

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

NEXPOVIO 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de selinexor.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, azul, redondo, biconvexo (4 mm de espessura e 7 mm de diâmetro) com “K20” gravado num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicação terapêutica

NEXPOVIO, é indicado:

- em combinação com bortezomib e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido anteriormente, pelo menos, uma terapia prévia.
- em combinação com dexametasona para o tratamento de mieloma múltiplo em doentes adultos que tenham recebido, pelo menos, quatro terapêuticas anteriores e cuja doença seja refratária a, pelo menos, dois inibidores de proteassoma, dois agentes imunomoduladores e um anticorpo monoclonal anti-CD38, e que tenham demonstrado progressão da doença na última terapêutica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e monitorizado sob supervisão de médicos experientes na gestão do mieloma múltiplo.

Posologia

Selinexor em combinação com bortezomib e dexametasona (SVd)

As doses de selinexor, bortezomib e dexametasona recomendadas com base num ciclo de 35 dias são as seguintes:

- Selinexor 100 mg tomado por via oral uma vez por semana no Dia 1 de cada semana. A dose de selinexor não deve ultrapassar os 70 mg/m² por dose.
- Bortezomib 1,3 mg/m² administrado por via subcutânea uma vez por semana no Dia 1 de cada semana durante 4 semanas seguidas de 1 semana de suspensão.
- Dexametasona 20 mg tomado por via oral duas vezes por semana nos Dias 1 e 2 de cada semana.

O tratamento com selinexor em combinação com bortezomib e dexametasona deve ser mantido até se registar uma progressão da doença ou uma toxicidade inaceitável.

Selinexor em combinação com dexametasona (Sd)

As doses iniciais de selinexor e dexametasona recomendadas são as seguintes:

- De selinexor, 80 mg por via oral nos Dias 1 e 3 de cada semana.
- De dexametasona, 20 mg por via oral nos Dias 1 e 3 de cada semana, em conjunto com selinexor.

O tratamento com selinexor em combinação com dexametasona deve ser continuado até ocorrer progressão da doença ou um nível inaceitável de toxicidade.

Para informações relativas à posologia dos medicamentos administrados com NEXPOVIO, consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos medicamentos em questão.

Doses atrasadas ou em falta

Se uma dose de selinexor for esquecida ou adiada, ou se um doente vomitar após uma dose de selinexor, o doente não deve repetir a dose. Os doentes deverão tomar a dose seguinte no dia habitual conforme programado.

Modificações da dose

As modificações da dose de NEXPOVIO recomendadas em caso de reações adversas estão indicadas na Tabela 1 e Tabela 2.

Para informações relativas à modificação das doses de medicamentos administrados com NEXPOVIO, consulte os respetivos RCM.

Tabela 1: Passos pré-especificados de modificação da dose em caso de reações adversas

	Selinexor em combinação com bortezomib e dexametasona (SVd)	Selinexor em combinação com dexametasona (Sd)
Dose inicial recomendada	100 mg uma vez por semana	80 mg Dias 1 e 3 de cada semana (160 mg no total por semana)
Primeira redução	80 mg uma vez por semana	100 mg uma vez por semana
Segunda redução	60 mg uma vez por semana	80 mg uma vez por semana
Terceira redução	40 mg uma vez por semana	60 mg uma vez por semana
Descontinuar*		

* Se não ocorrer resolução dos sintomas, o tratamento deve ser descontinuado

Tabela 2: Linhas de orientação de modificação da dose em caso de reações adversas

Reação adversa^a	Ocorrência	Ação
Reações adversas hematológicas		
Trombocitopenia		
Número de plaquetas entre 25.000 e 75.000/mcl	Qualquer	<ul style="list-style-type: none">• Reduzir selinexor em 1 nível de dose (ver Tabela 1).
Número de plaquetas entre 25.000 e 75.000/mcl com hemorragia concomitante	Qualquer	<ul style="list-style-type: none">• Interromper selinexor.• Reiniciar selinexor a 1 nível de dose mais baixo (ver Tabela 1) após resolução da hemorragia.
Número de plaquetas inferior a 25.000/mcl	Qualquer	<ul style="list-style-type: none">• Interromper selinexor.• Monitorizar até o número de plaquetas regressar a 50.000/mcl, no mínimo.• Reiniciar selinexor a 1 nível de dose mais baixo (ver Tabela 1).

Reação adversa^a	Ocorrência	Ação
Neutropenia		
Número absoluto de neutrófilos entre 0,5 e 1,0 x 10 ⁹ /l sem febre	Qualquer	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzir selinexor em 1 nível de dose (ver Tabela 1).
Número absoluto de neutrófilos inferior a 0,5 x 10 ⁹ /l <i>OU</i> Neutropenia febril	Qualquer	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper selinexor. • Monitorizar até o número de neutrófilos regressar a 1,0 x 10⁹/l ou superior. • Reiniciar selinexor a 1 nível de dose mais baixo (ver Tabela 1).
Anemia		
Hemoglobina inferior a 8,0 g/dl	Qualquer	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzir selinexor em 1 nível de dose (ver Tabela 1). • Administrar transfusões de sangue e/ou outros tratamentos de acordo com as linhas de orientação clínicas.
Consequências com perigo de vida (intervenção urgente indicada)	Qualquer	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper selinexor. • Monitorizar a hemoglobina até os níveis regressarem a 8 g/dl ou superior. • Reiniciar selinexor a 1 nível de dose mais baixo (ver Tabela 1). • Administrar transfusões de sangue e/ou outros tratamentos de acordo com as linhas de orientação clínicas.
Reações adversas não hematológicas		
Hiponatremia		
Nível de sódio inferior ou igual a 130 mmol/l	Qualquer	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper selinexor e fornecer os cuidados de suporte adequados. • Monitorizar até os níveis de sódio regressarem a 130 mmol/l ou superior. • Reiniciar selinexor a 1 nível de dose mais baixo (ver Tabela 1).
Fadiga		
Grau 2 com duração maior que 7 dias <i>OU</i> Grau 3	Qualquer	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper selinexor. • Monitorizar até a fadiga descer para Grau 1 ou para o nível inicial. • Reiniciar selinexor a 1 nível de dose mais baixo (ver Tabela 1).
Náuseas e vômitos		
Náuseas de Grau 1 ou 2 (ingestão oral diminuída sem perda de peso, desidratação ou malnutrição significativas) <i>OU</i> Vômito de Grau 1 ou 2 (5 ou menos episódios por dia)	Qualquer	<ul style="list-style-type: none"> • Manter selinexor e iniciar medicamentos antináuseas adicionais.
Náuseas de Grau 3 (ingestão oral de líquidos ou calorias inadequada) <i>OU</i> Vômito de Grau 3 ou superior (6 ou mais episódios por dia)	Qualquer	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper selinexor. • Monitorizar até as náuseas ou vômitos descerem para Grau 2 ou menor ou para o nível inicial. • Iniciar medicamentos antináuseas adicionais. • Reiniciar selinexor a 1 nível de dose mais baixo (ver Tabela 1).

Reação adversa ^a	Ocorrência	Ação
Diarreia		
Grau 2 (aumento de 4 a 6 evacuações por dia em comparação com o valor inicial)	1. ^a	<ul style="list-style-type: none"> Manter selinexor e administrar cuidados de suporte.
	2. ^a e subsequente	<ul style="list-style-type: none"> Reduzir selinexor em 1 nível de dose (ver Tabela 1). Administrar cuidados de suporte.
Grau 3 ou superior (aumento de 7 evacuações ou mais por dia em comparação com o valor inicial; a hospitalização é indicada)	Qualquer	<ul style="list-style-type: none"> Interromper selinexor e administrar cuidados de suporte. Monitorizar até a diarreia descer para Grau 2 ou inferior. Reiniciar selinexor a 1 nível de dose mais baixo (ver Tabela 1).
Perda de peso e anorexia		
Perda de peso entre 10% e 20% OU Anorexia associada a perda de peso ou malnutrição significativas	Qualquer	<ul style="list-style-type: none"> Interromper selinexor e administrar cuidados de suporte. Monitorizar até o peso estar a mais de 90% do peso inicial. Reiniciar selinexor a 1 nível de dose mais baixo (ver Tabela 1).
Reações adversas oculares		
Grau 2, exceto cataratas	Qualquer	<ul style="list-style-type: none"> Efetuar avaliação oftalmológica. Interromper selinexor e fornecer os cuidados de suporte. Monitorizar até que os sintomas oculares se resolvam para o Grau 1 ou valor inicial. Reiniciar selinexor a 1 nível de dose mais baixo (ver Tabela 1).
Grau ≥ 3, exceto cataratas	Qualquer	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar selinexor permanentemente. Efetuar avaliação oftalmológica.
Outras reações adversas não hematológicas		
Grau 3 ou 4 (perigo de vida)	Qualquer	<ul style="list-style-type: none"> Interromper selinexor. Monitorizar até a condição descer para Grau 2 ou inferior. Reiniciar selinexor a 1 nível de dose mais baixo (ver Tabela 1).

a. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro) versão 4.03.

Populações especiais

População idosa

Não é necessário ajustar a dose de selinexor em doentes com mais de 65 anos (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose de selinexor em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2). Não existem dados disponíveis sobre doentes com doença renal terminal ou submetidos a hemodiálise que sustentem uma recomendação posológica.

Compromisso hepático

Não é necessário ajustar a dose de selinexor em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2). Não existem dados suficientes sobre doentes com compromisso hepático moderado ou grave que sustentem uma recomendação posológica.

População pediátrica

A segurança e eficácia de NEXPOVIO em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secções 5.1 e 5.2).

