 patiënten met multipel myeloom, waaronder 83 patiënten met vijfvoudig refractaire ziekte. De meest voorkomende bijwerkingen ( $\geq 30\%$ ) waren nausea (75%), trombocytopenie (75%), vermoeidheid (66%), anemie (60%), verminderde eetlust (56%), verlaagd gewicht (49%), diarree (47%), braken (43%), hyponatriëmie (40%), neutropenie (36%) en leukopenie (30%).

De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen ( $\geq 3\%$ ) waren pneumonie (7,5%), sepsis (6,1%), trombocytopenie (4,7%), acuut nierletsel (3,7%) en anemie (3,3%).

##### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld bij klinische onderzoeken met selinexor in combinatie met bortezomib en dexamethason (SVd) worden in tabel 3 weergegeven.

Bijwerkingen die zijn gemeld bij klinische onderzoeken met selinexor in combinatie met dexamethason (Sd) worden in tabel 4 weergegeven.

Deze bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en per frequentie. De frequentie categorieën zijn als gevolgd gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 3: Bijwerkingen (ADR's) zoals gezien bij patiënten met multipel myeloom die werden behandeld met selinexor in combinatie met bortezomib en dexamethason (SVd)**

Systeem/orgaanklasse / voorkeursterm	Alle ADR's / frequentie	ADR's graad 3-4 / frequentie
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	<b>Zeer vaak</b> Pneumonie*, bovensteluchtweginfectie, bronchitis, nasofaryngitis  <b>Vaak</b> Sepsis*, ondersteluchtweginfectie	<b>Zeer vaak</b> Pneumonie*  <b>Vaak</b> Sepsis*, ondersteluchtweginfectie, bronchitis, bovensteluchtweginfectie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	<b>Zeer vaak</b> Trombocytopenie, anemie,	<b>Zeer vaak</b> Trombocytopenie, anemie

Systeem/orgaanklasse / voorkeursterm	Alle ADR's / frequentie	ADR's graad 3-4 / frequentie
	neutropenie*  <b>Vaak</b> Leukopenie, lymfopenie	<b>Vaak</b> Neutropenie*, lymfopenie  <b>Soms</b> Leukopenie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	<b>Zeer vaak</b> Verminderde eetlust  <b>Vaak</b> Hyponatriëmie, dehydratie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, hypofosfatemie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie	<b>Vaak</b> Hyponatriëmie, dehydratie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypocalciëmie, hypofosfatemie
<b>Psychische stoornissen</b>	<b>Zeer vaak</b> Insomnia  <b>Vaak</b> Verwarde toestand	<b>Vaak</b> Verwarde toestand, insomnia
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	<b>Zeer vaak</b> Perifere neuropathie, duizeligheid, hoofdpijn  <b>Vaak</b> Syncope, amnesie*, evenwichtsstoornis, dysgeusie, ageusie	<b>Vaak</b> Syncope, perifere neuropathie  <b>Soms</b> Hoofdpijn, duizeligheid, amnesie*
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	<b>Vaak</b> Vertigo	Geen
<b>Oogaandoeningen</b>	<b>Zeer vaak</b> Cataract, gezichtsvermogen wazig*	<b>Zeer vaak</b> Cataract  <b>Vaak</b> Gezichtsvermogen wazig*
<b>Hartaandoeningen</b>	<b>Vaak</b> Tachycardie	Geen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	<b>Vaak</b> Hypotensie	<b>Vaak</b> Hypotensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	<b>Zeer vaak</b> Hoesten  <b>Vaak</b> Dyspneu*, bloedneus	<b>Vaak</b> Bloedneus  <b>Soms</b> Dyspneu*, hoesten
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	<b>Zeer vaak</b> Nausea, diarree, braken, constipatie  <b>Vaak</b> Abdominale pijn, dyspepsie, droge mond, flatulentie	<b>Vaak</b> Nausea, diarree, braken
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	<b>Vaak</b> Alopecia, nachtzweet*, pruritus	<b>Soms</b> Nachtzweet*
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen</b>	<b>Vaak</b> Hypercreatinemie	<b>Vaak</b> Hypercreatinemie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	<b>Vaak</b>	<b>Vaak</b>

Systeem/orgaanklasse / voorkeursterm	Alle ADR's / frequentie	ADR's graad 3-4 / frequentie
	Acuut nierletsel	Acuut nierletsel
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	<b>Zeer vaak</b> Vermoeidheid, pyrexie, asthenie  <b>Vaak</b> Algemene deterioratie van lichamelijke gezondheid, malaise	<b>Zeer vaak</b> Vermoeidheid  <b>Vaak</b> Pyrexie, asthenie, algemene deterioratie van lichamelijke gezondheid
<b>Onderzoeken</b>	<b>Zeer vaak</b> Gewicht verlaagd  <b>Vaak</b> Aspartaataminotransferase verhoogd, alanine-aminotransferase verhoogd	<b>Vaak</b> Gewicht verlaagd, aspartaataminotransferase verhoogd, alanine-aminotransferase verhoogd
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	<b>Vaak</b> Val, kneuzing	<b>Vaak</b> Val

\* Groep van meerdere MedDRA-voorkeurstermen, waaronder:

- Pneumonie: pneumonie, longinfectie, pneumokokkenpneumonie, influenzapneumonie, para-influenzaviruspneumonie, bacteriële pneumonie en pneumonie door schimmels
- Sepsis: sepsis, septische shock, stafylokokken-sepsis en urosepsis
- Neutropenie: neutropenie en febriele neutropenie
- Amnesie: amnesie en geheugenvermindering
- Gezichtsvermogen wazig: gezichtsvermogen wazig, gezichtsvermogen afgenomen en scherpzien gereduceerd
- Dyspneu: dyspneu en inspanningskortademigheid
- Nachtzweet: nachtelijk zweten en hyperhidrose

**Tabel 4: Bijwerkingen (ADR's) zoals gezien bij patiënten die werden behandeld met selinexor in combinatie met dexamethason (Sd)**

Systeem/orgaanklasse / voorkeursterm	Alle ADR's / frequentie	ADR's graad 3-4 / frequentie
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	<b>Zeer vaak</b> Pneumonie, bovensteluchtweginfectie  <b>Vaak</b> Sepsis, bacteriëmie	<b>Vaak</b> Pneumonie, sepsis, bacteriëmie  <b>Soms</b> Bovensteluchtweginfectie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	<b>Zeer vaak</b> Trombocytopenie, anemie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie  <b>Vaak</b> Febriele neutropenie	<b>Zeer vaak</b> Trombocytopenie, anemie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie  <b>Vaak</b> Febriele neutropenie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	<b>Zeer vaak</b> Hyponatriëmie, dehydratie, verminderde eetlust, hyperglykemie, hypokaliëmie  <b>Vaak</b> Hypocalciëmie, hypofosfatemie,	<b>Zeer vaak</b> Hyponatriëmie  <b>Vaak</b> Dehydratie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hyperglykemie, hypocalciëmie,

