

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

NEXPOVIO 20 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg selineksor.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Blå, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett, 4 mm tykk og 7 mm i diameter preget med «K20» på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

NEXPOVIO er indisert:

- i kombinasjon med bortezomib og deksametason for behandling av voksne pasienter med multippelt myelom som har fått minst én tidligere behandling.
- i kombinasjon med deksametason for behandling av multippelt myelom hos voksne pasienter som har fått minst fire tidligere behandlinger, som har sykdom som er refraktær overfor minst to proteasomhemmere, to immunmodulerende midler og ett anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den forrige behandlingen.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal igangsettes og overvåkes under tilsyn av leger med erfaring i behandling av multippelt myelom.

#### Dosering

*Selineksor i kombinasjon med bortezomib og deksametason (SVd)*

De anbefalte dosene for selineksor, bortezomib og deksametason, som er basert på en 35-dagers syklus, er følgende:

- Selineksor 100 mg, som tas oralt én gang i uken på dag 1 i hver uke. Dosen av selineksor skal ikke overstige 70 mg/m<sup>2</sup> per dose.
- Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, som administreres subkutant én gang i uken på dag 1 hver uke i 4 uker etterfulgt av 1 ukes pause.
- Deksametason 20 mg, som tas oralt to ganger i uken på dag 1 og 2 hver uke.

Behandlingen med selineksor i kombinasjon med bortezomib og deksametason skal fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

### Selineksor i kombinasjon med deksametason (Sd)

Anbefalte startdoser for selineksor og deksametason er som følger:

- Selineksor er 80 mg tatt oralt på dag 1 og 3 hver uke.
- Deksametason er 20 mg tatt oralt på dag 1 og 3 hver uke med selineksor.

Behandlingen med selineksor kombinert med deksametason skal fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Se preparatomtalen for informasjon om dosering av legemidler som administreres sammen med NEXPOVIO.

### Forsinkede eller glemte doser

Ved uteblitt eller forsinket selineksordose eller hvis en pasient kaster opp etter en dose med selineksor, skal pasienten ikke gjenta dosen. Pasienten skal ta neste dose på neste planlagte dag.

### Doseendringer

Anbefalte doseendringer av NEXPOVIO ved bivirkninger er oppført i tabell 1 og tabell 2.

Se de respektive preparatomtalene for informasjon om doseringsendringer for legemidler som administreres sammen med NEXPOVIO.

**Tabell 1: Foreskrevne doseendringstrinn ved bivirkninger**

	Selineksor i kombinasjon med bortezomib og deksametason (SVd)	Selineksor i kombinasjon med deksametason (Sd)
<b>Anbefalt startdose</b>	100 mg én gang i uken	80 mg dag 1 og 3 hver uke (160 mg totalt per uke)
<b>Første reduksjon</b>	80 mg én gang i uken	100 mg én gang i uken
<b>Andre reduksjon</b>	60 mg én gang i uken	80 mg én gang i uken
<b>Tredje reduksjon</b>	40 mg én gang i uken	60 mg én gang i uken
Seponering*		

\* Hvis symptomene ikke løses, skal behandlingen seponeres

**Tabell 2: Retningslinjer for doseendring ved bivirkninger**

Bivirkning <sup>a</sup>	Forekomst	Handling
<b>Hematologiske bivirkninger</b>		
<b>Trombocytopeni</b>		
Blodplatetall 25 000 til under 75 000/mcl	Alle	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduser selineksor med 1 dosenivå (se <b>tabell 1</b>).</li></ul>
Blodplatetall 25 000 til under 75 000/mcl med samtidig blødning	Alle	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avbryt selineksor.</li><li>• Gjenoppta selineksor ved 1 dosenivå lavere (se <b>tabell 1</b>) når blødningen er løst.</li></ul>
Blodplatetall under 25 000/mcl	Alle	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avbryt selineksor.</li><li>• Overvåk til blodplatetallet går tilbake til minst 50 000/mcl.</li><li>• Gjenoppta selineksor ved 1 dosenivå lavere (se <b>tabell 1</b>).</li></ul>
<b>Nøytropeni</b>		
Absolutt nøytrofiltall 0,5 til 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l uten feber	Alle	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduser selineksor med 1 dosenivå (se <b>tabell 1</b>).</li></ul>
Absolutt nøytrofiltall under 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l <b>ELLER</b>	Alle	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avbryt selineksor.</li><li>• Overvåk til nøytrofiltallet går tilbake til 1,0 x 10<sup>9</sup>/l eller høyere.</li></ul>

<b>Bivirkning<sup>a</sup></b>	<b>Forekomst</b>	<b>Handling</b>
Febril nøytropeni		<ul style="list-style-type: none"> <li>Gjenoppta selineksor ved 1 dosenivå lavere (se <b>tabell 1</b>).</li> </ul>
<b>Anemi</b>		
Hemoglobin under 8,0 g/dl	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduser selineksor med 1 dosenivå (se <b>tabell 1</b>).</li> <li>Gi blodoverføring og/eller annen behandling i henhold til kliniske retningslinjer.</li> </ul>
Livstruende konsekvenser (umiddelbar intervensjon indisert)	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avbryt selineksor.</li> <li>Overvåk hemoglobin til nivået går tilbake til 8 g/dl eller høyere.</li> <li>Gjenoppta selineksor ved 1 dosenivå lavere (se <b>tabell 1</b>).</li> <li>Gi blodoverføring og/eller annen behandling i henhold til kliniske retningslinjer.</li> </ul>
<b>Ikke-hematologiske bivirkninger</b>		
<b>Hyponatremi</b>		
Natriumnivå 130 mmol/l eller lavere	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avbryt selineksor og gi hensiktsmessig støttende behandling.</li> <li>Overvåk til natriumnivået går tilbake til 130 mmol/l eller høyere.</li> <li>Gjenoppta selineksor ved 1 dosenivå lavere (se <b>tabell 1</b>).</li> </ul>
<b>Fatigue</b>		
Grad 2 som varer mer enn 7 dager <i>ELLER</i> Grad 3	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avbryt selineksor.</li> <li>Overvåk til fatigue løses til grad 1 eller baseline.</li> <li>Gjenoppta selineksor ved 1 dosenivå lavere (se <b>tabell 1</b>).</li> </ul>
<b>Kvalme og oppkast</b>		
Kvalme grad 1 eller 2 (oralt inntak redusert uten vesentlig vekttap, dehydrering eller feilernæring) <i>ELLER</i> Oppkast grad 1 eller 2 (5 eller færre episoder per dag)	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oppretthold selineksor og initier ytterligere kvalmestillende legemidler.</li> </ul>
Kvalme grad 3 (utilstrekkelig oralt kalori- eller væskeinntak) <i>ELLER</i> Oppkast grad 3 eller høyere (6 eller flere episoder per dag)	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avbryt selineksor.</li> <li>Overvåk til oppkast eller kvalme er løst til grad 2 eller lavere, eller baseline.</li> <li>Initier ytterligere kvalmestillende legemidler.</li> <li>Gjenoppta selineksor ved 1 dosenivå lavere (se <b>tabell 1</b>).</li> </ul>
<b>Diaré</b>		
Grad 2 (økning av avføring til 4 til 6 ganger per dag over baseline)	Første	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oppretthold selineksor og gi støttende behandling.</li> </ul>
	Andre og påfølgende	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduser selineksor med 1 dosenivå (se <b>tabell 1</b>).</li> <li>Gi støttende behandling.</li> </ul>

<b>Bivirkning<sup>a</sup></b>	<b>Forekomst</b>	<b>Handling</b>
Grad 3 eller høyere (økning av avføring til 7 ganger eller mer per dag over baseline; sykehusinnleggelse indisert)	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avbryt selineksor og gi støttende behandling.</li> <li>• Overvåk til diaré løses til grad 2 eller lavere.</li> <li>• Gjenoppta selineksor ved 1 dosenivå lavere (se <b>tabell 1</b>).</li> </ul>
<b>Vekttap og anoreksi</b>		
Vekttap på 10 % til under 20 % <i>ELLER</i> Anoreksi forbundet med vesentlig vekttap eller feilernæring	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avbryt selineksor og gi støttende behandling.</li> <li>• Overvåk til vekten går tilbake til mer enn 90 % av vekten ved baseline.</li> <li>• Gjenoppta selineksor ved 1 dosenivå lavere (se <b>tabell 1</b>).</li> </ul>
<b>Okulære bivirkninger</b>		
Grad 2, unntatt katarakt	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Foreta oftalmologisk evaluering.</li> <li>• Avbryt selineksor og gi støttende behandling.</li> <li>• Overvåk til okulære symptomer løses til grad 1 eller baseline.</li> <li>• Gjenoppta selineksor ved 1 dosenivå lavere (se <b>tabell 1</b>).</li> </ul>
Grad ≥ 3, unntatt katarakt	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seponer selineksor permanent.</li> <li>• Foreta oftalmologisk evaluering.</li> </ul>
<b>Andre ikke-hematologiske bivirkninger</b>		
Grad 3 eller 4 (livstruende)	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avbryt selineksor.</li> <li>• Overvåk til løst til grad 2 eller lavere.</li> <li>• Gjenoppta selineksor ved 1 dosenivå lavere (se <b>tabell 1</b>).</li> </ul>

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

### Spesifikke populasjoner

#### *Eldre*

Det er ikke nødvendig å foreta dosejustering av selineksor hos pasienter over 65 år (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig å foreta dosejustering av selineksor hos pasienter som har mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det finnes ikke data om pasienter med terminal nyresykdom eller hemodialyse som gjør det mulig å gi en doseringsanbefaling.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Det er ikke nødvendig å foreta dosejustering av selineksor hos pasienter som har mild nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det finnes ikke tilstrekkelig med data om pasienter med moderat eller alvorlig leverfunksjon til å gi en doseringsanbefaling.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av NEXPOVIO hos barn i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1 og 5.2).