Não existe utilização relevante de NEXPOVIO em crianças com menos de 18 anos de idade para o tratamento de mieloma múltiplo.

Modo de administração

NEXPOVIO é tomado por via oral.

NEXPOVIO em combinação com bortezomib e dexametasona (SVd) deve ser tomado por via oral aproximadamente à mesma hora, uma vez por semana, no Dia 1 de cada semana.

NEXPOVIO em combinação com dexametasona (Sd) deve ser tomado aproximadamente à mesma hora nos Dias 1 e 3 de cada semana. O comprimido deve ser engolido inteiro com água. Para evitar o risco de irritação cutânea devido à substância ativa, o comprimido não deve ser esmagado, mastigado, partido nem dividido. Pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Relativamente aos medicamentos administrados em combinação com selinexor, tem de consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos medicamentos em questão antes de iniciar o tratamento, nomeadamente as advertências e precauções especiais de utilização e os tratamentos concomitantes recomendados.

Tratamentos concomitantes recomendados

Os doentes devem ser aconselhados a manter uma ingestão adequada de calorias e líquidos durante o tratamento. Deve considerar-se utilizar hidratação intravenosa nos doentes em risco de desidratação.

Deve ser fornecido tratamento profilático concomitante com um antagonista de 5-HT₃ e/ou outros agentes antináuseas antes e durante o tratamento com NEXPOVIO (ver secção 4.8).

Hematologia

O hemograma completo (contagem sanguínea completa) dos doentes deve ser avaliado antes do tratamento, durante o tratamento e quando for clinicamente indicado. Deve ser realizada uma monitorização mais frequente durante os primeiros dois meses de tratamento.

Trombocitopenia

Foram frequentemente notificados acontecimentos trombocitopénicos (trombocitopenia e número de plaquetas diminuído) nos doentes a receber selinexor, os quais podem ser graves (Grau 3/4). A trombocitopenia de Grau 3/4 pode por vezes resultar em hemorragia clinicamente significativa e pode raramente resultar em hemorragia potencialmente fatal (ver secção 4.8).

A trombocitopenia pode ser gerida com interrupções ou modificações da dose, transfusões de plaquetas e/ou outros tratamentos, conforme clinicamente indicado. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hemorragia e avaliados imediatamente. Consulte as linhas de orientação da modificação da dose na Tabela 1 e Tabela 2 da secção 4.2.

Neutropenia

Foram notificados casos de neutropenia com selinexor, incluindo neutropenia grave (Grau 3/4). Em alguns casos, ocorreram infecções concomitantes nos doentes com neutropenia de Grau 3/4 (ver secção 4.8).

Os doentes com neutropenia devem ser monitorizados quanto a sinais de infeção e avaliados imediatamente. A neutropenia pode ser gerida com interrupções ou modificações da dose e com fatores de estimulação de colónias, de acordo com as linhas de orientação médicas. Consulte as linhas de orientação da modificação da dose na Tabela 1 e Tabela 2 da secção 4.2.

Toxicidade gastrointestinal

Náuseas, vômitos, diarreia, a qual pode por vezes ser grave e exigir o uso de medicamentos antieméticos e antidiarreicos (ver secção 4.8).

Deve ser fornecida profilaxia com antagonistas de 5HT3 e/ou outros agentes antináuseas antes e durante o tratamento com selinexor. Devem ser administrados fluidos com eletrólitos para evitar a desidratação nos doentes em risco.

As náuseas/os vômitos podem ser geridos mediante as interrupções, modificações da dose e/ou a introdução de outros medicamentos antieméticos, quando for clinicamente indicado. A diarreia pode ser gerida interrompendo, modificando a dose e/ou administrando medicamentos antidiarreicos. Consulte as linhas de orientação de modificação da dose na Tabela 1 e Tabela 2 da secção 4.2.

Perda de peso e anorexia

Selinexor pode causar perda de peso e anorexia. O peso corporal, o estado nutricional e o volume dos doentes deve ser verificado antes do tratamento, durante o tratamento e quando for clinicamente indicado. A monitorização deve ser mais frequente durante os primeiros dois meses de tratamento. Se os doentes apresentarem apetite diminuído e diminuição do peso, ou agravamento destas situações, pode ser necessário modificar a dose, prescrever estimulantes do apetite e consultas de nutrição. Consulte as linhas de orientação da modificação da dose na Tabela 1 e Tabela 2 da secção 4.2.

Estado confusional e tonturas

Selinexor pode causar estado confusional e tonturas. Os doentes devem ser informados no sentido de evitar situações em que as tonturas ou o estado confusional possam ser um problema e de não tomar outros medicamentos que possam causar tonturas ou estado confusional sem aconselhamento médico adequado. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas pesadas até ao desaparecimento dos sintomas (ver secção 4.7).

Hiponatremia

Selinexor pode causar hiponatremia. Os níveis de sódio dos doentes devem ser verificados antes do tratamento, durante o tratamento e quando for clinicamente indicado. A monitorização deve ser mais frequente durante os primeiros dois meses de tratamento. Compense os níveis de sódio em caso de hiperglicemia (glucose sérica > 150 mg/dl) e níveis elevados de paraproteína sérica concomitantes. A hiponatremia deve ser tratada de acordo com as linhas de orientação médicas (solução de cloreto de sódio por via intravenosa e/ou comprimidos de sal), incluindo um estudo da dieta. Pode ser necessário interromper e/ou modificar a dose de selinexor dos doentes. Consulte as linhas de orientação da modificação da dose na Tabela 1 e Tabela 2 da secção 4.2.

Cataratas

Selinexor pode causar o reaparecimento ou a exacerbação das cataratas (ver secção 4.8). Pode ser efetuada uma avaliação oftalmológica, se clinicamente indicada. As cataratas devem ser tratadas de acordo com as linhas de orientação médicas, nomeadamente por cirurgia, se justificada.

Síndrome de lise tumoral

Foi notificada síndrome de lise tumoral (SLT) em doentes a receber terapêutica com selinexor. Os doentes com alto risco de SLT devem ser monitorizados atentamente. Proceda ao tratamento imediato da SLT em conformidade com as linhas de orientação da instituição.

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar ou a abster-se de relações sexuais durante o tratamento com selinexor e durante pelo menos 1 semana após a última dose de selinexor.

As mulheres com potencial para engravidar e os doentes do sexo masculino com potencial reprodutor devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes ou a abster-se de atividade sexual de modo a evitar uma gravidez durante o tratamento com selinexor e durante pelo menos 1 semana após a última dose de selinexor (ver secção 4.6).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido de 20 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos específicos sobre a interação medicamentosa.

O uso concomitante de um forte indutor do CYP3A4 pode resultar numa menor exposição a selinexor.

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de selinexor quando coadministrado com um inibidor forte de CYP3A4, a claritromicina (500 mg por via oral duas vezes por dia durante 7 dias).

Não foram observadas diferenças significativas na farmacocinética de selinexor quando administrado juntamente com uma dose diária de até 1 000 mg de paracetamol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar ou a abster-se de relações sexuais durante o tratamento com selinexor e durante pelo menos 1 semana após a última dose de selinexor. Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar façam um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com selinexor.

As mulheres com potencial para engravidar e os doentes do sexo masculino com potencial reprodutor devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes ou a abster-se de atividade sexual de modo a evitar uma gravidez durante o tratamento com selinexor e durante pelo menos 1 semana após a última dose de selinexor.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de selinexor em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram que selinexor pode ser nefasto para o feto (ver secção 5.3). Selinexor não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Se a doente engravidar enquanto estiver a tomar selinexor, selinexor deve ser descontinuado imediatamente e a doente deve ser informada sobre o possível risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se selinexor ou os respetivos metabolitos são excretados no leite materno humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com selinexor e durante 1 semana após a última dose.

Fertilidade

Com base nas observações em animais, selinexor pode prejudicar a fertilidade no sexo feminino e

masculino (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Selinexor pode ter grande influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Selinexor pode causar fadiga, estado confusional e tonturas. Os doentes devem ser informados no sentido de evitar situações em que as tonturas ou o estado confusional possam ser um problema e de não tomar outros medicamentos que possam causar tonturas ou estado confusional sem aconselhamento médico adequado. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas se observarem qualquer um destes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de selinexor em combinação com bortezomib e dexametasona foi avaliada em 195 doentes com mieloma múltiplo. As reações adversas mais frequentes ($\geq 30\%$) foram trombocitopenia (62%), náuseas (50%), fadiga (42%), anemia (37%), apetite diminuído (35%), diarreia (33%) e neuropatia periférica (33%).

As reações adversas graves mais frequentemente notificadas ($\geq 3\%$) foram pneumonia (14,9%), cataratas (4,6%), sepsia (4,1%), diarreia (3,6%), vômito (3,6%) e anemia (3,1%).

A segurança de selinexor em combinação com dexametasona foi avaliada em 214 doentes com mieloma múltiplo, incluindo 83 doentes com doença penta-refratária. As reações adversas mais frequentes ($\geq 30\%$) foram náuseas (75%), trombocitopenia (75%), fadiga (66%), anemia (60%), apetite diminuído (56%), peso diminuído (49%), diarreia (47%), vômitos (43%), hiponatremia (40%), neutropenia (36%) e leucopenia (30%).

As reações adversas graves mais frequentemente notificadas ($\geq 3\%$) foram pneumonia (7,5%), sepsia (6,1%), trombocitopenia (4,7%), lesão renal aguda (3,7%) e anemia (3,3%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas nos ensaios clínicos com selinexor em combinação com bortezomib e dexametasona (SVd) estão resumidas na Tabela 3.

As reações adversas notificadas nos ensaios clínicos com selinexor em combinação com dexametasona (Sd) estão resumidas na Tabela 4.