<b>Systeem/orgaanklasse / voorkeursterm</b>	<b>Alle ADR's / frequentie</b>	<b>ADR's graad 3-4 / frequentie</b>
	hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie, hyperamylasemie, hyperurikemie, hyperlipasemie  <b>Soms</b> Tumorlyssyndroom	hyperkaliëmie, hyperamylasemie, hypofosfatemie, hyperurikemie, hyperlipasemie  <b>Soms</b> Tumorlyssyndroom
<b>Psychische stoornissen</b>	<b>Zeer vaak</b> Verwarde toestand, insomnia  <b>Vaak</b> Delirium, hallucinatie	<b>Vaak</b> Verwarde toestand, insomnia  <b>Soms</b> Delirium, hallucinatie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	<b>Zeer vaak</b> Duizeligheid, dysgeusie, hoofdpijn  <b>Vaak</b> Perifere neuropathie, syncope, ageusie, smaakstoornis, evenwichtsstoornis, cognitieve aandoening, stoornis van aandacht, geheugenvermindering  <b>Soms</b> Encefalopathie	<b>Vaak</b> Syncope, cognitieve aandoening  <b>Soms</b> Perifere neuropathie, encefalopathie
<b>Oogaandoeningen</b>	<b>Zeer vaak</b> Gezichtsvermogen wazig  <b>Vaak</b> Cataract, gezichtsvermogen afgenomen	<b>Vaak</b> Cataract  <b>Soms</b> Gezichtsvermogen wazig, gezichtsvermogen afgenomen
<b>Hartaandoeningen</b>	<b>Vaak</b> Tachycardie	Geen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	<b>Vaak</b> Hypotensie	<b>Soms</b> Hypotensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	<b>Zeer vaak</b> Dyspneu, bloedneus, hoesten	<b>Vaak</b> Dyspneu  <b>Soms</b> Bloedneus
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	<b>Zeer vaak</b> Nausea, diarree, braken, abdominale pijn, constipatie  <b>Vaak</b> Dyspepsie, droge mond, abdominaal ongemak, flatulentie	<b>Vaak</b> Nausea, diarree, braken, constipatie  <b>Soms</b> Abdominale pijn
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	<b>Vaak</b> Alopecia, nachtzweet, pruritus	Geen
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	<b>Vaak</b> Spierspasmen,	<b>Soms</b> Spierspasmen,

Systeem/orgaanklasse / voorkeursterm	Alle ADR's / frequentie	ADR's graad 3-4 / frequentie
	hypercreatinemie	hypercreatinemie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	<b>Vaak</b> Acuut nierletsel	<b>Vaak</b> Acuut nierletsel
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	<b>Zeer vaak</b> Vermoeidheid, pyrexie, asthenie  <b>Vaak</b> Algemene deterioratie van lichamelijke gezondheid, malaise, loopstoornis, koude rillingen	<b>Zeer vaak</b> Vermoeidheid  <b>Vaak</b> Asthenie, algemene deterioratie van lichamelijke gezondheid, pijn  <b>Soms</b> Pyrexie
<b>Onderzoeken</b>	<b>Zeer vaak</b> Gewicht verlaagd  <b>Vaak</b> Aspartaataminotransferase verhoogd, alanine-aminotransferase verhoogd, bloed alkalische fosfatase verhoogd	<b>Vaak</b> Alanine-aminotransferase verhoogd  <b>Soms</b> Gewicht verlaagd, aspartaataminotransferase verhoogd
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	<b>Vaak</b> Val	<b>Vaak</b> Val

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Infecties*

Infectie was de meest voorkomende niet-hematologische toxiciteit.

Bij 70% van de patiënten die SVd kregen, werden infecties gemeld; 28% van de patiënten had infecties graad 3 of 4. Ernstige infecties werden gemeld bij 28% van de patiënten en fatale infecties deden zich voor bij 4% van de behandelde patiënten. Bovensteluchtweginfectie en pneumonie waren de vaakst gemelde infecties (bij respectievelijk 21% en 15% van de patiënten). Infectie leidde tot staking van het gebruik bij 1% van de patiënten, onderbreking van de behandeling bij 48% van de patiënten en een dosisverlaging bij 10% van de patiënten.

Bij 53% van de patiënten die Sd kregen, werden infecties gemeld. Bij 22% van deze gevallen betrof het graad 3 of 4. Bovensteluchtweginfectie en pneumonie waren de vaakst gemelde infecties (bij respectievelijk 15% en 13% van de patiënten); 25% van de gemelde infecties was ernstig en fatale infecties deden zich voor bij 3% van de behandelde patiënten. Infectie leidde tot staking van het gebruik bij 7% van de patiënten, onderbreking van de behandeling bij 19% van de patiënten en een dosisverlaging bij 1% van de patiënten.

#### *Trombocytopenie*

Bij 62% van de patiënten die SVd kregen, deed zich trombocytopenie voor; 41% van de patiënten had trombocytopenie graad 3 of 4. Trombocytopenie was ernstig bij 2% van de patiënten. Van de 41% patiënten met trombocytopenie graad 3 of 4 werden bij 5% gelijktijdig optredende bloedingsvoorvallen graad 3 of hoger gemeld (gelijktijdigheid was gedefinieerd als  $\pm 5$  dagen). Fatale hemorragie deed zich voor bij 2% van de patiënten met trombocytopenie. Trombocytopenie leidde tot staking van het gebruik bij 2% van de patiënten, onderbreking van de behandeling bij 35% van de patiënten en een dosisverlaging bij 33% van de patiënten.

Bij 75% van de patiënten die Sd kregen, deed zich trombocytopenie; 65% van deze ADR's betrof graad 3 of 4. Trombocytopenie was ernstig bij 5% van de patiënten. Van de 65% patiënten met

trombocytopenie graad 3 of 4 werden bij 5% gelijktijdig optredende ernstige bloedingsvoorvallen of bloedingsvoorvallen graad 3 of hoger gemeld (gelijktijdigheid was gedefinieerd als  $\pm 5$  dagen). Trombocytopenie leidde tot staking van het gebruik bij 3% van de patiënten, onderbreking van de behandeling bij 22% van de patiënten en een dosisverlaging bij 32% van de patiënten.

Trombocytopenie kan worden behandeld met dosisaanpassingen (zie rubriek 4.2), ondersteunende zorg en plaatjestransfusies. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bloedingen en dienen tijdig te worden beoordeeld (zie rubriek 4.4).

#### *Neutropenie*

Bij 16% van de patiënten die SVd kregen, deed zich neutropenie voor; 10% van de patiënten had voorvallen van neutropenie graad 3 of 4. Neutropenie was ernstig bij 1% van de patiënten. Geen van de patiënten staakte het gebruik vanwege neutropenie. Neutropenie leidde tot onderbreking van de behandeling bij 9% van de patiënten en tot een dosisverlaging bij 5% van de patiënten.

Van ernstige febrile neutropenie werd melding gedaan bij één patiënt (<1%) die SVd kreeg; het betrof graad 4. Febrile neutropenie leidde tot onderbreking van de behandeling en een dosisverlaging; staking van het gebruik vanwege febrile neutropenie kwam niet voor. Van de 19 patiënten met neutropenie graad 3 of hoger werden bij 3 (16%) patiënten gelijktijdig optredende ernstige infecties of infecties van graad 3 of hoger gemeld (gelijktijdigheid was gedefinieerd als  $\pm 5$  dagen). Tot de gelijktijdig optredende infecties van graad 3 of hoger behoorden ondersteluchtweginfectie, bronchitis en oorinfectie (1 patiënt per bijwerking).

Bij 36% van de patiënten die Sd kregen, deed zich neutropenie voor en 25% daarvan betrof graad 3 of 4. Neutropenie was ernstig bij 1% van de patiënten. Geen van de patiënten staakte het gebruik vanwege neutropenie. Neutropenie leidde tot onderbreking van de behandeling bij 2% van de patiënten en tot een dosisverlaging bij 6% van de patiënten.

Febrile neutropenie deed zich voor bij 3% van de patiënten die Sd kregen; in alle gevallen betrof het graad 3 of 4. De melding betrof bij 2% van de patiënten ernstige febrile neutropenie, die leidde tot staking van het gebruik, onderbreking van de behandeling of een dosisverlaging bij minder dan 1% van de patiënten (per categorie). Van de 53 patiënten met neutropenie graad 3 of hoger werden bij 6 (11%) patiënten gelijktijdig optredende ernstige infecties of infecties van graad 3 of hoger gemeld (gelijktijdigheid was gedefinieerd als  $\pm 5$  dagen). Tot de vaakst gemelde gelijktijdig optredende infecties van graad 3 of hoger behoorden urineweginfecties (3 patiënten) en sepsis (2 patiënten).

#### *Anemie*

Bij 37% van de patiënten die SVd kregen, deed zich anemie voor; 16% van de patiënten had anemie graad 3 en geen van de patiënten had anemie graad 4 of 5. Anemie was ernstig bij 3% van de patiënten. Anemie leidde tot staking van het gebruik bij 1% van de patiënten, onderbreking van de behandeling bij 6% van de patiënten en een dosisverlaging bij 3% van de patiënten.

