

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NEXPOVIO 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg selinexor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Blå, rund, bikonvex filmdragerad tablett (4 mm tjock och 7 mm i diameter) märkt med "K20" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutisk indikation

NEXPOVIO är indicerat:

- i kombination med bortezomib och dexametason för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en behandling tidigare
- i kombination med dexametason för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst fyra tidigare behandlingar och vars sjukdom är refraktär mot minst två proteasomhämmare, två immunmodulatorer och en anti-CD38 monoklonal antikropp samt har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen måste initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom.

Dosering

Selinexor i kombination med bortezomib och dexametason (SVd)

De rekommenderade doserna av selinexor, bortezomib och dexametason baserat på en 35-dagarscykel är följande:

- Selinexor 100 mg oralt en gång i veckan, dag 1 varje vecka. Dosen selinexor ska inte överskrida 70 mg/m² per dos.
- Bortezomib 1,3 mg/m² administrerat subkutant en gång i veckan, dag 1 varje vecka, i 4 veckor följt av en 1 vecka utan någon dos.
- Dexametason 20 mg oralt två gånger i veckan, dag 1 och dag 2 varje vecka.

Behandlingen med selinexor kombinerat med bortezomib och dexametason ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Selinexor i kombination med dexametason (Sd)

De rekommenderade startdoserna selinexor och dexametason är följande:

- Selinexor 80 mg som tas oralt dag 1 och 3 varje vecka
- Dexametason 20 mg som tas oralt dag 1 och 3 varje vecka med selinexor.

Behandlingen med selinexor kombinerat med dexametason ska fortsätta till och med sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Information om doseringen av läkemedel som administreras med NEXPOVIO finns i produktresumén för läkemedlen i fråga.

Försenade eller glömda doser

Om en dos selinexor glöms eller försenas, eller om patienten kräks efter en dos selinexor, ska patienten inte upprepa dosen. Patienten ska ta nästa dos på nästa inplanerade dag.

Dosjusteringar

Rekommenderade dosjusteringar av NEXPOVIO vid biverkningar redovisas i Tabell 1 och Tabell 2. Information om dosjusteringar för läkemedel som administreras med NEXPOVIO finns i produktresumén för läkemedlen i fråga.

Tabell 1: Förspecificerade dosjusteringssteg vid biverkningar

	Selinexor i kombination med bortezomib och dexametason (SVd)	Selinexor i kombination med dexametason (Sd)
Rekommenderad startdos	100 mg en gång i veckan	80 mg dag 1 och 3 varje vecka (160 mg totalt per vecka)
Första reduktion	80 mg en gång i veckan	100 mg en gång i veckan
Andra reduktion	60 mg en gång i veckan	80 mg en gång i veckan
Tredje reduktion	40 mg en gång i veckan	60 mg en gång i veckan
Sätt ut*		

* Om symtomen inte försvinner ska behandlingen sättas ut

Tabell 2: Dosjusteringsriktlinjer vid biverkningar

Biverkning ^a	Förekomst	Åtgärd
Hematologiska biverkningar		
Trombocytopeni		
Trombocytantal 25 000 till mindre än 75 000/mikroliter	Alla	<ul style="list-style-type: none">• Reducera selinexor med 1 dosnivå (se Tabell 1).
Trombocytantal 25 000 till mindre än 75 000/mikroliter <i>med</i> samtidig blödning	Alla	<ul style="list-style-type: none">• Sätt ut selinexor.• Börja om med selinexor på 1 dosnivå lägre (se Tabell 1) när blödningen har upphört.
Trombocytantal mindre än 25 000/mikroliter	Alla	<ul style="list-style-type: none">• Sätt ut selinexor.• Övervaka till dess att trombocytantalet återgår till minst 50 000/mikroliter.• Börja om med selinexor på 1 dosnivå lägre (se Tabell 1).
Neutropeni		
Absolut neutrofilantal på 0,5 till 1,0 x 10 ⁹ /l utan feber	Alla	<ul style="list-style-type: none">• Reducera selinexor med 1 dosnivå (se Tabell 1).

Biverkning ^a	Förekomst	Åtgärd
Absolut neutrofilantal lägre än $0,5 \times 10^9/l$ <i>ELLER</i> Febril neutropeni	Alla	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut selinexor. Övervaka till dess att neutrofilantalet återgår till $1,0 \times 10^9/l$ eller högre. Börja om med selinexor på 1 dosnivå lägre (se Tabell 1).
Anemi		
Hemoglobin lägre än 8,0 g/dl	Alla	<ul style="list-style-type: none"> Reducera selinexor med 1 dosnivå (se Tabell 1). Administrera blodtransfusioner och/eller andra behandlingar enligt kliniska riktlinjer.
Livshotande konsekvenser (akut intervention indicerad)	Alla	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut selinexor. Övervaka hemoglobin till dess att nivåerna återgår till 8 g/dl eller högre. Börja om med selinexor på 1 dosnivå lägre (se Tabell 1). Administrera blodtransfusioner och/eller andra behandlingar enligt kliniska riktlinjer.
Icke-hematologiska biverkningar		
Hyponatremi		
Natriumnivå 130 mmol/l eller lägre	Alla	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut selinexor och ge lämplig stödjande vård. Övervaka till dess att natriumnivåerna återgår till 130 mmol/l eller högre. Börja om med selinexor på 1 dosnivå lägre (se Tabell 1).
Trötthet		
Grad 2 som varar längre än 7 dagar <i>ELLER</i> Grad 3	Alla	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut selinexor. Övervaka till dess att tröttheten dämpas till grad 1 eller till baslinjenivå. Börja om med selinexor på 1 dosnivå lägre (se Tabell 1).
Illamående och kräkning		
Illamående av grad 1 eller 2 (oralt intag minskat utan signifikant viktförlust, dehydrering eller malnutrition) <i>ELLER</i> Kräkning av grad 1 eller 2 (5 eller färre episoder per dag)	Alla	<ul style="list-style-type: none"> Bibehåll selinexor och sätt in ytterligare läkemedel mot illamående.
Illamående av grad 3 (otillräckligt oralt intag av kalorier eller vätska) <i>ELLER</i> Kräkning av grad 3 eller högre (6 eller fler episoder per dag)	Alla	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut selinexor. Övervaka till dess att illamående eller kräkning har dämpats till grad 2 eller lägre, eller till baslinjenivå. Sätt in ytterligare läkemedel mot illamående. Börja om med selinexor på 1 dosnivå lägre (se Tabell 1).

Biverkning ^a	Förekomst	Åtgärd
Diarré		
Grad 2 (ökad daglig avföring till 4 till 6 gånger fler än baslinjen)	1:a	<ul style="list-style-type: none"> Bibehåll selinexor och initiera stödjande vård.
	2:a och efterföljande	<ul style="list-style-type: none"> Reducera selinexor med 1 dosnivå (se Tabell 1). Påbörja stödjande vård.
Grad 3 eller högre (ökad daglig avföring till 7 eller fler gånger än baslinjen, inläggning på sjukhus indicerad)	Alla	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut selinexor och påbörja stödjande vård. Övervaka till dess att diarrén dämpats till grad 2 eller lägre. Börja om med selinexor på 1 dosnivå lägre (se Tabell 1).
Vikt förlust och anorexi		
Vikt förlust på 10 % till mindre än 20 % <i>ELLER</i> Anorexi associerad med signifikant vikt förlust eller malnutrition	Alla	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut selinexor och påbörja stödjande vård. Övervaka till dess att vikten återgått till mer än 90 % av baslinjevikten. Börja om med selinexor på 1 dosnivå lägre (se Tabell 1).
Biverkningar på ögon		
Grad 2, exklusive katarakt	Alla	<ul style="list-style-type: none"> Utför oftalmologisk bedömning. Sätt ut selinexor och ge stödjande vård. Övervaka till dess att ögonsymtomen återgår till grad 1 eller baslinjenivån. Börja om med selinexor på 1 dosnivå lägre (se Tabell 1).
Grad ≥ 3, exklusive katarakt	Alla	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut selinexor permanent. Utför oftalmologisk bedömning.
Andra icke-hematologiska biverkningar		
Grad 3 eller 4 (livshotande)	Alla	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut selinexor. Övervaka till dess att biverkningen dämpats till grad 2 eller lägre. Börja om med selinexor på 1 dosnivå lägre (se Tabell 1).

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

Särskilda populationer

Äldre

Ingen justering av selinexordosen krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 4,8, 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av selinexordosen krävs för patienter med lindrigt, måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns inga data avseende patienter med njursjukdom i terminalfas eller hemodialys som stödjer en dosrekommendation.

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av selinexordosen krävs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns inte tillräckliga data avseende patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion för att stödja en dosrekommendation.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för NEXPOVIO för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Det finns ingen relevant användning av NEXPOVIO hos barn under 18 år vid behandling av multipelt myelom.

Administreringssätt

NEXPOVIO är avsett för oral användning.

NEXPOVIO i kombination med bortezomib och dexametason (SVd) ska tas oralt vid ungefär samma tid en gång i veckan på dag 1 varje vecka.

NEXPOVIO i kombination med dexametason (Sd) ska tas vid ungefär samma tid på dag 1 och 3 varje vecka.

