

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NEXPOVIO 20 mg, drajeuri filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu filmat conține 20 mg de selinexor.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu filmat

Drajeu filmat, albastru, rotund, bi-convex (grosime de 4 mm și diametru de 7 mm) cu indicația „K20” imprimată în relief pe o parte.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicație terapeutică

NEXPOVIO este indicat:

- în combinație cu bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu, la care s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.
- în combinație cu dexametazona pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-au administrat cel puțin patru tratamente anterioare, a căror boală este refractară la cel puțin doi inhibitori de proteazom, doi agenți imunomodulatori și un anticorp monoclonal anti-CD38 și care au manifestat semne de progresie a bolii în timpul ultimului tratament.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în gestionarea mielomului multiplu.

#### Doze

*Selinexor în combinație cu bortezomib și dexametazonă (SVd)*

Dozele de selinexor, bortezomib și dexametazonă recomandate pe baza unui ciclu de 35 de zile sunt următoarele:

- Selinexor 100 mg administrat oral o dată pe săptămână, în ziua 1 a fiecărei săptămâni. Doza de selinexor trebuie să nu depășească 70 mg/m<sup>2</sup> per doză.
- Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> administrat subcutanat o dată pe săptămână, în ziua 1 a fiecărei săptămâni, timp de 4 săptămâni, urmate de 1 săptămână de pauză.
- Dexametazonă 20 mg administrat oral de două ori pe săptămână, în zilele 1 și 2 ale fiecărei săptămâni.

Tratamentul cu selinexor combinat cu bortezumib și dexametazonă trebuie continuat până la progresia bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile.

#### *Selinexor în combinație cu dexametazonă (Sd)*

Dozele inițiale recomandate de selinexor și dexametazonă sunt următoarele:

- Selinexor este de 80 mg administrate oral în zilele 1 și 3 ale fiecărei săptămâni.
- Dexametazonă 20 mg administrată oral în zilele 1 și 3 ale fiecărei săptămâni, împreună cu selinexorul.

Tratamentul cu selinexor în combinație cu dexametazonă trebuie continuat până la progresia bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile.

Pentru informații privind dozele de medicamente administrate cu NEXPOVIO, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru aceste medicamente.

#### Doze întârziate sau omise

Dacă o doză de selinexor este omisă sau întârziată sau un pacient prezintă vărsături după o doză de selinexor, doza nu trebuie repetată. Pacienții trebuie să ia următoarea doză în următoarea zi programată.

#### Modificările dozei

Modificările recomandate ale dozei de NEXPOVIO în caz de reacții adverse sunt prezentate în Tabelul 1 și Tabelul 2.

Pentru informații privind modificarea dozelor de medicamente administrate cu NEXPOVIO, consultați RCP corespunzător acestora.

**Tabelul 1: Pași specificați pentru modificarea dozei în caz de reacții adverse**

	<b>Selinexor în combinație cu bortezumib și dexametazonă (SvD)</b>	<b>Selinexor în combinație cu dexametazonă (Sd)</b>
<b>Doza inițială recomandată</b>	100 mg, o dată pe săptămână	80 mg, zilele 1 și 3 ale fiecărei săptămâni (un total de 160 mg pe săptămână)
<b>Prima reducere</b>	80 mg, o dată pe săptămână	100 mg, o dată pe săptămână
<b>A doua reducere</b>	60 mg, o dată pe săptămână	80 mg, o dată pe săptămână
<b>A treia reducere</b>	40 mg, o dată pe săptămână	60 mg, o dată pe săptămână
Oprire*		

\* Dacă simptomele nu dispar, tratamentul trebuie oprit

**Tabelul 2: Recomandări pentru modificarea dozei în caz de reacții adverse**

<b>Reacție adversă<sup>a</sup></b>	<b>Apariție</b>	<b>Acțiune</b>
<b>Reacții adverse hematologice</b>		
<b>Trombocitopenie</b>		
Număr de trombocite de 25000 până la max. 75000/mcl	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduceți cantitatea de selinexor cu 1 nivel de doză (vezi <b>Tabelul 1</b>).</li> </ul>
Număr de trombocite de 25000 până la max. 75000/mcl <i>cu</i> sângerare concomitentă	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu selinexor.</li> <li>• Reîncepeți tratamentul cu selinexor la nivelul de doză imediat inferior (vezi <b>Tabelul 1</b>) după oprirea sângerării.</li> </ul>
Număr de trombocite sub 25000/mcl	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu selinexor.</li> <li>• Monitorizați până când numărul trombocitelor revine peste min. 50000/mcl.</li> </ul>

Reacție adversă <sup>a</sup>	Apariție	Acțiune
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Reîncepeți tratamentul cu selinexor la nivelul de doză imediat inferior (vezi <b>Tabelul 1</b>).</li> </ul>
<b>Neutropenie</b>		
Număr absolut de neutrofile de 0,5–1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, fără febră	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduceți cantitatea de selinexor cu 1 nivel de doză (vezi <b>Tabelul 1</b>).</li> </ul>
Număr absolut de neutrofile mai mic de 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l <i>SAU</i> Neutropenie febrilă	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Întrerupeți tratamentul cu selinexor.</li> <li>Monitorizați până când numărul de neutrofile revine peste 1,0 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>Reîncepeți tratamentul cu selinexor la nivelul de doză imediat inferior (vezi <b>Tabelul 1</b>).</li> </ul>
<b>Anemie</b>		
Hemoglobină sub 8,0 g/dl	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduceți cantitatea de selinexor cu 1 nivel de doză (vezi <b>Tabelul 1</b>).</li> <li>Administrați transfuzii de sânge și/sau alte tratamente, conform recomandărilor clinice.</li> </ul>
Consecințe care pun viața în pericol (este indicată o intervenție urgentă)	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Întrerupeți tratamentul cu selinexor.</li> <li>Monitorizați hemoglobina până când nivelul revine peste 8 g/dl.</li> <li>Reîncepeți tratamentul cu selinexor la nivelul de doză imediat inferior (vezi <b>Tabelul 1</b>).</li> <li>Administrați transfuzii de sânge și/sau alte tratamente, conform recomandărilor clinice.</li> </ul>
<b>Reacții adverse non-hematologice</b>		
<b>Hiponatremie</b>		
Nivel de sodiu de cel mult 130 mmol/l	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Întrerupeți tratamentul cu selinexor și asigurați terapia suportivă adecvată.</li> <li>Monitorizați până când nivelul de sodiu revine peste 130 mmol/l.</li> <li>Reîncepeți tratamentul cu selinexor la nivelul de doză imediat inferior (vezi <b>Tabelul 1</b>).</li> </ul>
<b>Oboseală</b>		
Grad 2, cu durată mai mare de 7 zile <i>SAU</i> Grad 3	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Întrerupeți tratamentul cu selinexor.</li> <li>Monitorizați până ce oboseala revine la gradul 1 sau la nivelul inițial.</li> <li>Reîncepeți tratamentul cu selinexor la nivelul de doză imediat inferior (vezi <b>Tabelul 1</b>).</li> </ul>
<b>Greață și vărsături</b>		
Greață de gradul 1 sau 2 (alimentație orală redusă fără pierderi de greutate semnificative, deshidratare sau malnutriție) <i>SAU</i> Vărsături de gradul 1 sau 2 (maximum 5 episoade pe zi)	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Continuați tratamentul cu selinexor și începeți tratamentul suplimentar cu medicamente antiemetice.</li> </ul>
Greață de gradul 3 (consum oral de calorii sau lichide inadecvat) <i>SAU</i> Vărsături de gradul 3 sau mai mare (cel puțin 6 episoade pe zi)	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Întrerupeți tratamentul cu selinexor.</li> <li>Monitorizați până ce greața sau vărsăturile revin la gradul 2 sau mai mic ori la nivelul inițial.</li> <li>Începeți tratamentul suplimentar cu medicamente antiemetice.</li> <li>Reîncepeți tratamentul cu selinexor la nivelul de doză imediat inferior (vezi <b>Tabelul 1</b>).</li> </ul>

Reacție adversă <sup>a</sup>	Apariție	Acțiune
<b>Diaree</b>		
Gradul 2 (creștere de 4–6 scaune pe zi peste nivelul inițial)	Prima	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuați tratamentul cu selinexor și asigurați terapie suportivă.</li> </ul>
	A 2-a și următoarele	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduceți cantitatea de selinexor cu 1 nivel de doză (vezi <b>Tabelul 1</b>).</li> <li>• Asigurați terapie suportivă.</li> </ul>
Gradul 3 sau mai înalt (creștere cu cel puțin 7 scaune peste nivelul inițial; se recomandă spitalizarea)	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu selinexor și asigurați terapie suportivă.</li> <li>• Monitorizați până ce diareea revine la gradul 2 sau mai scăzut.</li> <li>• Reîncepeți tratamentul cu selinexor la nivelul de doză imediat inferior (vezi <b>Tabelul 1</b>).</li> </ul>
<b>Pierdere în greutate și anorexie</b>		
Pierdere de greutate de 10–20% SAU Anorexie asociată cu pierderi semnificative în greutate sau malnutriție	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu selinexor și asigurați terapie suportivă.</li> <li>• Monitorizați până când greutatea revine la peste 90% din valoarea inițială.</li> <li>• Reîncepeți tratamentul cu selinexor la nivelul de doză imediat inferior (vezi <b>Tabelul 1</b>).</li> </ul>
<b>Reacții adverse oculare</b>		
Gradul 2, excluzând cataracta	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectuați o evaluare oftalmologică.</li> <li>• Întrerupeți tratamentul cu selinexor și asigurați terapie suportivă.</li> <li>• Monitorizați până când simptomele oculare se reduc la gradul 1 sau la nivelul inițial.</li> <li>• Reîncepeți tratamentul cu selinexor la nivelul de doză imediat inferior (vezi <b>Tabelul 1</b>).</li> </ul>
Gradul $\geq$ 3, excluzând cataracta	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opriti definitiv tratamentul cu selinexor.</li> <li>• Efectuați o evaluare oftalmologică.</li> </ul>
<b>Alte reacții adverse non-hematologice</b>		
Gradul 3 sau 4 (potențial letale)	Oricare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu selinexor.</li> <li>• Monitorizați până se revine la gradul 2 sau mai scăzut.</li> <li>• Reîncepeți tratamentul cu selinexor la nivelul de doză imediat inferior (vezi <b>Tabelul 1</b>).</li> </ul>

a. Criteriile terminologice comune pentru evenimente adverse ale Institutului Național pentru Cancer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI CTCAE), versiunea 4.03.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Pentru pacienții cu vârsta de peste 65 de ani, nu este necesară modificarea dozei de selinexor (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară modificarea dozei de selinexor pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2). Nu există date care să susțină recomandări referitoare la doză pentru pacienții cu boli renale în fază terminală sau care efectuează ședințe de hemodializă.

### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară modificarea dozei de selinexor pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Nu există date suficiente care să susțină recomandări referitoare la doză pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea NEXPOVIO pentru copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Nu există nicio utilizare relevantă a NEXPOVIO la copiii cu vârsta sub 18 ani pentru tratamentul mielomului multiplu.

### Mod de administrare

NEXPOVIO se utilizează prin administrare orală.