Bij 61% van de patiënten die Sd kregen, deed zich anemie voor en 44% daarvan betrof graad 3 of 4. Anemie was ernstig bij 3% van de patiënten. Anemie leidde tot staking van het gebruik bij < 1% van de patiënten, onderbreking van de behandeling bij 4% van de patiënten en een dosisverlaging bij 1% van de patiënten.

Anemie kan worden behandeld met dosisaanpassingen (zie rubriek 4.2) en met bloedtransfusies en/of toediening van erytropoëtine conform medische richtlijnen. Zie voor richtsnoeren voor dosisaanpassing tabel 2 van rubriek 4.2.

#### *Maag-darmtoxiciteit*

Bij 50% van de patiënten die SVd kregen, deed zich nausea voor; 8% van de patiënten had nausea graad 3 of 4. Nausea was ernstig bij 2% van de patiënten. Wanneer een behandeling tegen nausea werd toegediend, verbeterde de mediane duur van nausea met 10 dagen. Nausea leidde tot staking van het gebruik bij 3% van de patiënten, onderbreking van de behandeling bij 7% van de patiënten en een dosisverlaging bij 7% van de patiënten.

Braken trad op bij 21% van de patiënten die SVd kregen, en braken van graad 3 trad op bij 4% van de patiënten. Bij geen van de patiënten trad braken van graad 4 op. Braken was ernstig bij 4% van de patiënten. Braken leidde tot staking van het gebruik bij 2% van de patiënten, onderbreking van de behandeling bij 3% van de patiënten en een dosisverlaging bij 3% van de patiënten.

Diarree deed zich voor bij 33% van de patiënten die SVd kregen; 7% van de patiënten had diarree graad 3 of 4. Diarree was ernstig bij 4% van de patiënten. Diarree leidde tot staking van het gebruik bij 1% van de patiënten, onderbreking van de behandeling bij 8% van de patiënten en een dosisverlaging bij 2% van de patiënten.

Bij 79% van de patiënten die Sd kregen, deed zich nausea/braken voor en 10% daarvan betrof graad 3 of 4 en was ernstig bij 3% van de patiënten. Wanneer een behandeling tegen nausea werd toegediend, verbeterde de mediane duur van nausea of braken met 3 dagen. Nausea/braken leidde tot staking van het gebruik bij 5% van de patiënten, onderbreking van de behandeling bij 8% van de patiënten en een dosisverlaging bij 5% van de patiënten.

Diarree deed zich voor bij 47% van de patiënten die Sd kregen, en 7% betrof graad 3 of 4 en diarree was ernstig bij 2% van de patiënten. Diarree leidde bij 1% van de patiënten tot staking van het gebruik, bij 2% van de patiënten tot onderbreking van de behandeling en bij 1% van de patiënten tot een dosisverlaging.

#### *Hyponatriëmie*

Bij 8% van de patiënten die SVd kregen, deed zich hyponatriëmie voor; 5% van de patiënten had hyponatriëmie graad 3 of 4. Hyponatriëmie was ernstig bij <1% van de patiënten. De meeste gevallen van hyponatriëmie gingen niet gepaard met symptomen. Er waren geen meldingen van gelijktijdig optredende insulten. Hyponatriëmie leidde niet tot staking van het gebruik en leidde bij <1% van de patiënten tot onderbreking van de behandeling en bij 1% van de patiënten tot een dosisverlaging.

Bij 40% van de patiënten die Sd kregen, deed zich hyponatriëmie voor en 24% betrof graad 3 of 4. Hyponatriëmie was ernstig bij 3% van de patiënten. De meeste gevallen van hyponatriëmie gingen niet gepaard met symptomen. Er waren geen meldingen van gelijktijdig optredende insulten. Hyponatriëmie leidde niet tot staking van het gebruik en leidde bij 6% van de patiënten tot onderbreking van de behandeling en bij 1% van de patiënten tot een dosisverlaging.

#### *Cataract*

Bij 24% van de patiënten die SVd kregen, werd een incidentie gemeld van ontstaan of verergering van cataract waarbij klinische interventie noodzakelijk was. De mediane tijd tot ontstaan van cataract bedroeg 233 dagen. De mediane tijd voor verergering van cataract bij patiënten die bij aanvang van de behandeling met selinexor cataract hadden, bedroeg 261 dagen (SVd). Cataract leidde niet tot staking van de behandeling en leidde bij 4% van de patiënten tot onderbreking van de behandeling en bij 3% van de patiënten tot een dosisverlaging. Cataract dient te worden behandeld conform de medische richtlijnen, met inbegrip van chirurgie, indien nodig (zie rubriek 4.4 en 4.2).

#### *Tumorlyssyndroom*

Het tumorlyssyndroom (TLS) deed zich voor bij één (< 1%) patiënt (die Sd kreeg), bij wie de aandoening werd beschouwd als graad 3 en ernstig. Patiënten met een hoog risico op TLS dienen nauwlettend te worden gecontroleerd. Behandel TLS onmiddellijk conform de richtlijnen van de instelling (zie rubriek 4.4).

#### *Oudere patiënten*

Van de patiënten met multipel myeloom die SVd kregen, was 56% 65 jaar of ouder, terwijl 17% 75 jaar of ouder was. In vergelijking met jongere patiënten was bij patiënten van 65 jaar en ouder sprake van een hogere incidentie van staking vanwege een bijwerking (28% versus 13%) en een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen (57% versus 51%).

Van de patiënten met multipel myeloom die Sd kregen, was 47% 65 jaar of ouder, terwijl 11% 75 jaar of ouder was. In vergelijking met jongere patiënten was bij patiënten van 75 jaar en ouder sprake van een hogere incidentie van staking vanwege een bijwerking (52% versus 25%), een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen (74% versus 59%) en een hogere incidentie van fatale bijwerkingen (22% versus 8%).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### **4.9 Overdosering**

Over het algemeen ging overdosering gepaard met vergelijkbare bijwerkingen als gemeld voor standaarddosering en kon het probleem binnen 1 week worden verholpen.

#### Symptomen

Tot mogelijke acute symptomen behoren nausea, braken, diarree, dehydratie en verwardheid. Tot de mogelijke tekenen behoren lage natriumspiegels, gestegen leverenzymen en lage bloedcelltellingen. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd en waar passend dient ondersteunende zorg te worden geboden. Tot op heden zijn geen sterfgevallen ten gevolge van overdosering gemeld.

#### Behandeling

In geval van overdosering dient de patiënt te worden gecontroleerd op eventuele bijwerkingen en dient onmiddellijk passende symptomatische behandeling te worden geboden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX66

#### Werkingsmechanisme

Selinexor is een omkeerbare covalente selectieve remmer van nucleaire export (*selective inhibitor of nuclear export*, SINE), een verbinding die specifiek exportine 1 (XPO1) blokkeert. XPO1 is de belangrijkste mediator van het nucleaire export van talrijke cargo-eiwitten, waaronder tumoronderdrukkende eiwitten (*tumor suppressor proteins*, TSP's), groeiregulatoren en mRNA's van tumorbevorderende (oncogene) eiwitten. XPO1-remming door selinexor leidt tot duidelijke accumulatie van TSP's in de nucleus, remming van de celcyclus, verlagingen in diverse onco-eiwitten, zoals c-Myc en cycline D1, en apoptose van kankercellen. De combinatie van selinexor en dexamethason en/of bortezomib liet synergetische cytotoxische effecten zien bij multipel myeloom *in vitro* en een verhoogde antitumoractiviteit in muizen-xenotransplantaatmodellen van multipel myeloom *in vivo*, met inbegrip van degene die resistent waren voor proteasoomremmers.

#### Hartelektrofysiologie

Het effect van meerdere doses selinexor tot maximaal 175 mg tweemaal per week op het QTc-interval werd beoordeeld bij patiënten met intensief voorbehandelde hematologische maligniteiten. Selinexor had bij een therapeutisch dosisniveau geen groot effect op het QTc-interval (d.w.z. niet groter dan 20 ms).



## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Selinexor in combinatie met bortezomib en dexamethason (SVd) voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom*

De werkzaamheid en veiligheid van selinexor in combinatie met bortezomib en dexamethason werden beoordeeld in studie KCP-330-023 (BOSTON), een internationaal, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek met werkzame controle, bij patiënten met multipel myeloom die ten minste één eerdere therapie hadden ondergaan. Voor BOSTON moesten de patiënten meetbaar myeloom hebben volgens de criteria van de *International Myeloma Working Group (IMWG)* met gedocumenteerd bewijs van progressieve ziekte tijdens of na hun recentste behandelregime, eerder zijn behandeld met één tot drie eerdere andere regimes voor multipel myeloom. Patiënten die eerder proteasoomremmers hadden gekregen (alleen of als onderdeel van een combinatiebehandeling), moesten ten minste een partiële respons op de therapie hebben gehad, er moesten ten minste 6 maanden zijn verstreken sinds hun laatste therapie met proteasoomremmers en er mocht geen voorgeschiedenis zijn van staking van het gebruik van bortezomib vanwege toxiciteit van graad 3 of hoger. De patiënten moesten een score voor de ECOG-performance status  $\leq 2$  en een toereikende lever-, nier- en hematopoëtische functie hebben. Patiënten met systemische lichtketenamyloidose, actief myeloom van het centraal zenuwstelsel, perifere neuropathie van graad 2 of hoger, of pijnlijke neuropathie van graad 2, plasmacelleukemie, polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoklonale gammopathie of huidveranderingen (POEMS-syndroom) werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

In de studie werd een vergelijking uitgevoerd van behandeling eenmaal per week met selinexor 100 mg (oraal toegediend op dag 1 van elke week) in combinatie met tweemaal per week dexamethason 20 mg (oraal toegediend op dag 1 en 2 van elke week) en eenmaal per week bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> (subcutaan toegediend op dag 1 van week 1 t/m 4, gevolgd door week 5 zonder) [SVd-arm] en behandeling met tweemaal per week bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> (subcutaan toegediend op dag 1, 4, 8, 11) met tweemaal per week laaggedoseerd dexamethason 20 mg (oraal toegediend op dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) van een standaard 21-daagse kuur gedurende de eerste 8 kuren, gevolgd door eenmaal per week subcutaan bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> (subcutaan toegediend op dag 1 van week 1 t/m 4, gevolgd door week 5 zonder) met tweemaal per week laaggedoseerd dexamethason 20 mg (oraal toegediend op dag 1 en 2 van elke week) gedurende kuren  $\geq 9$  [Vd-arm].

De behandeling werd in beide armen voortgezet totdat ziekteprogressie, overlijden of onaanvaardbare toxiciteit optrad. Na bevestigde progressieve ziekte (*progressive disease*, PD) konden de patiënten in de controlearm (Vd) overstappen naar behandeling op basis van selinexor in de vorm van wekelijks SVd (BOSTON-regime) of wekelijks Sd, eenmaal per week selinexor 100 mg (dag 1 van elke week) en tweemaal per week laaggedoseerd dexamethason 20 mg (dag 1 en 2 van elke week).

In totaal werden 402 patiënten gerandomiseerd: 195 naar de SVd-arm en 207 naar de Vd-arm.

De kenmerken van de patiënten en van de ziekte bij baseline zijn weergegeven in tabel 5.

**Tabel 5: Demografische en ziektekenmerken van patiënten met recidief/refractair multipel myeloom in BOSTON-studie (n = 402)**

<b>Kenmerken</b>	<b>SVd (n = 195)</b>	<b>Vd (n = 207)</b>
<b>Mediaan van diagnose tot randomisatie, jaren (spreiding)</b>	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
<b>Tijd verstreken sinds einde van laatste eerdere therapie, mediaan (spreiding)</b>	48 weken (1; 1 088)	42 weken (2; 405)
<b>Aantal eerdere behandelregimes, gemiddelde (spreiding)</b>	1,7 (1; 3)	1,7 (1; 3)
<b>Aantal eerdere therapieën (%)</b>		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
<b>Leeftijd, mediaan (spreiding)</b>	66 jaar (40; 87)	67 jaar (38; 90)
Patiënten < 65 jaar, n (%)	86 (44)	75 (36)
Patiënten 65-74 jaar, n (%)	75 (39)	85 (41)
Patiënten ≥ 75 jaar, n (%)	34 (17)	47 (23)
<b>Mannen: Vrouwen, n (%)</b>	115 (59): 80 (41)	115 (56): 92 (44)
<b>Type eerdere therapie (%)</b>		
Stamceltransplantatie	76 (39)	63 (30)
Lenalidomide in elke combinatie	77 (39)	77 (37)
Pomalidomide in elke combinatie	11 (6)	7 (3)
Bortezomib in elke combinatie	134 (69)	145 (70)
Carfilzomib in elke combinatie	20 (10)	21 (10)
Elke proteasoomremmer in elke combinatie	148 (76)	159 (77)
Daratumumab in elke combinatie	11 (6)	6 (3)
<b>Revised International Staging System bij baseline, n (%)</b>		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Niet bekend	10 (5)	14 (7)
<b>Hoog-risico cytogenetica<sup>a</sup>, n (%)</b>	97 (50)	95 (46)
<b>ECOG-performance status: 0 tot 1, n (%)</b>	175 (90)	191 (92)

<sup>a</sup> Omvat een of meer van del (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (*progression free survival*, PFS) volgens de uniforme responscriteria voor multipel myeloom van de IMWG, zoals vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie.

Op basis van een vooraf geplande tussentijdse analyse van PFS, waarbij de grens voor PFS werd overschreden (mediane opvolging van 15,1 maanden), liet BOSTON een statistisch significante verbetering in PFS zien in de SVd-arm ten opzichte van de Vd-arm; hazard ratio (HR)=0,70 (95%-BI: 0,53; 0,93; p=0,0075), een mediane PFS van 13,9 maanden (95%-BI: 11,7; niet bereikt) en 9,5 maanden (95%-BI: 8,1; 10,8) in respectievelijk de SVd- en de Vd-arm.

Er deed zich een statistisch significante verbetering voor in het totale responspercentage (*overall response rate*, ORR): 76,4% in de SVd-arm versus 62,3% in de Vd-arm, p=0,0012. Het ≥ percentage zeer goede partiële respons (≥ *very good partial response rate*, percentage VGPR omvat strikte complete respons [*stringent complete response*, sCR], complete respons [CR] en VGPR) was 44,6% in de SVd-arm ten opzichte van 32,4% in de Vd-arm.

De mediane tijd tot respons bedroeg 1,4 maanden bij de met SVd behandelde patiënten en 1,6 maanden bij de met Vd behandelde patiënten. De mediane duur van respons (*duration of response*, DoR) onder responders bedroeg 20,3 maanden en 12,9 maanden in respectievelijk de SVd-arm en de Vd-arm.

Op het moment van de vooraf geplande tussentijdse analyse van PFS hadden zich 109 voorvallen met betrekking tot totale overleving (*overall survival*, OS) voorgedaan; er waren 47 en 62 gevallen van overlijden in respectievelijk de SVd- en de Vd-arm (HR=0,84 [95%-BI: 0,57; 1,23]). Mediane OS werd niet bereikt voor de SVd-arm en was 25 maanden voor de Vd-arm.

Bij een geactualiseerde beschrijvende analyse met een mediane opvolging van 22,1 maanden waren de resultaten in overeenstemming met de primaire analyse. De werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 6 en figuur 1.

**Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten zoals beoordeeld door de onafhankelijke beoordelingscommissie in de BOSTON-studie (mediane opvolging van 22,1 maanden)**

	<b>SVd (n = 195)</b>	<b>Vd (n = 207)</b>
<b>Progressievrije overleving (<i>progression free survival</i>, PFS)<sup>a</sup></b>	0,71 (0,54; 0,93)	
Hazard Ratio (95%-BI)		
Mediane PFS in maanden (95%-BI)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
<b>Totaal responspercentage (<i>overall response rate</i>, ORR)<sup>b</sup>, n (%)</b>	150 (76,9)	131 (63,3)
95%-BI	(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>Tijd tot respons, maanden (95%-BI)</b>	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
<b>Mediane duur van respons, maanden (95%-BI)<sup>c</sup></b>	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
<b>Totale overleving (<i>overall survival</i>, OS, mediane opvolging van 28,7 maanden)<sup>a</sup></b>	0,88 (0,63; 1,22)	
Aantal voorvallen, n (%)		
Mediane OS, maanden (95%-BI)		
Hazard Ratio (95%-BI)	68 (35)	80 (39)
	36,7 (30,2; niet bereikt)	32,8 (27,8; niet bereikt)

SVd = selinexor-bortezomib-dexamethason, Vd = bortezomib-dexamethason, sCR = strikte complete respons, CR = complete respons, VGPR (*very good partial response*) = zeer goede partiële respons, PR = partiële respons

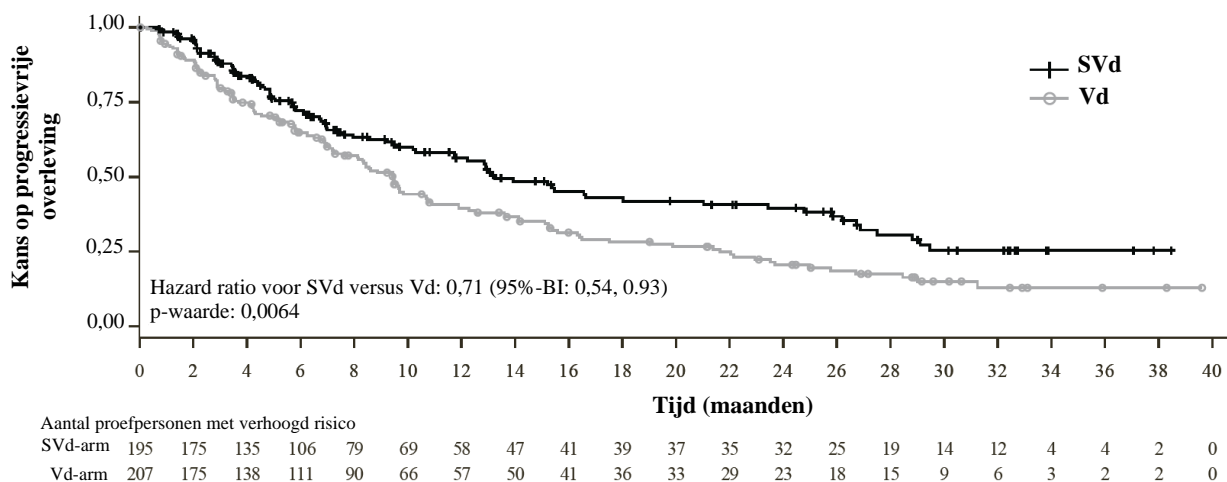
\* De gemelde werkzaamheidsresultaten zijn in overeenstemming met een beschrijvende analyse op basis van de gegevensafsluiting op 15 februari 2021.

<sup>a</sup> De hazard ratio is gebaseerd op gestratificeerd proportioneel toevalsregressiemodel van Cox, p-waarde op basis van gestratificeerde log-rangordetoets.

<sup>b</sup> Omvat sCR + CR + VGPR + PR, p-waarde op basis van Cochran-Mantel-Haenszel-toets.

<sup>c</sup> Omvat responders die een PR of beter behaalden.

**Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van PFS in BOSTON-studie (mediane opvolging van 22,1 maanden)**



Perifere neuropathie graad  $\geq 2$ , een vooraf gespecificeerd belangrijk secundair eindpunt, kwam minder vaak voor in de SVd-arm (21%) dan in de Vd-arm (34%); odds ratio 0,50 [95%-BI: 0,32; 0,79,  $p=0,0013$ ], vanwege de lagere dosis bortezomib in de SVd-arm.

#### *Selinexor in combinatie met dexamethason (Sd) voor de behandeling van patiënten met recidief/refractair multipel myeloom*

In studie KPC-330-012 (STORM), een multicentrische, eenarmige, openlabel fase 2-studie, werden patiënten met een recidief van en/of refractair multipel myeloom (RRMM) opgenomen. Voor STORM deel 2 moesten de patiënten meetbare ziekte hebben volgens de criteria van de IMWG, en eerder drie of meer behandelregimes hebben gehad, waaronder een alkylerend middel, glucocorticoïden, bortezomib, carfilzomib, lenalidomide, pomalidomide en een monoklonale antistof tegen CD38, en van hen moest zijn gedocumenteerd dat hun myeloom refractair was tegen glucocorticoïden, een proteasoomremmer, een immunomodulerend middel, een monoklonale antistof tegen CD38 en tegen de laatste therapielijn. De patiënten moesten een score voor de ECOG-performance status  $\leq 2$  en een toereikende lever-, nier- en hematopoëtische functie hebben. Systemische lichtketenamyloidose, actief myeloom van het centraal zenuwstelsel, perifere neuropathie van graad 3 of hoger, op pijnlijke neuropathie van graad 2 of hoger waren exclusiecriteria.

De patiënten werden op dag 1 en 3 van elke week behandeld met 80 mg selinexor in combinatie met 20 mg dexamethason. De behandeling werd voortgezet totdat ziekteprogressie, overlijden of onaanvaardbare toxiciteit optrad.

Van de patiënten die waren opgenomen in STORM deel 2 ( $n = 123$ ), hadden drieëntachtig (83) patiënten RRMM dat refractair was tegen twee proteasoomremmers (bortezomib, carfilzomib), twee immunomodulerende middelen (lenalidomide, pomalidomide) en een monoklonale antistof tegen CD38 (daratumumab). De mediane duur van de behandeling met selinexor bij deze 83 patiënten was 9 weken (spreiding: 1 tot 61 weken). De mediane totaal ontvangen dosis selinexor was 880 mg (spreiding: 160 tot 6.220 mg), met een mediane ontvangen dosis van 105 mg (spreiding: 22 tot 180 mg) per week.

De hieronder weergegeven gegevens zijn afkomstig van de 83 patiënten van wie de ziekte refractair was tegen bortezomib (B), carfilzomib (C), lenalidomide (L), pomalidomide (P) en daratumumab (D) (vijfvoudig refractair).

In tabel 7 zijn de kenmerken van de ziekten en eerdere behandelingen van de patiënten weergegeven.

**Tabel 7: Demografische en ziektekenmerken van patiënten met recidief/refractair multipel myeloom die zijn behandeld met tweemaal per week 80 mg selinexor en 20 mg dexamethason (n = 83)**

<b>Kenmerken</b>	
<b>Mediaan van diagnose tot aanvang van studiebehandeling, jaren (spreiding)</b>	7 jaar (1; 23)
<b>Aantal eerdere behandelregimes, mediaan (spreiding)</b>	8 (4, 18)
<b>Leeftijd, mediaan (spreiding)</b>	65 jaar (40; 86)
Patiënten < 65 jaar oud, n (%)	40 (48)
Patiënten 65-74 jaar oud, n (%)	31 (37)
Patiënten ≥ 75 jaar oud, n (%)	12 (15)
<b>Mannen : Vrouwen, n (%)</b>	51 M (61): 32 V (39)
<b>Refractaire status tegen specifieke combinaties van behandelingen, n (%)</b>	
Vijfvoudig refractair (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab in elke combinatie	57 (69)
Daratumumab als enige middel	26 (31)
<b>Eerdere stamceltransplantatie<sup>1</sup>, n (%)</b>	67 (81)
≥ 2 transplantaties	23 (28)
<b>Eerdere CAR-T-celtherapie, n (%)</b>	2 (2,4)
<b>Revised Integrated Staging System bij baseline, n (%)</b>	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
<b>Hoog-risico cytogenetica, n (%)</b> (omvat een van del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14), of 1q21)	47 (57)
<b>ECOG-performance status: 0 tot 1, n (%)</b>	74 (89)

<sup>1</sup>Eén patiënt onderging een allogene stamceltransplantatie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het totale responspercentage (*overall response rate*, ORR) zoals vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie op basis van de uniforme responscriteria voor multipel myeloom van de IMWG. De responsen werden maandelijks beoordeeld conform de richtlijnen van de IMWG. In tabel 8 wordt een overzicht van de werkzaamheidsresultaten gegeven.

**Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten: vastgesteld door onafhankelijke beoordelingscommissie (STORM, patiënten met recidief/refractair multipel myeloom die zijn behandeld met tweemaal per week 80 mg selinexor en 20 mg dexamethason)**

<b>Werkzaamheidseindpunt</b>	<b>NEXPOVIO 80 mg + dexamethason 20 mg n = 83</b>
<b>Totaal responspercentage (<i>overall response rate</i>, ORR), n (%)</b> (omvat sCR + VGPR + PR) <sup>1</sup>	21 (25,3)
95%-betrouwbaarheidsinterval	16,4; 36
sCR, MRD negatief, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Minimale respons (MR), n (%)	10 (12,0)
Stabiele ziekte ( <i>stable disease</i> , SD), n (%)	32 (38,6)
Progressieve ziekte ( <i>progressive disease</i> , PD)/niet evalueerbaar (NE), n (%)	20 (24,1)

<b>Werkzaamheidseindpunt</b>	<b>NEXPOVIO 80 mg + dexamethason 20 mg n = 83</b>
<b>Mediane tijd tot eerste respons</b> (weken) (spreiding: 1 tot 10 weken)	3,9
<b>Mediane duur van respons</b> ( <i>duration of response</i> , DOR) maanden (95%-betrouwbaarheidsinterval)	3,8 (2,3; 10,8)

<sup>1</sup>sCR = strikte complete respons, CR = complete respons, VGPR (*very good partial response*) = zeer goede partiële respons, PR = partiële respons

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met selinexor in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van RRMM (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening van selinexor wordt de piekplasmaconcentratie  $C_{max}$  binnen 4 uur bereikt. Gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd (800-1.000 calorieën, waarbij circa 50% van het totale caloriegehalte van de maaltijd afkomstig is uit vetten) had geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van selinexor.

### Distributie

Selinexor bindt zich voor 95,0% aan menselijke plasma-eiwitten. In een farmacokinetische (*pharmacokinetic*, PK) populatieanalyse was het schijnbare distributievolume (Vd/F) van selinexor 133 l bij kankerpatiënten.

### Biotransformatie

Selinexor wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, verscheidene UDP-glucuronosyltransferases (UGT's) en glutathion S-transferases (GST's).

### Eliminatie

Na één dosis van 80 mg selinexor is de gemiddelde halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) 6 tot 8 uur. In een PK-populatieanalyse was de schijnbare totale klaring (CL/F) van selinexor 18,6 l/u bij kankerpatiënten.

### Specifieke patiëntengroepen

#### *Leeftijd, geslacht en ras*

Leeftijd (18 tot 94 jaar), geslacht of ras had geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van selinexor.

In de PK-dataset van de populatie werden leeftijd en ras niet geïdentificeerd als significante covariabele, geslacht werd geïdentificeerd als significante covariabele.

#### *Verminderde nierfunctie*

De mate van vermindering van de nierfunctie werd vastgesteld aan de hand van de creatinineklaring zoals geschat met de Cockcroft-Gault-formule. Resultaten afkomstig van PK-populatieanalyses van patiënten met een normale (n = 283, CLcr:  $\geq 90$  ml/min), lichte (n = 309, CLcr: 60 tot 89 ml/min), matige (n = 185, CLcr: 30 tot 59 ml/min) of ernstige (n = 13, CLcr: 15 tot 29 ml/min) nierfunctiestoornis wezen erop dat de creatinineklaring geen invloed had op de PK van NEXPOVIO. Derhalve zal naar verwachting een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie de PK van selinexor niet beïnvloeden en zijn geen aanpassingen in de dosering van selinexor nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

### *Verminderde leverfunctie*

Een PK-populatieanalyse wees erop dat een licht verminderde leverfunctie (bilirubine > 1-1,5 x ULN of ASAT > ULN, maar bilirubine ≤ ULN, n = 119) geen klinisch significant effect had op de PK van selinexor. Een vergelijkbare bevinding werd waargenomen bij een klein aantal patiënten met een matig (bilirubine > 1,5-3 x ULN; elke ASAT, n = 10) of ernstig verminderde leverfunctie (bilirubine > 3 x ULN; elke ASAT, n = 3).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Toxiciteit bij herhaalde dosering

Bevindingen in de 13 weken durende studie met herhaalde dosering bij ratten waren verlagingen in gewichtstoename en voedselconsumptie, en hematopoëtische/lymfoïde hypoplasie en effecten op mannelijke/vrouwelijke voortplantingsorganen. In de 13 weken durende studie met apen waren de waargenomen behandelingsgerelateerde effecten onder andere gewichtsverlies, gastro-intestinale effecten en lymfoïde/hematologische depletie. Maag-darmtoxiciteiten, waaronder anorexie, verlagingen in gewichtstoename en verminderde voedselconsumptie, werden genoteerd als CZS-gemedieerd. Voor deze toxiciteiten kon geen veiligheidsmarge worden vastgesteld.

### Genotoxiciteit

Selinexor was niet mutageen bij een test op bacteriële omgekeerde mutatie. Selinexor was niet clastogeen bij de cytogenetische in-vitrotest met menselijke lymfocyten en ook niet bij de in-vivomicronucleustest met ratten.

### Carcinogeniciteit

Er zijn met selinexor geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd.

### Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er zijn met selinexor geen vruchtbaarheidsstudies bij dieren uitgevoerd. In studies naar orale toxiciteit bij herhaalde dosering werd selinexor gedurende maximaal 13 weken aan ratten en apen toegediend. Afgenomen sperma, spermatiden en kiemcellen in epididymides en testes werden bij ratten waargenomen, een afgenomen aantal ovariumfollikels werd ook bij ratten waargenomen en necrose van individuele cellen in de testes werd bij apen waargenomen. Deze bevindingen werden waargenomen bij systemische blootstellingen van respectievelijk circa 0,11, 0,28 en 0,53 keer de blootstelling ( $AUC_{last}$ ) bij mensen bij de voor mensen aanbevolen dosis van 80 mg. Effecten op de ontwikkeling werden waargenomen bij dagelijkse blootstelling van zwangere ratten bij systemische blootstellingen lager dan de blootstelling ( $AUC_{last}$ ) bij mensen bij de voor mensen aanbevolen dosis van 80 mg.

### Andere toxiciteiten

Uit een sensibilisatietest met cavia's bleek dat selinexor bij 25% een lichte graad II overgevoeligheidsreactie bij huidcontact induceerde na 24 en 48 uur.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose (pH-101) (E460i)  
Croscarmellose natrium (E468)  
Povidon K30 (E1201)  
Colloïdaal siliciumdioxide (E551)  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Microkristallijne cellulose (pH-102) (E460i)  
Natriumlaurylsulfaat (E514i)

#### Tabletomhulling

Talk (E553b)  
Poly(vinylalcohol) gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)  
Glycerylmonostearaat (E471)  
Polysorbaat 80 (E433)  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol (E1521)  
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)  
Briljantblauw FCF aluminiumlak (E133)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Pvc/PCTFE/pvc-aluminium blisterverpakkingen met 2, 3, 4, 5 of 8 filmomhulde tabletten.  
Eén buitenverpakking bevat vier kinderveilige binnenverpakkingen, elk met één blisterverpakking.  
Dozen bevatten in totaal 8, 12, 16, 20 of 32 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2021  
Datum van laatste verlenging: 13 mei 2022



## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NEXPOVIO 20 mg filmomhulde tabletten

selinexor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg selinexor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

Dosis van 40 mg 8 filmomhulde tabletten

Dosis van 60 mg 12 filmomhulde tabletten

Dosis van 80 mg 16 filmomhulde tabletten

Dosis van 100 mg 20 filmomhulde tabletten

Dosis van 80 mg 32 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Dosis van 40 mg eenmaal per week

Dosis van 60 mg eenmaal per week

Dosis van 80 mg eenmaal per week

Dosis van 100 mg eenmaal per week

Dosis van 80 mg tweemaal per week

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Het is belangrijk om dit geneesmiddel altijd precies in te nemen zoals uw arts u dat heeft verteld om doseerfouten te vermijden.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1537/005 8 filmomhulde tabletten (4 verpakkingen van 2)  
EU/1/21/1537/001 12 filmomhulde tabletten (4 verpakkingen van 3)  
EU/1/21/1537/002 16 filmomhulde tabletten (4 verpakkingen van 4)  
EU/1/21/1537/003 20 filmomhulde tabletten (4 verpakkingen van 5)  
EU/1/21/1537/004 32 filmomhulde tabletten (4 verpakkingen van 8)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

NEXPOVIO

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.