Tabletten ska sväljas hel med vatten. Den ska inte krossas, tuggas, brytas eller delas; detta för att förhindra risk för hudirritation från den aktiva substansen. Den kan tas med eller utan mat.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För läkemedel som administreras i kombination med selinexor måste produktresumén för läkemedlen läsas innan behandlingen påbörjas, inklusive avsnittet om varningar och försiktighet och rekommenderade samtidiga behandlingar.

Rekommenderade samtidiga behandlingar

Patienter ska upplysas om att de ska upprätthålla ett tillräckligt vätske- och kaloriintag under hela behandlingen. Intravenös hydrering ska övervägas för patienter med risk för dehydrering.

Profylaktisk behandling med en 5-HT₃-antagonist och/eller andra medel mot illamående ska ges före och under behandling med NEXPOVIO (se avsnitt 4.8).

Hematologi

Patienternas fullständiga blodstatus (CBC) ska bedömas vid baslinjen, under behandlingen och utifrån kliniskt behov. Övervaka mer regelbundet under behandlingens två första månader.

Trombocytopeni

Trombocytopenihändelser (trombocytopeni och minskat trombocytantal) rapporterades ofta hos patienterna som fick selinexor, och händelserna kan vara allvarliga (grad 3/4). Trombocytopeni av grad 3/4 kan ibland leda till kliniskt signifikant blödning och kan i sällsynta fall leda till potentiellt dödlig blödning (se avsnitt 4.8).

Trombocytopeni kan hanteras med dosavbrott, dosjusteringar, trombocyttransfusioner och/eller andra behandlingar, utifrån kliniskt behov. Patienter ska övervakas beträffande tecken och symtom på blödningar och utvärderas omgående. Dosjusteringsriktlinjer finns i Tabell 1 och Tabell 2 i avsnitt 4.2.

Neutropeni

Neutropeni inklusive svår neutropeni (grad 3/4) har rapporterats med selinexor. I några fall förekom samtidigta infektioner hos patienter med neutropeni av grad 3/4 (se avsnitt 4.8).

Patienter med neutropeni ska övervakas beträffande tecken på infektion och utvärderas omgående. Neutropeni kan hanteras med dosavbrott, dosjusteringar och kolonistimulerande faktorer enligt medicinska riktlinjer. Dosjusteringsriktlinjer finns i Tabell 1 och Tabell 2 i avsnitt 4.2.

Gastrointestinal toxicitet

Illamående, kräkning, diarré, som ibland kan vara svår och kräva behandling med läkemedel mot kräkning och diarré (se avsnitt 4.8).

Profylaktisk behandling med 5HT3-antagonister och/eller andra medel mot illamående ska ges före och under behandling med selinexor. Vätskor med elektrolyter ska administreras för att förhindra dehydrering, när risk föreligger.

Illamående/kräkningar kan hanteras med dosavbrott, dosjusteringar och/eller tillägg av behandling med antiemetika, utifrån kliniskt behov. Diarré kan hanteras genom dosavbrott, dosjusteringar och/eller administrering av läkemedel mot diarré. Dosjusteringsriktlinjer finns i Tabell 1 och Tabell 2 i avsnitt 4.2.

Viktförlust och anorexi

Selinexor kan orsaka viktförlust och anorexi. Patienternas kroppsvikt, nutritionsstatus och volym ska kontrolleras vid baslinjen, under behandlingen och utifrån kliniskt behov. Övervakningen ska ske mer regelbundet under behandlingens två första månader. Patienter som upplever ny eller tilltagande minskad aptit och minskad vikt kan behöva dosjustering, aptitstimulerande medel och rådgivning om näringsintag. Dosjusteringsriktlinjer finns i Tabell 1 och Tabell 2 i avsnitt 4.2.

Förvirringstillstånd och yrsel

Selinexor kan orsaka förvirringstillstånd och yrsel. Patienter ska instrueras att undvika situationer där yrsel och förvirringstillstånd kan innebära ett problem och att inte ta andra läkemedel som kan orsaka yrsel eller förvirringstillstånd utan lämplig medicinsk rådgivning. Patienter ska upplysas om att de inte ska framföra fordon eller använda tunga maskiner förrän symtomen försvunnit (se avsnitt 4.7).

Hyponatremi

Selinexor kan orsaka hyponatremi. Patienternas natriumnivåer ska kontrolleras vid baslinjen, under behandlingen och utifrån kliniskt behov. Övervakningen ska ske mer regelbundet under behandlingens två första månader. Korrigera natriumnivåer vid samtidig hyperglykemi (serumglukos > 150 mg/dl) och höga nivåer paraprotein i serum. Hyponatremi ska behandlas enligt medicinska riktlinjer (natriumkloridlösning intravenöst och/eller salttabletter), inklusive granskning av kost. Patienter kan behöva dosavbrott och/eller dosjustering av selinexor. Dosjusteringsriktlinjer finns i Tabell 1 och Tabell 2 i avsnitt 4.2.

Katarakt

Selinexor kan orsaka debut eller skov av katarakt (se avsnitt 4.8). Oftalmologisk bedömning kan utföras när det är kliniskt indicerat. Katarakt ska behandlas enligt medicinska riktlinjer, inklusive kirurgi om det bedöms som nödvändigt.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom (TLS) har rapporterats hos patienter som behandlas med selinexor. Patienter med hög risk för TLS ska övervakas noggrant. Behandla TLS direkt i enlighet med lokala riktlinjer.

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Fertila kvinnor ska upplysas om att de ska undvika att bli gravida eller avstå från samlag under behandlingen med selinexor och i åtminstone 1 vecka efter den sista dosen selinexor.

För att förhindra graviditet, ska fertila kvinnor och män upplysas om att de ska använda effektiva preventivmedel eller avstå från sexuell aktivitet under behandlingen med selinexor och i åtminstone 1 vecka efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 20 mg tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika studier av läkemedelsinteraktioner har utförts.

Samtidig användning av stark CYP3A4-inducerare kan leda till lägre exponering för selinexor.

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för selinexor observerades när det administreras tillsammans med en stark CYP3A4-hämmare, klaritromycin (500 mg peroralt två gånger dagligen i 7 dagar).

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för selinexor observerades när det administrerades samtidigt som en daglig dos paracetamol på upp till 1 000 mg.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Fertila kvinnor ska upplysas om att de ska undvika att bli gravida eller avstå från samlag under behandlingen med selinexor och i åtminstone 1 vecka efter den sista dosen selinexor. Ett graviditetstest rekommenderas för fertila kvinnor, innan behandlingen med selinexor påbörjas.

För att förhindra graviditet, ska fertila kvinnor och män upplysas om att de ska använda effektiva preventivmedel eller avstå från sexuell aktivitet under behandlingen med selinexor och i åtminstone 1 vecka efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av selinexor i gravida kvinnor. Djurstudier har visat att selinexor kan orsaka fosterskador (se avsnitt 5.3). Selinexor rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Om patienten blir gravid under behandlingen med selinexor ska selinexor genast sättas ut, och patienten ska underrättas om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om selinexor eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för ammade barn kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med selinexor och i 1 vecka efter den sista dosen.

Fertilitet

Baserat på djurdata kan selinexor försämra fertiliteten hos kvinnor och män (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Selinexor kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Selinexor kan orsaka trötthet, förvirringstillstånd och yrsel. Patienter ska instrueras att undvika situationer där yrsel och förvirringstillstånd kan innebära ett problem och att inte ta andra läkemedel som kan orsaka yrsel eller förvirringstillstånd, utan lämplig medicinsk rådgivning. Patienter ska upplysas om att de inte ska framföra fordon eller använda maskiner, om de upplever något av dessa symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för selinexor i kombination med bortezomib och dexametason har utvärderats hos 195 patienter med multipelt myelom. De vanligast förekommande biverkningarna ($\geq 30\%$) var trombocytopeni (62 %), illamående (50 %), trötthet (42 %), anemi (37 %), minskad aptit (35 %), diarré (33 %) och perifer neuropati (33 %).

De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna ($\geq 3\%$) var lunginflammation (14,9 %), katarakt (4,6 %), sepsis (4,1 %), diarré (3,6 %), kräkning (3,6 %) och anemi (3,1 %).

Säkerheten för selinexor i kombination med dexametason har utvärderats hos 214 patienter med multipelt myelom, inklusive 83 patienter med penta-refraktär sjukdom. De vanligast förekommande biverkningarna ($\geq 30\%$) var illamående (75 %), trombocytopeni (75 %), trötthet (66 %), anemi (60 %), minskad aptit (56 %), minskad vikt (49 %), diarré (47 %), kräkning (43 %), hyponatremi (40 %), neutropeni (36 %) och leukopeni (30 %).

De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna ($\geq 3\%$) var lunginflammation (7,5 %), sepsis (6,1 %), trombocytopeni (4,7 %), akut njurskada (3,7 %) och anemi (3,3 %).

Tabellförteckning över biverkningar

Biverkningar som har rapporterats i kliniska prövningar med selinexor i kombination med bortezomib och dexametason (SVd) sammanfattas i Tabell 3.

Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar med selinexor i kombination med dexametason (Sd) sammanfattas i Tabell 4.