Estas reações são apresentadas de acordo com a classificação de órgãos do sistema (SOC) e de acordo com a frequência. As categorias de frequência estão definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Reações adversas a medicamentos (RAM) observadas em doentes com mieloma múltiplo tratados com selinexor em combinação com bortezomib e dexametasona (SVd)

Classificação de sistemas de órgãos/termo preferencial	Todas as RAM/frequência	RAM de Grau 3-4/frequência
Infeções e infestações	<p>Muito frequentes Pneumonia*, infeção das vias respiratórias superiores, bronquite, nasofaringite</p> <p>Frequentes Sepsia*, infeção das vias respiratórias inferiores</p>	<p>Muito frequentes Pneumonia*</p> <p>Frequentes Sepsia*, infeção das vias respiratórias inferiores, bronquite, infeção das vias respiratórias superiores</p>
Doenças do sangue e do sistema linfático	<p>Muito frequentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia*</p> <p>Frequentes Leucopenia, linfopenia</p>	<p>Muito frequentes Trombocitopenia, anemia</p> <p>Frequentes Neutropenia*, linfopenia</p> <p>Pouco frequentes Leucopenia</p>
Doenças do metabolismo e da nutrição	<p>Muito frequentes Apetite diminuído</p> <p>Frequentes Hiponatremia, desidratação, hipocaliemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercaliemia, hipomagnesemia</p>	<p>Frequentes Hiponatremia, desidratação, apetite diminuído, hipocaliemia, hipocalcemia, hipofosfatemia</p>
Perturbações do foro psiquiátrico	<p>Muito frequentes Insónia</p> <p>Frequentes Estado confusional</p>	<p>Frequentes Estado confusional, insónia</p>
Doenças do sistema nervoso	<p>Muito frequentes Neuropatia periférica, tonturas, cefaleia</p> <p>Frequentes Síncope, amnésia*, perturbação do equilíbrio, disgeusia, ageusia</p>	<p>Frequentes Síncope, neuropatia periférica</p> <p>Pouco frequentes Cefaleia, tonturas, amnésia*</p>
Afecções do ouvido e do labirinto	<p>Frequentes Vertigem</p>	<p>Nenhuma</p>
Afecções oculares	<p>Muito frequentes Cataratas, visão turva*</p>	<p>Muito frequentes Cataratas</p> <p>Frequentes Visão turva*</p>
Cardiopatias	<p>Frequentes Taquicardia</p>	<p>Nenhuma</p>
Vasculopatias	<p>Frequentes Hipotensão</p>	<p>Frequentes Hipotensão</p>

Classificação de sistemas de órgãos/termo preferencial	Todas as RAM/freqüência	RAM de Grau 3-4/freqüência
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes Tosse	Frequentes Epistaxe
	Frequentes Dispneia*, epistaxe	Pouco frequentes Dispneia*, tosse
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes Náuseas, diarreia, vômito, obstipação	Frequentes Náuseas, diarreia, vômito
	Frequentes Dor abdominal, dispepsia, boca seca, flatulência	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes Alopecia, suores noturnos*, prurido	Pouco frequentes Suores noturnos*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes Hipercreatinemia	Frequentes Hipercreatinemia
Doenças renais e urinárias	Frequentes Lesão renal aguda	Frequentes Lesão renal aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Fadiga, pirexia, astenia	Muito frequentes Fadiga
	Frequentes Deterioração geral do estado físico, mal-estar geral	Frequentes Pirexia, astenia, Deterioração geral do estado físico
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes Peso diminuído	Frequentes Peso diminuído, aspartato aminotransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada
	Frequentes Aspartato aminotransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes Quedas, contusões	Frequentes Quedas

* Grupo de um ou mais termos preferenciais do MedDRA incluindo:

- Pneumonia: pneumonia, infecção pulmonar, pneumonia pneumocócica, pneumonia gripal, pneumonia por vírus da parainfluenza, pneumonia bacteriana e pneumonia micótica
- Sepsia: sepsia, choque séptico, sepsia estafilocócica e urosepsis
- Neutropenia: neutropenia e neutropenia febril
- Amnésia: amnésia e defeito de memória
- Visão turva: visão turva, insuficiência visual e acuidade visual diminuída
- Dispneia: dispneia e dispneia de esforço
- Suores noturnos: suores noturnos e hiperidrose

Tabela 4: Reações adversas medicamentosas (RAM) observadas nos doentes tratados com selinexor em combinação com dexametasona (Sd)

Classificação de sistemas de órgãos/termo preferencial	Todas as RAM/frequência	RAM de Grau 3-4/frequência
Infeções e infestações	<p>Muito frequentes Pneumonia, infeção das vias respiratórias superiores</p> <p>Frequentes Sepsia, bacterémia</p>	<p>Frequentes Pneumonia, sepsia, bacterémia</p> <p>Pouco frequentes Infeção das vias respiratórias superiores</p>
Doenças do sangue e do sistema linfático	<p>Muito frequentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia</p> <p>Frequentes Neutropenia febril</p>	<p>Muito frequentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia</p> <p>Frequentes Neutropenia febril</p>
Doenças do metabolismo e da nutrição	<p>Muito frequentes Hiponatremia, desidratação, apetite diminuído, hiperglicemia, hipocaliemia</p> <p>Frequentes Hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercaliemia, hipomagnesemia, hiperamilasemia, hiperuricemia, hiperlipasemia</p> <p>Pouco frequentes Síndrome de lise tumoral</p>	<p>Muito frequentes Hiponatremia</p> <p>Frequentes Desidratação, apetite diminuído, hipocaliemia, hiperglicemia, hipocalcemia, hipercaliemia, hiperamilasemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, hiperlipasemia</p> <p>Pouco frequentes Síndrome de lise tumoral</p>
Perturbações do foro psiquiátrico	<p>Muito frequentes Estado confusional, insónia</p> <p>Frequentes Delirium, alucinação</p>	<p>Frequentes Estado confusional, insónia</p> <p>Pouco frequentes Delirium, alucinação</p>
Doenças do sistema nervoso	<p>Muito frequentes Tonturas, disgeusia, dor de cabeça</p> <p>Frequentes Neuropatia periférica, síncope, ageusia, perturbação do paladar, perturbação do equilíbrio, alteração cognitiva, atenção alterada, problemas de memória</p> <p>Pouco frequentes Encefalopatia</p>	<p>Frequentes Síncopa, alteração cognitiva</p> <p>Pouco frequentes Neuropatia periférica, encefalopatia</p>

Classificação de sistemas de órgãos/termo preferencial	Todas as RAM/frequência	RAM de Grau 3-4/frequência
Afeções oculares	Muito frequentes Visão turva Frequentes Cataratas, insuficiência visual	Frequentes Cataratas Pouco frequentes Visão turva, insuficiência visual
Cardiopatias	Frequentes Taquicardia	Nenhuma
Vasculopatias	Frequentes Hipotensão	Pouco frequentes Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes Falta de ar, epistaxe, tosse	Frequentes Falta de ar Pouco frequentes Epistaxe
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes Náuseas, diarreia, vômitos, dor abdominal, obstipação Frequentes Dispepsia, boca seca, mal-estar abdominal, flatulência	Frequentes Náuseas, diarreia, vômitos, obstipação Pouco frequentes Dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes Alopecia, suores noturnos, prurido	Nenhuma
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes Espasmos musculares, hipercreatinemia	Pouco frequentes Espasmos musculares, hipercreatinemia
Doenças renais e urinárias	Frequentes Lesão renal aguda	Frequentes Lesão renal aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Fadiga, pirexia, astenia Frequentes Deterioração geral do estado físico, mal-estar geral, perturbação da marcha, arrepios	Muito frequentes Fadiga Frequentes Astenia, deterioração geral do estado físico, dor Pouco frequentes Pirexia
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes Peso diminuído Frequentes Aspartato aminotransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada	Frequentes Alanina aminotransferase aumentada Pouco frequentes Peso diminuído, aspartato aminotransferase aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes Queda	Frequentes Queda

Descrição de determinadas reações adversas

Infeções

A infecção foi a toxicidade não hematológica mais frequente.

No caso de doentes que receberam SVd, foram notificadas infeções em 70% dos doentes, tendo 28% dos doentes infeções de Grau 3 ou 4. Foram notificadas infeções graves em 28% dos doentes com infeções fatais em 4% dos doentes tratados. A infecção das vias respiratórias superiores e pneumonia foram as infeções mais frequentemente notificadas, em 21% e 15% dos doentes, respetivamente. A infecção resultou na descontinuação da dose em 1% dos doentes, na interrupção do tratamento em 48% dos doentes e numa redução da dose em 10% dos doentes.

No caso de doentes que receberam Sd, foram notificadas infeções em 53% dos doentes. Entre estes casos, 22% foram de Grau 3 ou 4. A infecção das vias respiratórias superiores e pneumonia foram as infeções notificadas mais frequentemente (em 15% e 13% dos doentes, respetivamente), sendo graves 25% das infeções notificadas e com ocorrência de infeções fatais em 3% dos doentes tratados. A infecção resultou na descontinuação da dose em 7% dos doentes, na interrupção do tratamento em 19% dos doentes e numa redução da dose em 1% dos doentes.

Trombocitopenia

Nos doentes que receberam SVd, a trombocitopenia ocorreu em 62% dos doentes, apresentando 41% dos doentes trombocitopenia de Grau 3 ou 4. A trombocitopenia foi grave em 2% dos doentes. Dos 41% de doentes com trombocitopenia de Grau 3 ou 4, foram notificados episódios hemorrágicos concomitantes de Grau 3 ou superior (concomitância definida como ± 5 dias) em 5% dos doentes. Ocorreram hemorragias fatais em 2% dos doentes com trombocitopenia. A trombocitopenia resultou na descontinuação da dose em 2% dos doentes, na interrupção do tratamento em 35% dos doentes e numa redução da dose em 33% dos doentes.