Det er ikke relevant å bruke NEXPOVIO hos barn i alderen under 18 år ved behandling av multipelt myelom.

### Administrasjonsmåte

NEXPOVIO er for oral bruk.

NEXPOVIO i kombinasjon med bortezomib og deksametason (SVd) skal tas oralt til omtrent samme tid på dag 1 hver uke.

NEXPOVIO i kombinasjon med deksametason (Sd) skal tas til omtrent samme tid på dag 1 og 3 hver uke. Tabletten skal svelges hel med vann. Den skal ikke knuses, tygges, brytes eller deles, for å unngå risiko for hudirritasjon fra virkestoffet. Den kan tas med eller uten mat.

### **4.3. Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Når det gjelder legemidler som administreres i kombinasjon med selinexsor, må preparatomtalen for disse legemidlene konsulteres før igangsetting av behandling, blant annet med tanke på særlige advarsler og forholdsregler for bruk og anbefalt samtidig behandling.

#### Anbefalt samtidig behandling

Pasienter skal rådes til å opprettholde adekvat væske- og kaloriinntak under hele behandlingen. Intravenøs hydrering bør vurderes hos pasienter med risiko for dehydrering.

Det bør gis profylaktisk samtidig behandling med en 5-HT<sub>3</sub>-antagonist og/eller andre kvalmestillende midler før og under behandling med NEXPOVIO (se pkt. 4.8).

#### Hematologi

Pasientenes fullstendige blodstatus (CBC) skal vurderes ved baseline, under behandlingen og som klinisk indisert. Overvåk hyppigere under de første to månedene av behandlingen.

#### *Trombocytopeni*

Trombocytopeniske hendelser (trombocytopeni og redusert blodplatetall) ble hyppig rapportert hos pasientene som fikk selinexsor, som kan være alvorlig (grad 3/4). Trombocytopeni grad 3/4 kan noen ganger føre til klinisk signifikant blødning og kan i sjeldne tilfeller føre til potensielt fatal blødning (se pkt. 4.8).

Trombocytopeni kan håndteres med doseavbrudd, doseendringer, blodpladettransfusjoner og/eller annen behandling som klinisk indisert. Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på blødning og evalueres umiddelbart. Når det gjelder retningslinjer for doseendring, se tabell 1 og tabell 2 i pkt. 4.2

#### *Nøytropeni*

Nøytropeni, inkludert alvorlig nøytropeni (grad 3/4), har vært rapportert med selinexsor. I noen få tilfeller forekom samtidige infeksjoner hos pasienter med nøytropeni grad 3/4 (se pkt. 4.8).

Pasienter med nøytropeni skal overvåkes for tegn på infeksjon og evalueres umiddelbart. Nøytropeni kan håndteres med doseavbrudd, doseendringer og kolonistimulerende faktorer i henhold til medisinske retningslinjer. Når det gjelder retningslinjer for doseendring, se tabell 1 og tabell 2 i pkt. 4.2.

#### Gastrointestinal toksisitet

Kvalme, oppkast, diaré, som noen ganger kan være alvorlig og kreve bruk av antiemetiske og anti-diaré legemidler (se pkt. 4.8).

Det bør gis profylaktisk behandling med 5-HT<sub>3</sub>-antagonister og/eller andre kvalmestillende midler før og under behandling med selineksor. Det bør administreres væsker med elektrolytter for å forhindre dehydrering hos pasienter med risiko for det.

Kvalme/oppkast kan håndteres med doseavbrudd, endring og/eller igangsetting av behandling med andre antiemetika som klinisk indisert. Diaré kan håndteres med doseavbrudd, endring og/eller administrering av antidiarroika. Når det gjelder retningslinjer for doseendring, se tabell 1 og 2 i pkt. 4.2.

#### Vekttap og anoreksi

Selineksor kan forårsake vekttap og anoreksi. Pasientenes kroppsvekt, ernæringsstatus og volum skal kontrolleres ved baseline, under behandlingen og som klinisk indisert. Overvåk hyppigere under de første to månedene av behandlingen. Pasienter som opplever ny eller økende reduksjon i appetitt og vekt, kan trenge doseendring, appetittstimulerende midler og ernæringskonsultasjoner. Når det gjelder retningslinjer for doseendring, se tabell 1 og tabell 2 i pkt. 4.2.

#### Forvirring og svimmelhet

Selineksor kan forårsake forvirring og svimmelhet. Pasientene skal instrueres om å unngå situasjoner der svimmelhet eller forvirring kan være et problem, og om ikke å ta andre legemidler som kan forårsake svimmelhet eller forvirring, uten adekvat medisinsk rådgivning. Pasientene skal rådes til å ikke kjøre bil eller betjene tungt maskineri før symptomene opphører (se pkt. 4.7).

#### Hyponatremi

Selineksor kan forårsake hyponatremi. Pasientenes natriumnivå skal kontrolleres ved baseline, under behandlingen og som klinisk indisert. Overvåk hyppigere under de første to månedene av behandlingen. Korriger natriumnivået for samtidig hyperglykemi (serumglukose > 150 mg/dl) og høyt nivå av paraprotein i serum. Hyponatremi skal behandles i henhold til medisinske retningslinjer (intravenøs natriumkloridløsning og/eller salttabletter), inkludert kostholdsgjennomgang. Pasientene kan trenge doseavbrudd og/eller doseendring av selineksor. Når det gjelder retningslinjer for doseendring, se tabell 1 og tabell 2 i pkt. 4.2.

#### Katarakt

Selineksor kan forårsake ny eller forverret katarakt (se pkt. 4.8). Det kan foretas oftalmologisk evaluering, hvis det er klinisk indisert. Katarakt skal behandles ifølge de medisinske retningslinjene, inkludert operasjon hvis det er grunnlag for det.

#### Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (TLS) er rapportert hos pasienter som behandles med selineksor. Pasienter med høy risiko for TLS skal overvåkes nøye. TLS skal behandles umiddelbart i henhold til institusjonens retningslinjer.

#### Kvinner som kan bli gravide / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide skal rådes til å unngå å bli gravide eller avstå fra samleie under behandling med selineksor og i minst 1 uke etter den siste dosen selineksor.

Kvinner som kan bli gravide og fertile mannlige pasienter skal rådes til å bruke effektiv prevensjon eller avstå fra seksuell aktivitet under behandling med selineksor og i minst 1 uke etter den siste dosen selineksor (se pkt. 4.6).

#### Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 20 mg tablett, og er så godt som "natriumfritt".

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen spesifikke kliniske interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig bruk av sterk CYP3A4-induktor kan føre til lavere eksponering for selineksor.

Det ble ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken for selineksor ved samtidig administrasjon med en sterk CYP3A4-hemmer, klaritromycin (500 mg peroralt to ganger daglig i 7 dager).

Det ble ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken for selineksor ved samtidig administrasjon med opptil 1 000 mg daglig dose av paracetamol.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Kvinner som kan bli gravide / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide skal rådes til å unngå å bli gravide eller avstå fra samleie under behandling med selineksor og i minst 1 uke etter den siste dosen selineksor. En graviditetstest anbefales for kvinner som kan bli gravide før behandling med selineksor igangsettes.

Kvinner som kan bli gravide og fertile mannlige pasienter skal rådes til å bruke effektiv prevensjon eller avstå fra seksuell aktivitet under behandling med selineksor og i minst 1 uke etter den siste dosen selineksor.

##### Graviditet

Det er ingen data på bruk av selineksor hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist at selineksor kan forårsake fosterskader (se pkt. 5.3). Selineksor er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner som kan bli gravide som ikke bruker prevensjon.

Hvis pasienten blir gravid under behandlingen med selineksor, skal selineksor umiddelbart seponeres, og pasienten skal underrettes som den potensielle risikoen for fosteret.

##### Amming

Det er ukjent om selineksor eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med selineksor og i 1 uke etter den siste dosen.

##### Fertilitet

Basert på funn hos dyr kan selineksor gi nedsatt fertilitet hos kvinner og menn (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Selineksor kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Selineksor kan forårsake fatigue, forvirring og svimmelhet. Pasientene skal instrueres om å unngå situasjoner der svimmelhet eller forvirring kan være et problem, og om ikke å ta andre legemidler som kan forårsake svimmelhet eller forvirring, uten adekvat medisinsk rådgivning. Pasientene skal rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever noen av disse symptomene.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av selineksor i kombinasjon med borteomib og deksametason har blitt evaluert hos 195 pasienter med multippelt myelom. De vanligste bivirkningene ( $\geq 30\%$ ) var trombocytopeni (62%), kvalme (50%), fatigue (42%), anemi (37%), redusert appetitt (35%), diaré (33%) og perifer nevropati (33%).

De vanligste rapporterte alvorlige bivirkningene ( $\geq 3\%$ ) var pneumoni (14,9%), katarakt (4,6%),



sepsis (4,1 %), diaré (3,6 %), oppkast (3,6 %) og anemi (3,1 %).

Sikkerheten av selinexsor i kombinasjon med deksametason er evaluert hos 214 pasienter med multippelt myelom, inkludert 83 pasienter med pentarefraktær sykdom. De vanligste bivirkningene ( $\geq 30\%$ ) var kvalme (75 %), trombocytopeni (75 %), fatigue (66 %), anemi (60 %), redusert appetitt (56 %), redusert vekt (49 %), diaré (47 %), oppkast (43 %), hyponatremi (40 %), nøytropeni (36 %) og leukopeni (30 %).

De vanligste rapporterte alvorlige bivirkningene ( $\geq 3\%$ ) var pneumoni (7,5 %), sepsis (6,1 %), trombocytopeni (4,7 %), akutt nyreskade (3,7 %) og anemi (3,3 %).

#### Bivirkningstabell

Bivirkninger som er rapportert i kliniske studier med selinexsor i kombinasjon med bortezomib og deksametason (SVd), er oppsummert i tabell 3.

Bivirkninger som er rapportert i kliniske studier for NEXPOVIO med selinexsor i kombinasjon med deksametason (Sd), er oppsummert i tabell 4.