Dessa biverkningar presenteras enligt klassificeringen av organsystem (SOC) och efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Läkemedelsbiverkningar som har observerats hos patienter med multipelt myelom som behandlas med selinexor i kombination med bortezomib och dexametason (SVd)

Klassificering av organsystem/ rekommenderad term	Alla läkemedelsbiverkningar/ frekvens	Läkemedelsbiverkningar grad 3–4/frekvens
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga Lunginflammation*, övre luftvägsinfektion, bronkit, nasofaryngit Vanliga Sepsis*, nedre luftvägsinfektion	Mycket vanliga Lunginflammation* Vanliga Sepsis*, nedre luftvägsinfektion, bronkit, övre luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Trombocytopeni, anemi, neutropeni* Vanliga Leukopeni, lymfopeni	Mycket vanliga Trombocytopeni, anemi Vanliga Neutropeni*, lymfopeni Mindre vanliga Leukopeni

Klassificering av organsystem/ rekommenderad term	Alla läkemedelsbiverkningar/ frekvens	Läkemedelsbiverkningar grad 3–4/frekvens
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga Minskad aptit Vanliga Hyponatremi, dehydrering, hypokalemi, hypokalcemi, hypofosfatemi, hyperkalemi, hypomagnesemi	Vanliga Hyponatremi, dehydrering, minskad aptit, hypokalemi, hypokalcemi, hypofosfatemi
Psykiska störningar	Mycket vanliga Insomni Vanliga Förvirringstillstånd	Vanliga Förvirringstillstånd, insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Perifer neuropati, yrsel, huvudvärk Vanliga Synkope, amnesi*, balansstörning, smakrubbing, ageusi	Vanliga Synkope, perifer neuropati Mindre vanliga Huvudvärk, yrsel, amnesi*
Öron och balansorgan	Vanliga Yrsel	Inga
Ögon	Mycket vanliga Katarakt, dimsyn*	Mycket vanliga Katarakt Vanliga Dimsyn*
Hjärtat	Vanliga Takykardi	Inga
Blodkärl	Vanliga Hypotoni	Vanliga Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga Hosta Vanliga Dyspné*, näsblödning	Vanliga Näsblödning Mindre vanliga Dyspné*, hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Illamående, diarré, kräkning, förstoppning Vanliga Buksmärta, dyspepsi, muntorrhet, flatulens	Vanliga Illamående, diarré, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga Alopeci, nattliga svettningar*, klåda	Mindre vanliga Nattliga svettningar*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga Hyperkreatinemi	Vanliga Hyperkreatinemi
Njurar och urinvägar	Vanliga Akut njurskada	Vanliga Akut njurskada

Klassificering av organsystem/ rekommenderad term	Alla läkemedelsbiverkningar/ frekvens	Läkemedelsbiverkningar grad 3–4/frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Trötthet, pyrexia, asteni Vanliga Allmän försämring av fysiskt hälsotillstånd, sjukdomskänsla	Mycket vanliga Trötthet Vanliga Pyrexia, asteni, allmän försämring av fysiskt hälsotillstånd
Undersökningar	Mycket vanliga Vikt förlust Vanliga Ökad aspartataminotransferas, ökad alaninaminotransferas	Vanliga Vikt förlust, ökad aspartataminotransferas, ökad alaninaminotransferas
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga Fall, kontusion	Vanliga Fall

* Gruppering av mer än en rekommenderad term enligt MedDRA, inklusive:

- Lunginflammation: lunginflammation, lunginfektion, pneumokockpneumoni, influensapneumoni, viral parainfluensapneumoni, bakteriell pneumoni och svampneumoni
- Sepsis: sepsis, septisk chock, sepsis orsakad av stafylokocker samt urosepsis
- Neutropeni: neutropeni och febril neutropeni
- Amnesi: amnesi och nedsatt minnesfunktion
- Dimsyn: dimsyn, synnedsättning och försämrad synskärpa
- Dyspné: dyspné och dyspné vid ansträngning
- Nattnliga svettningar: nattnliga svettningar och hyperhidros

Tabell 4: Läkemedelsbiverkningar som observerats hos patienter som behandlats med selinor i kombination med dexametason (Sd)

Klassificering av organsystem/ rekommenderad term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/ frekvens
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga Lunginflammation, övre luftvägsinfektion Vanliga Sepsis, bakteriemi	Vanliga Lunginflammation, sepsis, bakteriemi Mindre vanliga Övre luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Trombocytopeni, anemi, neutropeni, leukopeni, lymfopeni Vanliga Febril neutropeni	Mycket vanliga Trombocytopeni, anemi, neutropeni, leukopeni, lymfopeni Vanliga Febril neutropeni

Klassificering av organsystem/ rekommenderad term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/ frekvens
Metabolism och nutrition	<p>Mycket vanliga Hyponatremi, dehydrering, minskad aptit, hyperglykemi, hypokalemi</p> <p>Vanliga Hypokalcemi, hypofosfatemi, hyperkalemi, hypomagnesemi, hyperamylasemi, hyperurikemi, hyperlipasemi</p> <p>Mindre vanliga Tumörlyssyndrom</p>	<p>Mycket vanliga Hyponatremi</p> <p>Vanliga Dehydrering, minskad aptit, hypokalemi, hyperglykemi, hypokalcemi, hyperkalemi, hyperamylasemi, hypofosfatemi, hyperurikemi, hyperlipasemi</p> <p>Mindre vanliga Tumörlyssyndrom</p>
Psykiska störningar	<p>Mycket vanliga Förvirringstillstånd, insomni</p> <p>Vanliga Delirium, hallucinationer</p>	<p>Vanliga Förvirringstillstånd, insomni</p> <p>Mindre vanliga Delirium, hallucinationer</p>
Centrala och perifera nervsystemet	<p>Mycket vanliga Yrsel, smakrubbing, huvudvärk</p> <p>Vanliga Perifer neuropati, synkope, ageusi, smakstörning, balansstörning, kognitiv störning, störning i uppmärksamhet, försämrat minne</p> <p>Mindre vanliga Encefalopati</p>	<p>Vanliga Synkope, kognitiv störning</p> <p>Mindre vanliga Perifer neuropati, encefalopati</p>
Ögon	<p>Mycket vanliga Dimsyn</p> <p>Vanliga Katarakt, synnedsättning</p>	<p>Vanliga Katarakt</p> <p>Mindre vanliga Dimsyn, synnedsättning</p>
Hjärtat	Vanliga Takykardi	Inga
Blodkärl	Vanliga Hypotoni	Mindre vanliga Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga Dyspné, näsblödning, hosta	<p>Vanliga Dyspné</p> <p>Mindre vanliga Näsblödning</p>

Klassificering av organsystem/ rekommenderad term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/ frekvens
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Illamående, diarré, kräkning, buksmärta, förstoppning Vanliga Dyspepsi, muntorrhet, bukobehag, flatulens	Vanliga Illamående, diarré, kräkning, förstoppning Mindre vanliga Buksmärta
Hud och subkutan vävnad	Vanliga Alopeci, nattliga svettningar, klåda	Inga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga Muskelspasmer, hyperkreatinemi	Mindre vanliga Muskelspasmer, hyperkreatinemi
Njurar och urinvägar	Vanliga Akut njurskada	Vanliga Akut njurskada
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Trötthet, pyrexia, asteni Vanliga Allmän försämring av fysiskt hälsotillstånd, sjukdomskänsla, gångstörning, frossa	Mycket vanliga Trötthet Vanliga Asteni, allmän försämring av fysiskt hälsotillstånd, smärta Mindre vanliga Pyrexia
Undersökningar	Mycket vanliga Viktförlust Vanliga Ökad aspartataminotransferas, ökad alaninaminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet	Vanliga Ökad alaninaminotransferas Mindre vanliga Viktförlust, ökad aspartataminotransferas
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga Fall	Vanliga Fall

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

Infektion var den vanligaste icke-hematologiska toxiciteten.

Hos patienter som fick SVd rapporterades infektioner hos 70 % av patienterna, och 28 % av patienterna hade infektioner av grad 3 eller 4. Allvarliga infektioner rapporterades hos 28 % av patienterna medan dödliga infektioner förekom hos 4 % av de behandlade patienterna. Övre luftvägsinfektion och lunginflammation var de vanligaste rapporterade infektionerna hos 21 % respektive 15 % av patienterna. Infektion ledde till utsättning av dos hos 1 % av patienterna, avbruten behandling hos 48 % av patienterna och en dosreduktion hos 10 % av patienterna.

Hos patienter som fick Sd rapporterades infektion hos 53 % av patienterna. Av dessa var 22 % grad 3 eller 4. Övre luftvägsinfektion och lunginflammation var de vanligaste rapporterade infektionerna (hos 15 % respektive 13 % av patienterna). Hos de behandlade patienterna var 25 % av de rapporterade infektionerna allvarliga och 3 % var dödliga. Infektion ledde till utsättning av dos hos 7 % av patienterna, avbruten behandling hos 19 % av patienterna och en dosreduktion hos 1 % av patienterna.

Trombocytopeni

Hos patienter som fick SVd förekom trombocytopeni hos 62 % av patienterna, och 41 % av patienterna hade trombocytopeni av grad 3 eller 4. Trombocytopenin var allvarlig hos 2 % av patienterna. Av de 41 % av patienterna med trombocytopeni av grad 3 eller 4 rapporterades samtidiga blödningar av grad 3 eller högre (samtidig definieras som ± 5 dagar) hos 5 % av patienterna. Dödliga blödningar förekom hos 2 % av patienterna med trombocytopeni. Trombocytopeni ledde till utsättning av dos hos 2 % av patienterna, avbruten behandling hos 35 % av patienterna och en dosreduktion hos 33 % av patienterna.