Nos doentes que receberam Sd, a trombocitopenia ocorreu em 75% dos doentes e 65% destas RAM foram de Grau 3 ou 4. A trombocitopenia foi grave em 5% dos doentes. Entre os 65% de doentes com trombocitopenia de Grau 3 ou 4, foram notificados episódios hemorrágicos concomitantes graves/Grau 3 ou superior (concomitância definida como ± 5 dias) em 5% dos doentes. A trombocitopenia resultou na descontinuação da dose em 3% dos doentes, na interrupção do tratamento em 22% dos doentes e numa redução da dose em 32% dos doentes.

A trombocitopenia pode ser gerida com modificações da dose (ver secção 4.2), cuidados de suporte e transfusões de plaquetas. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hemorragia e avaliados imediatamente (ver secção 4.4).

Neutropenia

Nos doentes que receberam SVd, ocorreu neutropenia em 16% dos doentes, apresentando 10% dos doentes episódios de neutropenia de Grau 3 ou 4. A neutropenia foi grave em 1% dos doentes. Nenhum dos doentes teve de descontinuar a dose devido à neutropenia e a neutropenia resultou na interrupção do tratamento em 9% dos doentes e numa redução da dose em 5% dos doentes.

No caso de um doente que recebeu SVd (< 1%) ocorreu neutropenia febril notificada como grave, de Grau 4. A neutropenia febril resultou na interrupção do tratamento e numa redução da dose; não foi notificada qualquer descontinuação da dose devido a neutropenia febril. Entre os 19 doentes com neutropenia de Grau 3 ou superior, foram notificadas infeções concomitantes (concomitância definida como ± 5 dias) graves de Grau 3 ou superior em 3 (16%) doentes. As infeções concomitantes de Grau 3 ou superior incluíram infecção das vias respiratórias inferiores, bronquite e infecção do ouvido (1 doente em cada caso).

Nos doentes que receberam Sd, a neutropenia ocorreu em 36% dos doentes e 25% destes casos foram de Grau 3 ou 4. A neutropenia foi grave em 1% dos doentes. Nenhum dos doentes teve de descontinuar a dose devido à neutropenia e a neutropenia resultou na interrupção do tratamento em 2% dos doentes e numa redução da dose em 6% dos doentes.

A neutropenia febril ocorreu em 3% dos doentes que receberam Sd, sendo todos os casos de Grau 3 ou 4. A neutropenia febril foi notificada como grave em 2% dos doentes e resultou numa descontinuação da dose, interrupção do tratamento ou redução da dose em menos de 1% dos doentes (cada). Entre os 53 doentes com neutropenia de Grau 3 ou superior, foram notificadas infeções concomitantes (concomitância definida como ± 5 dias) graves/de Grau 3 ou superior em 6 (11%) doentes. As infeções concomitantes de Grau 3 ou superior mais frequentemente notificadas incluíram infeção do trato urinário (3 doentes) e sepsia (2 doentes).

Anemia

Nos doentes que receberam SVd, a anemia ocorreu em 37% dos doentes, apresentando 16% dos doentes anemia de Grau 3; nenhum doente apresentou anemia de Grau 4 ou 5. A anemia foi grave em 3% dos doentes. A anemia resultou na descontinuação da dose em 1% dos doentes, na interrupção do tratamento em 6% dos doentes e numa redução da dose em 3% dos doentes.

Nos doentes que receberam Sd, a anemia ocorreu em 61% dos doentes e 44% destes casos foram de Grau 3 ou 4. A anemia foi grave em 3% dos doentes. A anemia resultou na descontinuação da dose em < 1% dos doentes, na interrupção do tratamento em 4% dos doentes e numa redução da dose em 1% dos doentes.

A anemia pode ser gerida com modificações da dose (ver secção 4.2) e com transfusões de sangue e/ou administração de eritropoietina, de acordo com as linhas de orientação médicas. Consulte as linhas de orientação da modificação da dose na Tabela 2 da secção 4.2.

Toxicidade gastrointestinal

Nos doentes que receberam SVd, as náuseas ocorreram em 50% dos doentes, apresentando 8% dos doentes náuseas de Grau 3 ou 4. As náuseas foram graves em 2% dos doentes. Quando foi administrado tratamento antináuseas, a duração mediana das náuseas ou vômito foi reduzida em 10 dias. As náuseas resultaram na descontinuação da dose em 3% dos doentes, na interrupção do tratamento em 7% dos doentes e numa redução da dose em 7% dos doentes.

O vômito ocorreu em 21% dos doentes que receberam SVd, apresentando 4% dos doentes vômito de Grau 3. Nenhum doente apresentou vômito de Grau 4. O vômito foi grave em 4% dos doentes. O vômito resultou na descontinuação da dose em 2% dos doentes, na interrupção do tratamento em 3% dos doentes e numa redução da dose em 3% dos doentes.

A diarreia ocorreu em 33% dos doentes que receberam SVd, apresentando 7% dos doentes diarreia de Grau 3 ou 4. A diarreia foi grave em 4% dos doentes. A diarreia resultou na descontinuação da dose em 1% dos doentes, na interrupção do tratamento em 8% dos doentes e numa redução da dose em 2% dos doentes.

Nos doentes que receberam Sd, ocorreram náuseas/vômitos em 79% dos doentes e 10% destes casos foram de Grau 3 ou 4, sendo graves em 3% dos doentes. Quando foi administrado tratamento antináuseas, a duração mediana das náuseas ou vômitos foi reduzida em 3 dias. As náuseas/vômitos resultaram na descontinuação da dose em 5% dos doentes, na interrupção do tratamento em 8% dos doentes e numa redução da dose em 5% dos doentes.

A diarreia ocorreu em 47% dos doentes que receberam Sd e 7% foram de Grau 3 ou 4, sendo diarreia grave em 2% dos doentes. A diarreia resultou na descontinuação da dose em 1% dos doentes, na interrupção do tratamento em 2% dos doentes e numa redução da dose em menos de 1% dos doentes.

Hiponatremia

Nos doentes que receberam SVd, a hiponatremia ocorreu em 8% dos doentes, apresentando 5% dos doentes hiponatremia de Grau 3 ou 4. A hiponatremia foi grave em < 1% dos doentes. A maioria dos casos de hiponatremia não estiveram associados a quaisquer sintomas. Não foram notificados casos de convulsões concomitantes. A hiponatremia não resultou em qualquer descontinuação da dose, tendo resultado na interrupção do tratamento em < 1% dos doentes e numa redução da dose em 1% dos doentes.

Nos doentes que receberam Sd, a hiponatremia ocorreu em 40% dos doentes e 24% foram de Grau 3 ou 4. A hiponatremia foi grave em 3% dos doentes. A maioria dos casos de hiponatremia não estiveram associados a quaisquer sintomas. Não foram notificados casos de convulsões concomitantes. A hiponatremia não resultou em qualquer descontinuação da dose e resultou na interrupção do tratamento em 6% dos doentes e numa redução da dose em 1% dos doentes.

Cataratas

Nos doentes que receberam SVd, foi notificada a incidência do reaparecimento ou a exacerbação das cataratas com necessidade de intervenção clínica em 24% dos doentes. O tempo mediano até ao reaparecimento das cataratas foi 233 dias. O tempo mediano até à exacerbação das cataratas em doentes que apresentavam cataratas no início da terapia com selinexor foi 261 dias (SVd). As cataratas não resultaram em nenhuma descontinuação do tratamento, tendo resultado na interrupção do tratamento em 4% dos doentes e numa redução da dose em 3% dos doentes. As cataratas devem ser tratadas de acordo com as linhas de orientação médicas, nomeadamente por cirurgia, se justificada (ver secções 4.4 e 4.2).

Síndrome de lise tumoral

A síndrome de lise tumoral (SLT) ocorreu em um (< 1%) doente (que recebeu Sd), tendo sido considerada de Grau 3 e grave. Os doentes com alto risco de SLT devem ser monitorizados atentamente. Proceda ao tratamento imediato da SLT em conformidade com as linhas de orientação da instituição (ver secção 4.4).

População idosa

Entre os doentes com mieloma múltiplo que receberam SVd, 56% tinham idade igual ou superior a 65 anos e 17% idade igual ou superior a 75 anos. Ao comparar doentes com idade igual ou superior a 65 anos com doentes mais jovens, os doentes mais velhos apresentam maior incidência de descontinuação devido a uma reação adversa (28% em comparação com 13%) e maior incidência de reações adversas graves (57% em comparação com 51%).

Entre os doentes com mieloma múltiplo que receberam Sd, 47% tinha 65 anos ou mais, enquanto 11% tinha 75 anos ou mais. Ao comparar os doentes com 75 anos ou mais com os doentes mais novos, os doentes mais velhos apresentaram uma maior incidência de descontinuação devido a uma reação adversa (52% vs. 25%), uma maior incidência de reações adversas graves (74% vs. 59%) e uma maior incidência de reações adversas fatais (22% vs. 8%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

De um modo geral, as sobredosagens foram associadas a efeitos secundários semelhantes aos notificados com a dose padrão e foram geralmente reversíveis no espaço de 1 semana.

Sintomas

Os possíveis sintomas agudos incluem náuseas, vômitos, diarreia, desidratação e confusão mental. Os possíveis sinais incluem níveis de sódio baixos, enzimas hepáticas elevadas e contagem sanguínea baixa. Os doentes devem ser monitorizados atentamente e receber cuidados de suporte quando apropriado. Não foram notificadas mortes devido a sobredosagem até à data.