Bivirkningene er klassifisert i henhold til organklasser (SOC) og frekvens. Frekvenskategoriene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hvert organklasser og frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 3: Bivirkninger observert hos pasienter med multippelt myelom behandlet med selinexsor i kombinasjon med bortezomib og deksametason (SVd).**

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger / frekvens	Bivirkninger grad 3-4 / frekvens
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	<p><b>Svært vanlige</b> Pneumoni*, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, nasofaryngitt</p> <p><b>Vanlige</b> Sepsis*, nedre luftveisinfeksjon</p>	<p><b>Svært vanlige</b> Pneumoni*</p> <p><b>Vanlige</b> Sepsis*, nedre luftveisinfeksjon, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon</p>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	<p><b>Svært vanlige</b> Trombocytopeni, anemi, nøytropeni*</p> <p><b>Vanlige</b> Leukopeni, lymfopeni</p>	<p><b>Svært vanlige</b> Trombocytopeni, anemi</p> <p><b>Vanlige</b> Nøytropeni*, lymfopeni</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Leukopeni</p>
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	<p><b>Svært vanlige</b> Redusert appetitt</p> <p><b>Vanlige</b> Hyponatremi, dehydrering, hypokalemi, hypokalsemi, hypofosfatemi, hyperkalemi, hypomagnesemi</p>	<p><b>Vanlige</b> Hyponatremi, dehydrering, redusert appetitt, hypokalemi, hypokalsemi, hypofosfatemi</p>
<b>Psykiatriske lidelser</b>	<p><b>Svært vanlige</b> Insomni</p>	<p><b>Vanlige</b> Forvirring, insomni</p>

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger / frekvens	Bivirkninger grad 3-4 / frekvens
	<b>Vanlige</b> Forvirring	
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	<b>Svært vanlige</b> Perifer nevropati, svimmelhet, hodepine  <b>Vanlige</b> Synkope, amnesi*, balanseforstyrrelse, dysgeusi, ageusi	<b>Vanlige</b> Synkope, perifer nevropati  <b>Mindre vanlige</b> Hodepine, svimmelhet, amnesi*
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	<b>Vanlige</b> Vertigo	Ingen
<b>Øyesykdommer</b>	<b>Svært vanlige</b> Katarakt, tåkesyn*	<b>Svært vanlige</b> Katarakt  <b>Vanlige</b> Tåkesyn*
<b>Hjertesykdommer</b>	<b>Vanlige</b> Takykardi	Ingen
<b>Karsykdommer</b>	<b>Vanlige</b> Hypotensjon	<b>Vanlige</b> Hypotensjon
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	<b>Svært vanlige</b> Hoste  <b>Vanlige</b> Dyspné*, epistaksis	<b>Vanlige</b> Epistaksis  <b>Mindre vanlige</b> Dyspné*, hoste
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	<b>Svært vanlige</b> Diaré, kvalme, oppkast, forstoppelse  <b>Vanlige</b> Magesmerte, dyspepsi, munntørrhet, flatulens	<b>Vanlige</b> Kvalme, diaré, oppkast
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	<b>Vanlige</b> Alopesi, nattesvette*, pruritus	<b>Mindre vanlige</b> Nattesvette*
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	<b>Vanlige</b> Hyperkreatininemi	<b>Vanlige</b> Hyperkreatininemi
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	<b>Vanlige</b> Akutt nyreskade	<b>Vanlige</b> Akutt nyreskade
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	<b>Svært vanlige</b> Fatigue, feber, asteni  <b>Vanlige</b> Generell forverring av fysisk helsetilstand, malaise	<b>Svært vanlige</b> Fatigue  <b>Vanlige</b> Feber, asteni, generell forverring av fysisk helsetilstand
<b>Undersøkelser</b>	<b>Svært vanlige</b> Vekttap  <b>Vanlige</b> Økt aspartataminotransferase, økt alaninaminotransferase	<b>Vanlige</b> Vekttap, økt aspartataminotransferase, økt alaninaminotransferase

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger / frekvens	Bivirkninger grad 3-4 / frekvens
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	<b>Vanlige</b> Fall, blåmerker	<b>Vanlige</b> Fall

\* Gruppering av mer enn én foretrukket MedDRA-term, inkludert:

- Pneumoni: pneumoni, lungeinfeksjon, pneumokokkpneumoni, influensa-pneumoni, parainfluenzavirus-pneumoni, bakteriell pneumoni og fungal pneumoni
- Sepsis: sepsis, septisk sjokk, stafylokokksepsis og urosepsis
- Nøytropeni: nøytropeni og febril nøytropeni
- Amnesi: amnesi og nedsatt hukommelse
- Tåkesyn: tåkesyn, synsforstyrrelse og redusert synsskarphet
- Dyspné: dyspné og anstrengelsesdyspné
- Nattesvette: nattesvette og hyperhidrose

**Tabell 4: Legemiddelbivirkninger observert hos pasienter behandlet med selinexor i kombinasjon med deksametason (Sd)**

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger / frekvens	Bivirkninger grad 3-4 / frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<b>Svært vanlige</b> Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon  <b>Vanlige</b> Sepsis, bakteriemi	<b>Vanlige</b> Pneumoni, sepsis, bakteriemi  <b>Mindre vanlige</b> Øvre luftveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<b>Svært vanlige</b> Trombocytopeni, anemi, nøytropeni, leukopeni, lymfopeni  <b>Vanlige</b> Febril nøytropeni	<b>Svært vanlige</b> Trombocytopeni, anemi, nøytropeni, leukopeni, lymfopeni  <b>Vanlige</b> Febril nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<b>Svært vanlige</b> Hyponatremi, dehydrering, redusert appetitt, hyperglykemi, hypokalemi  <b>Vanlige</b> Hypokalsemi, hypofosfateremi, hyperkalemi, hypomagnesemi, hyperamylasemi, hyperurikemi, hyperlipasemi  <b>Mindre vanlige</b> Tumorlysesyndrom	<b>Svært vanlige</b> Hyponatremi  <b>Vanlige</b> Dehydrering, redusert appetitt, hypokalemi, hyperglykemi, hypokalsemi, hyperkalemi, hyperamylasemi, hypofosfateremi, hyperurikemi, hyperlipasemi  <b>Mindre vanlige</b> Tumorlysesyndrom
Psykiatriske lidelser	<b>Svært vanlige</b> Forvirring, insomni  <b>Vanlige</b> Delirium, hallusinasjon	<b>Vanlige</b> Forvirring, insomni  <b>Mindre vanlige</b> Delirium, hallusinasjon

<b>Organklasser / foretrukket betegnelse</b>	<b>Alle bivirkninger / frekvens</b>	<b>Bivirkninger grad 3–4 / frekvens</b>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	<p><b>Svært vanlige</b> Svimmelhet, dysgeusi, hodepine</p> <p><b>Vanlige</b> Perifer nevropati, synkope, ageusi, smaksforstyrrelse, balanseforstyrrelse, kognitiv forstyrrelse, oppmerksomhetsforstyrrelse, svekket hukommelse</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Encefalopati</p>	<p><b>Vanlige</b> Synkope, kognitiv forstyrrelse</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Perifer nevropati, encefalopati</p>
<b>Øyesykdommer</b>	<p><b>Svært vanlige</b> Tåkesyn</p> <p><b>Vanlige</b> Katarakt, synsforstyrrelse</p>	<p><b>Vanlige</b> Katarakt</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Tåkesyn, synsforstyrrelse</p>
<b>Hjertesykdommer</b>	<b>Vanlige</b> Takykardi	<b>Ingen</b>
<b>Karsykdommer</b>	<b>Vanlige</b> Hypotensjon	<b>Mindre vanlige</b> Hypotensjon
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	<b>Svært vanlige</b> Dyspné, epistaksis, hoste	<p><b>Vanlige</b> Dyspné</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Epistaksis</p>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	<p><b>Svært vanlige</b> Kvalme, diaré, oppkast, magesmerte, forstoppelse</p> <p><b>Vanlige</b> Dyspepsi, munntørhet, mageubehag, flatulens</p>	<p><b>Vanlige</b> Diaré, kvalme, oppkast, forstoppelse</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Magesmerte</p>
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	<b>Vanlige</b> Alopeci, nattesvette, pruritus	Ingen
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	<b>Vanlige</b> Muskelkrampe, hyperkreatininemi	<b>Mindre vanlige</b> Muskelkrampe, hyperkreatininemi
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	<b>Vanlige</b> Akutt nyreskade	<b>Vanlige</b> Akutt nyreskade
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	<p><b>Svært vanlige</b> Fatigue, feber, asteni</p> <p><b>Vanlige</b> Generell forverring av fysisk helsetilstand, malaise, unormal gange, frysninger</p>	<p><b>Svært vanlige</b> Fatigue</p> <p><b>Vanlige</b> Asteni, generell forverring av fysisk helsetilstand, smerte</p> <p><b>Mindre vanlige</b> Pyreksi</p>

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger / frekvens	Bivirkninger grad 3–4 / frekvens
<b>Undersøkelser</b>	<b>Svært vanlige</b> Vekttap  <b>Vanlige</b> Økt aspartataminotransferase, økt alaninaminotransferase, økt blodalkalifosfatase	<b>Vanlige</b> Økt alaninaminotransferase  <b>Mindre vanlige</b> Vekttap, økt aspartataminotransferase
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>	<b>Vanlige</b> Fall	<b>Vanlige</b> Fall

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Infeksjoner*

Infeksjon var den vanligste ikke-hematologiske toksisiteten.

Hos pasienter som fikk SVd, ble det rapportert infeksjoner hos 70 % av pasientene, og 28 % av pasientene hadde infeksjoner grad 3 eller 4. Det ble rapportert alvorlige infeksjoner hos 28 % av pasientene, med fatale infeksjoner hos 4 % av de behandlede pasientene. Øvre luftveisinfeksjon og pneumoni var de vanligste rapporterte infeksjonene hos henholdsvis 21 % og 15 % av pasientene. Infeksjon førte til doseseponering hos 1 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 48 % av pasientene og en dosereduksjon hos 10 % av pasientene.