Hos patienter som fick Sd förekom trombocytopeni hos 75 % av patienterna och 65 % av dessa biverkningar var grad 3 eller 4. Trombocytopenin var allvarlig hos 5 % av patienterna. Bland de 65 % trombocytopenihändelser som var av grad 3 eller 4, rapporterades samtidig (definierat som ± 5 dagar), allvarlig (grad 3 eller högre) blödning hos 5 % av patienterna. Trombocytopeni ledde till utsättning av dos hos 3 % av patienterna, avbruten behandling hos 22 % av patienterna och en dosreduktion hos 32 % av patienterna.

Trombocytopeni kan hanteras med dosjusteringar (se avsnitt 4.2), stödjande vård och trombocyttransfusioner. Patienter ska övervakas beträffande tecken och symtom på blödningar och utvärderas omedelbart (se avsnitt 4.4).

Neutropeni

Hos patienter som fick SVd förekom neutropeni hos 16 % av patienterna, och hos 10 % av patienterna förekom neutropenihändelser av grad 3 eller 4. Neutropenin var allvarlig hos 1 % av patienterna. Ingen av patienterna fick utsättning av dos på grund av neutropeni, men neutropeni ledde till avbruten behandling hos 9 % av patienterna och en dosreduktion hos 5 % av patienterna.

Febril neutropeni, som rapporterades som allvarlig, förekom hos en patient (< 1 %) som fick SVd och var av grad 4. Febril neutropeni ledde till avbruten behandling och dosreduktion; ingen utsättning av dos förekom på grund av febril neutropeni. Av de 19 patienter med neutropeni av grad 3 eller högre rapporterades samtidiga infektioner av grad 3 eller högre (samtidig definieras som ± 5 dagar) hos 3 (16 %) av patienterna. Samtidiga infektioner av grad 3 eller högre omfattade nedre luftvägsinfektion, bronkit och öroninfektion (1 patient för varje).

Hos patienter som fick Sd förekom neutropeni hos 36 % av patienterna och 25 % av dessa var grad 3 eller 4. Neutropenin var allvarlig hos 1 % av patienterna. Ingen av patienterna fick utsättning av dos på grund av neutropeni, men neutropeni ledde till avbruten behandling hos 2 % av patienterna och en dosreduktion hos 6 % av patienterna.

Febril neutropeni förekom hos 3 % av patienterna, alla var grad 3 eller 4. Febril neutropeni rapporterades vara allvarlig hos 2 % av patienterna och ledde till utsättning av dos, avbruten behandling eller dosreduktion hos färre än 1 % av patienterna (vardera). Av de 53 patienter med neutropeni av grad 3 eller högre, rapporterades samtidig (definierat som ± 5 dagar), allvarlig (grad 3 eller högre) infektion hos 6 (11 %) av patienterna. De vanligaste rapporterade samtidiga infektionerna av grad 3 eller högre omfattade urinvägsinfektion (3 patienter) och sepsis (2 patienter).

Anemi

Hos patienter som fick SVd förekom anemi hos 37 % av patienterna, och 16 % av patienterna hade anemi av grad 3. Inga patienter hade anemi av grad 4 eller 5. Anemin var allvarlig hos 3 % av patienterna. Anemi ledde till utsättning av dos hos 1 % av patienterna, avbruten behandling hos 6 % av patienterna och en dosreduktion hos 3 % av patienterna.

Hos patienter som fick Sd förekom anemi hos 61 % av patienterna och 44 % av dessa var grad 3 eller 4. Anemin var allvarlig hos 3 % av patienterna. Anemi ledde till utsättning av dos hos < 1 % av patienterna, avbruten behandling hos 4 % av patienterna och en dosreduktion hos 1 % av patienterna.

Anemi kan hanteras med dosjusteringar (se avsnitt 4.2) och med blodtransfusioner och/eller administrering av erythropoietin enligt medicinska riktlinjer. Dosjusteringsriktlinjer finns i Tabell 2 i avsnitt 4.2.

Gastrointestinal toxicitet

Hos patienter som fick SVd förekom illamående hos 50 % av patienterna, och 8 % av patienterna hade illamående av grad 3 eller 4. Illamåendet var allvarligt hos 2 % av patienterna. När behandling mot illamående administrerades förbättrades medianvaraktigheten av illamåendet med 10 dagar. Illamående ledde till utsättning av dos hos 3 % av patienterna, avbruten behandling hos 7 % av patienterna och en dosreduktion hos 7 % av patienterna.

Kräkning förekom hos 21 % av patienterna som fick SVd, och kräkning av grad 3 förekom hos 4 % av patienterna. Inga patienter hade kräkning av grad 4. Kräkningen var allvarlig hos 4 % av patienterna. Kräkning ledde till utsättning av dos hos 2 % av patienterna, avbruten behandling hos 3 % av patienterna och en dosreduktion hos 3 % av patienterna.

Diarré förekom hos 33 % av patienterna som fick SVd, och 7 % av patienterna hade diarré av grad 3 eller 4. Diarrén var allvarlig hos 4 % av patienterna. Diarré ledde till utsättning av dos hos 1 % av patienterna, avbruten behandling hos 8 % av patienterna och en dosreduktion hos 2 % av patienterna.

Hos patienter som fick Sd förekom illamående/kräkning hos 79 % av patienterna och 10 % av dessa var grad 3 eller 4. Illamåendet/kräkningen rapporterades vara allvarlig hos 3 % av patienterna. När behandling mot illamående administrerades minskade medianvaraktigheten av illamående/kräkning med 3 dagar. Illamående/kräkning ledde till utsättning av dos hos 5 % av patienterna, avbruten behandling hos 8 % av patienterna och en dosreduktion hos 5 % av patienterna.

Diarré förekom hos 47 % av patienterna som fick Sd och 7 % var grad 3 eller 4. Diarrén rapporterades vara allvarlig hos 2 % av patienterna. Diarré ledde till utsättning av dos hos 1 % av patienterna, avbruten behandling hos 2 % av patienterna och en dosreduktion hos 1 % patienterna.

Hyponatremi

Hos patienter som fick SVd förekom hyponatremi hos 8 % av patienterna, och 5 % av patienterna hade hyponatremi av grad 3 eller 4. Hyponatremien var allvarlig hos < 1 % av patienterna. De flesta fallen av hyponatremi associerades inte med några symtom. Det fanns inga rapporter om samtidiga anfall. Hyponatremi ledde inte till någon utsättning av dos, men det ledde till avbruten behandling hos < 1 % av patienterna och en dosreduktion hos 1 % av patienterna.

Hos patienter som fick Sd förekom hyponatremi hos 40 % av patienterna och 24 % av dessa var grad 3 eller 4. Hyponatremien var allvarlig hos 3 % av patienterna. De flesta fallen av hyponatremi associerades inte med några symtom. Det fanns inga rapporter om samtidiga anfall. Hyponatremi ledde inte till någon utsättning av dos, men det ledde till avbruten behandling hos 6 % av patienterna och en dosreduktion hos 1 % av patienterna.

Katarakt

Hos patienter som fick SVd rapporterades incidensen av debut av eller förvärrad katarakt som krävde klinisk intervention hos 24 % av patienterna. Mediantiden till debut av katarakt var 233 dagar. Mediantiden till försämring av katarakt hos patienter med katarakt när behandlingen med selinexor inleddes var 261 dagar (SVd). Katarakt ledde inte till någon utsättning av behandling, men det ledde till avbruten behandling hos 4 % av patienterna och en dosreduktion hos 3 % av patienterna. Katarakt ska behandlas enligt medicinska riktlinjer, inklusive kirurgi om det bedöms som nödvändigt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom (TLS) förekom hos en (< 1 %) patient (som fick Sd) och bedömdes som grad 3 och allvarligt. Patienter med hög risk för TLS ska övervakas noggrant. Behandla TLS omedelbart i enlighet med lokala riktlinjer (se avsnitt 4.4).

Äldre

Bland de patienter med multipelt myelom som fick SVd var 56 % 65 år eller äldre medan 17 % var 75 år eller äldre. När patienter som var 65 år eller äldre jämfördes med yngre patienter hade de äldre patienterna en högre incidens av att läkemedlet sattes ut på grund av en biverkning (28 % jämfört med 13 %) och en högre incidens av allvarliga biverkningar (57 % jämfört med 51 %).

Bland de patienter med multipelt myelom som fick Sd var 47 % 65 år eller äldre, medan 11 % var 75 år eller äldre. När patienter som var 75 år eller äldre jämfördes med yngre patienter, hade de äldre patienterna högre incidens av läkemedelsutsättning på grund av en biverkning (52 % jämfört med 25 %), högre incidens av allvarliga biverkningar (74 % jämfört med 59 %) och högre incidens av dödliga biverkningar (22 % jämfört med 8 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I allmänhet har överdoser associerats med liknande biverkningar som de som rapporterats för standarddosering, och de har i allmänhet varit reversibla inom 1 vecka.

