

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NEXPOVIO 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Selinexor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Blaue, runde, bikonvexe Filmtabletten (4 mm dick und mit einem Durchmesser von 7 mm) mit Prägung „K20“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NEXPOVIO ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Behandlung des Multiplen Myeloms erfahren sind.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 80 mg Selinexor an den Tagen 1 und 3 jeder Woche.

Die empfohlene Anfangsdosis von Dexamethason beträgt 20 mg oral an den Tagen 1 und 3 jeder Woche zusammen mit Selinexor. Weitere Informationen über die Verabreichung von Dexamethason finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Die Behandlung sollte bis zur Progression der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Wenn eine Selinexor-Dosis vergessen oder verzögert wird oder ein Patient nach einer Selinexor-Dosis erbricht, sollte der Patient die Dosis nicht wiederholen. Der Patient sollte die nächste Dosis am nächsten regulär geplanten Tag einnehmen.

Dosisänderungen

Empfohlene Dosisänderungen von NEXPOVIO bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 1: Vorgegebene Dosisänderungsschritte bei Nebenwirkungen

Empfohlene Startdosis	Erste Reduktion	Zweite Reduktion	Dritte Reduktion	Absetzen*
80 mg Tag 1 und 3 jeder Woche (160 mg insgesamt pro Woche)	100 mg einmal wöchentlich	80 mg einmal wöchentlich	60 mg einmal wöchentlich	

* Wenn die Symptome nicht abklingen, ist die Behandlung abzusetzen.

Tabelle 2: Dosisänderungsrichtlinien bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung ^a	Auftreten	Aktion
Hämatologische Nebenwirkungen		
Thrombozytopenie		
Thrombozytenzahl 25.000 bis weniger als 75.000/ μ l	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> Selinexor um 1 Dosisstufe (siehe Tabelle 1) reduzieren.
Thrombozytenzahl 25.000 bis weniger als 75.000/ μ l <i>mit</i> gleichzeitiger Blutung	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> Selinexor unterbrechen. Selinexor mit der nächstniedrigeren Dosisstufe (siehe Tabelle 1) wiederaufnehmen, nachdem die Blutung abgeklungen ist.
Thrombozytenzahl weniger als 25.000/ μ l	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> Selinexor unterbrechen. Überwachen, bis die Thrombozytenzahl wieder auf mindestens 50.000/μl zurückkehrt. Selinexor mit der nächstniedrigeren Dosisstufe (siehe Tabelle 1) wiederaufnehmen.
Neutropenie		
Absolute Neutrophilenzahl von 0,5 bis 1,0 x 10 ⁹ /l ohne Fieber	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> Selinexor um 1 Dosisstufe (siehe Tabelle 1) reduzieren.
Absolute Neutrophilenzahl weniger als 0,5 x 10 ⁹ /l <i>ODER</i> Febrile Neutropenie	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> Selinexor unterbrechen. Überwachen, bis die Neutrophilenzahl wieder auf 1,0 x 10⁹/l oder höher steigt. Selinexor mit der nächstniedrigeren Dosisstufe (siehe Tabelle 1) wiederaufnehmen.
Anämie		
Hämoglobin weniger als 8,0 g/dl	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> Selinexor um 1 Dosisstufe (siehe Tabelle 1) reduzieren. Vollbluttransfusionen und/oder andere Behandlungen nach klinischen Leitlinien verabreichen.
Lebensbedrohliche Folgen (dringende Intervention angezeigt)	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> Selinexor unterbrechen. Hämoglobin überwachen, bis der Hämoglobinwert wieder auf 8 g/dl oder höher steigt. Selinexor mit der nächstniedrigeren