NEXPOVIO în combinație cu bortezumib și dexametazonă (SvD) trebuie administrat oral, la aproximativ aceeași oră, o dată pe săptămână, în ziua 1 a fiecărei săptămâni.

NEXPOVIO în combinație cu dexametazonă (Sd) trebuie administrat la aproximativ aceeași oră, în zilele 1 și 3 ale fiecărei săptămâni.

Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu apă. Acesta nu trebuie zdrobit, mestecat, spart sau rupt, pentru a se preveni riscul de iritare a pielii cauzată de substanța activă. Poate fi administrat cu sau fără alimente.

### **4.3. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pentru medicamentele administrate în combinație cu selinexor, Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru aceste medicamente trebuie consultat înainte de inițierea tratamentului, inclusiv pentru atenționări și precauții speciale pentru utilizare și tratamente concomitente recomandate.

#### Tratamente concomitente recomandate

Pacienții trebuie să primească recomandarea de a menține un consum caloric și de lichide adecvat pe parcursul tratamentului. Hidratarea intravenoasă trebuie luată în calcul pentru pacienții expuși riscului de deshidratare.

Tratamentul profilactic concomitent cu un antagonist al 5-HT<sub>3</sub> și/sau alte medicamente antiemetice trebuie administrate înainte de tratamentul cu NEXPOVIO și pe durata acestuia (vezi pct. 4.8).

#### Hematologie

Hemoleucograma pacienților trebuie efectuată la începerea tratamentului, în timpul acestuia și atunci când acest lucru este indicat clinic. Monitorizați cu o frecvență mai mare în primele două luni de tratament.

#### *Trombocitopenie*

Evenimentele de trombocitopenie (trombocitopenie și scăderea numărului de trombocite) au fost raportate frecvent la pacienții la care s-a administrat selinexor, acestea fiind grave (gradul 3/4). Trombocitopenia de gradul 3/4 poate conduce uneori la sângerare semnificativă clinic și, în cazuri rare, la hemoragie posibil letală (vezi pct. 4.8).

Trombocitopenia poate fi gestionată prin întreruperi sau modificări ale tratamentului, transfuzii de trombocite și/sau alte tratamente, conform indicațiilor clinice. Pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea semnelor și simptomelor de sângerare și evaluați cu promptitudine. Pentru recomandări de modificare a dozei, vezi Tabelul 1 și Tabelul 2 de la pct. 4.2.

#### Neutropenie

Neutropenia, inclusiv neutropenia severă (gradul 3/4) a fost raportată în legătură cu selinexor. În câteva cazuri, au fost raportate infecții concomitente la pacienții cu neutropenie de gradul 3/4 (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu neutropenie trebuie monitorizați pentru detectarea semnelor de infecție și evaluați cu promptitudine. Neutropenia poate fi gestionată prin întreruperi sau modificări ale tratamentului și factori de stimulare a coloniilor, conform indicațiilor medicale. Pentru recomandări de modificare a dozei, vezi Tabelul 1 și Tabelul 2 de la pct. 4.2.

#### Toxicitate gastro-intestinală

Greață, vărsături, diaree, care pot fi grave uneori și necesită administrarea de medicamente antiemetice și antidiareice (vezi pct. 4.8).

Tratamentul profilactic cu antagoniști ai 5HT<sub>3</sub> și/sau alte medicamente antiemetice trebuie administrate înainte de tratamentul cu selinexor și pe durata acestuia. Trebuie administrați electroliți în formă lichidă, pentru prevenirea deshidratării pacienților expuși acestui risc.

Greața/vărsăturile pot fi gestionate prin întreruperile tratamentului, modificările și/sau inițierea tratamentului cu alte medicamente antiemetice, conform indicațiilor clinice. Diareea poate fi gestionată prin întreruperi ale tratamentului, modificări ale dozei și/sau administrarea de medicamente antidiareice. Pentru recomandări de modificare a dozei, vezi Tabelul 1 și Tabelul 2 de la pct. 4.2.

#### Pierdere în greutate și anorexie

Selinexorul poate cauza pierdere în greutate și anorexie. La începerea tratamentului, în timpul acestuia și atunci când acest lucru este indicat clinic, pacienții trebuie cântăriți, iar starea și volumul nutrițional ale acestora trebuie verificate. Monitorizarea trebuie să fie mai frecventă în primele două luni de tratament. Pacienții care se confruntă cu pierderi în greutate sau ale apetitului alimentar nou apărute sau intensificate pot necesita modificarea dozei, stimulanti pentru apetit și intervențiile unui nutriționist. Pentru recomandări de modificare a dozei, vezi Tabelul 1 și Tabelul 2 de la pct. 4.2.

#### Stare de confuzie și amețală

Selinexor poate cauza stări de confuzie și amețală. Pacienții trebuie informați că trebuie să evite situațiile în care stările de confuzie sau amețală pot reprezenta o problemă și că nu trebuie să ia alte medicamente care pot cauza stări de confuzie sau amețală fără recomandări medicale adecvate. Pacienții trebuie informați că nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje decât după dispariția simptomelor (vezi pct. 4.7).

#### Hiponatremie

Selinexor poate cauza hiponatremie. Natriemia pacienților trebuie verificată la începerea tratamentului, în timpul acestuia și atunci când acest lucru este indicat clinic. Monitorizarea trebuie să fie mai frecventă în primele două luni de tratament. Nivelurile corecte de sodiu pentru hiperglicemie concomitentă (glucoză serică > 150 mg/dl) și niveluri înalte de paraproteină serică. Hiponatremia trebuie tratată conform indicațiilor medicale (soluție de clorură de sodiu administrată intravenos și/sau comprimate de sare), inclusiv prin modificarea regimului alimentar. Pacienții pot necesita întreruperea și/sau modificarea dozei de selinexor. Pentru recomandări de modificare a dozei, vezi Tabelul 1 și Tabelul 2 de la pct. 4.2.

#### Cataractă

Selinexor poate cauza un debut nou sau exacerbarea cataractei (vezi pct. 4.8). Evaluarea oftalmologică poate fi efectuată în conformitate cu indicațiile clinice. Cataracta trebuie tratată conform indicațiilor medicale, inclusiv prin intervenție chirurgicală dacă este cazul.

### Sindromul de liză tumorală

Au existat cazuri de sindrom de liză tumorală (SLT) raportate la pacienți cărora li s-a administrat selinexor. Pacienții expuși unui risc înalt de SLT trebuie monitorizați îndeaproape. Tratați SLT cu promptitudine, conform indicațiilor utilizate în unitatea dvs.

### Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să primească recomandarea de a evita sarcina sau contactul sexual în timpul tratamentului cu selinexor și timp de cel puțin 1 săptămână după administrarea ultimei doze de selinexor.

Femeile aflate la vârsta fertilă și pacienții de sex masculin cu potențial reproductiv trebuie să primească recomandarea de a utiliza măsuri contraceptive eficiente sau de a evita contactul sexual pentru a preveni apariția sarcinilor în timpul tratamentului cu selinexor și timp de cel puțin 1 săptămână după administrarea ultimei doze de selinexor (vezi pct. 4.6).

### Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat de 20 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile medicamentului.

Administrarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A4 poate duce la reducerea expunerii la selinexor.

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic privind farmacocinetica selinexor la administrarea în asociere cu un inhibitor puternic al CYP3A4, respectiv claritromicina (500 mg administrare orală, de două ori pe zi, timp de 7 zile).

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic privind farmacocinetica selinexor la administrarea în asociere cu o doză zilnică de până la 1000 mg de paracetamol.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să primească recomandarea de a evita sarcina sau contactul sexual în timpul tratamentului cu selinexor și timp de cel puțin 1 săptămână după administrarea ultimei doze de selinexor. Înainte de începerea tratamentului cu selinexor la femeile de vârstă fertilă, se recomandă efectuarea unui test de sarcină.

Femeile aflate la vârsta fertilă și pacienții de sex masculin cu potențial reproductiv trebuie să primească recomandarea de a utiliza măsuri contraceptive eficiente sau de a evita contactul sexual pentru a preveni apariția sarcinilor în timpul tratamentului cu selinexor și timp de cel puțin 1 săptămână după administrarea ultimei doze de selinexor.

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea selinexorului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte nocive asupra fătului (vezi pct. 5.3). Selinexor nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul tratamentului cu selinexor, acesta trebuie întrerupt imediat, iar pacienta trebuie informată în privința riscurilor la care este expus fătul.

### Alăptarea

Nu se știe dacă selinexorul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Riscul la adresa



sugarilor nu poate fi exclus. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu selinexor și timp de 1 săptămână după administrarea ultimei doze.

#### Fertilitatea

Pe baza studiilor pe animale, selinexorul poate afecta fertilitatea la femei și bărbați (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Selinexor poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Selinexorul poate cauza oboseală, stări de confuzie și amețeală. Pacienții trebuie informați că trebuie să evite situațiile în care stările de confuzie sau amețeală pot reprezenta o problemă și că nu trebuie să ia alte medicamente care pot cauza stări de confuzie sau amețeală fără recomandări medicale adecvate. Pacienții trebuie informați că nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă observă oricare dintre aceste simptome.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța selinexor în combinație cu bortezomib și dexametazonă a fost evaluată la 195 de pacienți cu mielom multiplu. Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 30\%$ ) au fost trombocitopenia (62%), greața (50%), oboseala (42%), anemia (37%), scăderea apetitului alimentar (35%), diareea (33%) și neuropatia periferică (33%).

Reacțiile adverse grave cel mai frecvent raportate ( $\geq 3\%$ ) au fost pneumonia (14,9%), cataracta (4,6%), sepsisul (4,1%), diareea (3,6%), vărsăturile (3,6%) și anemia (3,1%).

Siguranța selinexor în combinație cu dexametazona a fost evaluată la 214 pacienți cu mielom multiplu, inclusiv la 83 de pacienți cu boală penta-refractară. Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 30\%$ ) au fost greața (75%), trombocitopenia (75%), oboseala (66%), anemia (60%), scăderea apetitului alimentar (56%), pierderile în greutate (49%), diareea (47%), vărsăturile (43%), hiponatremia (40%), neutropenia (36%) și leucopenia (30%).

Reacțiile adverse grave cel mai frecvent raportate ( $\geq 3\%$ ) au fost pneumonia (7,5%), sepsis (6,1%), trombocitopenia (4,7%), leziunile renale acute (3,7%) și anemia (3,3%).

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate de studiile clinice pentru selinexor în combinație cu bortezomib și dexametazonă (SVd) sunt rezumate în Tabelul 3.

Reacțiile adverse raportate de studiile clinice pentru selinexor în combinație cu dexametazona (Sd) sunt rezumate în Tabelul 4.