Symtom

Potentiellt akuta symtom omfattar illamående, kräkning, diarré, dehydrering och förvirring. Potentiella tecken omfattar låga natriumnivåer, förhöjda leverenzymhalter och lågt antal blodkroppar. Patienter ska övervakas noggrant och få lämplig stödjande vård. Inga dödsfall har rapporterats på grund av överdos.

Behandling

Vid en överdos ska patienten övervakas beträffande eventuella biverkningar och få symptomatisk behandling omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX66

Verkningsmekanism

Selinexor är en reversibel kovalent SINE-förening (Selective Inhibitor of Nuclear Export) som specifikt blockerar exportin 1 (XPO1). XPO1 är den huvudsakliga mediators för kärnexport av många bundna proteiner, inklusive tumörsuppressorproteiner (TSP), tillväxreglerare och mRNA:er för tillväxtfrämjande (onkogen) proteiner. Den hämning som selinexor utövar på XPO1 leder till tydlig ackumulering av TSP:er i kärnan, cellcykelstopp, reduktion av många onkogenproteiner som c-Myc och cyklin D1 samt till apoptos av cancerceller. Kombinationen av selinexor och dexametason och/eller bortezomib visade synergistiska cytotoxiska effekter på multipelt myelom *in vitro* och ökad antitumöraktivitet i xenograftmodeller med multipelt myelom på möss *in vivo*, inklusive sådana som var resistenta mot proteasomhämmare.

Hjärtelektrofysiologi

Effekten på QTc-intervallet av multipla doser selinexor, upp till 175 mg två gånger i veckan, utvärderades hos patienter med tungt förbehandlade hematologiska maligniteter. Selinexor hade ingen stor effekt (dvs. inte högre än 20 ms) på QTc-intervallet vid terapeutisk dosnivå.

Klinisk effekt och säkerhet

Selinexor i kombination med bortezomib och dexametason (SVd) för behandling av patienter med multipelt myelom

Effekten och säkerheten med selinexor i kombination med bortezomib och dexametason utvärderades i studie KCP-330-023 (BOSTON), en global randomiserad öppen aktiv-kontrollerad fas 3-studie av patienter med multipelt myelom som hade fått minst en behandling tidigare. I BOSTON-studien krävdes att patienterna hade mätbart myelom enligt kriterier från International Myeloma Working Group (IMWG) med dokumenterad evidens för sjukdomsprogression under eller efter deras senaste behandlingsregim och att de tidigare hade fått behandling med en till tre olika regimer för multipelt myelom. Patienter som tidigare hade fått proteasomhämmare (enskilt eller som en del av en kombinationsbehandling) behövde ha haft åtminstone en partiell respons på behandlingen och minst ett 6-månadersintervall sedan den senaste behandlingen med proteasomhämmare, utan någon anamnes på utsättning av bortezomib på grund av toxicitet av grad 3 eller högre. Patienterna behövde ha en funktionsstatuspoäng enligt ECOG på ≤ 2 , adekvat leverfunktion, njurfunktion och hematopoetisk funktion. Patienter med systemisk AL-amyloidos, aktivt myelom i centrala nervsystemet, perifer neuropati av grad 2 eller högre eller smärtsam neuropati av grad 2, plasmacellsleukemi, polyneuropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati eller POEMS-syndrom uteslöts från deltagande i studien.

I studien jämfördes behandling med selinexor 100 mg en gång i veckan (administrerat oralt dag 1 varje vecka) i kombination med dexametason 20 mg två gånger i veckan (administrerat oralt dag 1 och 2 varje vecka) och bortezomib 1,3 mg/m² en gång i veckan (administrerat subkutant dag 1 vecka 1–4 och utan dos vecka 5) [SVd-armen] med behandling med bortezomib 1,3 mg/m² två gånger i veckan (administrerat subkutant dag 1, 4, 8 och 11) med en låg dos dexametason 20 mg (administrerat oralt dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 och 12) i en standardcykel på 21 dagar de första 8 cyklerna följt av subkutant bortezomib 1,3 mg/m² en gång i veckan (administrerat subkutant dag 1 vecka 1–4 och utan dos vecka 5) med en låg dos dexametason 20 mg två gånger i veckan (administrerat oralt dag 1 och 2 varje vecka) under cyklerna ≥ 9 [Vd-armen].

Behandlingen fortsatte i båda armarna fram till sjukdomsprogression, dödsfall eller oacceptabel toxicitet. Vid den första bekräftade sjukdomsprogressionen (PD) kunde patienter i kontrollarmen (Vd) växla till att få selinexor-baserad behandling i form av SVd varje vecka (BOSTON-regimen) eller Sd varje vecka selinexor 100 mg en gång i veckan (dag 1 varje vecka) och en låg dos dexametason 20 mg två gånger i veckan (dag 1 och 2 varje vecka).

Totalt 402 patienter randomiserades: 195 till SVd-armen och 207 till Vd-armen.

Patient- och sjukdomsegenskaper vid baslinjen beskrivs i tabell 5.

Tabell 5: Demografi och sjukdomsegenskaper hos patienter med recidiverande refraktärt multipelt myelom i BOSTON-studien (n = 402)

Egenskap	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Median från diagnos till randomisering, år (intervall)	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
Tid sedan den senaste föregående behandlingen, median (intervall)	48 veckor (1, 1 088)	42 veckor (2, 405)
Antal tidigare behandlingsregimer, genomsnitt (intervall)	1,7 (1, 3)	1,7 (1, 3)
Antal tidigare behandlingar (%)		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
Ålder, median (intervall)	66 år (40, 87)	67 år (38, 90)
Patienter < 65 år, n (%)	86 (44)	75 (36)
Patienter 65–74 år, n (%)	75 (39)	85 (41)
Patienter ≥ 75 år, n (%)	34 (17)	47 (23)
Män: kvinnor, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Typ av tidigare behandling, n (%)		
Stamcellstransplantation	76 (39)	63 (30)
Lenalidomid i alla kombinationer	77 (39)	77 (37)
Pomalidomid i alla kombinationer	11 (6)	7 (3)
Bortezomib i alla kombinationer	134 (69)	145 (70)
Karfilzomib i alla kombinationer	20 (10)	21 (10)
Alla proteasomhämmare i alla kombinationer	148 (76)	159 (77)
Daratumumab i alla kombinationer	11 (6)	6 (3)
Reviderat internationellt stadieindelningssystem vid baslinjen, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Inte känt	10 (5)	14 (7)
Högriskcytogenetik ^a , n (%)	97 (50)	95 (46)
Funktionsstatus enligt ECOG: 0 till 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Omfattar alla av del (17p)/p53, t (14, 16), t (4, 14) och 1q21.

Det primära resultatmålet var progressionsfri överlevnad (PFS) som bedömts av en fristående granskningskommitté (IRC) enligt de enhetliga responskriterierna för multipelt myelom från IMWG.

Baserat på en planerad interimanalys av PFS där gränsen för PFS hade nåtts (medianuppföljning upp till 15,1 månader) visade BOSTON en statistiskt signifikant förbättring av PFS i SVd-armen jämfört med Vd-armen, riskkvot (HR) = 0,70 (95 % KI: 0,53–0,93, p = 0,0075), en median-PFS på 13,9 månader (95 % KI: 11,7, inte uppnått) och 9,5 månader (95 % KI: 8,1; 10,8) i SVd-armen respektive Vd-armen.

Det fanns en statistiskt signifikant förbättring av den totala svarsfrekvensen (ORR): 76,4 % i SVd-armen jämfört med 62,3 % i Vd-armen, p = 0,0012. ≥ mycket bra partiell responsfrekvens (≥ VGPR-frekvensen inkluderar stringent fullständig respons [sCR], fullständig respons [CR] och VGPR) var 44,6 % i SVd-armen jämfört med 32,4 % i Vd-armen.

Mediantiden till respons var 1,4 månader hos patienterna som fick SVd och 1,6 månader hos patienterna som fick Vd. Medianvaraktigheten på responsen (DoR), bland de svarande patienterna, var 20,3 månader i SVd-armen respektive 12,9 månader i Vd-armen.

Vid tidpunkten för den planerade interimanalysen av PFS hade 109 OS-händelser (total överlevnad) förekommit. Det hade inträffat 47 dödsfall i SVd-armen och 62 i Vd-armen (HR = 0,84 [95 % KI: 0,57, 1,23]). Medianvärdet för OS nåddes inte i SVd-armen och var 25 månader i Vd-armen.

I en uppdaterad beskrivande analys med en medianuppföljning på 22,1 månader) var resultaten konsekventa med den primära analysen. Effektrésultatet visas i tabell 6 och figur 1.