**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING BINNENIN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NEXPOVIO 20 mg filmomhulde tabletten

selinexor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg selinexor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

Dosis van 40 mg 2 filmomhulde tabletten

Dosis van 60 mg 3 filmomhulde tabletten

Dosis van 80 mg 4 filmomhulde tabletten

Dosis van 100 mg 5 filmomhulde tabletten

Dosis van 80 mg 8 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Openen:

1: Druk op de knop en houd deze zachtjes ingedrukt.

2. Neem de blisterverpakking uit.

Dosis van 40 mg eenmaal per week

Dosis van 60 mg eenmaal per week

Dosis van 80 mg eenmaal per week

Dosis van 100 mg eenmaal per week

Dosis van 80 mg tweemaal per week

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Het is belangrijk om dit geneesmiddel altijd precies in te nemen zoals uw arts u dat heeft verteld om doseerfouten te vermijden.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1537/005	Binnenverpakking van 2 tabletten
EU/1/21/1537/001	Binnenverpakking van 3 tabletten
EU/1/21/1537/002	Binnenverpakking van 4 tabletten
EU/1/21/1537/003	Binnenverpakking van 5 tabletten
EU/1/21/1537/004	Binnenverpakking van 8 tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE****17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NEXPOVIO 20 mg filmomhulde tabletten

selinexor

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Dosis van 40 mg

Dosis van 60 mg

Dosis van 80 mg

Dosis van 100 mg

Dosis van 80 mg

80 mg innemen op dag 1 van de week.

80 mg innemen op dag 3 van de week.

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **NEXPOVIO 20 mg filmomhulde tabletten** selinexor

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is NEXPOVIO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is NEXPOVIO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

NEXPOVIO bevat de werkzame stof selinexor. Selinexor is een geneesmiddel tegen kanker. Het is een zogenoemde XPO1-remmer. Het middel blokkeert de werking van XPO1, een stof die eiwitten vervoert van de kern naar het cytoplasma van de cel. Sommige celeiwitten kunnen alleen goed functioneren in de kern van de cel.

Door de werking van XPO1 te verhinderen, voorkomt selinexor dat bepaalde eiwitten de kern verlaten. Zo wordt verhinderd dat kankercellen blijven groeien, wat leidt tot de vernietiging van kankercellen.

#### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

NEXPOVIO wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom dat na behandeling terug is gekomen. NEXPOVIO wordt

- samen met twee andere medicijnen, die bortezomib en dexamethason heten, gebruikt bij mensen die ten minste één eerdere behandeling hebben ondergaan

OF

- samen met dexamethason gebruikt bij patiënten die ten minste vier eerdere soorten behandelingen tegen myeloom hebben gekregen en bij wie de ziekte niet onder controle kan worden gebracht met eerder gebruikte geneesmiddelen om multipel myeloom te behandelen.

Multipel myeloom is een type kanker dat van invloed is op de plasmacellen (een type bloedcel). Normaal gesproken produceert een plasmacel eiwitten die infecties bestrijden. Mensen met multipel myeloom hebben kwaadaardige plasmacellen, zogenoemde myeloomcellen, die schade kunnen toebrengen aan de botten en nieren en die de kans op infectie verhogen. Door behandeling met NEXPOVIO worden myeloomcellen vernietigd en verminderen de klachten.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, en tijdens de behandeling in de volgende gevallen:

- u heeft bloedingsproblemen of u heeft deze gehad;
- u heeft kort geleden een infectie gehad of u krijgt een infectie;
- u bent misselijk, braakt of heeft diarree;
- u verliest uw eetlust of u valt af;
- u bent in een verwarde toestand en heeft last van duizeligheid;
- de hoeveelheid natrium in uw bloed is verlaagd (hyponatriëmie);
- u heeft staar (cataract) die nieuw is of erger wordt.

Uw arts zal u onderzoeken en gedurende de behandeling wordt u nauwlettend gecontroleerd. Voordat u met NEXPOVIO begint en gedurende de behandeling wordt uw bloed onderzocht om na te gaan of u voldoende bloedcellen heeft.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

NEXPOVIO mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast NEXPOVIO nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap**

Voor vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt een zwangerschapstest aanbevolen vóór de behandeling met NEXPOVIO. Gebruik NEXPOVIO niet tijdens zwangerschap, want het middel kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind. Vrouwen die zwanger worden terwijl ze NEXPOVIO gebruiken, moeten onmiddellijk met de behandeling stoppen en moeten dit laten weten aan hun arts.

### **Borstvoeding**

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met NEXPOVIO of gedurende 1 week na de laatste dosis. Het is namelijk niet bekend of selinexor of zijn metabolieten (stofwisselingsproducten) worden uitgescheiden in de moedermelk en schadelijk kunnen zijn voor kinderen die borstvoeding krijgen.

### **Vruchtbaarheid**

NEXPOVIO kan bij zowel mannen als vrouwen de vruchtbaarheid schaden.

### **Anticonceptie**

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling en ten minste 1 week na de laatste dosis effectieve anticonceptie gebruiken.

Aan mannen wordt geadviseerd om tijdens de behandeling en ten minste 1 week na de laatste dosis effectieve anticonceptiemaatregelen te nemen of geen geslachtsgemeenschap te hebben met vrouwen die kinderen kunnen krijgen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

NEXPOVIO kan vermoeidheid, verwardheid en duizeligheid veroorzaken. Als u tijdens de behandeling met dit middel een dergelijke reactie krijgt, mag u geen voertuigen besturen of machines bedienen.



### **NEXPOVIO bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet van 20 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **De aanbevolen dosering is:**

- bij gebruik samen met bortezomib en dexamethason: eenmaal per dag 100 mg (5 tabletten), op dag 1 van elke week, of zoals aangegeven door uw arts;
- bij gebruik met dexamethason: eenmaal per dag 80 mg (4 tabletten), op dag 1 en 3 van elke week, of zoals aangegeven door uw arts.

Als u last krijgt van bijwerkingen, kan uw arts de dosis aanpassen.

Het is belangrijk om dit geneesmiddel altijd precies in te nemen zoals uw arts u dat heeft verteld om doseerfouten te vermijden.

#### **Wijze van gebruik**

Slik NEXPOVIO tabletten in hun geheel door met de inhoud van een vol glas water, bij het eten of tussen de maaltijden in. U mag de tablet niet kauwen, fijnmaken, verdelen of breken; dit om de kans op huidirritatie door de werkzame stof te voorkomen.

#### **Gebruiksduur**

Uw arts laat u weten hoe lang de behandeling duurt. Dit is afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert en van eventuele bijwerkingen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Bel meteen uw arts of ga naar de dichtstbijzijnde afdeling voor spoedeisende hulp. Neem uw doos NEXPOVIO tabletten mee.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem ook geen extra dosis als u na inname van het middel braakt. Neem de volgende dosis in volgens de planning.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van NEXPOVIO en pas de dosis niet aan zonder toestemming van uw arts. Als u zwanger wordt terwijl u dit middel gebruikt, moet u echter onmiddellijk met de behandeling stoppen en uw arts op de hoogte stellen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt.