Hos pasienter som fikk Sd, ble det rapportert infeksjoner hos 53 % av pasientene. Av disse var 22 % grad 3 eller 4. Øvre luftveisinfeksjon og pneumoni var de vanligste rapporterte infeksjonene (hos henholdsvis 15 % og 13 % av pasientene). Hos de behandlede pasientene var 25 % av de rapporterte infeksjonene alvorlige og 3 % dødelige. Infeksjon førte til doseseponering hos 7 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 19 % av pasientene og en dosereduksjon hos 1 % av pasientene.

#### *Trombocytopeni*

Hos pasienter som fikk SVd, forekom det trombocytopeni hos 62 % av pasientene, og 41 % av pasientene hadde trombocytopeni grad 3 eller 4. Trombocytopeni var alvorlig hos 2 % av pasientene. Av de 41 % av pasientene med trombocytopeni grad 3 eller 4 ble det rapportert om grad 3 eller høyere samtidige blødninger (samtidig defineres som  $\pm 5$  dager) hos 5 % av pasientene. Fatal blødning forekom hos 2 % av pasientene med trombocytopeni. Trombocytopeni førte til doseseponering hos 2 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 35 % av pasientene og en dosereduksjon hos 33 % av pasientene.

Hos pasienter som fikk Sd, forekom det trombocytopeni hos 75 % av pasientene, og 65 % av disse bivirkningene var grad 3 eller 4. Trombocytopenien var alvorlig hos 5 % av pasientene. Av de 65 % av pasientene med trombocytopeni grad 3 eller 4 ble det rapportert om alvorlige / grad 3 eller høyere samtidige blødninger (samtidig defineres som  $\pm 5$  dager) hos 5 % av pasientene. Trombocytopeni førte til doseseponering hos 3 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 22 % av pasientene og en dosereduksjon hos 32 % av pasientene.

Trombocytopeni kan håndteres med doseendringer (se pkt. 4.2), støttende behandling og blodplatetransfusjoner. Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på blødning og evalueres umiddelbart (se pkt. 4.4).

#### *Nøytropeni*

Hos pasienter som fikk SVd, forekom det nøytropeni hos 16 % av pasientene, og 10 % av pasientene hadde nøytropenihendelser grad 3 eller 4. Nøytropeni var alvorlig hos 1 % av pasientene. Ingen av pasientene fikk doseseponering på grunn av nøytropeni, og nøytropeni førte til behandlingsavbrudd hos 9 % av pasientene og en dosereduksjon hos 5 % av pasientene.

Febril nøyotropeni, rapportert som alvorlig, forekom hos én pasient (< 1 %) som fikk SVd, og var grad 4. Febril nøyotropeni førte til behandlingsavbrudd eller dosereduksjon. Det forekom ingen doseseponering som følge av febril nøyotropeni. Blant de 19 pasientene med nøyotropeni grad 3 eller høyere ble det rapportert om samtidige (samtidig defineres som  $\pm 5$  dager) infeksjoner som var alvorlige / grad 3 eller høyere, hos 3 pasienter (16 %). Samtidige grad 3 eller høyere infeksjoner omfattet nedre luftveisinfeksjon, bronkitt og øreinfeksjon (1 pasient hver).

Hos pasienter som fikk Sd, forekom det nøyotropeni hos 36 % av pasientene, og 25 % av disse bivirkningene var grad 3 eller 4. Nøyotropenien var alvorlig hos 1 % av pasientene. Ingen av pasientene fikk doseseponering på grunn av nøyotropeni, og nøyotropeni førte til behandlingsavbrudd hos 2 % av pasientene og en dosereduksjon hos 6 % av pasientene.

Febril nøyotropeni forekom hos 3 % av pasientene, alle var grad 3 eller 4. Febril nøyotropeni ble rapportert som alvorlig hos 2 % av pasientene og førte til doseseponering, behandlingsavbrudd eller dosereduksjon hos mindre enn 1 % av pasientene (for hver). Blant de 53 pasientene med nøyotropeni grad 3 eller høyere ble det rapportert om samtidige (samtidig defineres som  $\pm 5$  dager) infeksjoner som var alvorlige / grad 3 eller høyere, hos 6 pasienter (11 %). De vanligste rapporterte samtidige infeksjonene av grad 3 eller høyere omfattet urinveisinfeksjon (3 pasienter) og sepsis (2 pasienter).

#### *Anemi*

Hos pasienter som fikk SVd, forekom det anemi hos 37 % av pasientene, og 16 % av pasientene hadde anemi grad 3. Ingen pasienter hadde anemi grad 4 eller 5. Anemien var alvorlig hos 3 % av pasientene. Anemi førte til doseseponering hos 1 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 6 % av pasientene og en dosereduksjon hos 3 % av pasientene.

Hos pasienter som fikk Sd, forekom det anemi hos 61 % av pasientene, og 44 % av disse bivirkningene var grad 3 eller 4. Anemien var alvorlig hos 3 % av pasientene. Anemi førte til doseseponering hos < 1 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 4 % av pasientene og en dosereduksjon hos 1 % av pasientene.

Anemi kan håndteres med doseendringer (se pkt. 4.2) og med blodoverføring og/eller administrering av erythropoetin i henhold til medisinske retningslinjer. Når det gjelder retningslinjer for doseendring, se tabell 2 i pkt. 4.2.

#### *Gastrointestinal toksisitet*

Hos pasienter som fikk SVd, forekom det kvalme hos 50 % av pasientene, og 8 % av pasientene hadde kvalme grad 3 eller 4. Kvalme var alvorlig hos 2 % av pasientene. Når kvalmestillende behandling ble gitt, ble medianvarigheten redusert med 10 dager. Kvalme førte til doseseponering hos 3 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 7 % av pasientene og en dosereduksjon hos 7 % av pasientene.

Oppkast forekom hos 21 % av pasientene som fikk SVd, og 4 % av pasientene hadde oppkast grad 3. Ingen pasienter hadde oppkast grad 4. Oppkast var alvorlig hos 4 % av pasientene. Oppkast førte til doseseponering hos 2 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 3 % av pasientene og en dosereduksjon hos 3 % av pasientene.

Hos pasienter som fikk SVd, forekom det diaré hos 33 % av pasientene, og 7 % av pasientene hadde diaré grad 3 eller 4. Diaré var alvorlig hos 4 % av pasientene. Diaré førte til doseseponering hos 1 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 8 % av pasientene og en dosereduksjon hos 2 % av pasientene.

Hos pasienter som fikk Sd, forekom det kvalme/oppkast hos 79 % av pasientene, og 10 % av disse var grad 3 eller 4 og var alvorlige hos 3 % av pasientene. Når kvalmestillende behandling ble gitt, ble medianvarigheten redusert med 3 dager. Kvalme/oppkast førte til doseseponering hos 5 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 8 % av pasientene og en dosereduksjon hos 5 % av pasientene.

Diaré forekom hos 47 % av pasientene som fikk Sd, og 7 % var grad 3 eller 4. Diaré ble rapportert som alvorlig hos 2 % av pasientene og førte til doseseponering hos 1 % av pasientene, behandlingsavbrudd hos 2 % av pasientene og dosereduksjon hos 1 % av pasientene.

### *Hyponatremi*

Hos pasienter som fikk SVd, forekom det hyponatremi hos 8 % av pasientene, og 5 % av pasientene hadde hyponatremi grad 3 eller 4. Hyponatremi var alvorlig hos < 1 % av pasientene. De fleste tilfellene av hyponatremi var ikke forbundet med noen symptomer. Det var ingen rapporter om samtidige kramper. Hyponatremi førte ikke til doseseponering, men førte til behandlingsavbrudd hos < 1 % av pasientene og en dosereduksjon hos 1 % av pasientene.

Hos pasienter som fikk Sd, forekom det hyponatremi hos 40 % av pasientene, og 24 % av disse bivirkningene var grad 3 eller 4. Hyponatremien var alvorlig hos 3 % av pasientene. De fleste tilfellene av hyponatremi var ikke forbundet med noen symptomer. Det var ingen rapporter om samtidige kramper. Hyponatremi førte ikke til doseseponering, men førte til behandlingsavbrudd hos 6 % av pasientene og en dosereduksjon hos 1 % av pasientene.

### *Katarakt*

Hos pasienter som fikk SVd, ble forekomst av ny eller forverret katarakt som krevde klinisk intervensjon, rapportert hos 24 % av pasientene. Mediantiden til ny katarakt var 233 dager. Mediantiden for forverring av katarakt hos pasienter som hadde katarakt ved start på selineksorbehandling, var 261 dager (SVd). Katarakt førte ikke til behandlingseponering, men førte til behandlingsavbrudd hos 4 % av pasientene og en dosereduksjon hos 3 % av pasientene. Katarakt skal behandles ifølge de medisinske retningslinjene, inkludert operasjon hvis det er grunnlag for det (se pkt. 4.4 og 4.2).

### *Tumorlysesyndrom*

Tumorlysesyndrom (TLS) forekom hos én (< 1 %) pasient (som fikk Sd) som ble vurdert som grad 3 og alvorlig. Pasienter med høy risiko for TLS skal overvåkes nøye. TLS skal behandles umiddelbart i henhold til institusjonens retningslinjer (se pkt. 4.4).

### *Eldre*

Av de pasientene med multippelt myelom som fikk SVd, var 56 % av pasientene 65 år eller eldre, mens 17 % var 75 år eller eldre. Når man sammenligner pasientene som var 65 år eller eldre, med yngre pasienter, hadde de eldre pasientene høyere forekomst av seponering på grunn av bivirkninger (28 % vs. 13 %) og høyere forekomst av alvorlige bivirkninger (57 % vs. 51 %).