Nebenwirkung ^a	Auftreten	Aktion
		<p>Dosisstufe (siehe Tabelle 1) wiederaufnehmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollbluttransfusionen und/oder andere Behandlungen nach klinischen Leitlinien verabreichen.
Nicht-hämatologische Nebenwirkungen		
Hyponatriämie		
Natriumspiegel 130 mmol/l oder weniger	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> • Selinexor unterbrechen und angemessene unterstützende Therapiemaßnahmen einleiten. • Überwachen, bis der Natriumgehalt wieder auf 130 mmol/l oder höher steigt. • Selinexor mit der nächstniedrigeren Dosisstufe (siehe Tabelle 1) wiederaufnehmen.
Ermüdung		
Grad 2 über mehr als 7 Tage <i>ODER</i> Grad 3	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> • Selinexor unterbrechen. • Überwachen, bis Ermüdung auf Grad 1 oder Ausgangszustand abgeklungen ist. • Selinexor mit der nächstniedrigeren Dosisstufe (siehe Tabelle 1) wiederaufnehmen.
Übelkeit und Erbrechen		
Übelkeit Grad 1 oder 2 (Rückgang der oralen Aufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust, Dehydratation oder Mangelernährung) <i>ODER</i> Erbrechen Grad 1 oder 2 (5 oder weniger Episoden pro Tag)	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> • Selinexor beibehalten und weitere Antiemetika hinzunehmen.
Übelkeit Grad 3 (unzureichende orale Kalorien- oder Flüssigkeitsaufnahme) <i>ODER</i> Erbrechen Grad 3 oder höher (6 oder mehr Episoden pro Tag)	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> • Selinexor unterbrechen. • Überwachen, bis Übelkeit oder Erbrechen auf Grad 2 oder niedriger bzw. den Ausgangswert abgeklungen ist. • Hinzunahme weiterer Antiemetika. • Selinexor mit der nächstniedrigeren Dosisstufe (siehe Tabelle 1) wiederaufnehmen.
Diarrhoe		
Grad 2 (4 bis 6 zusätzliche Stühle pro Tag im Vergleich zum Ausgangswert)	1.	<ul style="list-style-type: none"> • Selinexor beibehalten und unterstützende Therapiemaßnahmen einleiten.
	2. und folgendes	<ul style="list-style-type: none"> • Selinexor um 1 Dosisstufe (siehe Tabelle 1) reduzieren. • Unterstützende Therapiemaßnahmen einleiten.

Nebenwirkung^a	Auftreten	Aktion
Grad 3 oder höher (7 oder mehr zusätzliche Stühle pro Tag im Vergleich zum Ausgangswert; Krankenhausaufenthalt angezeigt)	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> • Selinexor unterbrechen und unterstützende Therapiemaßnahmen einleiten. • Überwachen, bis Diarrhoe auf Grad 2 oder niedriger abgeklungen ist. • Selinexor mit der nächstniedrigeren Dosisstufe (siehe Tabelle 1) wiederaufnehmen.
Gewichtsverlust und Anorexie		
Gewichtsverlust von 10 % bis weniger als 20 % <i>ODER</i> Anorexie in Verbindung mit signifikantem Gewichtsverlust oder Mangelernährung	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> • Selinexor unterbrechen und unterstützende Therapiemaßnahmen einleiten. • Überwachen, bis das Gewicht auf über 90 % des Ausgangsgewichts zurückkehrt. • Selinexor mit der nächstniedrigeren Dosisstufe (siehe Tabelle 1) wiederaufnehmen.
Andere nicht-hämatologische Nebenwirkungen		
Grad 3 oder 4 (lebensbedrohlich)	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> • Selinexor unterbrechen. • Überwachen bis zum Rückgang auf Grad 2 oder niedriger. • Selinexor mit der nächstniedrigeren Dosisstufe (siehe Tabelle 1) wiederaufnehmen.

a. National Cancer Institute, Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE) Version 4.03.

Besondere Patientenpopulationen

Ältere Menschen

Für Patienten über 65 Jahren ist keine Anpassung der Selinexor-Dosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.8, 5.1. und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Selinexor-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Hämodialyse liegen keine Daten vor, sodass eine Dosisempfehlung nicht ausgesprochen werden kann.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Selinexor-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Von Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen nicht ausreichend Daten vor, um eine Dosisempfehlung auszusprechen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NEXPOVIO bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).