Gestão

Em caso de sobredosagem, monitorize o doente quanto a qualquer reação adversa e forneça o tratamento sintomático apropriado imediatamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX66

Mecanismo de ação

Selinexor é um inibidor seletivo covalente reversível da exportação nuclear (SINE) que bloqueia especificamente a exportina 1 (XPO1). A XPO1 é o principal mediador da exportação nuclear de muitas proteínas de carga, incluindo proteínas de supressão tumoral (TSP), reguladores do crescimento e mRNA de proteínas promotoras do crescimento (oncogénicas). A inibição da XPO1 por selinexor resulta numa acumulação acentuada de TSP no núcleo, paragem do ciclo celular, reduções em várias oncoproteínas (p. ex., c-Myc e ciclina D1) e apoptose das células de cancro. A combinação de selinexor e dexametasona e/ou bortezomib revelou efeitos citotóxicos sinérgicos no mieloma múltiplo *in vitro* e aumentou a atividade antitumoral em modelos murino xenograft de mieloma múltiplo *in vivo*, incluindo os resistentes aos inibidores de proteassoma.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de várias doses de selinexor, até 175 mg duas vezes por semana, no intervalo QTc foi avaliado em doentes com tumores malignos hematológicos intensamente tratados previamente. Selinexor não teve um grande efeito (ou seja, não superior a 20 ms) no intervalo QTc quando administrado ao nível da dose terapêutica.

Eficácia e segurança clínicas

Selinexor em combinação com bortezomib e dexametasona (SVd) para o tratamento de doentes com mieloma múltiplo

A eficácia e segurança de selinexor em combinação com bortezomib e dexametasona foram avaliadas no estudo KCP-330-023 (BOSTON), um estudo de fase 3, global, aleatorizado, aberto e de controlo ativo, em doentes com mieloma múltiplo que tinham recebido anteriormente, pelo menos, uma terapia prévia. O estudo BOSTON requeria que os doentes com mieloma mensurável de acordo com os critérios do Myeloma Working Group (IMWG), com provas documentadas de doença progressiva durante ou após o regime de tratamento mais recente, tivessem anteriormente recebido tratamento com um a três diferentes tratamentos prévios para o mieloma múltiplo. Requeria-se que os doentes anteriormente tratados com inibidores de proteassoma (isolados ou como parte de um tratamento combinado) tivessem, pelo menos, uma resposta parcial à terapia e um intervalo mínimo de 6 meses após a última terapia com inibidores de proteassoma, sem histórico de descontinuação de bortezomib devido a toxicidade de Grau 3 ou superior. Os doentes tinham de apresentar um índice de desempenho do ECOG ≤ 2 e uma função hepática, renal e hematopoiética adequada. Os doentes com amiloidose de cadeias leves sistémica, mieloma do sistema nervoso central ativo, neuropatia periférica de Grau 2 ou superior, ou neuropatia dolorosa de Grau 2, leucemia de plasmócitos, polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal ou alterações cutâneas (síndrome POEMS) foram excluídos da participação no ensaio.

O estudo comparou o tratamento com selinexor 100 mg uma vez por semana (administrado por via oral no Dia 1 de cada semana) em combinação com dexametasona 20 mg duas vezes por semana (administrada por via oral nos Dias 1 e 2 de cada semana) e bortezomib 1,3 mg/m² uma vez por semana (administrado por via subcutânea no Dia 1 das semanas 1-4, com suspensão na semana 5) [braço SVd] com o tratamento com bortezomib 1,3 mg/m² duas vezes por semana (administrado por via subcutânea nos Dias 1, 4, 8 e 11) com uma dose baixa de dexametasona 20 mg duas vezes por semana (administrada por via oral nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12) nos primeiros 8 ciclos de um ciclo padrão de 21 dias, seguido de bortezomib 1,3 mg/m² uma vez por semana (administrado por via subcutânea no Dia 1 das semanas 1-4, com suspensão na semana 5) com uma dose baixa de

dexametasona 20 mg duas vezes por semana (administrada por via oral nos Dias 1 e 2 de cada semana) nos ciclos ≥ 9 [braço Vd].

Em ambos os braços, o tratamento continuou até ocorrer progressão da doença, morte ou toxicidade inaceitável. Depois de confirmada doença progressiva (DP), os doentes do braço de controlo (Vd) podiam passar para uma terapia com base em selinexor sob a forma de SVd semanal (regime BOSTON) ou Sd semanal (selinexor 100 mg uma vez por semana, no Dia 1 de cada semana, e dose baixa de dexametasona 20 mg duas vezes por semana, nos Dias 1 e 2 de cada semana).

Foram aleatorizados no total 402 doentes: 195 para o braço SVd e 207 para o braço Vd.

As características dos doentes e da doença no início do estudo encontram-se descritas na Tabela 5.

Tabela 5: Características demográficas e da doença dos doentes com mieloma múltiplo refratário e em recidiva no estudo BOSTON (n=402)

Características	SVd (n=195)	Vd (n=207)
Tempo mediano entre o diagnóstico e a aleatorização, anos (intervalo)	3,81 (0,4, 23,0)	3,59 (0,4, 22,0)
Tempo desde o fim da última terapia anterior, mediana (intervalo)	48 semanas (1, 1.088)	42 semanas (2, 405)
Número de regimes de tratamento anteriores, média (intervalo)	1,7 (1, 3)	1,7 (1, 3)
Número de terapias anteriores (%)		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
Idade, mediana (intervalo)	66 anos (40, 87)	67 anos (38, 90)
Doentes < 65 anos de idade, n (%)	86 (44)	75 (36)
Doentes 65-74 anos de idade, n (%)	75 (39)	85 (41)
Doentes ≥ 75 anos de idade, n (%)	34 (17)	47 (23)
Sexo masculino: Mulheres, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Tipo de terapia anterior, n (%)		
Transplante de células estaminais	76 (39)	63 (30)
Lenalidomida em qualquer combinação	77 (39)	77 (37)
Pomalidomida em qualquer combinação	11 (6)	7 (3)
Bortezomib em qualquer combinação	134 (69)	145 (70)
Carfilzomib em qualquer combinação	20 (10)	21 (10)
Qualquer inibidor de proteassoma em qualquer combinação	148 (76)	159 (77)
Daratumumab em qualquer combinação	11 (6)	6 (3)
Sistema de Estadiamento Internacional Revisto no início do estudo, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Desconhecido	10 (5)	14 (7)
Citogenética de alto risco^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
Índice de desempenho do ECOG: 0 a 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Inclui qualquer um: del (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21.

O parâmetro de avaliação primário era a sobrevivência livre de progressão de doença (PFS) com base nos critérios de resposta uniforme do IMWG para o mieloma múltiplo, de acordo com a avaliação por uma comissão de revisão independente (IRC).

Com base na análise PFS preliminar prevista, onde o limiar de PFS foi ultrapassado (mediana do tempo de acompanhamento: 15,1 meses), o estudo BOSTON revelou uma melhoria estatisticamente significativa de PFS no braço SVd em comparação com o braço Vd; taxa de risco (HR)=0,70 (IC de 95%: 0,53-0,93; p=0,0075), PFS mediana de 13,9 meses (IC de 95%: 11,7, não atingido) e 9,5 meses (IC de 95%: 8,1, 10,8) nos braços SVd e Vd, respetivamente.

Registou-se uma melhoria estatisticamente significativa na taxa de resposta global (ORR): 76,4% no braço SVd em comparação com 62,3% no braço Vd, p=0,0012. A taxa \geq resposta parcial muito boa (a taxa \geq VGPR inclui resposta completa estrita [sCR], resposta completa [CR] e VGPR) foi de 44,6% no braço SVd em comparação com 32,4% no braço Vd.

O tempo mediano até à resposta foi de 1,4 meses nos doentes tratados com SVd e de 1,6 meses nos doentes tratados com Vd. A duração mediana da resposta (DoR), no caso dos doentes com resposta, foi de 20,3 meses e 12,9 meses, nos grupos SVd e Vd, respetivamente.

No momento da análise PFS preliminar prevista, registaram-se 109 acontecimentos de sobrevivência (OS); o número de mortes foi de 47 e 62 no braço SVd e no braço Vd, respetivamente (taxa de risco=0,84 [IC de 95%: 0,57; 1,23]). A OA mediana não foi atingida no braço SVd e foi de 25 meses no braço Vd.

Numa análise descritiva atualizada com uma mediana do tempo de acompanhamento de 22,1 meses, os resultados foram consistentes com a análise preliminar. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 6 e na Figura 1.