NEXPOVIO kan de volgende **ernstige bijwerkingen** veroorzaken:

### **Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)**

- **verlaagd aantal bloedplaatjes**

Uw arts zal uw bloed onderzoeken voordat u met het innemen van NEXPOVIO begint en, indien nodig, ook tijdens en na de behandeling. In de eerste twee maanden van de behandeling wordt dit onderzoek vaker gedaan om uw aantal bloedplaatjes te controleren. Uw arts kan de behandeling stopzetten of de dosis aanpassen op basis van uw aantal bloedplaatjes. Vertel het uw arts onmiddellijk als u tekenen heeft van een verlaagd aantal bloedplaatjes, zoals:

  - snel of buitensporig veel blauwe plekken krijgen
  - huidveranderingen die zich uiten als uitslag in de vorm van roodpaarse vlekjes ter grootte van speldenprikken
  - langdurig bloeden uit snijwonden
  - bloeden uit tandvlees of neus
  - bloed in urine of ontlasting
- **verlaagd aantal rode en witte bloedcellen**, waaronder neutrofielen en lymfocyten

Uw arts onderzoekt uw bloed om het aantal rode en witte bloedcellen te controleren voordat u met het innemen van NEXPOVIO begint en, indien nodig, ook tijdens en na de behandeling. In de eerste twee maanden van de behandeling zal dit onderzoek vaker worden gedaan. Uw arts kan de behandeling stopzetten of de dosis aanpassen op basis van uw aantal bloedcellen, of kan u behandelen met andere medicijnen om het aantal cellen te verhogen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tekenen heeft van een verlaagd aantal neutrofielen, zoals koorts.
- **vermoeidheid**

Vertel het uw arts als u nieuwe of erger wordende vermoeidheid ervaart. Uw arts kan de dosis aanpassen bij aanhoudende of erger wordende vermoeidheid.
- **misselijkheid, braken, diarree**

Vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van misselijkheid, braken of diarree. Uw arts kan de dosis aanpassen of de behandeling stopzetten op basis van de ernst van uw klachten. Verder kan uw arts u medicijnen voorschrijven die u voor of tijdens de behandeling met NEXPOVIO moet innemen om misselijkheid en/of braken en/of diarree te voorkomen en te behandelen.
- **verminderde eetlust en/of gewichtsafname**

Uw arts zal u wegen voordat u met het innemen van NEXPOVIO begint en, indien nodig, ook tijdens en na de behandeling. In de eerste twee maanden van de behandeling zal dit vaker worden gedaan. Vertel het uw arts als u uw eetlust verliest en als u afvalt. Uw arts kan de dosis aanpassen bij een verminderde eetlust en gewichtsafname en/of kan medicijnen voorschrijven om uw eetlust op te wekken. Houd uw vocht- en calorie-inname tijdens de hele behandeling op peil.
- **verlaagde natriumspiegel**

Uw arts zal uw bloed onderzoeken om uw natriumspiegel te controleren voordat u met het innemen van NEXPOVIO begint en, indien nodig, ook tijdens en na de behandeling. In de eerste twee maanden van de behandeling zal dit onderzoek vaker worden gedaan. Uw arts kan de dosis aanpassen en/of zouttabletten of vocht voorschrijven op basis van uw natriumspiegel.
- **verwarde toestand en duizeligheid**

Vertel het uw arts als u verwardheid ervaart. Vermijd situaties waarin duizeligheid of een verwarde toestand een probleem kan vormen, en gebruik geen andere medicijnen die duizeligheid of een verwarde toestand kunnen veroorzaken zonder het met uw arts te hebben besproken. Bestuur geen voertuigen en bedien geen machines als u verwardheid of duizeligheid ervaart, totdat dit is verdwenen. Uw arts kan de dosis aanpassen om deze klachten te verminderen.
- **staar (cataract)**

Vertel het uw arts als u symptomen van staar (cataract) krijgt, zoals dubbelzien, gevoeligheid voor licht of schittering. Als u veranderingen bemerkt in uw gezichtsvermogen, kan uw arts een oogonderzoek aanvragen bij een oogspecialist (een oogarts) en moet u misschien een operatie ondergaan om de staar (cataract) te verhelpen en uw gezichtsvermogen te herstellen.

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de andere volgende bijwerkingen opmerkt, zoals hieronder vermeld.

## **Andere mogelijke bijwerkingen zijn:**

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- longontsteking (pneumonie)
- bovensteluchtweginfectie
- ontsteking van de luchtwegen (bronchitis)
- virusinfectie van de neus en keel (nasofaryngitis)
- beschadiging van zenuwen in de handen en voeten die tintelingen en een doof gevoel kan veroorzaken (perifere neuropathie)
- bloeden uit de neus
- hoofdpijn
- uitdroging (dehydratie)
- verhoogde bloedsuikerspiegel
- verlaagde kaliumspiegel
- slapeloosheid (insomnia)
- verminderd smaakvermogen
- wazig zien
- kortademigheid
- hoesten
- buikpijn
- verstopping (obstipatie)
- verlies van energie
- koorts

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- bacteriële infectie in het bloed
- normaal gesproken brengt het lichaam chemische stoffen in de bloedbaan om een infectie te bestrijden; wanneer de reactie van het lichaam op deze chemische stoffen uit balans raakt, kunnen veranderingen teweeg worden gebracht die schade aan meerdere orgaan-systemen kunnen veroorzaken (bloedvergiftiging of sepsis)
- verlaagd aantal neutrofielen met koorts
- verlaagde fosfaatspiegel
- verhoogde kaliumspiegel
- verlaagde calciumspiegel
- verlaagde magnesiumspiegel
- geestelijke verwardheid (hallucinaties)
- verhoogde amylase- en lipasespiegel
- verhoogde urinezuurspiegel
- verward denken (delirium)
- flauwvallen (syncope)
- versnelde hartslag (tachycardie)
- slecht zien
- verlies van smaakzin
- smaakstoornis
- evenwichtsstoornis
- cognitieve aandoening
- stoornis van aandacht
- geheugenvermindering
- lage bloeddruk (hypotensie)
- draaiduizeligheid (vertigo)
- verstoorde spijsvertering (indigestie), droge mond, buikongemak
- winderigheid (flatulentie) of opgeblazenheid
- jeukende huid
- spierspasme

- nierproblemen
- algemene verslechtering van lichamelijke gezondheid, loopstoornis, algemeen onwel/ziek voelen (malaise), koude rillingen
- verhoogde leverenzymspiegels (alanine-aminotransferase en aspartaataminotransferase en alkalische fosfatase)
- val
- geheugenvermindering, waaronder geheugenverlies (amnesie)
- verhoging van spierenzym genaamd creatine
- haaruitval
- nachtzweeten, waaronder overmatig zweten
- ondersteluchtweginfectie
- blauwe plek

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- snelle afbraak van tumorcellen die levensbedreigend kan zijn en de klachten als spierkramp, spierzwakte, verwardheid, verlies of stoornissen van het gezichtsvermogen en kortademigheid kan veroorzaken (tumorsyndroom)
- ontsteking van de hersenen die verwardheid, hoofdpijn, epileptische aanvallen (insulten) kan veroorzaken (encefalopathie)

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking, binnenverpakking en buitenverpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het beschadigd is of dat er tekenen zijn dat ermee geknoeid is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is selinexor. Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg selinexor.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, croscarmellose, povidon K30, natriumlaurylsulfaat, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat. De stoffen voor de tabletomhulling zijn talk, poly(vinylalcohol) gedeeltelijk gehydrolyseerd, glycerylmonostearaat, polysorbaat 80, titaniumdioxide, macrogol, indigokarmijn aluminiumlak en briljantblauw FCF aluminiumlak. Zie rubriek 2 “NEXPOVIO bevat natrium”.

### **Hoe ziet NEXPOVIO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

NEXPOVIO filmomhulde tabletten zijn blauw en rond, met “K20” ingeslagen aan één zijde.

Elke buitenverpakking bevat vier kinderveilige binnenverpakkingen. Elke binnenverpakking bevat één kunststof blisterverpakking met 2, 3, 4, 5 of 8 tabletten, zodat er in totaal 8, 12, 16, 20 of 32 tabletten zijn.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant(en)**

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in mm/jjjj.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.