Es gibt bei der Behandlung des Multiplen Myeloms keinen relevanten Nutzen von NEXPOVIO bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

NEXPOVIO ist zum Einnehmen bestimmt.

NEXPOVIO ist an den Tagen 1 und 3 jeder Woche ungefähr zur gleichen Uhrzeit einzunehmen. Die Tablette ist ganz mit Wasser zu schlucken. Sie darf nicht zerdrückt, zerkaut, zerbrochen oder geteilt werden, um das Risiko einer Hautreizung durch den Wirkstoff zu vermeiden. Sie kann zu einer

Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Empfohlene begleitende Behandlungen

Die Patienten sind anzuweisen, während der Behandlung eine angemessene Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr aufrechtzuerhalten. Bei Patienten mit Dehydratationsrisiko ist eine intravenöse Hydratation in Betracht zu ziehen.

Vor und während der Behandlung mit NEXPOVIO ist eine prophylaktische Begleitbehandlung mit einem 5-HT₃-Antagonisten und/oder anderen Antiemetika vorzusehen (siehe Abschnitt 4.8).

Hämatologie

Bei den Patienten ist vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung und gemäß klinischer Indikation ein großes Blutbild anzufertigen. Die Überwachung sollte in den ersten zwei Monaten der Behandlung häufiger erfolgen.

Thrombozytopenie

Thrombozytopenie-Ereignisse (Thrombozytopenie; Thrombozytenzahl vermindert) wurden häufig bei Patienten unter Selinexor berichtet. Sie konnten schwerwiegend sein (Grad 3/4). Eine Thrombozytopenie des Grades 3/4 kann mitunter zu klinisch signifikanten Blutungsereignissen und in seltenen Fällen zu einer tödlich verlaufenden Blutung führen (siehe Abschnitt 4.8).

Thrombozytopenie kann mit Dosisunterbrechungen, Dosisänderungen, Thrombozytentransfusionen und/oder anderen klinisch indizierten Behandlungen behandelt werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen überwacht und umgehend untersucht werden. Richtlinien zur Dosisänderung finden Sie in Tabelle 1 und Tabelle 2 in Abschnitt 4.2.

Neutropenie

Neutropenie einschließlich schwerer Neutropenie (Grad 3/4) wurde unter Selinexor berichtet. In einigen Fällen traten bei Patienten mit Neutropenie vom Grad 3/4 gleichzeitig Infektionen auf (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Neutropenie sollten auf Anzeichen einer Infektion überwacht und umgehend untersucht werden. Neutropenie kann mit Dosisunterbrechungen, -änderungen und koloniestimulierenden Faktoren gemäß den medizinischen Richtlinien behandelt werden. Richtlinien zur Dosisänderung finden Sie in Tabelle 1 und Tabelle 2 in Abschnitt 4.2.

Gastrointestinale Toxizität

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, die mitunter schwer sein können und die Anwendung von Antiemetika oder Antidiarrhoika erfordern (siehe Abschnitt 4.8).

Vor und während der Behandlung mit Selinexor ist eine Prophylaxe mit 5-HT₃-Antagonisten und/oder anderen Antiemetika vorzusehen. Um eine Dehydratation bei gefährdeten Patienten zu verhindern, sollten Flüssigkeiten mit Elektrolyten verabreicht werden.

Übelkeit/Erbrechen kann je nach klinischer Indikation mit Dosisunterbrechung, -reduzierung und/oder Behandlungsabbruch und/oder Behandlung mit anderen Antiemetika behandelt werden. Diarrhoe kann mit Dosisänderung oder Verabreichung von Antidiarrhoika behandelt werden. Richtlinien zur Dosisänderung finden Sie in Tabelle 2 in Abschnitt 4.2.