Av de pasientene med mutippelt myelom som fikk Sd, var 47 % 65 år eller eldre, mens 11 % var 75 år eller eldre. Når man sammenligner pasientene som var 75 år eller eldre, med yngre pasienter, hadde de eldre pasientene høyere forekomst av seponering på grunn av bivirkninger (52 % vs. 25 %), høyere forekomst av alvorlige bivirkninger (74 % vs. 59 %) og høyere forekomst av fatale bivirkninger (22 % vs. 8 %).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i **Appendix V**.

## **4.9 Overdosering**

Overdoser har generelt vært forbundet med bivirkninger som ligner på de som har blitt rapportert for standarddosering, og har vanligvis vært reversible innen 1 uke.

### Symptomer

Potensielle akutte symptomer omfatter kvalme, oppkast, diaré, dehydrering og forvirring. Potensielle tegn omfatter lavt natriumnivå, forhøyede leverenzymmer og lavt antall blodceller. Pasientene skal overvåkes nøye og gis hensiktsmessig støttende behandling. Ingen dødsfall er rapportert som følge av overdosering.

## Håndtering

Ved overdosering skal pasienten overvåkes for eventuelle bivirkninger, og hensiktsmessig symptomatisk behandling skal gis umiddelbart.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX66

#### Virkningsmekanisme

Selineksor er en reversibel kovalent SINE-forbindelse (Selective Inhibitor of Nuclear Export, selektiv hemmer av kjerneeksport) som spesifikt blokkerer eksportin 1 (XPO1). XPO1 er den viktigste mediatoren for kjerneeksport av mange bærerproteiner, inklusive tumorsuppressorproteiner (TSP), vekstregulatorer og mRNA for vekstfremmende (onkogene) proteiner. Selineksors hemming av XPO1 fører til tydelig akkumulering av TSP i kjernen, cellyklusstopp, reduksjon i mange onkogenproteiner som c-Myc og cyklin D1 og apoptose i kreftceller. Kombinasjonen av selineksor og deksametason og/eller bortezomib viste cytotoxiske synergieffekter ved multippelt myelom *in vitro* og økt anti-tumoraktivitet i murine xenograftmodeller med multippelt myelom *in vivo*, inkludert de som er resistente mot proteasomhemmere.

#### Hjerteelektrofysiologi

Effekten som multiple doser av selineksor opptil 175 mg to ganger i uken har på QTc-intervallet, ble evaluert hos pasienter med tungt forbehandlede hematologiske maligniteter. Selineksor hadde ingen stor effekt (dvs. ikke høyere enn 20 ms) på QTc-intervallet ved behandlingsdosenivået.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

*Selineksor i kombinasjon med bortezomib og deksametason (SVd) for behandling av pasienter med multippelt myelom*

Effekten og sikkerheten av selineksor i kombinasjon med bortezomib og deksametason ble evaluert i studie KCP-330-023 (BOSTON), en fase 3, global, randomisert, åpen, aktivt kontrollert studie, hos pasienter med multippelt myelom som hadde fått minst én tidligere behandling. BOSTON krevde at pasientene hadde målbart myelom i henhold til kriteriene fra International Myeloma Working Group (IMWG), med dokumentert evidens på sykdomsprogresjon på eller etter det siste behandlingsregimet, og at de tidligere hadde fått behandling med ett til tre ulike regimer for multippelt myelom. Pasienter som tidligere hadde fått proteasomhemmere (alene eller som del av en kombinasjonsbehandling), måtte ha hatt minst en partiell respons på behandlingen og minst et 6-måneders intervall siden siste behandling med proteasomhemmere, og ingen tidligere seponering av bortezomib som skyldtes grad 3- eller høyere toksisitet. Pasientene måtte ha en ECOG-ytelsesstatusskår  $\leq 2$  og adekvat lever-, nyre- og hematopoietisk funksjon. Pasienter med systemisk AL-amyloidose, aktivt myelom i sentralnervesystemet, perifer nevropati grad 2 eller høyere eller smertefull nevropati grad 2 eller høyere, plasmacelleleukemi, polynevropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati eller hudendringssyndrom (POEMS) var utelukket fra deltakelse i studien.

Studien sammenlignet behandling med selineksor 100 mg én gang i uken (administrert oralt på dag 1 hver uke) i kombinasjon med deksametason 20 mg to ganger i uken (administrert oralt på dag 1 og 2 hver uke) og bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> én gang i uken (administrert subkutant på dag 1 uke 1–4 med uke 5 fri) [SVd-arm] med behandling med bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> to ganger i uken (administrert subkutant på dag 1, 4, 8, 11) med lavdose deksametason 20 mg to ganger i uken (administrert oralt på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) i en standard 21-dagers syklus i de første 8 syklusene, fulgt av subkutan bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> én gang i uken (administrert subkutant på dag 1 uke 1–4 med uke 5 fri) med lavdose deksametason 20 mg to ganger i uken (administrert oralt på dag 1 og 2 hver uke) for sykluser  $\geq 9$  [Vd-arm].



Behandlingen fortsatte i begge armene inntil sykdomsprogresjon, død eller uakseptabel toksisitet. Ved bekreftet sykdomsprogresjon (PD) kunne pasienter i kontrollarmen (Vd) gå over til å få selineksorbasert behandling i form av ukentlig SVd (BOSTON-regime) eller ukentlig Sd selineksor 100 mg én gang i uken (dag 1 hver uke) og lavdose deksametason 20 mg to ganger i uken (dag 1 og 2 hver uke).

Totalt 402 pasienter ble randomisert: 195 til SVd-armen og 207 til Vd-armen.

Baseline-egenskaper ved pasienter og sykdommer er beskrevet i tabell 5.

**Tabell 5: Demografi og sykdomsegenskaper hos pasienter med relapsert og refraktært multipelt myelom i BOSTON-studien (n = 402)**

Egenskaper	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
<b>Median fra diagnose til randomisering, år (område)</b>	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
<b>Tid siden slutt på forrige behandling, median (område)</b>	48 uker (1, 1 088)	42 uker (2, 405)
<b>Antall tidligere behandlingsregimer, gjennomsnitt (område)</b>	1,7 (1, 3)	1,7 (1, 3)
<b>Antall tidligere behandlinger (%)</b>		
1	51 %	48 %
2	33 %	31 %
3	16 %	21 %
<b>Alder, median (område)</b>	66 år (40, 87)	67 år (38, 90)
Pasienter < 65 år, n (%)	86 (44)	75 (36)
Pasienter 65–74 år, n (%)	75 (39)	85 (41)
Pasienter ≥ 75 år, n (%)	34 (17)	47 (23)
<b>Menn: Kvinner, n (%)</b>	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
<b>Type tidligere behandling, n (%)</b>		
Stamcelletransplantasjon	76 (39)	63 (30)
Lenalidomid i alle kombinasjoner	77 (39)	77 (37)
Pomalidomid i alle kombinasjoner	11 (6)	7 (3)
Bortezomib i alle kombinasjoner	134 (69)	145 (70)
Carfilzomib i alle kombinasjoner	20 (10)	21 (10)
Alle proteasomhemmere i alle kombinasjoner	148 (76)	159 (77)
Daratumumab i alle kombinasjoner	11 (6)	6 (3)
<b>Revidert internasjonalt stadieinndelingssystem ved baseline, n (%)</b>		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Ukjent	10 (5)	14 (7)
<b>Høyrisiko cytogenetikk<sup>a</sup>, n (%)</b>	97 (50)	95 (46)
<b>ECOG-ytelsesstatus: 0 til 1, n (%)</b>	175 (90)	191 (92)

<sup>a</sup> Omfatter alle av del (17p)/p53, t (14; 16), t (4; 14), 1q21.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) ifølge de enhetlige responskriteriene fra IMWG (International Myeloma Working Group) for multipelt myelom, som evaluert av en uavhengig vurderingskomité (IRC).

Basert på en forhåndsplanlagt PFS-interimanalyse, der grensen for PFS ble krysset (median oppfølging på 15,1 måneder), viste BOSTON en statistisk signifikant forbedring i PFS i SVd-armen sammenlignet med Vd-armen, hazard ratio (HR) = 0,70 (95 % KI: 0,53–0,93; p = 0,0075), en median PFS på 13,9 måneder (95 % KI: 11,7, ikke nådd) og 9,5 måneder (95 % KI: 8,1; 10,8) i henholdsvis SVd- og Vd-armene.

Det var en statistisk signifikant forbedring i total responsrate (ORR): 76,4 % i SVd-armen mot 62,3 % i Vd-armen, p = 0,0012. Effektendepunktet  $\geq$  svært god partiell responsrate ( $\geq$  VGPR-rate omfatter stringent fullstendig respons [sCR], fullstendig respons [CR] og VGPR) var 44,6 % i SVd-armen sammenlignet med 32,4 % i Vd-armen.

Mediantid til respons var 1,4 måneder hos de SVd-behandlede pasientene og 1,6 måneder hos de Vd-behandlede pasientene. Medianvarighet av respons (DoR) blant pasientene med respons var 20,3 måneder og 12,9 måneder i henholdsvis SVd- og Vd-armene.

På tidspunktet for den forhåndsplanlagte PFS-interimanalysen var det inntruffet 109 total overlevelse (OS)-hendelser. Det var 47 og 62 dødsfall i henholdsvis SVd- og Vd-armene (HR = 0,84 [95 % KI: 0,57; 1,23]). Median OS ble ikke nådd for SVd-armen og var 25 måneder for Vd-armen.

Resultatene fra en oppdatert deskriptiv analyse med en median oppfølging over 22,1 måneder var sammenfallende med den primære analysen. Effekresultatene er vist i tabell 6 og figur 1.