Aceste reacții sunt prezentate pe baza clasificării pe sisteme și organe (CSO) și grupă de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cazul categoriilor de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 3: Reacții adverse (RA) ale medicamentului, observate la pacienții cu mielom multiplu cărora li s-a administrat selinexor în combinație cu bortezomib și dexametazonă (SVd)**

<b>Clasa de sisteme sau organe / termen preferat)</b>	<b>Toate RA/frecvență</b>	<b>RA de gradul 3–4/frecvență</b>
<b>Infecții și infestări</b>	<p><b>Foarte frecvente</b> Pneumonie*, infecții ale căilor respiratorii superioare, bronșită, nazofaringită</p> <p><b>Frecvente</b> Sepsis*, infecții ale căilor respiratorii inferioare</p>	<p><b>Foarte frecvente</b> Pneumonie*</p> <p><b>Frecvente</b> Sepsis*, infecții ale căilor respiratorii inferioare, bronșită, infecții ale căilor respiratorii superioare</p>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	<p><b>Foarte frecvente</b> Trombocitopenie, anemie, neutropenie*</p> <p><b>Frecvente</b> Leucopenie, limfopenie</p>	<p><b>Foarte frecvente</b> Trombocitopenie, anemie</p> <p><b>Frecvente</b> Neutropenie*, limfopenie</p> <p><b>Mai puțin frecvente</b> Leucopenie</p>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	<p><b>Foarte frecvente</b> Scăderea apetitului alimentar</p> <p><b>Frecvente</b> Hiponatremie, deshidratare, hipokaliemie, hipocalcemie, hipofosfatemie, hiperkalemie, hipomagnezemie</p>	<p><b>Frecvente</b> Hiponatremie, deshidratare, scăderea apetitului alimentar, hipokaliemie, hipocalcemie, hipofosfatemie</p>
<b>Tulburări psihice</b>	<p><b>Foarte frecvente</b> Insomnie</p> <p><b>Frecvente</b> Stare de confuzie</p>	<p><b>Frecvente</b> Stare de confuzie, insomnie</p>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<p><b>Foarte frecvente</b> Neuropatie periferică, amețeală, cefalee</p> <p><b>Frecvente</b> Sincopă, amnezie*, tulburări ale echilibrului, disgeuzie, ageuzie</p>	<p><b>Frecvente</b> Sincopă, neuropatie periferică</p> <p><b>Mai puțin frecvente</b> Cefalee, amețeală, amnezie*</p>
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	<p><b>Frecvente</b> Vertij</p>	<p>Fără</p>
<b>Tulburări oculare</b>	<p><b>Foarte frecvente</b> Cataractă, vedere tulbură*</p>	<p><b>Foarte frecvente</b> Cataractă</p> <p><b>Frecvente</b> Vedere tulbură*</p>
<b>Tulburări cardiace</b>	<p><b>Frecvente</b> Tahicardie</p>	<p>Fără</p>
<b>Tulburări vasculare</b>	<p><b>Frecvente</b> Hipotensiune arterială</p>	<p><b>Frecvente</b> Hipotensiune arterială</p>

<b>Clasa de sisteme sau organe / termen preferat)</b>	<b>Toate RA/frecvență</b>	<b>RA de gradul 3–4/frecvență</b>
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<b>Foarte frecvente</b> Tuse  <b>Frecvente</b> Dispnee*, epistaxis	<b>Frecvente</b> Epistaxis  <b>Mai puțin frecvente</b> Dispnee*, tuse
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<b>Foarte frecvente</b> Greață, diaree, vărsături, constipație  <b>Frecvente</b> Dureri abdominale, dispepsie, gură uscată, flatulență	<b>Frecvente</b> Greață, diaree, vărsături
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<b>Frecvente</b> Alopecie, transpirație nocturnă*, prurit	<b>Mai puțin frecvente</b> Transpirație nocturnă*
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<b>Frecvente</b> Hipercreatininemie	<b>Frecvente</b> Hipercreatininemie
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	<b>Frecvente</b> Leziune renală acută	<b>Frecvente</b> Leziune renală acută
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<b>Foarte frecvente</b> Oboseală, pirexie, astenie  <b>Frecvente</b> Deteriorare a stării generale de sănătate, disconfort	<b>Foarte frecvente</b> Oboseală  <b>Frecvente</b> Pirexie, astenie, deteriorare a stării generale de sănătate
<b>Investigații diagnostice</b>	<b>Foarte frecvente</b> Pierdere în greutate  <b>Frecvente</b> Creșterea valorii aspartataminotransferazei și alaninaminotransferazei	<b>Frecvente</b> Pierdere în greutate, creșterea valorii aspartataminotransferazei și alaninaminotransferazei
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	<b>Frecvente</b> Cădere, contuzie	<b>Frecvente</b> Cădere

\* Gruparea mai multor termeni preferați MedDRA, inclusiv:

- Pneumonie: pneumonie, infecții ale plămânilor, pneumonie pneumococică, pneumonie gripală, pneumonie cu virus paragripal, pneumonie bacteriană și pneumonie micotică
- Sepsis: sepsis, șoc septic, sepsis stafilococică și urosepsis
- Neutropenie: neutropenie și neutropenie febrilă
- Amnezie: amnezie și deficiențe de memorie
- Vedere tulbură: vedere tulbură, tulburări vizuale și acuitate vizuală redusă
- Dispnee: dispnee și dispnee la effort
- Transpirație nocturnă: transpirație nocturnă și hiperhidroză

**Tabelul 4: Reacții adverse (RA) ale medicamentului, observate la pacienții cărora li s-a administrat selinexor în combinație cu dexametazonă (Sd)**

<b>Clasa de sisteme sau organe / termen preferat</b>	<b>Toate RA/frecvență</b>	<b>RA de gradul 3–4/frecvență</b>
<b>Infecții și infestări</b>	<p><b>Foarte frecvente</b> Pneumonie, infecții ale căilor respiratorii superioare</p> <p><b>Frecvente</b> Sepsis, bacteriemie</p>	<p><b>Frecvente</b> Pneumonie, sepsis, bacteriemie</p> <p><b>Mai puțin frecvente</b> Infecții ale căilor respiratorii superioare</p>
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>	<p><b>Foarte frecvente</b> Trombocitopenie, anemie, neutropenie, leucopenie, limfopenie</p> <p><b>Frecvente</b> Neutropenie febrilă</p>	<p><b>Foarte frecvente</b> Trombocitopenie, anemie, neutropenie, leucopenie, limfopenie</p> <p><b>Frecvente</b> Neutropenie febrilă</p>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	<p><b>Foarte frecvente</b> Hiponatremie, deshidratare, scăderea apetitului alimentar, hiperglicemie, hipokaliemie</p> <p><b>Frecvente</b> Hipocalcemie, hipofosfatemie, hiperkaliemie, hipomagnezemie, hiperamilazemie, hiperuricemie hiperlipazemie</p> <p><b>Mai puțin frecvente</b> Sindromul de liză tumorală</p>	<p><b>Foarte frecvente</b> Hiponatremie</p> <p><b>Frecvente</b> Deshidratare, scăderea apetitului alimentar, hipokaliemie, hiperglicemie, hipocalcemie, hiperkaliemie, hiperamilazemie, hipofosfatemie, hiperuricemie, hiperlipazemie</p> <p><b>Mai puțin frecvente</b> Sindromul de liză tumorală</p>
<b>Tulburări psihice</b>	<p><b>Foarte frecvente</b> Stare de confuzie, insomnie</p> <p><b>Frecvente</b> Delir, halucinații</p>	<p><b>Frecvente</b> Stare de confuzie, insomnie</p> <p><b>Mai puțin frecvente</b> Delir, halucinații</p>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<p><b>Foarte frecvente</b> Amețeală, disgeuzie, cefalee</p> <p><b>Frecvente</b> Neuropatie periferică, sincopă, ageuzie, tulburări ale gustului, tulburări ale echilibrului, tulburări cognitive, tulburări de atenție, deficiențe de memorie</p> <p><b>Mai puțin frecvente</b> Encefalopatie</p>	<p><b>Frecvente</b> Sincopă, tulburări cognitive</p> <p><b>Mai puțin frecvente</b> Neuropatie periferică, encefalopatie</p>
<b>Tulburări oculare</b>	<p><b>Foarte frecvente</b> Vedere tulbure</p> <p><b>Frecvente</b> Cataractă, tulburări vizuale</p>	<p><b>Frecvente</b> Cataractă</p> <p><b>Mai puțin frecvente</b> Vedere tulbure, tulburări vizuale</p>
<b>Tulburări cardiace</b>	<p><b>Frecvente</b> Tahicardie</p>	Fără
<b>Tulburări vasculare</b>	<p><b>Frecvente</b> Hipotensiune arterială</p>	<p><b>Mai puțin frecvente</b> Hipotensiune arterială</p>

Clasa de sisteme sau organe / termen preferat	Toate RA/frecvență	RA de gradul 3–4/frecvență
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<b>Foarte frecvente</b> Dispnee, epistaxis, tuse	<b>Frecvente</b> Dispnee  <b>Mai puțin frecvente</b> Epistaxis
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<b>Foarte frecvente</b> Greață, diaree, vărsături, dureri abdominale, constipație  <b>Frecvente</b> Dispepsie, gură uscată, disconfort abdominal, flatulență	<b>Frecvente</b> Greață, diaree, vărsături, constipație  <b>Mai puțin frecvente</b> Dureri abdominale
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<b>Frecvente</b> Alopecie, transpirație nocturnă, prurit	Fără
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<b>Frecvente</b> Spasme musculare, hipercreatininemie	<b>Mai puțin frecvente</b> Spasme musculare, hipercreatininemie
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	<b>Frecvente</b> Leziune renală acută	<b>Frecvente</b> Leziune renală acută
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<b>Foarte frecvente</b> Oboseală, pirexie, astenie  <b>Frecvente</b> Deteriorare a stării generale de sănătate, disconfort, tulburări de mers, frisoane	<b>Foarte frecvente</b> Oboseală  <b>Frecvente</b> Astenie, deteriorare a stării generale de sănătate, durere  <b>Mai puțin frecvente</b> Pirexie
<b>Investigații diagnostice</b>	<b>Foarte frecvente</b> Pierdere în greutate  <b>Frecvente</b> Creșterea valorii alaninaminotransferazei și alaninaminotransferazei, creșterea valorii fosfatazei alcaline în sânge	<b>Frecvente</b> Creșterea valorii alaninaminotransferazei  <b>Mai puțin frecvente</b> Pierdere în greutate, creșterea valorii alaninaminotransferazei
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	<b>Frecvente</b> Cădere	<b>Frecvente</b> Cădere

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Infecții*

Infecția a fost cea mai frecventă formă de toxicitate non-hematologică.

La pacienții la care s-a administrat SVd, au fost raportate infecții la 70% dintre pacienți, iar 28% dintre pacienți au avut infecții de gradul 3 sau 4. Infecții grave au fost raportate la 28% dintre pacienți, cu infecții letale în cazul a 4% dintre pacienții tratați. Infecțiile căilor respiratorii superioare și pneumonia au fost infecțiile cel mai frecvent raportate, la 21% și, respectiv, 15% dintre pacienți. Infecțiile au dus la oprirea tratamentului în cazul a 1% dintre pacienți, la întreruperea tratamentului în cazul a 48% dintre pacienți și la reducerea dozei în cazul a 10% dintre pacienți.

La pacienții la care s-a administrat Sd, au fost raportate infecții la 53% dintre pacienți. Dintre acestea, 22% dintre cazuri au fost de gradul 3 sau 4. Infecțiile căilor respiratorii superioare și pneumonia au fost infecțiile cel mai frecvent raportate (15%, respectiv 13% dintre pacienți), 25% dintre infecțiile raportate fiind grave, iar infecțiile letale survenind la 3% dintre pacienții tratați. Infecțiile au dus la oprirea tratamentului în cazul a 7% dintre pacienți, la întreruperea tratamentului în cazul a 19% dintre pacienți și la reducerea dozei în cazul a 1% dintre pacienți.