Gewichtsverlust und Anorexie

Selinexor kann Gewichtsverlust und Anorexie verursachen. Bei den Patienten ist vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung und gemäß klinischer Indikation das Körpergewicht, der Ernährungszustand und das Nahrungsvolumen zu überprüfen. Die Überwachung sollte in den ersten zwei Monaten der Behandlung häufiger erfolgen. Patienten, bei denen verminderter Appetit oder vermindertes Gewicht neu auftreten oder sich verschlimmern, benötigen möglicherweise Dosisänderungen, Appetitanreger und Ernährungsberatung. Richtlinien zur Dosisänderung finden Sie in Tabelle 1 und Tabelle 2 in Abschnitt 4.2.

Verwirrheitszustand und Schwindelgefühl

Selinexor kann Verwirrheitszustände und Schwindelgefühl verursachen. Die Patienten sind anzuweisen, Situationen zu vermeiden, in denen Schwindelgefühl oder Verwirrheitszustände ein Problem darstellen können, und andere Arzneimittel, die Schwindelgefühl oder Verwirrheitszustände verursachen können, nicht ohne angemessenen ärztlichen Rat einzunehmen. Den Patienten ist davon abzuraten, ein Fahrzeug zu führen oder schwere Maschinen zu bedienen, solange die Symptome nicht abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.7).

Hyponatriämie

Selinexor kann eine Hyponatriämie verursachen. Bei den Patienten ist vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung und gemäß klinischer Indikation der Natriumspiegel zu überprüfen. Die Überwachung sollte in den ersten zwei Monaten der Behandlung häufiger erfolgen. Der Natriumspiegel ist bei gleichzeitiger Hyperglykämie (Glukose im Serum >150 mg/dl) und hohen Paraproteinspiegeln im Serum zu korrigieren. Hyponatriämie ist nach medizinischen Richtlinien (intravenöse Natriumchloridlösung und/oder Salztabletten) zu behandeln, einschließlich einer Überprüfung der Ernährung. Bei den Patienten ist möglicherweise eine Unterbrechung und/oder Anpassung der Selinexor-Dosis erforderlich. Richtlinien zur Dosisänderung finden Sie in Tabelle 1 und Tabelle 2 in Abschnitt 4.2.

Tumorlysesyndrom

Bei Patienten, die eine Therapie mit Selinexor erhielten, wurde von Tumorlysesyndrom (TLS) berichtet. Patienten mit einem hohen TLS-Risiko sollten genau überwacht werden. TLS ist in Übereinstimmung mit den institutionellen Richtlinien umgehend zu behandeln.

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Selinexor und für mindestens 1 Woche nach der letzten Selinexor-Dosis eine Schwangerschaft zu vermeiden oder auf Geschlechtsverkehr zu verzichten.

Frauen im gebärfähigen Alter und männlichen zeugungsfähigen Patienten ist zu raten, während der Behandlung mit Selinexor und mindestens 1 Woche nach der letzten Selinexor-Dosis wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen oder auf sexuelle Aktivitäten zu verzichten, um eine Schwangerschaft zu verhindern (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 20-mg-Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine speziellen klinischen Studien zur Arzneimittelwechselwirkung durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren könnte zu einer geringeren Exposition gegenüber Selinexor führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Selinexor und