**Tabell 6: Effekresultater vurdert av den uavhengige vurderingskomiteen i BOSTON-studien (median oppfølging 22,1 måneder)**

	<b>SVd (n = 195)</b>	<b>Vd (n = 207)</b>
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)<sup>a</sup></b>	0,71 (0,54; 0,93)	
Hazard ratio (95 % KI)		
Median PFS i måneder (95 % KI)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
<b>Total responsrate (ORR)<sup>b</sup>, n (%)</b>	150 (76,9)	131 (63,3)
95 % KI	(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>Tid til respons, måneder (95 % KI)</b>	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
<b>Median varighet av respons, måneder (95 % KI)<sup>c</sup></b>	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
<b>Total overlevelse (OS, median oppfølging 28,7 måneder)<sup>a</sup></b>	0,88 (0,63; 1,22)	
Antall hendelser, n (%)		
Median OS, måneder (95 % KI)		
Hazard ratio (95 % KI)		

SVd = selinexor-bortezomib-deksametason, Vd = bortezomib-deksametason, sCR = stringent fullstendig respons, CR = fullstendig respons, VGPR = svært god partiell respons, PR = partiell respons

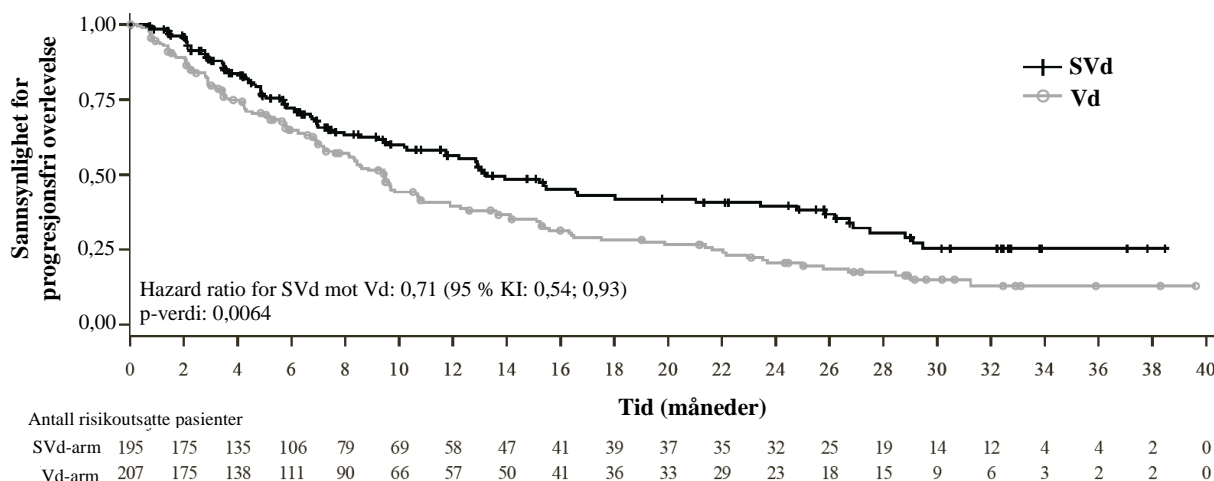
\* De rapporterte effekresultatene samsvarer med en deskriptiv analyse basert på 15. februar 2021 som avslutningsdato for datainnsamling.

<sup>a</sup> Hazard ratio er basert på stratifisert Cox' proporsjonale fareregresjonsmodellering, p-verdi basert på stratifisert log-rank-test.

<sup>b</sup> Omfatter sCR + CR + VGPR + PR, p-verdi basert på Cochran-Mantel-Haenszel-test.

<sup>c</sup> Omfatter responderende pasienter som oppnådde en PR eller bedre.

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS i BOSTON-studien (median oppfølging 22,1 måneder)**



Grad  $\geq 2$  perifer nevropati, et forhåndsspesifisert viktig sekundært endepunkt, var lavere i SVd-armen (21 %) sammenlignet med Vd-armen (34 %); odds ratio 0,50 [95 % KI: 0,32; 0,79;  $p = 0,0013$ ] på grunn av den lavere dosen av bortezomib i SVd-armen.

#### *Selineksor i kombinasjon med deksametason (Sd) for behandling av pasienter med relapsert/refraktært multippelt myelom*

Studie KPC-330-012 (STORM) – en fase 2, multisenter, enarmet, åpen studie – rekrutterte pasienter med relapsert og/eller refraktært multippelt myelom (RRMM). Pasientene i STORM del 2 måtte ha målbar sykdom i samsvar med kriteriene til IMWG, måtte tidligere ha gjennomgått tre eller flere antimyelom-behandlingsregimer inkludert et alkyleringsmiddel, glukokortikoider, bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid og et anti-CD38 monoklonalt antistoff; og pasientenes myelom måtte være dokumentert å være refraktær overfor glukokortikoider, en proteasomhemmer, et immunmodulerende middel, et anti-CD38 monoklonalt antistoff og overfor den forrige behandlingen. Pasientene måtte ha en ECOG-ytelsesstatusskår  $\leq 2$  og adekvat lever-, nyre- og hematopoietisk funksjon. Utelukkingskriteriene var systemisk AL-amyloidose, aktivt myelom i sentralnervesystemet, perifer nevropati grad 3 eller høyere samt smertefull nevropati grad 2 eller høyere.

Pasientene ble behandlet med 80 mg selineksor i kombinasjon med 20 mg deksametason på dag 1 og 3 i hver uke. Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon, død eller uakseptabel toksisitet.

Av pasientene i STORM del 2 ( $n = 123$ ) hadde 83 (åttitre) pasienter RRMM som var refraktær overfor to proteasomhemmere (bortezomib, karfilzomib), to immunmodulerende midler (lenalidomid, pomalidomid) og ett anti-CD38 monoklonalt antistoff (daratumumab). Medianvarigheten av selineksorbehandling var 9 uker (område: 1 til 76 uker). Mediantotaldosen av selineksor som ble tatt, var 880 mg (område 160 til 6 220 mg), med en mediandose på 105 mg (område: 22 til 180 mg) tatt per uke.

Dataene nedenfor er fra de 83 pasientene som hadde sykdom som var refraktær overfor bortezomib (B), karfilzomib (C), lenalidomid (L), pomalidomid (P) og daratumumab (D) (pentarefraktær).

Tabell 7 beskriver egenskaper ved pasientenes sykdommer og tidligere behandlinger.

**Tabell 7: Demografi og sykdomsegenskaper hos pasienter med relapsert og refraktært multipelt myelom som ble behandlet med 80 mg selinexsor og 20 mg deksametason to ganger i uken (n = 83)**

<b>Egenskaper</b>	
<b>Median fra diagnose til start av studiebehandlingen, år (område)</b>	7 år (1, 23)
<b>Antall tidligere behandlingsregimer, median (område)</b>	8 (4, 18)
<b>Alder, median (område)</b>	65 år (40, 86)
Pasienter < 65 år, n (%)	40 (48)
Pasienter 65–74 år, n (%)	31 (37)
Pasienter ≥ 75 år, n (%)	12 (15)
<b>Menn: Kvinner, n (%)</b>	51 M (61): 32 K (39)
<b>Refraktærstatus i forhold til spesifikke behandlingskombinasjoner, n (%)</b>	
Pentarefraktær (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab i alle kombinasjoner	57 (69)
Daratumumab som enkelt middel	26 (31)
<b>Tidligere stamcelletransplantasjon<sup>1</sup>, n (%)</b>	67 (81)
≥ 2 transplantasjoner	23 (28)
<b>Tidligere CAR-T-cellebehandling, n (%)</b>	2 (2,4)
<b>Revidert integrert stadieinndelingssystem ved baseline, n (%)</b>	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
<b>Høyrisiko cytogenetikk, n (%)</b> (omfatter alle av del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) eller 1q21)	47 (57)
<b>ECOG-ytelsesstatus: 0 til 1, n (%)</b>	74 (89)

<sup>1</sup>En pasient gjennomgikk transplantasjon av allogene stamceller.

Det primære effektendepunktet var en total responsrate (ORR) som evaluert av en uavhengig vurderingskomité basert på de enhetlige responskriteriene fra IMWG for multipelt myelom. Respons ble evaluert hver måned og i henhold til IMWG-retningslinjene. Tabell 8 gir en oversikt over effektresultatene.

**Tabell 8: Effektresultater: evaluert av den uavhengige vurderingskomiteen (STORM, pasienter med relapsert refraktært multipelt myelom behandlet med 80 mg selinexsor og 20 mg deksametason to ganger i uken)**

<b>Effektendepunkt</b>	<b>NEXPOVIO 80 mg + deksametason 20 mg n = 83</b>
<b>Total responsrate (ORR), n (%)</b> (omfatter sCR + VGPR + PR) <sup>1</sup>	21 (25,3)
95 % konfidensintervall	16,4; 36
sCR, MRD negativ, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Minimal respons (MR), n (%)	10 (12,0)
Stabil sykdom (SD), n (%)	32 (38,6)
Sykdomsprogresjon (PD) / ikke evaluerbar (NE), n (%)	20 (24,1)
<b>Median tid til første respons (uker)</b> (område: 1 til 10 uker)	3,9
<b>Median varighet av respons (DOR) måneder</b> (95 % konfidensintervall)	3,8 (2,3; 10,8)

<sup>1</sup>sCR = stringent fullstendig respons, CR = fullstendig respons, VGPR = svært godt partiell respons,

PR = partiell respons

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med selineksor i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av RRMM (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Etter oral administrering av selineksor oppnås maksimal plasmakonsentrasjon,  $C_{max}$ , innen 4 timer. Samtidig administrering av et fettrikt måltid (800–1 000 kalorier med ca 50 % av totalt kaloriinnhold i måltidet fra fett) hadde ikke en klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken (PK) til selineksor.

### Distribusjon

Selineksor er 95,0 % bundet til humane plasmaproteiner. I en populasjonsfarmakokinetikkanalyse var det tilsynelatende distribusjonsvolumet ( $V_d/F$ ) av selineksor 133 l hos kreftpasienter.

### Biotransformasjon

Selineksor metaboliseres av CYP3A4, flere UDP-glukuronosyltransferaser (UGT-er) og glutation S-transferaser (GST-er).