Tabela 6: Resultados de eficácia avaliados por uma comissão de revisão independente no estudo BOSTON (mediana do tempo de acompanhamento 22,1 meses)

	SVd (n=195)	Vd (n=207)
Sobrevivência livre de progressão de doença (PFS)^a		
Taxa de risco (IC de 95%)	0,71 (0,54, 0,93)	
PFS mediana em meses (IC de 95%)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Taxa de resposta global (ORR)^b, n (%)	150 (76,9)	131 (63,3)
IC de 95%	(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)
Tempo até à resposta, meses (IC de 95%)	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Duração mediana da resposta, meses (IC de 95%)^c	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
Sobrevivência global (OS, mediana do tempo de acompanhamento 28,7 meses)^a		
Número de acontecimentos, n (%)	68 (35)	80 (39)
OS mediana, meses (IC de 95%)	36,7 (30,2, não atingido)	32,8 (27,8, não atingido)
Taxa de risco (IC de 95%)	0,88 (0,63; 1,22)	

SVd=selinexor-bortezomib-dexametasona, Vd=bortezomib-dexametasona, sCR= resposta completa estrita, CR= resposta completa, VGPR= resposta parcial muito boa, PR= resposta parcial

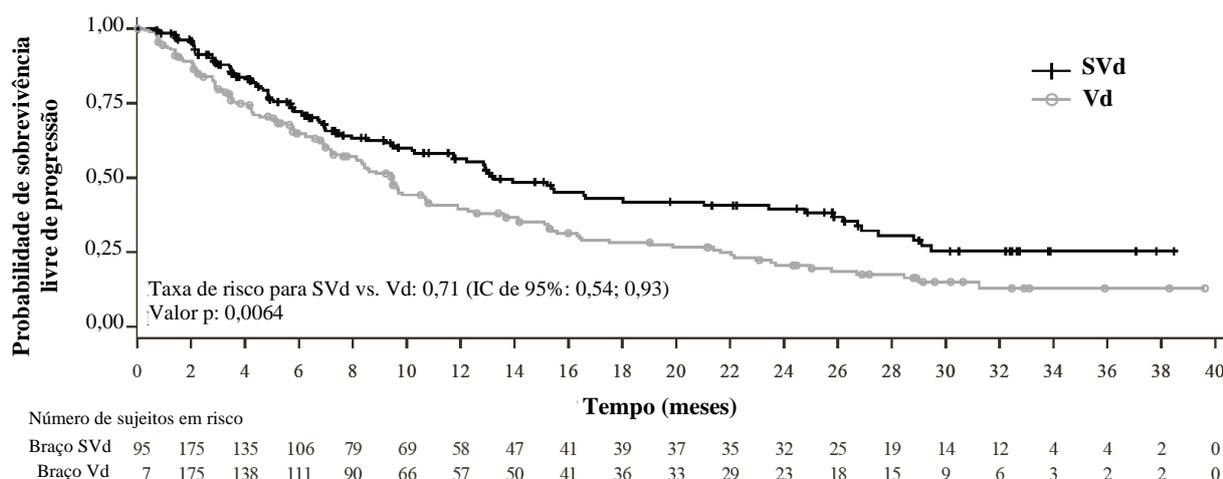
*Os resultados de eficácia notificados correspondem a uma análise descritiva baseada no corte de dados a 15 de fevereiro de 2021.

^aTaxa de risco com base no modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox estratificado, valor p com base teste log-rank estratificado.

^b Inclui sCR + CR + VGPR + PR, valor p com base no teste de Cochran-Mantel-Haenszel.

^c Inclui doentes com resposta que atingiram uma PR ou melhor.

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de PFS no estudo BOSTON (mediana do tempo de acompanhamento 22,1 meses)



A neuropatia periférica de Grau ≥ 2 , um parâmetro secundário fundamental pré-especificado, foi inferior no braço SVd (21%) em comparação com o braço Vd (34%); taxa de probabilidade 0,50 [IC de 95%: 0,32; 0,79, $p=0,0013$], devido à menor dosagem de bortezomib no braço SVd.

Selinexor em combinação com dexametasona (Sd) para o tratamento de doentes com mieloma múltiplo refratário e em recidiva.

Estudo KPC-330-012 (STORM), um estudo de fase 2 multicêntrico, de braço único e aberto em que foram inscritos doentes com mieloma múltiplo recidivante e/ou refratário (MMRR). Era requisito do estudo STORM Parte 2 que os doentes tivessem doença mensurável segundo os critérios do IMWG, tivessem recebido anteriormente três ou mais regimes de tratamento antimieloma, incluindo um agente alquilante, glucocorticoides, bortezomib, carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida e um anticorpo monoclonal anti-CD38, e cujo mieloma tivesse sido documentado como sendo refratário a glucocorticoides, um inibidor da proteassoma, um agente imunomodulador, um anticorpo monoclonal anti-CD38, bem como à última linha de tratamento. Os doentes tinham de apresentar um índice de desempenho do ECOG ≤ 2 e uma função hepática, renal e hematopoiética adequada. Constituíram critérios de exclusão amiloidose de cadeias leves sistémica, mieloma do sistema nervoso central ativo, neuropatia periférica de Grau 3 ou superior ou neuropatia dolorosa de Grau 2 ou superior.

Os doentes foram tratados com 80 mg de selinexor em combinação com 20 mg de dexametasona nos Dias 1 e 3 de cada semana. O tratamento continuou até ocorrer progressão da doença, morte ou um nível inaceitável de toxicidade.

Entre os doentes inscritos no estudo STORM Parte 2 ($n = 123$), oitenta e três (83) doentes tinham MMRR refratária a dois inibidores de proteassoma (bortezomib, carfilzomib), dois imunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) e um anticorpo monoclonal anti-CD38 (daratumumab). A duração mediana do tratamento com selinexor nestes 83 doentes foi de 9 semanas (intervalo: 1 a 61 semanas). A dose total mediana de selinexor recebida foi de 880 mg (intervalo: 160 a 6 220 mg), com uma dose mediana de 105 mg (intervalo: 22 a 180 mg) recebida por semana.

Os dados apresentados em seguida referem-se aos 83 doentes com doença refratária a bortezomib (B), carfilzomib (C), lenalidomida (L), pomalidomida (P) e daratumumab (D) (penta-refratária).

A Tabela 7 fornece as características da doença e dos tratamentos anteriores dos doentes.

Tabela 7: Características demográficas e da doença dos doentes com mieloma múltiplo refratário e em recidiva tratados com 80 mg de selinexor e 20 mg de dexametasona duas vezes por semana (n = 83)

Características	
Tempo mediano entre o diagnóstico e o início do tratamento do estudo, anos (intervalo)	7 anos (1; 23)
Número de regimes de tratamento anteriores, mediana (intervalo)	8 (4, 18)
Idade, mediana (intervalo)	65 anos (40; 86)
Doentes < 65 anos, n (%)	40 (48)
Doentes com 65-74 anos, n (%)	31 (37)
Doentes ≥ 75 anos, n (%)	12 (15)
Sexo masculino: Sexo feminino, n (%)	51 M (61) : 32 F (39)
Estado refratário para combinações de tratamento específicas, n (%)	
Penta-refratário (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab em qualquer combinação	57 (69)
Daratumumab em monoterapia	26 (31)
Transplante de células estaminais anterior¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 transplantes	23 (28)
Terapia com células T CAR anterior, n (%)	2 (2,4)
Sistema de Estadiamento Integrado Revisto no início do estudo, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Citogenética de alto risco, n (%) (inclui qualquer um: del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) ou 1q21)	47 (57)
Índice de desempenho do ECOG: 0 a 1, n (%)	74 (89)

¹ Um doente recebeu um transplante alogénico de células estaminais.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a taxa de resposta global (ORR) de acordo com a avaliação por uma comissão de revisão independente baseado nos critérios de resposta uniforme do IMWG para o mieloma múltiplo. As respostas foram avaliadas mensalmente e de acordo com as linhas de orientação do IMWG. A Tabela 8 fornece uma visão geral dos resultados da eficácia.

Tabela 8: Resultados da eficácia: avaliação por uma comissão de revisão independente (STORM, doentes com mieloma múltiplo refratário e em recidiva tratados com 80 mg de selinexor e 20 mg de dexametasona duas vezes por semana)

Parâmetro de avaliação da eficácia	NEXPOVIO 80 mg + dexametasona 20 mg n = 83
Taxa de resposta global (ORR), n (%) (inclui sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25,3)
Intervalo de confiança de 95%	16,4; 36
sCR, MRD negativo, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Resposta mínima (MR), n (%)	10 (12,0)
Doença estável (SD), n (%)	32 (38,6)
Doença progressiva (PD)/não avaliável (NE), n (%)	20 (24,1)
Tempo mediano até à primeira resposta (semanas) (intervalo: 1 a 10 semanas)	3,9
Duração mediana da resposta (DOR) em meses (intervalo de confiança de 95%)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR = resposta completa estrita, CR = resposta completa, VGPR = resposta parcial muito boa, PR = resposta parcial

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com selinexor em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de MMRR (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração de selinexor por via oral, a concentração máxima no plasma, C_{max} , é atingida dentro de 4 horas. A administração concomitante de uma refeição rica em gorduras (800-1.000 calorias, com cerca de 50% do conteúdo calórico total da refeição na forma de gordura) não teve um efeito clínico significativo na farmacocinética de selinexor.

Distribuição

95,0% de selinexor é ligado a proteínas no plasma humano. Numa análise da farmacocinética da população, o volume de distribuição aparente (Vd/F) de selinexor foi de 133 l nos doentes com cancro.

Biotransformação

Selinexor é metabolizado pelo CYP3A4, por várias UDP-glucuronosiltransferases (UGT) e por glutathione S-transferases (GST).

Eliminação

Após uma única dose de 80 mg de selinexor, a semivida média ($t_{1/2}$) é de 6 a 8 horas. Numa análise da farmacocinética da população, a eliminação total aparente (CL/F) de selinexor foi de 18,6 l/h nos doentes com cancro.

Populações específicas

Idade, sexo e etnia

A idade (18 a 94 anos), o sexo ou a etnia não tiveram um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de selinexor.

No conjunto de dados da farmacocinética da população, a idade e a raça não foram identificadas como covariantes significativas e o sexo foi identificado como uma covariante significativa.