#### *Trombocitopenie*

La pacienții la care s-a administrat SVd, trombocitopenia a survenit în cazul a 62% dintre pacienți, iar 41% dintre pacienți au avut trombocitopenie de gradul 3 sau 4. Trombocitopenia a fost gravă în cazul a 2% dintre pacienți. Dintre cei 41% dintre pacienți cu trombocitopenie de gradul 3 sau 4, la 5% au fost raportate evenimente de sângerare concomitentă de gradul 3 sau mai înalt (concomitentă fiind definită ca  $\pm 5$  zile). Hemoragia letală a survenit în cazul a 2% dintre pacienții cu trombocitopenie. Trombocitopenia a dus la oprirea tratamentului în cazul a 2% dintre pacienți, la întreruperea tratamentului în cazul a 35% dintre pacienți și la reducerea dozei în cazul a 33% dintre pacienți.

La pacienții la care s-a administrat Sd, trombocitopenia a survenit în cazul a 75% dintre pacienți, 65% dintre aceste RA ale medicamentului fiind de gradul 3 sau 4. Trombocitopenia a fost gravă în cazul a 5% dintre pacienți. Dintre cei 65% dintre pacienți cu trombocitopenie de gradul 3 sau 4, la 5% au fost raportate evenimente de sângerare concomitentă gravă/de gradul 3 sau mai înalt (concomitentă fiind definită ca  $\pm 5$  zile). Trombocitopenia a dus la oprirea tratamentului în cazul a 3% dintre pacienți, la întreruperea tratamentului în cazul a 22% dintre pacienți și la reducerea dozei în cazul a 32% dintre pacienți.

Trombocitopenia poate fi gestionată prin modificări ale dozei (vezi pct. 4.2), terapie suportivă și transfuzii de trombocite. Pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea semnelor și simptomelor de sângerare și evaluați cu promptitudine (vezi pct. 4.4).

#### *Neutropenie*

La pacienții la care s-a administrat SVd, neutropenia a survenit în cazul a 16% dintre pacienți, iar 10% dintre pacienți au avut evenimente de neutropenie de gradul 3 sau 4. Neutropenia a fost gravă în cazul a 1% dintre pacienți. Neutropenia nu a dus la oprirea tratamentului în cazul niciunui pacient, determinând întreruperea tratamentului în cazul a 9% dintre pacienți și reducerea dozei în cazul a 5% dintre pacienți.

Neutropenia febrilă, raportată ca fiind gravă, a survenit în cazul unui pacient (<1%) care a primit SVd; și a fost de gradul 4. Neutropenia febrilă a dus la întreruperea tratamentului și la reducerea dozei; neutropenia febrilă nu a dus la oprirea tratamentului. Dintre cei 19 pacienți cu neutropenie de gradul 3 sau mai înalt, au fost raportate infecții concurente grave, de gradul 3 sau mai înalt (concomitentă fiind definită ca  $\pm 5$  zile), în cazul a 3 (16%) pacienți. Infecțiile concurente de gradul 3 sau mai înalt au inclus infecții ale căilor respiratorii inferioare, bronșită și infecții la urechi (câte 1 pacient fiecare).

La pacienții la care s-a administrat Sd, neutropenia a survenit în cazul a 36% dintre pacienți, 25% dintre aceste cazuri fiind de gradul 3 sau 4. Neutropenia a fost gravă în cazul a 1% dintre pacienți. Neutropenia nu a dus la oprirea tratamentului în cazul niciunui pacient, determinând întreruperea tratamentului în cazul a 2% dintre pacienți și reducerea dozei în cazul a 6% dintre pacienți.

Neutropenia febrilă a survenit în cazul a 3% dintre pacienți, toate cazurile fiind de gradul 3 sau 4. Au fost raportate cazuri de neutropenie febrilă gravă la 2% dintre pacienți, iar tratamentul a fost întrerupt ori oprit sau doza a fost redusă în cazul a mai puțin de 1% dintre pacienți (pentru fiecare situație în parte). Dintre cei 53 de pacienți cu neutropenie de gradul 3 sau mai înalt, au fost raportate infecții concurente grave/de gradul 3 sau mai înalt (concurența fiind definită ca  $\pm$  5 zile) în cazul a 6 (11%) pacienți. Majoritatea infecțiilor concomitente de gradul 3 sau mai înalt frecvent raportate au inclus infecții ale tractului urinar (3 pacienți) și sepsis (2 pacienți).

#### *Anemie*

La pacienții la care s-a administrat SVd, anemia a survenit în cazul a 37% dintre pacienți, iar 16% dintre pacienți au avut anemie de gradul 3, niciun pacient neavând anemie de gradul 4 sau 5. Anemia a fost gravă în cazul a 3% dintre pacienți. Anemia a dus la oprirea tratamentului în cazul a 1% dintre pacienți, la întreruperea tratamentului în cazul a 6% dintre pacienți și la reducerea dozei în cazul a 3% dintre pacienți.

La pacienții la care s-a administrat Sd, anemia a survenit în cazul a 61% dintre pacienți, 44% dintre aceste cazuri fiind de gradul 3 sau 4. Anemia a fost gravă în cazul a 3% dintre pacienți. Anemia a dus la oprirea tratamentului în cazul a < 1% dintre pacienți, la întreruperea tratamentului în cazul a 4% dintre pacienți și la reducerea dozei în cazul a 1% dintre pacienți.

Anemia poate fi gestionată prin modificări ale dozei (vezi pct. 4.2), transfuzii de sânge și/sau administrarea de eritropoietină, conform indicațiilor medicale. Pentru recomandări de modificare a dozei, vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2.

#### *Toxicitate gastro-intestinală*

La pacienții la care s-a administrat SVd, greața a survenit în cazul a 50% dintre pacienți, iar 8% dintre pacienți au avut greață de gradul 3 sau 4. Greața a fost gravă în cazul a 2% dintre pacienți. În cazurile în care s-a administrat tratament antiemetic, durata medie a evenimentelor de greață s-a redus cu 10 zile. Greața a dus la oprirea tratamentului în cazul a 3% dintre pacienți, la întreruperea tratamentului în cazul a 7% dintre pacienți și la reducerea dozei în cazul a 7% dintre pacienți.

Vărsăturile au survenit în cazul a 21% dintre pacienții la care s-a administrat SVd, iar 4% dintre pacienți au avut vărsături de gradul 3. Niciun pacient nu a avut vărsături de gradul 4. Vărsăturile au fost grave la 4% dintre pacienți. Vărsăturile au dus la oprirea tratamentului în cazul a 2% dintre pacienți, la întreruperea tratamentului în cazul a 3% dintre pacienți și la reducerea dozei în cazul a 3% dintre pacienți.

Diareea a survenit în cazul a 33% dintre pacienții la care s-a administrat SVd, iar 7% dintre pacienți au avut diaree de gradul 3 sau 4. Diareea a fost gravă în cazul a 4% dintre pacienți. Diareea a dus la oprirea tratamentului în cazul a 1% dintre pacienți, la întreruperea tratamentului în cazul a 8% dintre pacienți și la reducerea dozei în cazul a 2% dintre pacienți.

La pacienții la care s-a administrat Sd, greața/vărsăturile au survenit în cazul a 79% dintre pacienți, 10% dintre aceste cazuri fiind de gradul 3 sau 4, iar la 3% dintre pacienți fiind grave. În cazurile în care s-a administrat tratament antiemetic, durata medie a evenimentelor de greață sau vărsături s-a redus cu 3 zile. Greața/vărsăturile au dus la oprirea tratamentului în cazul a 5% dintre pacienți, la întreruperea tratamentului în cazul a 8% dintre pacienți și la reducerea dozei în cazul a 5% dintre pacienți.

Diareea a survenit în cazul a 47% dintre pacienții la care s-a administrat Sd, 7% fiind de gradul 3 sau 4, iar diareea a fost gravă la 2% dintre pacienți. Diareea a dus la oprirea tratamentului la 1% dintre pacienți, întreruperea tratamentului la 2% dintre pacienți și reducerea dozei la 1% dintre pacienți.

#### *Hiponatremie*

La pacienții la care s-a administrat SVd, hiponatremia a survenit în cazul a 8% dintre pacienți, iar 5% dintre pacienți au avut hiponatremie de gradul 3 sau 4. Hiponatremia a fost gravă în cazul a < 1%

dintre pacienți. În majoritatea cazurilor, hiponatremia nu a fost asociată cu simptome. Nu au fost raportate cazuri de convulsii concomitente. Hiponatremia nu a dus la oprirea tratamentului, determinând întreruperea acestuia în cazul a < 1% dintre pacienți și reducerea dozei în cazul a 1% dintre pacienți.

La pacienții la care s-a administrat Sd, hiponatremia a survenit în cazul a 40% dintre pacienți, 24% dintre aceste cazuri fiind de gradul 3 sau 4. Hiponatremia a fost gravă în cazul a 3% dintre pacienți. În majoritatea cazurilor, hiponatremia nu a fost asociată cu simptome. Nu au fost raportate cazuri de convulsii concomitente. Hiponatremia nu a dus la oprirea tratamentului, determinând întreruperea acestuia în cazul a 6% dintre pacienți și reducerea dozei în cazul a 1% dintre pacienți.

#### *Cataractă*

La pacienții la care s-a administrat SVd, incidența unui nou debut sau a agravării cataractelor care necesită intervenție clinică a fost raportată la 24% dintre pacienți. Timpul median până la un nou debut al cataractei a fost de 233 de zile. Timpul median pentru agravarea cataractei la pacienții care aveau cataractă la începutul terapiei cu selinexor a fost de 261 de zile (SVd). Cataracta nu a dus la oprirea tratamentului, determinând întreruperea acestuia în cazul a 4% dintre pacienți și reducerea dozei în cazul a 3% dintre pacienți. Cataracta trebuie tratată conform indicațiilor medicale, inclusiv prin intervenție chirurgicală dacă este cazul (vezi pct. 4.4 și 4.2).

#### *Sindromul de liză tumorală*

Sindromul de liză tumorală (SLT) a survenit la un (< 1%) pacient (care a primit Sd), cazul fiind considerat a fi de gradul 3 (grav). Pacienții expuși unui risc înalt de SLT trebuie monitorizați îndeaproape. Tratați SLT cu promptitudine, conform indicațiilor utilizate în unitatea dumneavoastră (vezi pct. 4.4).

#### *Vârșnici*

Dintre pacienții cu mielom multiplu la care s-a administrat SVd, 56% au avut vârsta de 65 de ani sau mai mult, iar 17% au avut vârsta de 75 de ani sau mai mult. Comparativ cu pacienții mai tineri, pacienții cu vârsta de peste 65 de ani au prezentat o incidență mai mare a întreruperii tratamentului din cauza unei reacții adverse (28% comparativ cu 13%) și o incidență mai mare a reacțiilor adverse grave (57% comparativ cu 51%).