für mindestens 1 Woche nach der letzten Selinexor-Dosis eine Schwangerschaft zu vermeiden oder auf Geschlechtsverkehr zu verzichten. Vor Beginn der Behandlung mit Selinexor wird für Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter und männlichen zeugungsfähigen Patienten ist zu raten, während der Behandlung mit Selinexor und mindestens 1 Woche nach der letzten Selinexor-Dosis wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen oder auf sexuelle Aktivitäten zu verzichten, um eine Schwangerschaft zu verhindern.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Selinexor bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Selinexor fötale Schäden verursachen kann (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Selinexor während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Wenn die Patientin während der Einnahme von Selinexor schwanger wird, sollte Selinexor sofort abgesetzt werden, und die Patientin sollte über die mögliche Gefährdung des Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Selinexor oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Selinexor und für 1 Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Befunde legen nahe, dass Selinexor die Fruchtbarkeit von Frauen und Männern beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Selinexor kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Selinexor kann Ermüdung, Verwirrheitszustände und Schwindelgefühl verursachen. Die Patienten sind anzuweisen, Situationen zu vermeiden, in denen Schwindelgefühl oder Verwirrheitszustände ein Problem darstellen können, und andere Arzneimittel, die Schwindelgefühl oder Verwirrheitszustände verursachen können, nicht ohne angemessenen ärztlichen Rat einzunehmen. Den Patienten ist davon abzuraten, ein Fahrzeug zu führen oder schwere Maschinen zu bedienen, wenn bei Ihnen solche Symptome auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Selinexor in Kombination mit Dexamethason ist bei 214 Patienten mit Multiplem Myelom, von denen 83 Patienten fünffach refraktär waren, untersucht worden. Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 30\%$) waren Übelkeit (75 %), Thrombozytopenie (75 %), Ermüdung (66 %), Anämie (60 %), verminderter Appetit (56 %), vermindertes Gewicht (49 %), Diarrhoe (47 %), Erbrechen (43 %), Hyponatriämie (40 %), Neutropenie (36 %) und Leukopenie (30 %).

Die am häufigsten gemeldeten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 3\%$) waren Pneumonie (7,5 %), Sepsis (6,1 %), Thrombozytopenie (4,7 %), akute Nierenschädigung (3,7 %) und Anämie (3,3 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason berichtet wurden, sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOCs) und Häufigkeit gruppiert. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht

bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere sortiert.

Tabelle 3: Beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason behandelten Patienten

Systemorganklasse/ bevorzugte Bezeichnung	Alle UAW/Häufigkeit	UAW Grad 3–4/Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege Häufig Sepsis, Bakteriämie	Häufig Pneumonie, Sepsis, Bakteriämie Gelegentlich Infektion der oberen Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie Häufig Febrile Neutropenie	Sehr häufig Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie Häufig Febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Hyponatriämie, Dehydratation, verminderter Appetit, Hyperglykämie, Hypokaliämie Häufig Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hyperamylasämie, Hyperurikämie, Hyperlipasämie Gelegentlich Tumorlysesyndrom	Sehr häufig Hyponatriämie Häufig Dehydratation, verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Hypokalzämie, Hyperkaliämie, Hyperamylasämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Hyperlipasämie Gelegentlich Tumorlysesyndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig Verwirrtheitszustand, Schlaflosigkeit Häufig Delirium, Halluzination	Häufig Verwirrtheitszustand, Schlaflosigkeit Gelegentlich Delirium, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Schwindelgefühl, Dysgeusie, Kopfschmerzen Häufig Periphere Neuropathie, Synkope, Ageusie, Geschmacksstörung, Gleichgewichtsstörung, kognitive Störung, Aufmerksamkeitsstörungen, Erinnerungsvermögen eingeschränkt	Häufig Synkope, kognitive Störung Gelegentlich Periphere Neuropathie, Enzephalopathie

Systemorganklasse/ bevorzugte Bezeichnung	Alle UAW/Häufigkeit	UAW Grad 3–4/Häufigkeit
	Gelegentlich Enzephalopathie	
Augenerkrankungen	Sehr häufig Verschwommenes Sehen Häufig Katarakt, Sehverschlechterung	Häufig Katarakt Gelegentlich Verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung
Herzerkrankungen	Häufig Tachykardie	Keine
Gefäßerkrankungen	Häufig Hypotonie	Gelegentlich Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Dyspnoe, Epistaxis, Husten	Häufig Dyspnoe Gelegentlich Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz, Obstipation Häufig Dyspepsie, Mundtrockenheit, abdominale Beschwerden, Flatulenz	Häufig Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation Gelegentlich Abdominalschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Alopezie, nächtliche Schweißausbrüche, Pruritus	Keine
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig Muskelspasmen, Hyperkreatinämie	Gelegentlich Muskelspasmen Hyperkreatinämie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Akute Nierenschädigung	Häufig Akute Nierenschädigung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Ermüdung, Fieber, Asthenie Häufig Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Unwohlsein, Gangstörung, Schüttelfrost	Sehr häufig Ermüdung Häufig Asthenie, generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Schmerz Gelegentlich Fieber
Untersuchungen	Sehr häufig Gewicht erniedrigt Häufig Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig Alaninaminotransferase erhöht Gelegentlich Gewicht erniedrigt, Aspartataminotransferase erhöht
Verletzung, Vergiftung und	Häufig	Häufig