Tabell 6: Effektrésultat bedömda av en fristående granskningskommitté i BOSTON-studien (medianuppföljning 22,1 månader)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Progressionsfri överlevnad (PFS)^a Riskkvot (95 % KI)	0,71 (0,54; 0,93)	
Median-PFS i månader (95 % KI)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Total svarsfrekvens (ORR)^b, n (%) 95 % KI	150 (76,9) (70,4; 82,6)	131 (63,3) (56,3; 69,9)
sCR	19 (10)	13 (6)
CR	14 (7)	9 (4)
VGPR	54 (28)	45 (22)
PR	63 (32)	64 (31)
Tid till respons, månader (95 % KI)	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Medianvaraktighet på respons, månader (95 % KI)^c	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
Total överlevnad (OS, medianuppföljning 28,7 månader)^a Antal händelser, n (%) Median-OS, månader (95 % KI) Riskkvot (95 % KI)	68 (35) 36,7 (30,2, inte uppnått)	80 (39) 32,8 (27,8, inte uppnått) 0,88 (0,63; 1,22)

SVd = selinexor-bortezomib-dexametason, Vd = bortezomib-, sCR = stringent fullständig respons, CR = fullständig respons, VGPR = mycket bra partiell respons, PR = partiell respons

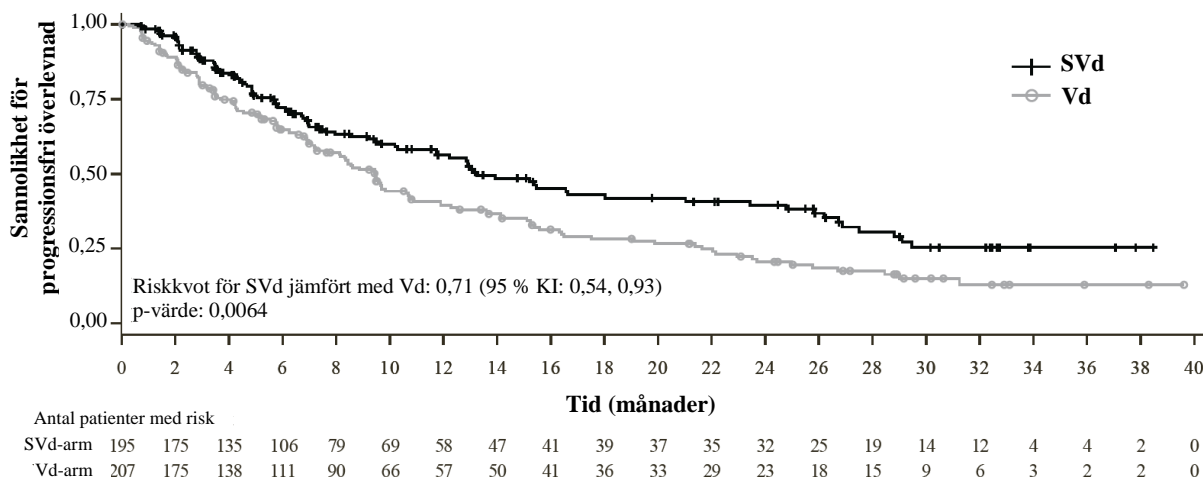
* Rapporterade effektrésultat motsvarar en beskrivande analys baserad på data fram till 15 februari 2021.

^a Riskkvoten baseras på Cox proportionella hasardmodell, stratifierad, och p-värdet baseras på stratifierat log-rank-test.

^b Inkluderar sCR + CR + VGPR + PR, p-värde baserat på Cochran-Mantel-Haenszel-testet.

^c Inkluderar svarande patienter som uppnådde PR eller bättre.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva över PFS i BOSTON-studien (medianuppföljning 22,1 månader)



Perifer neuropati av grad ≥ 2 , ett på förhand bestämt sekundärt nyckelresultatmått, var lägre i SVd-armen (21 %) jämfört med Vd-armen (34 %), oddskvot 0,50 [95 % KI: 0,32, 0,79, $p = 0,0013$], på grund av den lägre dosen bortezomib i SVd-armen.

Selinexor i kombination med dexametason (Sd) för behandling av patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom

Till studien KPC-330-012 (STORM), en enarmad, öppen multicenterstudie i fas 2, rekryterades patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom (RRMM). För STORM del 2 krävdes att patienterna hade mätbar sjukdom enligt kriteriet från IMWG, tidigare hade fått tre eller fler antimyelombehandlingar inklusive ett alkylerande medel, glukokortikoider, bortezomib, carfilzomib, lenalidomid, pomalidomid och en anti-CD38 monoklonal antikropp, samt att patienternas myelom var dokumenterat refraktärt mot glukokortikoider, en proteasomhämmare, en immunmodulator, en anti-CD38 monoklonal antikropp och mot den senaste behandlingen. Patienterna behövde ha en funktionsstatuspoäng enligt ECOG på ≤ 2 , adekvat leverfunktion, njurfunktion och hematopoetisk funktion. Systemisk AL-amyloidosis, aktivt myelom i centrala nervsystemet, perifer neuropati av grad 3 eller högre eller smärtsam neuropati av grad 2 eller högre var exklusionskriterier.

Patienter behandlades med 80 mg selinexor kombinerat med 20 mg dexametason på dag 1 och 3 varje vecka. Behandlingen fortsatte till och med sjukdomsprogression, dödsfall eller oacceptabel toxicitet.

Bland de patienter som deltog i STORM del 2 ($n = 123$) hade 83 patienter RRMM som var refraktär mot två proteasomhämmare (bortezomib, carfilzomib), två immunmodulatorer (lenalidomid, pomalidomid) och en anti-CD38 monoklonal antikropp (daratumumab). Mediandurationen för selinexorbehandling hos dessa 83 patienter var 9 veckor (intervall: 1 till 61 veckor). Medianvärdet för den totala dosen selinexor som gavs var 880 mg (intervall: 160 till 6 220 mg), med en mediandos på 105 mg (intervall: 22 till 180 mg) per vecka.

Data som presenteras nedan kommer från de 83 patienter vars sjukdom var refraktär mot bortezomib (B), carfilzomib (C), lenalidomid (L), pomalidomid (P) och daratumumab (D) (pentarefraktär).

Tabell 7 beskriver egenskaper för patienternas sjukdomar och tidigare behandlingar.

Tabell 7: Demografi och sjukdomsegenskaper hos patienter med recidiverande refraktärt multipelt myelom som behandlats två gånger i veckan med 80 mg selinexor och 20 mg dexametason (n = 83)

Egenskaper	
Median från diagnos till start av studiebehandlingen, år (intervall)	7 år (1, 23)
Antal tidigare behandlingsregimer, median (intervall)	8 (4, 18)
Ålder, median (intervall)	65 år (40, 86)
Patienter < 65 år, n (%)	40 (48)
Patienter 65–74 år, n (%)	31 (37)
Patienter ≥ 75 år, n (%)	12 (15)
Män: Kvinnor, n (%)	51 M (61): 32 K (39)
Refraktär status till specifika behandlingskombinationer, n (%)	
Pentarefraktära (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab i alla kombinationer	57 (69)
Daratumumab som enda medel	26 (31)
Tidigare stamcellstransplantation ¹ , n (%)	67 (81)
≥ 2 transplantationer	23 (28)
Tidigare CAR-T-cellbehandling, n (%)	2 (2,4)
Reviderat integrerat stadieindelningssystem vid baslinjen, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Högriskcytogenetik, n (%) (omfattar alla av del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) eller 1q21)	47 (57)
Funktionsstatus enligt ECOG: 0 till 1, n (%)	74 (89)

¹En patient genomgick transplantation av allogena stamceller.

Det primära effektmåttet var total svarsfrekvens (ORR), bedömd av en fristående granskningskommitté, baserat på de enhetliga responskriterierna från IMWG för multipelt myelom. Respons bedömdes varje månad och enligt IMWG-riktlinjerna. Tabell 8 ger en översikt av effektresultaten.

Tabell 8: Effektnytt: bedömd av fristående granskningskommitté (STORM, patienter med recidiverande refraktärt multipelt myelom som behandlades två gånger i veckan med 80 mg selinexor och 20 mg dexametason)

Effektmått:	NEXPOVIO 80 mg + dexametason 20 mg n = 83
Total svarsfrekvens (ORR), n (%) (omfattar sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25,3)
95 % konfidensintervall	16,4; 36
sCR, MRD negativ, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Minimal respons (MR), n (%)	10 (12,0)
Stabil sjukdom (SD), n (%)	32 (38,6)
Sjukdomsprogression (PD)/kan ej utvärderas (NE), n (%)	20 (24,1)
Mediantid till första respons (veckor) (intervall: 1 till 10 veckor)	3,9
Medianvaraktighet av respons (DOR) månader (95 % konfidensintervall)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR = stringent fullständig respons, CR = fullständig respons, VGPR = mycket bra partiell respons, PR = partiell respons

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för selinexor för alla grupper av den pediatrika populationen för behandlingen av RRMM (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av selinexor uppnås maximal plasmakoncentration (C_{max}) inom 4 timmar. Samtidig administrering av en fettrik måltid (800–1 000 kalorier med cirka 50 % av totalt kaloriinnehåll i måltiden från fett) hade inte en kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för selinexor.

Distribution

Selinexor är 95,0 % bundet till humana plasmaproteiner. I en analys av populationsfarmakokinetiken (FK) var den skenbara distributionsvolymen (V_d/F) av selinexor 133 liter hos cancerpatienter.

Metabolism

Selinexor metaboliseras av CYP3A4, flera UDP-glukuronosyltransferaser (UGT:er) och glutation-S-transferaser (GST:er).

Eliminering

Efter en enstaka dos på 80 mg selinexor är medelhalveringstiden ($t_{1/2}$) 6 till 8 timmar. I en analys av populationsfarmakokinetiken var skenbar total clearance (CL/F) av selinexor 18,6 liter/timme hos cancerpatienter.