Dintre pacienți cu mielom multiplu la care s-a administrat Sd, 47% au avut vârsta de 65 de ani sau mai mult, iar 11% au avut vârsta de 75 de ani sau mai mult. Comparativ cu pacienții mai tineri, pacienții cu vârsta de peste 75 de ani au prezentat o incidență mai mare a întreruperii tratamentului din cauza unei reacții adverse (52% comparativ cu 25%), o incidență mai mare a reacțiilor adverse (74% comparativ cu 59%) și o incidență mai mare a reacțiilor adverse letale (22% comparativ cu 8%).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

În general, supradozele au fost asociate cu reacții adverse similare cu cele raportate pentru doza standard și s-au dovedit a fi reversibile în termen de 1 săptămână.

#### Simptome

Printre potențialele simptome acute se numără greața, vărsăturile, diareea, deshidratarea și confuzia. Semnele potențiale includ nivelul scăzut de sodiu, nivelul ridicat de enzime hepatice și numărul mic de celule sanguine. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie să primească terapie suportivă adecvată. Până în prezent, nu s-au raportat decese cauzate de supradozaj.



### Abordare terapeutică

În caz de supradoză, monitorizați pacientul pentru a detecta orice reacții adverse și asigurați imediat tratament simptomatic adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, alți agenți antineoplazici, codul ATC: L01XX66

#### Mecanism de acțiune

Selinexor este un compus inhibitor selectiv covalent reversibil al exportului nuclear (selective inhibitor of nuclear export – SINE), care blochează în mod specific exportina 1 (XPO1). XPO1 este principalul mediator al exportului nuclear a numeroase proteine cargo, inclusiv proteinele supresoare tumorale (PST), regulatorii de creștere și secvențele de mRNA ale proteinelor promotoare de creștere (oncogene). Inhibarea XPO1 de către selinexor duce la acumularea pronunțată de PST în nucleu, oprirea ciclului celular, reducerea mai multor oncoproteine, precum c-Myc și ciclina D1, precum și apoptoza celulelor canceroase. Combinația de selinexor și dexametazonă și/sau bortezomib a demonstrat efecte citotoxice sinergice în cazul mielomului multiplu *in vitro* și o activitate anti-tumorală crescută în cazul modelelor de mielom multiplu cu xenogrefe murine *in vivo*, inclusiv al celor rezistente la inhibitori de proteazom.

#### Electrofiziologie cardiacă

Efectul dozelor multiple de selinexor de până la 175 mg de două ori pe săptămână asupra intervalului QTc a fost evaluat la pacienții cu afecțiuni hematologice maligne tratate intens anterior. La nivelul dozelor terapeutice, selinexor nu a avut niciun efect important (respectiv, mai mare de 20 ms) asupra intervalului QTc.

#### Eficacitate și siguranță clinică

*Selinexor în combinație cu bortezomib și dexametazonă (SVd) pentru tratamentul pacienților cu mielom multiplu.*

Eficacitatea și siguranța selinexor în combinație cu bortezomib și dexametazonă au fost evaluate în cadrul Studiului KCP-330-023 (BOSTON), un studiu de fază 3, global, randomizat, deschis, controlat activ, pe pacienți cu mielom multiplu, care primiseră cel puțin o terapie anterioară. Studiul BOSTON a cerut ca pacienții să prezinte mielom măsurabil, pe baza criteriilor Grupului Internațional de Lucru pentru Mielom (Myeloma Working Group – IMWG), cu dovezi documentate ale unei boli progresive în timpul celui mai recent regim de tratament sau după acesta, să fi primit anterior tratament cu unul până la trei regimuri anterioare diferite pentru mielom multiplu. Pacienții cărora le fuseseră administrați anterior inhibitori de proteazom (independent sau ca parte a unui tratament combinat) trebuiau să fi avut cel puțin un răspuns parțial la terapie și un interval de cel puțin 6 luni de la ultima terapie cu inhibitori de proteazom, fără istoric de oprire a tratamentului cu bortezomib din cauza unei toxicități de gradul 3 sau mai înalt. Scorul ECOG al performanței pacienților a trebuit să fie  $\leq 2$ , iar funcția hepatică, renală și hematopoietică a trebuit să fie adecvată. Pacienții cu amiloidoză sistemică de tip lanț ușor, mielom activ în sistemul nervos central, neuropatie periferică de gradul 2 sau mai înalt sau neuropatie dureroasă de gradul 2, leucemie cu celule plasmatică, polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, gamapatie monoclonală sau afecțiuni cutanate (POEMS) au fost excluși de la participarea la studiu.

Studiul a comparat tratamentul cu selinexor 100 mg o dată pe săptămână (administrat oral în ziua 1 a fiecărei săptămâni) în combinație cu dexametazonă 20 mg de două ori pe săptămână (administrat oral în zilele 1 și 2 ale fiecărei săptămâni) și cu bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> o dată pe săptămână (administrat subcutanat în ziua 1 a săptămânilor 1-4 și cu pauză în săptămâna 5) [brațul SVd] cu tratamentul cu bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe săptămână (administrat subcutanat în zilele 1, 4, 8, 11) cu dexametazonă în doză redusă, de 20 mg, de două ori pe săptămână (administrat oral în zilele 1, 2, 4, 5,

8, 9, 11, 12) într-un ciclu standard de 21 de zile pe durata a primelor 8 cicluri, urmat de bortezumib 1,3 mg/m<sup>2</sup> subcutanat o dată pe săptămână (administrat subcutanat în ziua 1 a săptămânilor 1-4 și cu pauză în săptămâna 5) cu dexametazonă în doză redusă, de 20 mg, de două ori pe săptămână (administrat oral în zilele 1 și 2 ale fiecărei săptămâni) pentru ciclurile  $\geq 9$  [brațul Vd].

Tratamentul a continuat în ambele brațe până la progresia bolii, deces sau atingerea unei toxicități inacceptabile. În momentul confirmării bolii progresive (PD), pacienții din brațul de control (Vd) au putut trece în celălalt braț, pentru a primi terapia bazată pe selinexor sub formă de SVd săptămânal (regimul BOSTON) sau Sd săptămânal selinexor 100 mg o dată pe săptămână (ziua 1 a fiecărei săptămâni) și dexametazonă în doză redusă, de 20 mg, de două ori pe săptămână (zilele 1 și 2 ale fiecărei săptămâni).

În total, au fost randomizați 402 pacienți: 195 în brațul SVd și 207 în brațul Vd.

Caracteristicile pacienților și ale bolii la nivelul inițial sunt descrise în Tabelul 5.

**Tabelul 5: Caracteristicile demografice și ale bolii pentru pacienții cu mielom multiplu recidivat și refractar tratați în cadrul Studiului BOSTON (n = 402)**

Caracteristică	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
<b>Durata mediană de la diagnosticare la randomizare, ani (interval)</b>	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
<b>Timpul trecut de la sfârșitul ultimei terapii anterioare, mediană (interval)</b>	48 de săptămâni (1, 1088)	42 de săptămâni (2, 405)
<b>Numărul de regimuri de tratament anterioare, medie (interval)</b>	1,7 (1, 3)	1,7 (1, 3)
<b>Numărul de terapii anterioare (%)</b>		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
<b>Vârstă, mediană (interval)</b>	66 ani (40, 87)	67 ani (38, 90)
Pacienți cu vârsta < 65 de ani, n (%)	86 (44)	75 (36)
Pacienți cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani, n (%)	75 (39)	85 (41)
Pacienți cu vârsta $\geq 75$ de ani, n (%)	34 (17)	47 (23)
<b>Bărbați: Femei, n (%)</b>	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
<b>Tipul terapiei anterioare, n (%)</b>		
Transplant de celule stem	76 (39)	63 (30)
Lenalidomidă în orice combinație	77 (39)	77 (37)
Pomalidomidă în orice combinație	11 (6)	7 (3)
Bortezomib în orice combinație	134 (69)	145 (70)
Carfilzomib în orice combinație	20 (10)	21 (10)
Orice inhibitori de proteazom în orice combinație	148 (76)	159 (77)
Daratumumab în orice combinație	11 (6)	6 (3)
<b>Stadiu în sistemul internațional revizuit la nivelul inițial, n (%)</b>		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Necunoscut	10 (5)	14 (7)
<b>Caracteristici citogenetice de mare risc<sup>a</sup>, n (%)</b>	97 (50)	95 (46)
<b>Stare performanță ECOG: 0-1, n (%)</b>	175 (90)	191 (92)

<sup>a</sup> Include oricare dintre elementele del (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21.

Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără progresie (SFP) pe baza criteriilor uniforme de răspuns pentru mielomul multiplu (Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma) ale IMWG, conform evaluării efectuate de un Comitet de analiză independent (IRC).

Pe baza unei analize intermediare, preplanificate, a SFP, unde limita pentru SFP a fost depășită (urmărire mediană de 15,1 luni); Studiul BOSTON a arătat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP în brațul SVd comparativ cu brațul Vd; rata riscului (RR) = 0,70 (ÎI 95%: 0,53-0,93; p=0,0075), o SFP mediană de 13,9 luni (ÎI 95%: 11,7, neatinsă) și 9,5 luni (ÎI 95%: 8,1; 10,8) în brațele SVd și, respectiv, Vd.

A avut loc o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a ratei generale de răspuns (RGR): 76,4% în brațul SVd comparativ cu 62,3% în brațul Vd, p=0,0012. ≥ rata de răspuns parțial foarte bun (≥ rata RPFb include răspuns complet stringent [sRC], răspuns complet [RC] și RPFb) a fost de 44,6% în brațul SVd comparativ cu 32,4% în brațul Vd.

Timp median până la răspuns a fost de 1,4 luni în cazul pacienților cărora li s-a administrat SVd și de 1,6 luni în cazul pacienților cărora li s-a administrat Vd. Durata mediană a răspunsului (DRM), în rândul pacienților care au răspuns la tratament, a fost de 20,3 luni și de 12,9 luni în brațele SVd și, respectiv, Vd.

La momentul analizei intermediare, preplanificate, a SFP, au survenit 109 evenimente de supraviețuire generală (SG); au avut loc 47 și 62 de decese în brațele SVd și, respectiv, Vd (RR=0,84 [ÎI 95%: 0,57; 1,23]). SG mediană nu a fost atinsă pentru brațul SVd și a fost de 25 de luni pentru brațul Vd.

La momentul unei analize descriptive actualizate, cu urmărire mediană de 22,1 luni), rezultatele au fost consecvente cu analiza primară. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 6 și Figura 1.