Systemorganklasse/ bevorzugte Bezeichnung	Alle UAW/Häufigkeit	UAW Grad 3–4/Häufigkeit
durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sturz	Sturz

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Infektion war die häufigste nicht-hämatologische Toxizität; sie trat bei 53 % der Patienten auf. Davon waren 22 % vom Grad 3 oder 4. Infektionen der oberen Atemwege und Pneumonie waren die am häufigsten gemeldeten Infektionen (bei 15 % bzw. 13 % der Patienten), wobei 25 % der gemeldeten Infektionen schwerwiegend waren und bei 3 % der behandelten Patienten tödlich verliefen. Die Infektion führte bei 7 % der Patienten zu einem Absetzen der Behandlung, bei 19 % zu einer Unterbrechung der Behandlung und bei 1 % zu einer Dosisreduktion.

Thrombozytopenie

Thrombozytopenie trat bei 75 % der Patienten auf, und 65 % dieser UAW waren vom Grad 3 oder 4. Die Thrombozytopenie war bei 5 % der Patienten schwerwiegend. Von den 65 % der Patienten mit einer Thrombozytopenie des Grades 3 oder 4 wurden bei 5 % gleichzeitige Blutungsereignisse berichtet, die schwerwiegend/vom Grad 3 oder höher waren (Gleichzeitigkeit definiert als ± 5 Tage). Die Thrombozytopenie führte bei 3 % der Patienten zu einem Absetzen der Behandlung, bei 22 % zu einer Unterbrechung der Behandlung und bei 32 % zu einer Dosisreduktion.

Thrombozytopenie kann mit Dosisänderungen (siehe Abschnitt 4.2), unterstützenden Therapiemaßnahmen und Thrombozytentransfusionen behandelt werden. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Blutungen zu überwachen und umgehend zu untersuchen (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenie

Neutropenie trat bei 36 % der Patienten auf, davon waren 25 % vom Grad 3 oder 4. Die Neutropenie war bei 1 % der Patienten schwerwiegend. Bei keinem Patienten wurde aufgrund von Neutropenie die Behandlung abgebrochen, bei 2 % der Patienten wurde die Behandlung unterbrochen und bei 6 % wurde die Dosis reduziert.

Febrile Neutropenie trat bei 3 % der Patienten auf; alle waren Grad 3 oder 4. Febrile Neutropenie wurde bei 2 % der Patienten als schwerwiegend eingestuft und führte bei weniger als 1 % der Patienten (jeweils) zum Absetzen der Behandlung, zur Behandlungsunterbrechung oder zur Dosisreduktion. Von den 53 Patienten mit einer Neutropenie des Grades 3 oder höher wurden bei 6 (11 %) Patienten gleichzeitige Infektionen gemeldet, die schwerwiegend/vom Grad 3 oder höher waren (Gleichzeitigkeit war definiert als ± 5 Tage). Zu den am häufigsten gemeldeten gleichzeitigen Infektionen vom Grad 3 oder höher gehörten Harnwegsinfektion (3 Patienten) und Sepsis (2 Patienten).

Anämie

Anämie trat bei 61 % der Patienten auf, davon waren 44 % vom Grad 3 oder 4. Die Anämie war bei 3 % der Patienten schwerwiegend. Die Anämie führte bei <1 % der Patienten zum Absetzen der Behandlung, bei 4 % zu einer Behandlungsunterbrechung und bei 1 % zu einer Dosisreduktion.