Specifika populationer

Ålder, kön och etnicitet

Varken ålder (18 till 94 år), kön eller etnicitet hade någon kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för selinexor.

I datasetet för populationsfarmakokinetik identifierades varken ålder eller etnicitet som signifikant kovariat; kön identifierades som en signifikant kovariat.

Nedsatt njurfunktion

Graden av nedsatt njurfunktion fastställdes genom kreatininclearance efter beräkning med Cockcroft-Gault-ekvationen. Resultat från analyser av populationsfarmakokinetiken (FK) av patienter med normal (n = 283, CLcr: ≥ 90 ml/min), lindrigt (n = 309, CLcr: 60 till 89 ml/min), måttligt (n = 185, CLcr: 30 till 59 ml/min) eller allvarligt (n = 13, CLcr: 15 till 29 ml/min) nedsatt njurfunktion indikerade att kreatininclearance inte hade någon effekt på FK för NEXPOVIO. Därför förväntas inte lindrigt, måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion ändra FK för selinexor, och inga justeringar av selinexordosen krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

En analys av populationsfarmakokinetiken indikerade att lindrigt nedsatt leverfunktion (bilirubin $> 1-1,5$ x ULN eller AST $> ULN$, men bilirubin $\leq ULN$, n = 119) inte hade någon kliniskt signifikant effekt på FK för selinexor. Liknande fynd sågs hos ett litet antal patienter med måttligt (bilirubin $> 1,5-3$ x ULN, oavsett ASAT-nivå, n = 10) och allvarligt nedsatt leverfunktion (bilirubin > 3 x ULN, oavsett ASAT-nivå, n = 3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

I 13-veckorsstudien med upprepad dosering på råttor observerades minskad viktökning och lägre födointag, hematopoetisk/lymfoid hypoplasi samt effekter på reproduktionsorgan hos både hanar och honor. I 13-veckorsstudien på apor omfattade de observerade behandlingsrelaterade effekterna minskad kroppsvikt, mag-tarmeffekter och lymfoid/hematologisk brist. Gastrointestinala toxiciteter, inklusive anorexi, minskad viktökning och lägre födointag noterades vara CNS-medierade. Ingen säkerhetsmarginal för dessa toxiciteter kunde fastställas.

Gentoxicitet

Selinexor var inte mutagent i ett bakteriellt återmuteringstest (Ames test). Selinexor var inte klastogent i vare sig cytogenetiskt test *in vitro* i humanlymfocyter eller i mikronukleustest *in vivo* på råttor.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har genomförts med selinexor.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Inga fertilitetsstudier i djur har genomförts med selinexor. I toxicitetsstudier med upprepad oral dos administrerades selinexor i upp till 13 veckor till råttor och apor. Hos råttor observerades reducerad sperma, spermatider och germinalceller i epididymis och testiklar, samt minskade ovarialfolliklar. Individuell cellnekros i testiklar observerades hos apor. Dessa fynd observerades vid systemisk exponering cirka 0,11, 0,28 respektive 0,53 gånger exponeringen (AUC_{last}) i människa vid den rekommenderade dosen på 80 mg för människor. Utvecklingseffekter observerades vid daglig exponering hos gravida råttor, där den systemiska exponeringen var lägre än exponeringen (AUC_{last}) i människa vid den rekommenderade dosen på 80 mg för människor.

Annan toxicitet

Ett sensibiliseringstest på marsvin visade att selinexor vid 25 % inducerade lindrig överkänslighet av grad II vid hudkontakt efter 24 och 48 timmar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (pH-101) (E460i)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Povidon K30 (E1201)
Kolloidal kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokristallin cellulosa (pH-102) (E460i)
Natriumlaurilsulfat (E514i)

Tablettdragering

Talk (E553b)
Poly(vinylalkohol) delvis hydrolyserad (E1203)
Glycerylmonostearat (E471)
Polysorbat 80 (E433)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)
Briljantblått FCF aluminiumlack (E133)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PCTFE/PVC-aluminiumblistor som innehåller 2, 3, 4, 5 eller 8 filmdragerade tabletter.
En ytterkartong innehåller fyra barnskyddande innerförpackningar med ett blister i varje. Kartongerna innehåller totalt 8, 12, 16, 20 eller 32 filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1537/005

EU/1/21/1537/001

EU/1/21/1537/002

EU/1/21/1537/003

EU/1/21/1537/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 mars 2021

Datum för den senaste förnyelsen: 13 maj 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NEXPOVIO 20 mg filmdragerade tabletter

selinexor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg selinexor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

40 mg dos 8 filmdragerade tabletter

60 mg dos 12 filmdragerade tabletter

80 mg dos 16 filmdragerade tabletter

100 mg dos 20 filmdragerade tabletter

80 mg dos 32 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

40 mg dos en gång per vecka

60 mg dos en gång per vecka

80 mg dos en gång per vecka

100 mg dos en gång per vecka

80 mg dos två gånger per vecka

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Det är viktigt att ta detta läkemedel exakt enligt anvisningar från din läkare för att undvika felaktig dosering.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

NEXPOVIO

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC

SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INRE BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NEXPOVIO 20 mg filmdragerade tabletter

selinexor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg selinexor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

40 mg dos 2 filmdragerade tabletter

60 mg dos 3 filmdragerade tabletter

80 mg dos 4 filmdragerade tabletter

100 mg dos 5 filmdragerade tabletter

80 mg dos 8 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

För att öppna

1. Tryck på knappen och håll ned den försiktigt.

2. Dra ut läkemedelskartan.

40 mg dos en gång per vecka

60 mg dos en gång per vecka

80 mg dos en gång per vecka

100 mg dos en gång per vecka

80 mg dos två gånger per vecka

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Det är viktigt att ta detta läkemedel exakt enligt anvisningar från din läkare för att undvika felaktig dosering.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)****12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NEXPOVIO 20 mg filmdragerade tabletter

selinexor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stemline Therapeutics B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

40 mg dos

60 mg dos

80 mg dos

100 mg dos

80 mg dos

Ta 80 mg dag 1 av veckan

Ta 80 mg dag 3 av veckan

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

NEXPOVIO 20 mg filmdragerade tabletter selinexor

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad NEXPOVIO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar NEXPOVIO
3. Hur du tar NEXPOVIO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur NEXPOVIO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad NEXPOVIO är och vad det används för

NEXPOVIO innehåller den aktiva substansen selinexor. Selinexor är ett cancerläkemedel som är känt som en XPO1-hämmare. Det blockerar effekten av ett protein som kallas XPO1, som transporterar protein från cellkärnan ut till cellens cytoplasma. Vissa av dessa cellproteiner måste finnas i kärnan för att fungera ordentligt.

Genom att blockera XPO1-funktionen hindrar selinexor vissa proteiner från att komma ut ur kärnan, och därmed stoppas ökad tillväxt av cancerceller, vilket leder till att cancercellerna dör.

Vad NEXPOVIO används för

NEXPOVIO används för att behandla patienter med multipelt myelom som har kommit tillbaka efter behandling. NEXPOVIO används

- tillsammans med två andra läkemedel som heter bortezomib och dexametason till personer som har fått minst en annan behandling tidigare

ELLER

- tillsammans med dexametason till patienter som tidigare har fått minst fyra olika typer av myelombehandling, men vars sjukdom inte kan kontrolleras med de tidigare läkemedelsbehandlingarna.

Multipelt myelom är en cancerform som påverkar en typ av blodkropp som kallas plasmacell. En plasmacell producerar vanligtvis proteiner för att bekämpa infektioner. Personer med multipelt myelom har cancerogena plasmaceller, vilka kallas myelomceller, som kan skada skelettet och njurarna och öka risken för infektioner. Behandlingen med NEXPOVIO dödar myelomcellerna och minskar sjukdomssymtomen.

2. Vad du behöver veta innan du tar NEXPOVIO

Ta inte NEXPOVIO

Om du är allergisk mot selinexor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar NEXPOVIO och under behandlingen om du

- har eller har haft problem med blödningar
- har haft en infektion nyligen eller får en infektion
- mår illa, kräks eller får diarré
- förlorar aptiten eller går ner i vikt
- är förvirrad och yr
- får minskade natriumnivåer i blodet (hyponatremi)
- får ny eller försämrad katarakt (starr).

Läkaren kommer att undersöka dig och följa dig noggrant under behandlingen. Innan du börjar ta NEXPOVIO och under behandlingen, kommer man att ta blodprover för att se att du har tillräckligt med blodkroppar.

Barn och ungdomar

NEXPOVIO ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och NEXPOVIO

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet

Fertila kvinnor bör göra ett graviditetstest innan behandlingen med NEXPOVIO påbörjas.

Använd inte NEXPOVIO om du är gravid, eftersom det kan skada fostret. Kvinnor som blir gravida när de tar NEXPOVIO, måste avbryta behandlingen omedelbart och informera läkare.

Amning

Amma inte under behandlingen med NEXPOVIO och 1 vecka efter den sista dosen. Det är inte känt om selinexor (eller dess metaboliter) utsöndras i bröstmjölk och om det kan skada barnet som ammas.

Fertilitet

NEXPOVIO kan försämma fertiliteten hos kvinnor och män.

Preventivmedel

Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i åtminstone 1 vecka efter den sista dosen.