**Tabelul 6: Rezultate privind eficacitatea evaluate de un comitet de analiză independent în cadrul studiului BOSTON (urmărire mediană de 22,1 luni)**

	<b>SVd (n = 195)</b>	<b>Vd (n = 207)</b>
<b>Supraviețuire fără progresie (SFP)<sup>a</sup></b> Rata riscului (ÎI 95%)	0,71 (0,54; 0,93)	
SFP mediană în luni (ÎI 95%)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
<b>Rata generală de răspuns (RGR)<sup>b</sup>, n (%)</b> ÎI 95%	150 (76,9) (70,4; 82,6)	131 (63,3) (56,3; 69,9)
sRC	19 (10)	13 (6)
RC	14 (7)	9 (4)
RPFb	54 (28)	45 (22)
RP	63 (32)	64 (31)
<b>Timpul până la răspuns, luni (ÎI 95%)</b>	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
<b>Durata mediană a răspunsului, luni (ÎI 95%)<sup>c</sup></b>	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
<b>Supraviețuire generală (SG, urmărire mediană de 28,7 luni)<sup>a</sup></b> Număr de evenimente, n (%) SG mediană, luni (ÎI 95%) Rata riscului (ÎI 95%)	68 (35) 36,7 (30,2, neatins)	80 (39) 32,8 (27,8, neatins) 0,88 (0,63; 1,22)

SVd = selinexor-bortezomib-dexametazonă, Vd = bortezomib-dexametazonă, sRC = răspuns complet stringent, RC = răspuns complet, RPFb = răspuns parțial foarte bun, RP = răspuns parțial

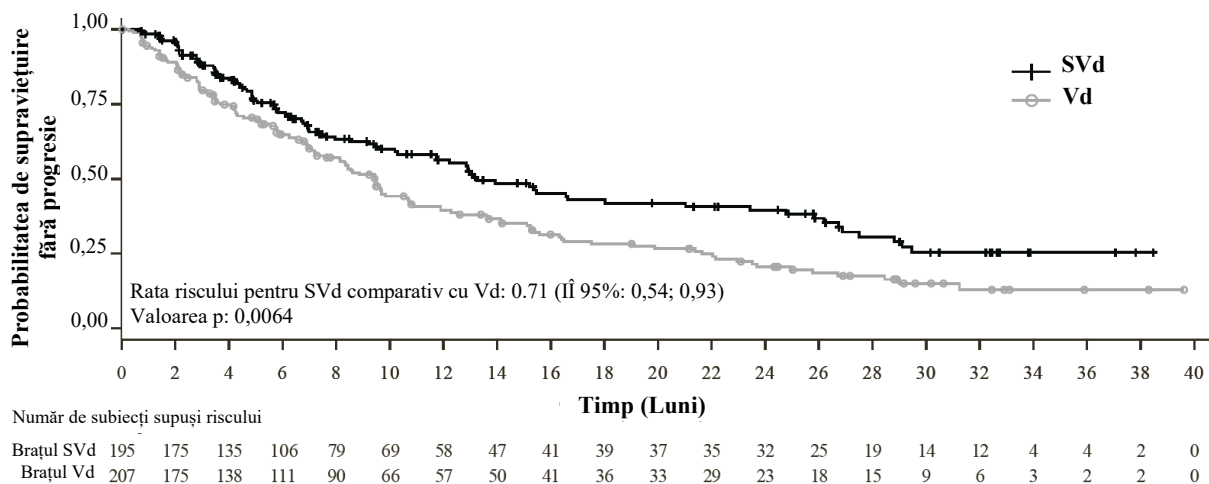
\*Rezultatele privind eficacitatea raportate corespund unei analize descriptive bazate pe datele disponibile la momentul întreruperii colectării datelor, 15 februarie 2021.

<sup>a</sup> Rata riscului se bazează pe modelul de regresie a riscului proporțional Cox stratificat, valoarea p se bazează pe testul log-rank stratificat.

<sup>b</sup> Include sRC + RC + RPFb + RP, valoarea p se bazează pe testul Cochran-Mantel-Haenszel.

<sup>c</sup> Include pacienți care au răspuns la tratament și care au obținut un RP sau mai bine.

**Figura 1: Curba Kaplan-Meier a SFP în cadrul studiului BOSTON (urmărire mediană de 22,1 luni)**



Neuropatia periferică cu grad  $\geq 2$ , un obiectiv secundar cheie, specificat în prealabil, a fost mai redusă în brațul SVd (21%) comparativ cu brațul Vd (34%); risc relativ 0,50 [II 95%: 0,32; 0,79;  $p=0,0013$ ], datorită dozei mai reduse de bortezomib în brațul SVd.

#### *Selinexor în combinație cu dexametazonă (Sd) pentru tratamentul pacienților cu mielom multiplu recidivat/refractor*

Studiul KPC-330-012 (STORM), un studiu deschis de fază 2, desfășurat în mai multe centre, cu un singur braț, a inclus pacienți cu mielom multiplu recidivat și/sau refractor (RRMM). Conform cerințelor studiului STORM partea 2, boala tuturor pacienților a fost măsurabilă pe baza criteriilor IMWG, iar pacienții au primit trei sau mai multe regimuri de tratament antimielom, care au inclus un agent alchilant, glucocorticoizi, bortezomib, carfilzomib, lenalidomidă, pomalidomidă și un anticorp monoclonal anti-CD38; de asemenea, mielomul a fost documentat ca refractor la glucocorticoizi, un inhibitor al proteazomului, un agent imunomodulator, un anticorp monoclonal anti-CD38 și ultimul regim de tratament administrat. Scorul ECOG al stării de performanță a pacienților a trebuit să fie  $\leq 2$ , iar funcția hepatică, renală și hematopoietică a trebuit să fie adecvată. Amiloidoza sistemică de tip lanț ușor, mielomul activ în sistemul nervos central, neuropatia periferică de gradul 3 sau mai înalt sau neuropatia dureroasă de gradul 2 sau mai înalt au reprezentat criterii de excludere.

Pacienții au fost tratați cu 80 mg de selinexor în combinație cu 20 mg de dexametazonă în zilele 1 și 3 ale fiecărei săptămâni. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, deces sau atingerea unei toxicități inacceptabile.

Dintre pacienții înscriși în STORM Partea 2 ( $n=123$ ), optzeci și trei (83) de pacienți au prezentat RRMM refractor la doi inhibitori de proteazomi (bortezomib, carfilzomib), doi imunomodulatori (lenalidomidă, pomalidomidă) și un anticorp monoclonal anti-CD38 (daratumumab). Durata mediană a tratamentului cu selinexor la acești 83 de pacienți a fost de 9 săptămâni (interval: de la 1 la 61 de săptămâni). Doza totală mediană de selinexor administrată a fost de 880 mg (interval de la 160 la 6220 mg), cu o doză săptămânală mediană de 105 mg (interval de la 22 la 180 mg).

Datele prezentate mai jos provin de la cei 83 de pacienți a căror boală a fost refractară la bortezomib (B), carfilzomib (C), lenalidomidă (L), pomalidomidă (P) și daratumumab (D) (penta-refractară).

Tabelul 7 prezintă caracteristicile bolilor pacienților și tratamentelor anterioare.

**Tabelul 7: Caracteristicile demografice și ale bolii pentru pacienții cu mielom multiplu recidivat și refractar cărora li s-a administrat 80 mg de selinexor de două ori pe săptămână și 20 mg de dexametazonă (n = 83)**

<b>Caracteristici</b>	
<b>Durata mediană de la diagnosticare la începerea tratamentului în cadrul studiului, ani (interval)</b>	7 ani (1, 23)
<b>Numărul de scheme de tratament anterioare, mediană (interval)</b>	8 (4, 18)
<b>Vârstă, mediană (interval)</b>	65 ani (40, 86)
Pacienți cu vârsta < 65 de ani, n (%)	40 (48)
Pacienți cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani, n (%)	31 (37)
Pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani, n (%)	12 (15)
<b>Bărbați: Femei, n (%)</b>	51 M (61) : 32 F (39)
<b>Starea refractară la anumite combinații de tratamente, n (%)</b>	
Penta-refractar (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab în orice combinație	57 (69)
Daratumumab ca agent unic	26 (31)
<b>Transplant anterior de celule stem<sup>1</sup>, n (%)</b>	67 (81)
≥ 2 transplanturi	23 (28)
<b>Terapie celulară CAR-T anterioară, n (%)</b>	2 (2,4)
<b>Stadiu în sistemul integrat revizuit la nivelul inițial, n (%)</b>	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
<b>Caracteristici citogenetice de mare risc, n (%)</b> (includ oricare dintre elementele del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) și 1q21)	47 (57)
<b>Stare performanță ECOG: 0–1, n (%)</b>	74 (89)

<sup>1</sup>Un pacient a primit un transplant de celule stem alogene.

Obiectivul primar de eficacitate a fost rata totală de răspuns (RTR), conform evaluării efectuate de un Comitet de analiză independent pe baza criteriilor uniforme de răspuns pentru mielomul multiplu, stabilite de IMWG. Răspunsurile au fost evaluate lunar și conform recomandărilor IMWG. Tabelul 8 oferă o prezentare a rezultatelor de eficacitate.

**Tabelul 8: Rezultate de eficacitate: evaluate de Comitetul independent de analiză (STORM, pacienți cu mielom multiplu recidivat și refractar cărora li s-a administrat 80 mg de Selinexor de două ori pe săptămână și 20 mg dexametazonă)**

Obiectiv eficacitate	NEXPOVIO 80 mg + dexametazonă 20 mg n = 83
Rata generală de răspuns (RGR), n (%) (include sRC + RPFB + RP) <sup>1</sup>	21 (25,3)
interval de încredere de 95%	16,4; 36
sRC, MRD negativ, n (%)	1 (1,2)
RC, n (%)	0 (0)
RPFB, n (%)	4 (4,8)
RP, n (%)	16 (19,3)
Răspuns minim (RM), n (%)	10 (12,0)
Boală stabilă (BS), n (%)	32 (38,6)
Boală progresivă (PD)/neevaluabilă (NE), n (%)	20 (24,1)
<b>Timp median până la primul răspuns</b> (săptămâni) (interval: 1–10 săptămâni)	3,9
<b>Durata mediană a răspunsului</b> (DRM) luni (interval de încredere de 95%)	3,8 (2,3; 10,8)

<sup>1</sup>sRC = răspuns complet stringent, RC = răspuns complet, RPFB = răspuns parțial foarte bun, RP = răspuns parțial

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente (AEM) a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu selinexor la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul MMRR (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală a selinexorului, concentrația maximă în plasmă,  $C_{max}$ , este atinsă în interval de 4 ore. Administrarea concomitentă a unor alimente bogate în grăsimi (800–1000 de calorii, cu aproximativ 50% din conținutul caloric total al mesei provenind din grăsimi) nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale selinexorului.

### Distribuție

Selinexorul se leagă în proporție de 95,0% la proteinele din plasma umană. O analiză farmacocinetică la nivel de populație a arătat că volumul aparent de distribuție ( $V_d/F$ ) al selinexorului a fost de 133 l la pacienții oncologici.

### Metabolizare

Selinexorul este metabolizat de CYP3A4, mai multe UDP-glucuronosiltransferaze (UGT) și glutatión S-transferaze (GSTs).

### Eliminare

După o singură doză de 80 mg de selinexor, perioada medie de înjumătățire ( $t_{1/2}$ ) este de 6–8 ore. O analiză farmacocinetică la nivel de populație a arătat că valoarea de clearance total aparent ( $CL/F$ ) a selinexorului a fost de 18,6 l/h la pacienții oncologici.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârsta, sex și rasă*

Vârsta (18–94 de ani), sexul și rasa nu au avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra caracteristicilor farmacocinetice ale selinexorului.

În setul de date farmacocinetice la nivel de populație, vârsta și rasa nu au fost identificate ca fiind o covariabilă semnificativă, sexul a fost identificat ca fiind o covariabilă semnificativă.