### Eliminasjon

Etter en enkelt dose på 80 mg selineksor er gjennomsnittlig halveringstid ( $t_{1/2}$ ) 6 til 8 timer. I en populasjonsfarmakokinetikkanalyse var tilsynelatende total clearance ( $CL/F$ ) av selineksor 18,6 l/t hos kreftpasienter.

### Spesifikke populasjoner

#### *Alder, kjønn og rase*

Alder (18 til 94 år), kjønn eller rase hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til selineksor.

I populasjonsfarmakokinetikk-datasettet ble alder og rase ikke identifisert som en signifikant kovariat. Kjønn ble identifisert som en signifikant kovariat.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Graden av nedsatt nyrefunksjon ble bestemt gjennom kreatininclearance som beregnet med Cockcroft-Gault-ligningen. Resultater fra populasjonsfarmakokinetikkanalyser av pasienter med normal ( $n = 283$ ,  $CLCr: \geq 90$  ml/min), mild ( $n = 309$ ,  $CLCr: 60$  til  $89$  ml/min), moderat ( $n = 185$ ,  $CLCr: 30$  til  $59$  ml/min) eller alvorlig ( $n = 13$ ,  $CLCr: 15$  til  $29$  ml/min) nedsatt nyrefunksjon indikerte at kreatininclearance ikke hadde noen påvirkning på farmakokinetikken til NEXPOVIO. Det forventes derfor ikke at mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal endre farmakokinetikken til selineksor, og selineksordosen behøver ikke justeres for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

En populasjonsfarmakokinetikkanalyse indikerte at mild nedsatt leverfunksjon (bilirubin  $> 1$ – $1,5$  x ULN eller AST  $> ULN$ , men bilirubin  $\leq ULN$ ,  $n = 119$ ) ikke hadde noen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til selineksor. Lignende funn ble observert hos et lite antall pasienter med moderat (bilirubin  $> 1,5$ – $3$  x ULN; enhver AST,  $n = 10$ ) og alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin  $> 3$  x ULN; enhver AST,  $n = 3$ ).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Toksisitet ved gjentatt dosering

Funn i 13-ukerstudien med gjentatt dosering på rotter var redusert vektøkning og matinntak,

hematopoietisk/lymfoid hypoplasi og effekter på mannlige/kvinnelige reproduksjonsorganer. I apestudien på 13 uker omfattet de observerte behandlingsrelaterte effektene vekttap, gastrointestinale effekter og lymfoid/hematologisk depleksjon. Gastrointestinal toksisitet, inkludert anoreksi, redusert vektøkning og matinntak ble funnet å være CNS-mediert. Det kunne ikke fastsettes noen sikkerhetsmargin for slik toksisitet.

#### Gentoksisitet

Selineksor var ikke mutagent i en bakteriell reversmutasjon. Selineksor var ikke klastogent i verken in vitro cytogenetisk test i humane lymfocytter eller i in vivo mikronukleustest på rotter.

#### Karsinogenitet

Karsinogenitetsstudier har ikke vært utført med selineksor.

#### Reproduksjons- og utviklingstoksitet

Det har ikke vært utført fertilitetsstudier hos dyr med selineksor. I studier av oral toksisitet med gjentatt dosering ble selineksor administrert til rotter og aper i opptil 13 uker. Det ble observert en reduksjon i sædceller, spermatider og kimceller i epididymides og testes hos rotter, det ble også observert reduserte ovariefollikler hos rotter, og det ble observert nekrose i enkeltceller i testes hos aper. Disse funnene ble observert ved en systemisk eksponering på henholdsvis ca. 0,11, 0,28 og 0,53 ganger eksponeringen ( $AUC_{last}$ ) hos mennesker ved anbefalt human dose på 80 mg. Det ble observert utviklingseffekter hos drektige rotter ved daglig eksponering ved en systemisk eksponering under eksponeringen ( $AUC_{last}$ ) hos mennesker ved anbefalt human dose på 80 mg.

#### Andre toksisiteter

En sensitiseringsanalyse på marsvin viste at selineksor ved 25 % induiserte en mild grad II hudkontakt hypersensitivitetsrespons ved 24 og 48 timer.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (pH-101) (E460i)  
Krysskarmellosenatrium (E468)  
Povidon K30 (E1201)  
Kolloidal vannfri silika (E551)  
Magnesiumstearat (E470b)  
Mikrokrystallinsk cellulose (pH-102) (E460i)  
Natriumlaurylsulfat (E514i)

#### Tablettdrasjering

Talkum (E553b)  
Poly(vinylalkohol) delvis hydrolysert (E1203)  
Glycerylmonostearat (E471)  
Polysorbat 80 (E433)  
Titandioksid (E171)  
Makrogol (E1521)  
Indigokarmin aluminiumlakk (E132)  
Brilliantblå FCF aluminiumlakk (E133)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PCTFE/PVC/aluminium-blisterpakning inneholder totalt 2, 3, 4, 5 eller 8 filmdrasjerte tabletter. Én ytterkartong inneholder fire barnesikrede innerkartonger, hver med én blister. Kartongene inneholder totalt 8, 12, 16, 20 eller 32 filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/21/1537/005  
EU/1/21/1537/001  
EU/1/21/1537/002  
EU/1/21/1537/003  
EU/1/21/1537/004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26 mars 2021  
Dato for siste fornyelse: 13. mai 2022

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTERKARTONG

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

NEXPOVIO 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Selineksor

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg selineksor.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter, filmdrasjerte

40 mg dose 8 filmdrasjerte tabletter

60 mg dose 12 filmdrasjerte tabletter

80 mg dose 16 filmdrasjerte tabletter

100 mg dose 20 filmdrasjerte tabletter

80 mg dose 32 filmdrasjerte tabletter

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

40 mg dose én gang i uken

60 mg dose én gang i uken

80 mg dose én gang i uken

100 mg dose én gang i uken

80 mg dose to ganger i uken

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Det er viktig at du alltid bruker dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg, slik at du unngår doseringsfeil.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

NEXPOVIO

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC

SN  
NN

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

### INDRE BLISTERPAKNING

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

NEXPOVIO 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Selineksor

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg selineksor.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter, filmdrasjerte

40 mg dose 2 filmdrasjerte tabletter

60 mg dose 3 filmdrasjerte tabletter

80 mg dose 4 filmdrasjerte tabletter

100 mg dose 5 filmdrasjerte tabletter

80 mg dose 8 filmdrasjerte tabletter

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Slik åpner du

1: Trykk på knappen og hold den forsiktig nede.

2: Trekk ut legemiddelbrettet.

40 mg dose én gang i uken

60 mg dose Én gang i uken

80 mg dose Én gang i uken

100 mg dose Én gang i uken

80 mg dose To ganger i uken

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

Det er viktig at du alltid bruker dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg, slik at du unngår doseringsfeil.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**



**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

NEXPOVIO 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Selineksor

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

40 mg dose

60 mg dose

80 mg dose

100 mg dose

80 mg dose

Ta 80 mg på dag 1 i uken

Ta på 80 mg dag 3 i uken

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **NEXPOVIO 20 mg tabletter, filmdrasjerte selineksor**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva NEXPOVIO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker NEXPOVIO
3. Hvordan du bruker NEXPOVIO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer NEXPOVIO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva NEXPOVIO er og hva det brukes mot**

NEXPOVIO inneholder virkestoffet selineksor. Selineksor er et kreftlegemiddel som kalles en XPO1-hemmer. Det blokkerer virkningen av et stoff som kalles XPO1, som transporterer proteiner fra cellekjernen til cellecytoplasmaet. Enkelte celleproteiner må være i kjernen for å kunne fungere riktig.

Ved å blokkere XPO1-funksjonen hindrer selineksor visse proteiner fra å komme ut av kjernen, forstyrrer den fortsatte veksten til kreftcellene og fører til at kreftcellene dør.

#### **Hva NEXPOVIO brukes mot**

NEXPOVIO brukes til å behandle voksne pasienter med multipelt myelom som har kommet tilbake etter behandling. NEXPOVIO brukes

- sammen med to andre legemidler som heter bortezomib og deksametason, hos mennesker som har hatt minst én annen tidligere behandling.

#### **ELLER**

- sammen med deksametason hos pasienter som har fått minst fire tidligere typer myelombehandling, og som har sykdom som ikke kan kontrolleres med tidligere legemidler som brukes til å behandle multipelt myelom.

Multipelt myelom er en kreftform som rammer en type blodceller som kalles plasmaceller. En plasmacelle produserer normalt proteiner for å bekjempe infeksjoner. Mennesker med multipelt myelom har plasmaceller med kreft, også kalt myelomceller, som kan skade skjelett og nyrer og øke risikoen for infeksjon. Behandling med NEXPOVIO dreper myelomcellene og reduserer symptomene på sykdommen.

## **2. Hva du må vite før du bruker NEXPOVIO**

### **Bruk ikke NEXPOVIO**

dersom du er allergisk overfor selineksor eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker NEXPOVIO og under behandling dersom du:

- har eller har hatt blødningsproblemer
- nylig har hatt infeksjon eller får en infeksjon
- har kvalme, oppkast eller diaré
- mister appetitten eller går ned i vekt
- har forvirring og svimmelhet
- har nedsatt natriumnivå i blodet (hyponatremi)
- har ny eller forverret grå stær

Legen din vil undersøke deg, og du blir overvåket nøye under behandlingen. Før du begynner med NEXPOVIO og under behandlingen blir det tatt blodprøver for å kontrollere at du har nok blodceller.

### **Barn og ungdom**

NEXPOVIO skal ikke gis til barn og unge under 18 år.

### **Andre legemidler og NEXPOVIO**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet**

En graviditetstest anbefales før behandling med NEXPOVIO for kvinner som kan få barn. Ikke bruk NEXPOVIO under graviditet, da det kan skade det ufødte barnet. Kvinner som blir gravide mens de tar NEXPOVIO, må umiddelbart stoppe behandlingen og underrette legen.