Compromisso renal

O grau de compromisso renal foi determinado através do clearance da creatinina, calculado pela equação de Cockcroft-Gault. Os resultados das análises da farmacocinética da população com função renal normal ($n = 283$, $CLcr: \geq 90$ ml/min), disfunção renal ligeira ($n = 309$, $CLcr: 60$ a 89 ml/min), moderada ($n = 185$, $CLcr: 30$ a 59 ml/min) ou grave ($n = 13$, $CLcr: 15$ a 29 ml/min) indicaram que o clearance da creatinina não teve impacto na farmacocinética de NEXPOVIO. Consequentemente, não se antecipa que a presença de compromisso renal ligeiro, moderado ou grave altere a farmacocinética de selinexor, não sendo necessários ajustes da dose de selinexor em doentes com disfunção renal.

Compromisso hepático

A análise farmacocinética da população indicou que o compromisso hepático ligeiro (bilirrubina $> 1-1,5$ x LSN ou AST $> LSN$, mas bilirrubina $\leq LSN$, $n = 119$) não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de selinexor. Foram obtidas observações semelhantes num número reduzido de doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina $> 1,5-3$ x LSN; qualquer AST, $n = 10$) e grave (bilirrubina > 3 x LSN; qualquer AST, $n = 3$).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

As observações no estudo de dose repetida de 13 semanas em ratos foram decrementos no ganho de peso corporal e no consumo de alimentos e hipoplasia hematopoiética/linfoide, bem como efeitos nos órgãos genitais masculinos e femininos. No estudo de 13 semanas com macacos, os efeitos associados ao tratamento observados incluíram perda de peso corporal, efeitos gastrointestinais e depleção linfoide/hematológica. Determinou-se que as toxicidades gastrointestinais, incluindo anorexia, decrementos no ganho de peso corporal e redução do consumo de alimentos, eram mediadas pelo SNC. Não foi possível determinar uma margem de segurança para estas toxicidades.

Genotoxicidade

Selinexor não apresentou atividade mutagénica num ensaio de mutação reversa bacteriana. Selinexor não foi clastogénico no ensaio citogenético in vitro em linfócitos humanos, nem no ensaio com micronúcleo de rato in vivo.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos da carcinogenicidade com selinexor.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Não foram realizados estudos da fertilidade em animais com selinexor. Nos estudos da toxicidade oral de dose repetida, selinexor foi administrado durante até 13 semanas em ratos e macacos. Observou-se uma redução dos espermatozoides, espermatídios e células germinativas nos epidídimos e testículos de ratos, diminuição dos folículos ovários em ratos e necrose de células individuais nos testículos de macacos. Estes achados foram observados com exposições sistémicas correspondentes aproximadamente a 0,11, 0,28 e 0,53 vezes, respetivamente, a exposição ($AUC_{\text{última}}$) em humanos, à dose recomendada para humanos de 80 mg. Observaram-se efeitos no desenvolvimento com a exposição diária em ratos durante a gravidez, com exposições sistémicas abaixo da exposição ($AUC_{\text{última}}$) em humanos, à dose recomendada para humanos de 80 mg.

Outras toxicidades

Um ensaio de sensibilização em porquinhos-da-Índia demonstrou que selinexor a 25% induziu uma resposta de hipersensibilidade por contacto dérmico ligeira de Grau II, às 24 e 48 horas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (pH-101) (E460i)
Croscarmelose sódica (E468)
Povidona K30 (E1201)
Dióxido de silicone coloidal (E551)
Estearato de magnésio (E470b)
Celulose microcristalina (pH-102) (E460i)
Laurilsulfato de sódio (E514i)

Revestimento do comprimido

Talco (E553b)
Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado (E1203)
Glicerilo, monoestearato (E471)
Polissorbato 80 (E433)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (E1521)
Laca de alumínio de Carmim de indigo (E132)
Laca de alumínio de azul brilhante (E133)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters em PVC/PCTFE/PVC-alumínio com 2, 3, 4, 5 ou 8 comprimidos revestidos por película. Uma embalagem exterior contém quatro embalagens interiores resistentes à abertura por crianças, cada uma com um blister. As embalagens exteriores contêm um total de 8, 12, 16, 20 ou 32 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 março 2021
Data da última renovação: 13 maio 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da EMA:
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NEXPOVIO 20 mg comprimidos revestidos por película

selinexor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de selinexor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Dose de 40 mg 8 comprimidos revestidos por película

Dose de 60 mg 12 comprimidos revestidos por película

Dose de 80 mg 16 comprimidos revestidos por película

Dose de 100 mg 20 comprimidos revestidos por película

Dose de 80 mg 32 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Dose de 40 mg, uma vez por semana

Dose de 60 mg, uma vez por semana

Dose de 80 mg, uma vez por semana

Dose de 100 mg, uma vez por semana

Dose de 80 mg, duas vezes por semana

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

É importante tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, a fim de evitar erros de dosagem.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU 1/21/1537/005	8 comprimidos revestidos por película (4 embalagens de 2)
EU/1/21/1537/001	12 comprimidos revestidos por película (4 embalagens de 3)
EU/1/21/1537/002	16 comprimidos revestidos por película (4 embalagens de 4)
EU/1/21/1537/003	20 comprimidos revestidos por película (4 embalagens de 5)
EU/1/21/1537/004	32 comprimidos revestidos por película (4 embalagens de 8)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

NEXPOVIO

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM DE BLISTER INTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NEXPOVIO 20 mg comprimidos revestidos por película

selinexor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de selinexor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Dose de 40 mg	2 comprimidos revestidos por película
Dose de 60 mg	3 comprimidos revestidos por película
Dose de 80 mg	4 comprimidos revestidos por película
Dose de 100 mg	5 comprimidos revestidos por película
Dose de 80 mg	8 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Para abrir

- 1: Pressionar o botão e manter pressionado suavemente.
2. Puxar o blister do medicamento.

Dose de 40 mg, uma vez por semana

Dose de 60 mg, uma vez por semana

Dose de 80 mg, uma vez por semana

Dose de 100 mg, uma vez por semana

Dose de 80 mg, duas vezes por semana

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

É importante tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, a fim de evitar erros de dosagem.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU 1/21/1537/005	Embalagem interior de 2 comprimidos
EU/1/21/1537/001	Embalagem interior de 3 comprimidos
EU/1/21/1537/002	Embalagem interior de 4 comprimidos
EU/1/21/1537/003	Embalagem interior de 5 comprimidos
EU/1/21/1537/004	Embalagem interior de 8 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

NEXPOVIO 20 mg comprimidos revestidos por película

selinexor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Stemline Therapeutics B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Dose de 40 mg

Dose de 60 mg

Dose de 80 mg

Dose de 100 mg

Dose de 80 mg

Tomar 80 mg no Dia 1 da semana.

Tomar 80 mg no Dia 3 da semana.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

NEXPOVIO 20 mg comprimidos revestidos por película selinexor

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é NEXPOVIO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar NEXPOVIO
3. Como tomar NEXPOVIO
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar NEXPOVIO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é NEXPOVIO e para que é utilizado

NEXPOVIO contém a substância ativa selinexor. Selinexor é um medicamento para o cancro, conhecido como um inibidor da XPO1. Bloqueia a ação de uma substância chamada XPO1 que transporta proteínas do núcleo das células para o citoplasma das células. Algumas proteínas celulares têm de estar no núcleo para funcionar corretamente.

Ao bloquear o funcionamento da XPO1, selinexor impede a saída de certas proteínas para fora do núcleo, interferindo no crescimento contínuo das células de cancro e resultando na morte das células de cancro.

Para que é utilizado NEXPOVIO

NEXPOVIO é utilizado para tratar doentes adultos com mieloma múltiplo que ressurgiu após tratamento. NEXPOVIO é utilizado

- em conjunto com dois outros medicamentos chamados bortezomib e dexametasona em pessoas que receberam, pelos menos, um tratamento anterior.

OU

- em conjunto com dexametasona em doentes que receberam anteriormente, pelo menos, quatro tipos de tratamento para o mieloma e cuja doença não possa ser controlada com medicamentos anteriores utilizados no tratamento do mieloma múltiplo.

O mieloma múltiplo é um cancro que afeta um tipo de célula do sangue chamada plasmócito. Um plasmócito produz normalmente proteínas para combater infeções. As pessoas com mieloma múltiplo têm plasmócitos cancerosos, também chamados células de mieloma, que podem danificar os ossos e os rins e aumentar o risco de infeção. O tratamento com NEXPOVIO mata as células de mieloma e reduz os sintomas da doença.

2. O que precisa de saber antes de tomar NEXPOVIO

Não tome NEXPOVIO

Se tem alergia ao selinexor ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar NEXPOVIO e durante o tratamento se:

- tiver ou tiver tido problemas com hemorragias;
- tiver ou tiver tido uma infeção recente;
- tiver náuseas, vômitos ou diarreia;
- perder o apetite ou perder peso;
- tiver confusão mental e tonturas;
- tiver uma diminuição nos níveis de sódio no sangue (hiponatremia).
- tiver uma catarata nova ou um agravamento

O seu médico irá examiná-lo e será monitorizado atentamente durante o tratamento. Antes de iniciar o tratamento com NEXPOVIO e durante o tratamento, serão feitas análises ao seu sangue para verificar se tem células sanguíneas suficientes.

Crianças e adolescentes

NEXPOVIO não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e NEXPOVIO

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez

Recomenda-se que as mulheres que possam engravidar façam um teste de gravidez antes do tratamento com NEXPOVIO. Não utilize NEXPOVIO durante a gravidez, uma vez que pode prejudicar o feto. As mulheres que engravidem enquanto estão a tomar NEXPOVIO têm de parar o tratamento imediatamente e informar o médico.

Amamentação

Não amamente durante o tratamento com NEXPOVIO ou 1 semana após a última dose, visto que desconhece-se se selinexor ou os respetivos metabolitos são excretados no leite materno humano e se podem prejudicar o lactente.