#### *Insuficiență renală*

Gradul de insuficiență renală a fost determinat de valoarea de clearance al creatininei, estimată prin ecuația Cockcroft Gault. Rezultatele analizelor farmacocinetice la nivel de populație pentru pacienții cu funcție renală normală (n = 283, CLcr:  $\geq 90$  ml/min), insuficiență renală ușoară (n = 309, CLcr: 60–89 ml/min), insuficiență renală moderată (n = 185, CLcr: 30–59 ml/min) sau insuficiență renală severă (n = 13, CLcr: 15–29 ml/min) au indicat faptul că valoarea de clearance al creatininei nu a avut niciun efect asupra caracteristicilor farmacocinetice ale medicamentului NEXPOVIO. Prin urmare, nu ne așteptăm ca insuficiența renală ușoară, moderată sau severă să modifice farmacocinetica selinexorului; pacienții cu insuficiență renală nu necesită modificări ale dozei de selinexor.

#### *Insuficiența hepatică*

Analiza farmacocinetică la nivel de populație a indicat că insuficiența hepatică ușoară (bilirubină  $> 1-1,5 \times$  ULN sau AST  $> ULN$ , dar bilirubină  $\leq ULN$ , n = 119) nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii selinexorului. O constatare similară a fost făcută la un număr mic de pacienți cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină  $> 1,5-3 \times$  ULN; orice AST, n = 10) și severă (bilirubină  $> 3 \times$  ULN; orice AST, n = 3).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitatea dozelor repetate

Constatările efectuate în urma studiului pe șobolani cu doze repetate pe o perioadă de 13 săptămâni au fost reducerea ratei de creștere a greutatei corporale și a consumului de hrană, hipoplazia hematopoietică/limfoidă și efectele asupra organelor reproducătoare la masculi/femele. Efectele legate de tratament observate în cadrul studiului de 13 săptămâni pe maimuțe au inclus pierderi de greutate corporală, efecte gastro-intestinale și reduceri ale valorilor limfatice/hematologice. S-a constatat că toxicitatea gastro-intestinală, inclusiv anorexia, scăderea greutatei corporale și consumul redus de alimente, a fost mediată de CNS. Nu a putut fi stabilită nicio marjă de siguranță pentru aceste toxicități.

#### Genotoxicitatea

O analiză de mutații bacteriene inverse a determinat că selinexorul nu este mutagen. Conform analizei citogenetice in vitro pe limfocite umane și analizei in vivo a micronucleilor pe șobolani, selinexorul nu este clastogen.

#### Carcinogenicitatea

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate pe selinexor.

#### Toxicitatea pentru reproducere și dezvoltare

Nu s-au efectuat studii de fertilitate pe animale pentru selinexor. Studiile de toxicitate cu doze orale repetate au implicat administrarea de selinexor la șobolani și maimuțe, pe o perioadă de până la 13 săptămâni. La șobolani, s-au observat reducerea numărului de spermatozoizi, spermatide și celule germinale în epididim și testicule, precum și reducerea numărului de foliculi ovarieni, iar la maimuțe s-a observat necroza unicelulară. Aceste constatări au fost observate la niveluri de expunere sistemică reprezentând cca 0,11, 0,28 și 0,53 din expunerea ( $AUC_{last}$ ) la oameni, la doza umană recomandată, de 80 mg. Expunerea zilnică a femelelor de șobolan gestante a determinat efecte observabile asupra dezvoltării la niveluri de expunere sistemică sub expunerea ( $AUC_{last}$ ) la oameni, la doza umană recomandată, de 80 mg.

#### Alte toxicități

O analiză de sensibilizare la cobai a demonstrat că selinexorul la 25% a indus un răspuns de hipersensibilitate dermică de contact ușoară de gradul II, la interval de 24 și de 48 de ore.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Miezul comprimatului

Celuloză microcristalină (pH-101) (E460i)  
Croscarmeloză sodică (E468)  
Povidonă K30 (E1201)  
Dioxid de sodiu coloidal (E551)  
Stearat de magneziu (E470b)  
Celuloză microcristalină (pH-102) (E460i)  
Lauril sulfat de sodiu (E514i)

#### Filmul comprimatului

Talc (E553b)  
Poli(vinil alcool) parțial hidrolizat (E1203)  
Gliceril monostearat (E471)  
Polisorbat 80 (E433)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (E1521)  
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)  
Lac de aluminiu FCF albastru strălucitor (E133)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Medicamentul nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/PCTFE/PVC-aluminiu, conținând 2, 3, 4, 5 sau 8 comprimate.

O cutie secundară conține patru cutii primare cu protecție pentru siguranța copiilor, conținând fiecare un blister. Cutiile conțin în total 8, 12, 16, 20 sau 32 de comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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



**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26. marca 2021

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 mai 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul AEM

<http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIA SECUNDARĂ**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NEXPOVIO 20 mg, drajeuri filmate

selinexor

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare drajeu filmat conține 20 mg de selinexor.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Drajeuri filmate

Doză de 40 mg 8 drajeuri filmate

Doză de 60 mg 12 drajeuri filmate

Doză de 80 mg 16 drajeuri filmate

Doză de 100 mg 20 de drajeuri filmate

Doză de 80 mg 32 de drajeuri filmate

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Doză de 40 mg, o dată pe săptămână

Doză de 60 mg, o dată pe săptămână

Doză de 80 mg, o dată pe săptămână

Doză de 100 mg, o dată pe săptămână

Doză de 80 mg, de două ori pe săptămână

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Este important să luați întotdeauna acest medicament conform indicațiilor medicului, pentru a evita erorile de doză.

**8. DATA DE EXPIRARE**

Data expirării

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1537/005	8 drajeuri filmate (4 pachete a câte 2 buc.)
EU/1/21/1537/001	12 drajeuri filmate (4 pachete a câte 3 buc.)
EU/1/21/1537/002	16 drajeuri filmate (4 pachete a câte 4 buc.)
EU/1/21/1537/003	20 drajeuri filmate (4 pachete a câte 5 buc.)
EU/1/21/1537/004	32 drajeuri filmate (4 pachete a câte 8 buc.)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

NEXPOVIO

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN  
NN



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR TIP  
BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NEXPOVIO 20 mg, drajeuri filmate

selinexor

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare drajeu filmat conține 20 mg de selinexor.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Drajeuri filmate

Doză de 40 mg	2 drajeuri filmate
Doză de 60 mg	3 drajeuri filmate
Doză de 80 mg	4 drajeuri filmate
Doză de 100 mg	5 drajeuri filmate
Doză de 80 mg	8 drajeuri filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

Pentru deschidere

1. Apăsați ușor butonul și mențineți-l apăsat.
2. Scoateți blisterul.

Doză de 40 mg, o dată pe săptămână  
Doză de 60 mg, o dată pe săptămână  
Doză de 80 mg, o dată pe săptămână  
Doză de 100 mg, o dată pe săptămână  
Doză de 80 mg, de două ori pe săptămână

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Este important să luați întotdeauna acest medicament conform indicațiilor medicului, pentru a evita erorile de doză.

**8. DATA DE EXPIRARE**

Data expirării

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1537/005 Ambalaj primar cu 2 comprimate  
EU/1/21/1537/001 Ambalaj primar cu 3 comprimate  
EU/1/21/1537/002 Ambalaj primar cu 4 comprimate  
EU/1/21/1537/003 Ambalaj primar cu 5 comprimate  
EU/1/21/1537/004 Ambalaj primar cu 8 comprimate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NEXPOVIO 20 mg, drajeuri filmate

selinexor

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. DATA DE EXPIRARE**

Data expirării

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Doză de 40 mg

Doză de 60 mg

Doză de 80 mg

Doză de 100 mg

Doză de 80 mg

A se administra 80 mg în ziua 1 din săptămână

A se administra 80 mg în ziua 3 din săptămână

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### NEXPOVIO 20 mg, drajeuri filmate selinexor

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse posibile nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este NEXPOVIO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați NEXPOVIO
3. Cum să luați NEXPOVIO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NEXPOVIO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este NEXPOVIO și pentru ce se utilizează

NEXPOVIO conține substanța activă selinexor. Selinexorul este un medicament pentru cancer cunoscut sub numele de inhibitor XPO1. Acesta blochează acțiunea unei substanțe numite XPO1, care transportă proteine din nucleul celulelor în citoplasma celulelor. Unele proteine din celule trebuie să se afle în nucleu pentru a funcționa corect.

Blocând funcționarea substanței XPO1, selinexorul previne ieșirea anumitor proteine din nucleu, împiedicând creșterea continuă a celulelor canceroase și ducând la moartea celulelor canceroase.

#### Pentru ce se utilizează NEXPOVIO

NEXPOVIO este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu care revine după tratament. NEXPOVIO este utilizat

- împreună cu alte două medicamente denumite bortezomib și dexametazonă în cazul persoanelor care au avut cel puțin un alt tratament anterior.

SAU

- împreună cu dexametazona la pacienții la care s-a administrat anterior cel puțin patru tipuri de tratament pentru mielom și a căror boală nu poate fi controlată cu medicamentele utilizate anterior pentru tratamentul mielomului multiplu.

Mielomul multiplu este un cancer care afectează un tip de celule din sânge numite celule plasmatică. În mod normal, o celulă plasmatică produce proteine pentru a se lupta cu infecțiile. Persoanele cu mielom multiplu au celule plasmatică canceroase, numite și celule mielomatoase, care pot cauza deteriorarea oaselor și rinichilor și măresc riscul de infecție. Tratamentul cu NEXPOVIO ucide celulele mielomatoase și reduce simptomele bolii.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să luați NEXPOVIO**

### **Nu luați NEXPOVIO**

dacă sunteți alergic la selinexor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați NEXPOVIO și în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți sau ați avut probleme de sângerare;
- ați avut recent o infecție sau tocmai v-ați infectat;
- aveți greață, vărsături sau diaree.
- vă scade apetitul alimentar sau pierdeți în greutate;
- aveți stări de confuzie și amețeală;
- aveți niveluri scăzute de sodiu în sânge (hiponatriemie).
- aveți cataractă nouă sau care se agravează.

Medicul vă va examina și veți fi monitorizat îndeaproape în timpul tratamentului. Înainte de a începe să luați NEXPOVIO și în timpul tratamentului, vi se vor face analize de sânge pentru a vă asigura că aveți suficiente celule sanguine.

### **Copii și adolescenți**

NEXPOVIO nu trebuie luat de copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

### **NEXPOVIO împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina**

Înainte de începerea tratamentului cu NEXPOVIO la femeile care pot avea copii, se recomandă efectuarea unui test de sarcină.

Nu luați NEXPOVIO în timpul sarcinii, deoarece acesta poate dăuna copilului nenăscut. Femeile care rămân gravide în timp ce iau NEXPOVIO trebuie să oprească imediat tratamentul și să informeze medicul.

### **Alăptarea**

Nu alăptați în timpul tratamentului cu NEXPOVIO și timp de 1 săptămână după ultima doză, deoarece nu se știe dacă selinexorul sau metaboliții acestuia se excretă sau nu în laptele uman și dacă poate afecta copiii alăptați.

### **Fertilitatea**

NEXPOVIO poate afecta fertilitatea la femei și bărbați.