### **Amming**

Ikke am under behandling med NEXPOVIO eller 1 uke etter den siste dosen, da det er ukjent om selineksor eller dets nedbrytningsstoffer skiller ut i morsmelk og skader barn som ammes.

### **Fertilitet**

NEXPOVIO kan føre til nedsatt fruktbarhet hos kvinner og menn.

### **Prevensjon**

Kvinner som kan bli gravide, må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 1 uke etter den siste dosen.

Menn anbefales å bruke effektiv prevensjon eller unngå samleie med kvinner som kan få barn, under behandlingen og i minst 1 uke etter den siste dosen.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

NEXPOVIO kan forårsake utmattelse, forvirring og svimmelhet. Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du får en slik reaksjon under behandling med dette legemidlet.

### **NEXPOVIO inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 20 mg tablett, og er så godt som "natriumfritt".

### 3. Hvordan du bruker NEXPOVIO

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Den anbefalte dosen er:

- ved bruk sammen med bortezomib og deksametason: 100 mg (5 tabletter) én gang daglig, på dag 1 hver uke, eller som anvist av legen.
- ved bruk sammen med deksametason: 80 mg (4 tabletter) én gang daglig, på dag 1 og 3 hver uke, eller som anvist av legen.

Legen din kan endre dosen hvis det oppstår bivirkninger.

Det er viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig som legen har fortalt deg, for å unngå doseringsfeil.

#### Bruksmåte

Svelg NEXPOVIO-tablettene hele med et glass vann, enten med mat eller mellom måltidene. For å unngå risiko for hudirritasjon fra virkestoffet skal du ikke tygge, knuse, dele eller brette tablettene.

#### Bruksvarighet

Legen din vil fortelle deg hvor lenge behandlingen skal vare, avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen, og av bivirkninger.

#### Dersom du tar for mye av NEXPOVIO

Kontakt lege eller oppsøk legevakten med én gang. Ta esken med NEXPOVIO-tabletter med deg.

#### Dersom du har glemt å ta NEXPOVIO

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Du skal heller ikke ta en ekstra dose hvis du kaster opp etter å ha tatt NEXPOVIO. Ta den neste dosen som planlagt.

#### Dersom du avbryter behandling med NEXPOVIO

Ikke slutt å ta eller endre dosen av NEXPOVIO uten samtykke fra legen din. Hvis du blir gravid mens du tar NEXPOVIO, må du likevel stoppe behandlingen umiddelbart og underrette legen.

Spør lege eller apotek hvis du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger.

NEXPOVIO kan forårsake følgende **alvorlige bivirkninger**:

#### Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 brukere)

- **redusert antall blodplater**  
Legen din vil ta blodprøver av deg før du begynner å ta NEXPOVIO, og ved behov under og etter behandlingen. Disse prøvene blir tatt hyppigere under de første to månedene av behandlingen, for å overvåke blodplatetallet ditt. Legen din kan stoppe behandlingen eller justere dosen basert på blodplatetallet ditt. Si fra til legen umiddelbart hvis du har tegn på redusert antall blodplater, som for eksempel:
  - økt tendens til blåmerker
  - hudendringer som vises som utslett med rødfiolette flekker på størrelse med nålestikk
  - langvarig blødning fra sår
  - blødning fra tannkjøtt eller nese
  - blod i urin eller avføring

- **redusert antall røde og hvite blodceller**, inkludert nøytrofiler og lymfocytter  
Legen din vil ta blodprøver av deg for å overvåke antallet røde og hvite blodceller før du begynner å ta NEXPOVIO, og ved behov under og etter behandlingen. Disse prøvene blir tatt hyppigere under de første to månedene av behandlingen. Legen din kan stoppe behandlingen eller justere dosen basert på blodcelletallet ditt, eller behandle deg med andre legemidler for å øke celletallet. Si fra til legen umiddelbart hvis du har tegn på redusert antall nøytrofiler, som for eksempel feber.
- **utmattelse**  
Si fra til legen din hvis du opplever ny eller forverret utmattelse. Legen din kan stoppe behandlingen ved vedvarende eller forverret utmattelse.
- **kvalme, oppkast, diaré**  
Si fra til legen din umiddelbart hvis du får kvalme, oppkast eller diaré. Legen kan justere dosen eller stoppe behandlingen basert på alvorlighetsgraden til symptomene dine. I tillegg kan legen din foreskrive legemidler som du skal ta før eller samtidig med NEXPOVIO-behandlingen for å hindre og behandle kvalme og/eller oppkast og/eller diaré.
- **redusert appetitt og/eller vekt**  
Legen din vil veie deg før du begynner å ta NEXPOVIO, og ved behov under og etter behandlingen. Dette blir gjort hyppigere under de første to månedene av behandlingen. Si fra til legen din hvis du mister appetitten, og hvis du går ned i vekt. Legen din kan justere dosen ved redusert appetitt og vekt og/eller foreskrive legemidler for å øke appetitten din. Sørg for å opprettholde tilstrekkelig væske- og kaloriinntak under behandlingen.
- **redusert natriumnivå**  
Legen din vil ta blodprøver av deg for å kontrollere natriumnivået før du begynner å ta NEXPOVIO, og ved behov under og etter behandlingen. Disse prøvene blir tatt hyppigere under de første to månedene av behandlingen. Legen din kan justere dosen og/eller foreskrive saltabletter eller -væske basert på natriumnivået ditt.
- **forvirring og svimmelhet**  
Si fra til legen din hvis du opplever forvirring. Unngå situasjoner der svimmelhet eller forvirring kan være et problem, og ikke ta andre legemidler som kan forårsake svimmelhet eller forvirring, uten ha snakket med legen. Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du opplever forvirring eller svimmelhet, vent til symptomene er borte. Legen din kan justere dosen for å redusere disse symptomene.
- **grå stær**  
Si fra til legen din hvis du opplever symptomer på grå stær, slik som dobbeltsyn, følsomhet for lys eller gjenskin. Hvis du merker endringer med synet, kan legen din be om en undersøkelse hos en øyespesialist (en oftalmolog), og du kan trenge øyeoperasjon for å fjerne grå stær og gjenopprette synet.

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av de andre bivirkningene nedenfor.

#### **Andre mulige bivirkninger er:**

**Svært vanlige** (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 brukere):

- Lungebetennelse
- Øvre luftveisinfeksjon
- Bronkitt
- Virusinfeksjon i nese og hals (nasofaryngitt)
- Skade på nervene i hender og føtter som kan forårsake prikking og nummenhet (perifer nevropati)
- Neseblødning
- Hodepine
- Dehydrering
- Økt blodsukkernivå
- Redusert kaliumnivå
- Søvnløshet
- Nedsatt smakssans

- Tåkesyn
- Kortpustethet
- Hoste
- Magesmerte
- Forstoppelse
- Tap av energi
- Feber

**Vanlige** (kan forekomme hos mer enn 1 av 100 brukere):

- Bakterieinfeksjon i blodet
- Kroppen slipper normalt kjemiske stoffer ut i blodet for å bekjempe en infeksjon. Dersom kroppen reagerer på disse stoffene på en ubalansert måte, kan det utløse endringer som kan skade flere organsystemer (sepsis)
- Redusert antall nøytrofiler med feber
- Redusert fosfatnivå
- Økt kaliumnivå
- Redusert kalsiumnivå
- Redusert magnesiumnivå
- Mental forvirring (hallusinasjon)
- Økt amylase- og lipasenivå
- Økt urinsyrenivå
- Forvirrende tenking (delirium)
- Besvimelse (synkope)
- Økt hjertefrekvens (takykardi)
- Synsforstyrrelse
- Tap av smakssans
- Smaksforstyrrelse
- Balanseforstyrrelse
- Nedsatt kognisjon
- Oppmerksomhetsforstyrrelse
- Svekket hukommelse
- Lavt blodtrykk (hypotensjon)
- Rotasjonsfølelse (vertigo)
- Dårlig fordøyelse, munntørrhet, mageubehag
- Luft i magen eller oppblåsthet
- Kløe i huden
- Muskelkramper
- Nyreproblemer
- Generell forverring av fysisk helsetilstand, unormal gange, ubehag, frysninger
- Økt nivå av leverenzymmer (alaninaminotransferase, aspartataminotransferase og alkalinfosfatase)
- Fall
- Nedsatt hukommelse, inkludert amnesi
- Økning i et muskelenzym som heter kreatin
- Hårtap
- Nattesvette, inkludert sterk svetting
- Nedre luftveisinfeksjon
- Blåmerker

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 brukere):

- rask nedbryting av kreftceller som kan være potensielt livstruende og forårsake symptomer som muskelkramper, muskelsvakhet, forvirring, synstap eller -forstyrrelse og kortpustethet (tumorlysesyndrom)
- hjernebetennelse som kan forårsake forvirring, hodepine, krampeanfallet (encefalopati)



## **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer NEXPOVIO**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen, innerkartongen og ytterkartongen etter «EXP:». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skade eller tegn på tukling.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av NEXPOVIO**

- Virkestoff er selineksor. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg selineksor.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, povidon K30, natriumlaurylsulfat, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat. Innholdsstoffer i tablettformasjonen er talkum, delvis hydrolysert poly(vinylalkohol), glycerylmonostearat, polysorbat 80, titandioksid, makrogol, indigokarmin aluminiumlakk og briljantblå FCF aluminiumlakk. Se avsnitt 2 «NEXPOVIO inneholder natrium».

### **Hvordan NEXPOVIO ser ut og innholdet i pakningen**

NEXPOVIO filmdrasjerte tabletter er blå og runde, preget med «K20» på den ene siden.

Hver ytterkartong inneholder fire barnesikrede innerkartonger. Hver innerkartong inneholder én plastblisterpakning med 2, 3, 4, 5 eller 8 tabletter for totalt 8, 12, 16, 20, eller 32 tabletter.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker(e)**

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.