Män rekommenderas att använda effektiva preventivmedel eller undvika sexuell aktivitet med fertila kvinnor under behandlingen och i åtminstone 1 vecka efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner

NEXPOVIO kan orsaka trötthet, förvirring och yrsel. Du ska inte köra bil eller använda maskiner om du får en sådan reaktion när du behandlas med detta läkemedel.

NEXPOVIO innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 20 mg tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar NEXPOVIO

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är:

- när det används tillsammans med bortezomib och dexametason: 100 mg (5 tabletter) en gång om dagen, dag 1 varje vecka, eller enligt anvisning från din läkare.
- när det används med dexametason: 80 mg (4 tabletter) en gång per dag, på dag 1 och 3 varje vecka, eller enligt anvisning från din läkare.

Din läkare kan ändra dosen om biverkningar uppstår.

Det är viktigt att du tar detta läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar för att undvika doseringsfel.

Användningssätt

Svälj tabletterna hela med ett glas vatten, antingen tillsammans med mat eller mellan måltider. Du får inte krossa, tugga, bryta eller dela tabletterna. Detta för att förhindra risk för hudirritation från den aktiva substansen.

Användningstid

Din läkare kommer att informera dig om behandlingstiden utifrån hur du svarar på behandlingen och eventuella biverkningar.

Om du har tagit för stor mängd av NEXPOVIO

Ring din läkare eller uppsök närmaste akutmottagning omedelbart. Ta med din förpackning med NEXPOVIO-tabletter.

Om du har glömt att ta NEXPOVIO

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta inte heller en extra dos om du kräks efter att ha tagit NEXPOVIO. Ta din nästa inplanerade dos när det är dags.

Om du slutar att ta NEXPOVIO

Du ska inte sluta ta eller ändra din dos av NEXPOVIO utan godkännande från din läkare. Om du blir gravid när du tar NEXPOVIO måste du dock avbryta behandlingen omedelbart och informera din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Berätta omedelbart för din läkare eller sjuksköterska om du får någon av följande biverkningar.

NEXPOVIO kan orsaka följande **allvarliga biverkningar**:

Mycket vanliga (kan drabba fler än 1 av 10 personer)

- **minskat antal blodplättar**
Din läkare tar blodprover innan du börjar ta NEXPOVIO och, utifrån behov, under och efter behandlingen. Proverna kommer att tas mer regelbundet under behandlingens två första månader för att övervaka nivåerna av blodplättar. Din läkare kan avbryta behandlingen eller justera dosen utifrån antalet blodplättar. Berätta omedelbart för din läkare om du har tecken på minskat antal blodplättar, så som
 - lätt att få blåmärken eller stora blåmärken

- hudförändringar med utslag i form av knappålsstora rödlila fläckar
- långvarig blödning från skärsår
- blödning från tandköttet eller näsan
- blod i urin eller avföring.
- **minskat antal röda och vita blodkroppar**, inklusive neutrofiler och lymfocyter
Din läkare tar blodprover för att kontrollera ditt antal röda och vita blodkroppar innan du börjar ta NEXPOVIO och, utifrån behov, under och efter behandlingen. Proverna kommer att tas mer regelbundet under behandlingens två första månader. Din läkare kan avbryta behandlingen eller justera dosen utifrån hur mycket blodkroppar du har. Du kan även få behandling med andra läkemedel för att öka antalet blodkroppar. Tala omedelbart om för din läkare om du har tecken på minskat antal neutrofiler, så som feber.
- **trötthet**
Informera din läkare om du upplever ny eller tilltagande trötthet. Din läkare kan justera dosen vid varaktig eller tilltagande trötthet.
- **illamående, kräkningar, diarré**
Informera din läkare omedelbart om du blir illamående, kräks eller får diarré. Din läkare kan justera dosen eller avbryta behandlingen utifrån hur allvarliga dina symtom är. Din läkare kan dessutom ordinera läkemedel som du ska ta före eller samtidigt som du behandlas med NEXPOVIO, för att förebygga och behandla illamående och/eller kräkningar och/eller diarré.
- **minskad aptit och/eller minskad vikt**
Du kommer att få väga dig innan du börjar ta NEXPOVIO och utifrån behov, under och efter behandlingen. Det kommer att ske mer regelbundet under behandlingens två första månader. Berätta för din läkare om du förlorar aptiten och om du går ner i vikt. Din läkare kan justera dosen vid minskad aptit och vikt och/eller ordinera läkemedel för att öka din aptit. Se till att upprätthålla tillräckligt vätske- och kaloriintag under hela behandlingen.
- **minskad natriumnivå**
Din läkare tar blodprover för att kontrollera din natriumnivå innan du börjar ta NEXPOVIO och, utifrån behov, under och efter behandlingen. Proverna kommer att tas mer regelbundet under behandlingens två första månader. Din läkare kan justera dosen och/eller ordinera salttabletter eller vätskor utifrån din natriumnivå.
- **förvirringstillstånd och yrsel**
Informera din läkare om du upplever förvirring. Undvik situationer där yrsel och förvirringstillstånd kan innebära ett problem, och ta inte andra läkemedel som kan orsaka yrsel eller förvirringstillstånd utan att prata med din läkare. Om du upplever någon form av förvirring eller yrsel, ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän symtomen försvunnit. Din läkare kan justera dosen för att minska symtomen.
- **katarakt (starr)**
Informera din läkare om du upplever symtom på katarakt (starr), till exempel dubbelseende, ljuskänslighet eller bländande ljussken. Om du märker synförändringar kan din läkare begära en synundersökning av en ögonspecialist (en oftalmolog) och du kan behöva genomgå ögonkirurgi för att avlägsna katarakten så att synen återställs.

Berätta omedelbart för din läkare eller sjuksköterska om du får någon av de andra biverkningarna som anges nedan.

Andra eventuella biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Lunginflammation
- Övre luftvägsinfektion
- Luftrörskatarr
- Virusinfektion i näsa och hals (nasofaryngit)
- Skador på nerver i händerna och fötterna som kan orsaka stickningar och domningar (perifer neuropati)
- Blödning från näsan
- Huvudvärk

- Uttorkning
- Ökad blodsockernivå
- Minskad kaliumnivå
- Sömlöshet
- Försämrat smaksinne
- Suddig syn
- Andfåddhet
- Hosta
- Buksmärta
- Förstoppning
- Minskad energi
- Feber

Vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 100 personer)

- Bakteriefektion i blodet
- Sepsis/blodförgiftning (kroppen reagerar på en kraftig infektion och släpper ut kemiska ämnen i blodcirkulationen, vilket utlöser förändringar som kan skada flera organsystem)
- Minskat antal neutrofiler och feber
- Minskad fosfatnivå
- Ökad kaliumnivå
- Minskad kalciumnivå
- Minskad magnesiumnivå
- Mental förvirring (hallucinationer)
- Ökad amylas- och lipasnivå
- Ökad halt urinsyra
- Förvirring (delirium)
- Svimning (synkope)
- Ökad hjärtfrekvens (takykardi)
- Nedsatt syn
- Förlust av smaksinne
- Smakrubbningar
- Balansstörning
- Kognitiv störning
- Nedsatt uppmärksamhet
- Försämrat minne
- Lågt blodtryck (hypotoni)
- Snurrande känsla (vertigo)
- Matsmältningsstörningar, muntorrhet, bukobehag
- Gasbildning eller uppsvälld buk
- Klåda
- Muskelspasmer
- Njurproblem
- Allmän försämring av fysiskt hälsotillstånd, gångstörning, sjukdomskänsla, frossa
- Ökade leverenzymnivåer (alaninaminotransferas, aspartataminotransferas och alkaliskt fosfatas)
- Fall
- Försämrat minne, inklusive minnesförlust
- Ökning av muskelenzymet kreatin
- Håravfall
- Natliga svettningar inklusive kraftig svettning
- Nedre luftvägsinfektion
- Blåmärken.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Snabb nedbrytning av tumörceller som kan vara potentiellt livshotande och ge symtom som muskelkramper, muskelsvaghet, förvirring, synförlust eller synstörningar och andfåddhet (tumörlyssyndrom)
- Inflammation i hjärnan som kan orsaka förvirring, huvudvärk och krampanfall (encefalopati)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur NEXPOVIO ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen, innerkartongen och ytterkartongen efter "Utg.dat.:". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker några skador eller tecken på manipulering.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är selinexor. Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg selinexor.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, povidon K30, natriumlaurilsulfat, kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat. Tablettdrageringen innehåller talk, delvis hydrolyserad poly(vinylalkohol), glycerylmonostearat, polysorbat 80, titandioxid, makrogol, indigokarmin aluminiumlack och briljantblått FCF aluminiumlack. Se avsnitt 2 "NEXPOVIO innehåller natrium".

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

NEXPOVIO filmdragerade tabletter är blå, runda och märkta med "K20" på ena sidan.

Varje ytterkartong innehåller fyra barnskyddande innerförpackningar. Varje innerförpackning innehåller ett plastblister med 2, 3, 4, 5 eller 8 tabletter, vilket ger totalt 8, 12, 16, 20 eller 32 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Nederländerna

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;
Κύπρος; Latvija; Lietuva;
Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Polska; Portugal; România;
Slovenija; Slovenská republika;
Suomi/Finland; Sverige
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.