### **Contracepția**

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze mijloace eficiente de contracepție în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză.

Se recomandă ca bărbații să utilizeze mijloace eficiente de contracepție sau să evite contactul sexual cu femei care pot rămâne gravide în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

NEXPOVIO poate cauza oboseală, stări de confuzie și amețeală. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă observați o astfel de reacție în timpul tratamentului cu acest medicament.

### **NEXPOVIO conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat de 20 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum să luați NEXPOVIO**

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### **Doza recomandată este de:**

- când se utilizează împreună cu bortezomib și dexametazonă: 100 mg (5 comprimate) o dată pe zi, în ziua 1 a fiecărei săptămâni sau conform indicațiilor medicului.
- când se utilizează împreună cu dexametazonă: 80 mg (4 comprimate) o dată pe zi, în zilele 1 și 3 ale fiecărei săptămâni sau conform indicațiilor medicului dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră poate modifica doza dacă apar efecte secundare.

Este important să luați întotdeauna acest medicament conform indicațiilor medicului, pentru a evita erorile de doză.

#### **Mod de utilizare**

Înghițiți comprimatele de NEXPOVIO întregi, cu un pahar de apă, fie în timpul meselor, fie între acestea. Nu mestecați, nu striviți, nu împărțiți și nu rupeți comprimatele, pentru a preveni iritațiile pielii, care pot fi cauzate de substanța activă.

#### **Durata de utilizare**

Medicul dumneavoastră vă va indica durata tratamentului în funcție de reacția dumneavoastră la tratament și reacții adverse.

#### **Dacă luați mai mult NEXPOVIO decât trebuie**

Sunați medicul sau mergeți imediat la secția de urgențe a celui mai apropiat spital. Luați cutia cu comprimate NEXPOVIO la dvs.

#### **Dacă uitați să luați NEXPOVIO**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. De asemenea, nu luați o doză suplimentară dacă aveți vărsături după ce luați NEXPOVIO. Luați următoarea doză atunci când este aceasta programată.

#### **Dacă încetați să luați NEXPOVIO**

Nu opriți tratamentul și nu modificați doza de NEXPOVIO fără aprobarea medicului. Cu toate acestea, dacă rămâneți gravidă în timp ce luați NEXPOVIO, trebuie să opriți imediat tratamentul și să informați medicul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

NEXPOVIO poate cauza următoarele **reacții adverse grave**:



## **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)**

- **număr redus de trombocite**  
Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge înainte de a începe să luați NEXPOVIO și, dacă este necesar, în timpul tratamentului și după acesta. Aceste analize vor fi mai frecvente în primele două luni de tratament, pentru monitorizarea numărului de trombocite. Medicul dumneavoastră poate opri tratamentul sau poate modifica doza în funcție de numărul dumneavoastră de trombocite. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți semne de reducere a numărului de trombocite, cum sunt:
  - formare ușoară sau excesivă a vânătăilor;
  - schimbări ale pielii care se manifestă sub forma unei iritații cu mici puncte mov-roșiatice;
  - sângerare prelungită în urma tăieturilor;
  - sângerări ale gingiilor sau nasului;
  - sânge în urină sau scaun.
- **număr redus de celule sanguine roșii și albe, inclusiv neutrofilele și limfocitele.**  
Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a vă monitoriza numărul de celule sanguine roșii și albe înainte de a începe să luați NEXPOVIO și, dacă este necesar, în timpul tratamentului și după acesta. Aceste analize vor fi mai frecvente în primele două luni de tratament. Medicul dumneavoastră poate opri tratamentul sau poate modifica doza în funcție de numărul celulelor sanguine sau vă poate trata cu alte medicamente pentru a mări numărul acestor celule. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți semne de reducere a numărului de neutrofile, cum este febra.
- **oboseală**  
Informați medicul dacă apare oboseala sau aceasta se accentuează. Medicul dumneavoastră poate modifica doza în cazul oboselii persistente sau accentuate.
- **greață, vărsături, diaree**  
Informați imediat medicul dacă apar stări de greață, vărsături sau diaree. Medicul dumneavoastră poate opri tratamentul sau poate modifica doza în funcție de gravitatea simptomelor. În plus, medicul dumneavoastră vă poate prescrie medicamente care trebuie luate înainte de tratamentul cu NEXPOVIO sau în același timp cu acesta, pentru a preveni și trata greața și/sau vărsăturile și/sau diareea.
- **reducerea apetitului alimentar și/sau a greutateii**  
Medicul dumneavoastră vă va cântări înainte de a începe să luați NEXPOVIO și, dacă este necesar, în timpul tratamentului și după acesta. Acest lucru va avea loc mai frecvent în primele două luni de tratament. Spuneți medicului dacă vă pierdeți apetitul alimentar și dacă scădeți în greutate. Medicul dumneavoastră poate modifica doza în cazul scăderii apetitului alimentar sau a greutateii și/sau vă poate prescrie medicamente pentru a vă mări apetitul alimentar. Mențineți un consum caloric și de lichide adecvat pe parcursul tratamentului.
- **nivel redus de sodiu**  
Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a vă verifica nivelul de sodiu înainte de a începe să luați NEXPOVIO și, dacă este necesar, în timpul tratamentului și după acesta. Aceste analize vor fi mai frecvente în primele două luni de tratament. Medicul dumneavoastră poate modifica doza și/sau vă poate prescrie comprimate de sare sau lichide în funcție de nivelul dumneavoastră de sodiu.
- **stare de confuzie și amețală**  
Informați medicul dacă aveți stări de confuzie. Evitați situațiile în care stările de confuzie sau amețală pot reprezenta o problemă și nu luați alte medicamente care pot cauza stări de confuzie sau amețală fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă aveți stări de confuzie sau amețală, până la dispariția acestora. Medicul dumneavoastră poate modifica doza pentru a reduce aceste simptome.
- **cataractă**  
Informați-vă medicul dacă aveți simptome de cataractă, precum vedere dublă, sensibilitate la lumină sau la strălucire. Dacă observați modificări ale vederii, este posibil ca medicul dumneavoastră să solicite efectuarea unei examinări a ochilor de către un specialist (un oftalmolog) și este posibil să aveți nevoie de intervenție chirurgicală pentru a îndepărta cataracta și pentru a vă recăpăta vederea.

Dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse menționate mai jos, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

### **Alte reacții adverse posibile:**

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Pneumonie
- Infecții la nivelul căilor respiratorii superioare
- Bronșită
- Infecții virale la nivelul nasului și gâtului (nazofaringită)
- Deteriorarea nervilor din mâini și picioare, care poate cauza senzația de furnicături și amorțeală (neuropatie periferică)
- Sângerări ale nasului
- Dureri de cap
- Deshidratare
- Nivel crescut de zahăr în sânge
- Nivel scăzut de potasiu
- Tulburări de somn (insomnie)
- Simț redus al gustului
- Vedere tulbură
- Dificultăți de respirație
- Tuse
- Dureri abdominale
- Constipație
- Pierderea energiei
- Febră

**Frecvente** (pot afecta mai mult de 1 persoană din 100)

- Infecție bacteriană în sânge
- În mod normal, corpul eliberează substanțe chimice în sânge pentru a se lupta cu infecțiile; atunci când reacția sângelui la aceste substanțe chimice este dezechilibrată, se declanșează schimbări care pot afecta mai multe sisteme de organe (sepsis)
- Număr redus de neutrofile, însoțit de febră
- Nivel scăzut de fosfați
- Nivel ridicat de potasiu
- Nivel scăzut de calciu
- Nivel scăzut de magneziu
- Confuzie mentală (halucinații)
- Nivel ridicat de amilază și lipază
- Nivel ridicat de acid uric
- Gândire confuză (delir)
- Leșin (sincopă)
- Mărirea ritmului cardiac (tahicardie)
- Senzație vizuală redusă
- Pierderea gustului
- Tulburări de gust
- Tulburări ale echilibrului
- Tulburări cognitive
- Tulburări de atenție
- Deficiențe de memorie
- Tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- Senzație de învârtire (vertij)
- Indigestie, gură uscată, disconfort abdominal
- Flatulență sau balonare

- Mâncărimi de piele
- Spasme musculare
- Probleme ale rinichilor
- Deteriorarea stării generale de sănătate, tulburări de mers, disconfort, frisoane
- Creșterea nivelului de enzime hepatice (alaninaminotransferază, aspartataminotransferază și fosfatază alcalină)
- Cădere
- Deficiențe de memorie, inclusiv amnezie
- Creșterea nivelului unei enzime din mușchi numite creatină
- Pierderea părului
- Transpirație nocturnă, inclusiv transpirație excesivă
- Infecții ale căilor respiratorii inferioare
- Echimoză

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- Descompunerea rapidă a celulelor tumorale, ceea ce poate pune viața în pericol și poate cauza simptome cum sunt crampele musculare, slăbiciunea musculară, confuzia, pierderea vederii sau tulburările și dificultățile de respirație (sindromul de liză tumorală)
- Inflamarea creierului, care poate cauza confuzie, dureri de cap și convulsii (encefalopatie)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse posibile nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează NEXPOVIO**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalajul tip blister, pe cutia primară și pe cutia secundară după „EXP:”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne de deteriorare sau modificare neautorizată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține NEXPOVIO**

- Substanța activă este selinexorul. Fiecare drajeu filmat conține 20 mg de selinexor.
- Celelalte componente sunt celuloza microcristalină, croscarmeloza sodică, povidona K30, lauril sulfat de sodiu, dioxidul de siliciu coloidal, stearatul de magneziu. Componentele filmului comprimatului sunt următoarele: talc, poli(vinil alcool) parțial hidrolizat, gliceril monostearat, polisorbat 80, dioxid de titan, macrogol, lac de aluminiu indigo carmin și lac de aluminiu FCF albastru strălucitor. Vezi pct. 2 „NEXPOVIO conține sodiu”.

### **Cum arată NEXPOVIO și conținutul ambalajului**

Drajeurile filmate de NEXPOVIO sunt albastre, rotunde, cu indicația „K20” imprimată în relief pe o parte.

Fiecare cutie secundară conține patru cutii primare cu protecție pentru siguranța copiilor. Fiecare cutie primară conține câte un blister de plastic cu 2, 3, 4, 5 sau 8 comprimate, pentru un total de 8, 12, 16, 20 sau 32 de comprimate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul (fabricanții)**

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

**Deutschland**  
Stemline Therapeutics B.V.  
Tel: +49 (0)800 0008974  
EUmedinfo@menarinistemline.com

**España**  
Laboratorios Menarini, S.A.  
Tel: +34919490327  
EUmedinfo@menarinistemline.com

**France**  
Stemline Therapeutics B.V.  
Tél: +33 (0)800 991 014  
EUmedinfo@menarinistemline.com

**Italia**  
Menarini Stemline Italia S.r.l.  
Tel: +39 800776814  
EUmedinfo@menarinistemline.com

**Österreich**  
Stemline Therapeutics B.V.  
Tel: +43 (0)800 297 649  
EUmedinfo@menarinistemline.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Stemline Therapeutics B.V.  
Tel: +44 (0)800 047 8675  
EUmedinfo@menarinistemline.com

**Ultima revizuire a acestui prospect a avut loc în II/aaaa.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.