Fertilidade

NEXPOVIO pode afetar a fertilidade dos homens e mulheres.

Contraceção

As mulheres que possam engravidar têm de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e pelo menos 1 semana após a última dose.

Recomenda-se que os homens utilizem métodos contraceptivos eficazes, ou evitem ter relações sexuais com mulheres que possam engravidar, durante o tratamento e pelo menos 1 semana após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

NEXPOVIO pode causar fadiga, confusão mental e tonturas. Não conduza nem utilize máquinas se tiver este tipo de reações durante o tratamento com este medicamento.

NEXPOVIO contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido de 20 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar NEXPOVIO

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é:

- quando utilizado em combinação com bortezomib e dexametasona: 100 mg (5 comprimidos) uma vez por dia, no dia 1 de cada semana, ou conforme indicado pelo seu médico.
- quando utilizado com dexametasona: 80 mg (4 comprimidos) uma vez por dia, nos dias 1 e 3 de cada semana, ou conforme indicado pelo seu médico.

O seu médico poderá alterar a dose se ocorrerem efeitos indesejáveis.

É importante tomar este medicamento exatamente de acordo com as instruções do médico, de modo a evitar erros de dosagem.

Método de utilização

Engula os comprimidos de NEXPOVIO inteiros com um copo de água, em conjunto com alimentos ou entre refeições. Não mastigue, esmague, dividir nem parta os comprimidos, de modo a evitar o risco de irritação na pele pela substância ativa.

Duração da utilização

O seu médico irá comunicar-lhe a duração do tratamento, com base na sua resposta ao tratamento e nos efeitos indesejáveis.

Se tomar mais NEXPOVIO do que deveria

Contacte o seu médico ou dirija-se às urgências do hospital mais próximo imediatamente. Leve consigo a sua caixa de comprimidos NEXPOVIO.

Caso se tenha esquecido de tomar NEXPOVIO

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. De igual modo, não tome uma dose extra se vomitar depois de tomar NEXPOVIO. Tome a dose seguinte conforme programado.

Se parar de tomar NEXPOVIO

Não pare de tomar nem altere a dose de NEXPOVIO sem a aprovação do seu médico. No entanto, se engravidar enquanto estiver a tomar NEXPOVIO, tem de parar o tratamento imediatamente e informar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se reparar em qualquer um dos efeitos indesejáveis seguintes.

NEXPOVIO pode causar os seguintes **efeitos indesejáveis graves**:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- **número reduzido de plaquetas**
O seu médico irá fazer análises ao seu sangue antes de começar a tomar NEXPOVIO e quando for necessário durante e após o tratamento. Estes testes serão mais frequentes durante os primeiros dois meses de tratamento para monitorizar o seu número de plaquetas. O seu médico pode parar o tratamento ou ajustar a dose com base no seu número de plaquetas. Informe o seu médico imediatamente se tiver sinais de um número reduzido de plaquetas como, por exemplo:
 - nódoas negras excessivas ou fáceis
 - alterações da pele com a apresentação de uma erupção na pele de pequenos pontos avermelhados ou roxos
 - hemorragia prolongada de feridas
 - hemorragia das gengivas ou nariz
 - sangue na urina ou fezes
- **número reduzido de glóbulos vermelhos e brancos**, incluindo neutrófilos e linfócitos.
O seu médico irá fazer análises ao seu sangue para monitorizar os números de glóbulos vermelhos e brancos antes de começar a tomar NEXPOVIO e quando for necessário durante e após o tratamento. Estes testes serão mais frequentes durante os primeiros dois meses de tratamento. O seu médico pode parar o tratamento ou ajustar a dose com base no seu número de células sanguíneas ou poderá prescrever outros medicamentos para aumentar o número de células. Informe o seu médico imediatamente se tiver sinais de um número reduzido de neutrófilos, como, por exemplo, febre.
- **fadiga**
Informe o seu médico se começar a sentir fadiga ou se a sua fadiga existente se agravar. O seu médico pode ajustar a dose em caso de fadiga persistente ou agravada.
- **náuseas, vómitos, diarreia**
Informe o seu médico imediatamente se desenvolver náuseas, vómitos ou diarreia. O seu médico poderá parar o tratamento ou ajustar a dose com base na gravidade dos seus sintomas. Adicionalmente, o seu médico poderá prescrever medicamentos para tomar antes ou durante o tratamento com NEXPOVIO para prevenir e tratar as náuseas e/ou os vómitos e/ou a diarreia.
- **peso e/ou apetite diminuído**
O seu médico irá pesá-lo antes de começar a tomar NEXPOVIO e quando for necessário durante e após o tratamento. Isto será mais frequente durante os primeiros dois meses de tratamento. Informe o seu médico se perder o apetite e se perder peso. O seu médico pode ajustar a dose em caso de perda de peso e do apetite e/ou prescrever medicamentos para aumentar o apetite. Mantenha uma ingestão adequada de calorias e líquidos durante o seu tratamento.
- **nível de sódio reduzido**
O seu médico irá fazer análises ao seu sangue para verificar o nível de sódio antes de começar a tomar NEXPOVIO e quando for necessário durante e após o tratamento. Estes testes serão mais frequentes durante os primeiros dois meses de tratamento. O seu médico pode ajustar a dose e/ou prescrever comprimidos de sal ou líquidos com base no seu nível de sódio.
- **estado confusional e tonturas**
Informe o seu médico se começar a sentir confusão mental. Evite situações em que as tonturas ou o estado confusional possam ser um problema e não tome outros medicamentos que possam causar tonturas ou estado confusional sem falar com o seu médico. Não conduza nem utilize máquinas se sentir confusão mental ou tonturas; aguarde até ao desaparecimento destes sintomas. O seu médico pode ajustar a dose para reduzir estes sintomas.
- **cataratas**
Informe o seu médico se sentir sintomas de cataratas, como visão dupla, sensibilidade à luz ou brilho. Se notar alterações na sua visão, o seu médico pode solicitar um exame oftalmológico por um especialista dos olhos (um oftalmologista) e pode necessitar de cirurgia nos olhos para remover a catarata e restaurar a sua visão.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se reparar em qualquer um dos outros efeitos indesejáveis seguintes, listados abaixo.

Outros possíveis efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Pneumonia
- Infecção das vias respiratórias superiores
- Bronquite
- Infecção viral do nariz e da garganta (nasofaringite)
- Lesões nos nervos das mãos e pés, podendo causar formiguelo e adormecimento (neuropatia periférica)
- Hemorragia do nariz
- Dor de cabeça
- Desidratação
- Nível aumentado de açúcar no sangue
- Nível de potássio diminuído
- Perda de sono (insônia)
- Alteração do paladar
- Visão turva
- Falta de ar
- Tosse
- Dor abdominal
- Prisão de ventre
- Perda de energia
- Febre

Frequentes (podem afetar mais de 1 em 100 pessoas):

- Infecção bacteriana no sangue
- O corpo liberta normalmente substâncias na circulação sanguínea para combater infecções. Quando a resposta do corpo a estas substâncias é desequilibrada, são desencadeadas alterações que podem danificar vários sistemas de órgãos (sepsia).
- Número reduzido de neutrófilos com febre
- Nível de fosfato diminuído
- Nível de potássio aumentado
- Nível de cálcio diminuído
- Nível de magnésio diminuído
- Confusão mental (alucinação)
- Nível aumentado da amilase e lipase
- Nível de ácido úrico aumentado
- Pensamento confuso (delirium)
- Desmaio (síncope)
- Aumento do batimento do coração (taquicardia)
- Visão fraca
- Perda do paladar
- Perturbação do paladar
- Perturbação do equilíbrio
- Alteração cognitiva
- Atenção alterada
- Problemas de memória
- Tensão arterial baixa (hipotensão)
- Sensação de movimento giratório (vertigens)
- Indigestão, boca seca, mal-estar abdominal
- Flatulência ou libertação de gases com mais frequência
- Comichão na pele
- Espasmo muscular

- Problemas nos rins
- Deterioração geral do estado físico, perturbação da marcha, mal-estar geral, arrepios
- Níveis aumentados de enzimas do fígado (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e fosfatase alcalina)
- Queda
- Perturbação da memória, incluindo amnésia
- Aumento na enzima muscular chamada creatina
- Perda de cabelo
- Suores noturnos incluindo transpiração excessiva
- Infecção das vias respiratórias inferiores
- Hematoma

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- degradação rápida de células tumorais que pode representar um perigo de vida e causa sintomas como câibras musculares, fraqueza muscular, confusão mental, perda ou alterações da visão e falta de ar (síndrome de lise tumoral)
- inflamação do cérebro que pode causar confusão mental, dor de cabeça, convulsões (encefalopatia)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar NEXPOVIO

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem blister, na embalagem interior e na embalagem exterior, após “EXP:”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não exige condições especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar danos ou sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de NEXPOVIO

- A substância ativa é selinexor. Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de selinexor.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona K30, laurilsulfato de sódio, dióxido de silicone coloidal, estearato de magnésio. Os componentes do revestimento do comprimido são talco, álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, glicerilo, monoestearato, polissorbato 80, dióxido de titânio, macrogol, laca de alumínio de carmim de índigo e laca de alumínio de azul brilhante. Ver secção 2 “NEXPOVIO contém sódio”.

Qual o aspeto de NEXPOVIO e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película NEXPOVIO são azuis, redondos, com “K20” gravado num dos lados.

Cada embalagem exterior contém quatro embalagens interiores resistentes à abertura por crianças. Cada embalagem interior contém um blister de plástico com 2, 3, 4, 5 ou 8 comprimidos, fornecendo um total de 8, 12, 16, 20 ou 32 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante(s)

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em mm/aaaa.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.