Eine Anämie kann mit Dosisänderungen (siehe Abschnitt 4.2) und mit Vollbluttransfusionen und/oder der Verabreichung von Erythropoietin gemäß den medizinischen Richtlinien behandelt werden. Richtlinien zur Dosisänderung finden Sie in Tabelle 2 in Abschnitt 4.2.

Gastrointestinale Toxizität

Übelkeit/Erbrechen trat bei 79 % der Patienten auf, 10 % dieser Fälle waren vom Grad 3 oder 4 und bei 3 % der Patienten waren sie schwerwiegend. Bei Verabreichung von Antiemetika verbesserte sich die mediane Dauer der Übelkeit oder des Erbrechens um 3 Tage. Übelkeit/Erbrechen führte bei 5 %

der Patienten zum Absetzen der Behandlung, bei 8 % zur Behandlungsunterbrechung und bei 5 % zu einer Dosisreduktion.

Diarrhoe trat bei 47 % der Patienten auf, davon waren 7 % vom Grad 3 oder 4 und die Diarrhoe war bei 2 % der Patienten schwerwiegend. Diarrhoe führte bei 1 % der Patienten zum Absetzen der Behandlung, bei 2 % zu einer Behandlungsunterbrechung und bei 1 % zu einer Dosisreduktion.

Hyponatriämie

Hyponatriämie trat bei 40 % der Patienten auf, von diesen waren 24 % vom Grad 3 oder 4. Die Hyponatriämie war bei 3 % der Patienten schwerwiegend. Die meisten Fälle von Hyponatriämie waren mit keinerlei Symptomen verbunden. Es gab keine Berichte über gleichzeitige Krampfanfälle. Es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Hyponatriämie, bei 6 % der Patienten mit Hyponatriämie wurde die Behandlung unterbrochen und bei 1 % wurde die Dosis reduziert.

Tumorlysesyndrom

Bei einem (<1 %) Patienten trat ein Tumorlysesyndrom (TLS) auf, das als Grad 3 und schwerwiegend eingestuft wurde. Patienten mit einem hohen TLS-Risiko sollten genau überwacht werden. TLS ist in Übereinstimmung mit den institutionellen Richtlinien umgehend zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Menschen

Von den Patienten mit Multiplem Myelom, die NEXPOVIO erhielten, waren 47 % im Alter ab 65 Jahren und 11 % im Alter ab 75 Jahren. Beim Vergleich von Patienten ab 75 Jahren mit jüngeren Patienten zeigte sich, dass ältere Patienten eine höhere Inzidenz von Behandlungsabbruch wegen einer Nebenwirkung (52 % vs. 25 %), eine höhere Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen (74 % vs. 59 %) und eine höhere Inzidenz tödlicher Nebenwirkungen (22 % vs. 8 %) haben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In der Regel gingen Überdosierungen mit ähnlichen Nebenwirkungen einher wie die Standarddosierung und waren im Allgemeinen innerhalb einer Woche reversibel.

Symptome

Mögliche akute Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dehydratation und Verwirrtheit. Mögliche Anzeichen sind niedrige Natriumwerte, erhöhte Leberenzyme und niedrige Blutwerte. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen und gegebenenfalls mit unterstützenden Therapiemaßnahmen zu versorgen. Bislang wurden keine Todesfälle aufgrund einer Überdosis gemeldet.

Behandlung

Im Falle einer Überdosis ist der Patient auf Nebenwirkungen zu überwachen, und es sollte sofort eine geeignete symptomatische Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX66

Wirkmechanismus

Selinexor ist ein reversibler, kovalenter, selektiver Inhibitor des nukleären Exports (SINE), der spezifisch Exportin 1 (XPO1) blockiert. XPO1 ist der Hauptvermittler des Kernexports vieler Frachtproteine, darunter Tumorsuppressorproteine (TSPs), Wachstumsregulatoren und mRNAs von wachstumsfördernden (onkogenen) Proteinen. Die XPO1-Hemmung durch Selinexor führt zu einer deutlichen Ansammlung von TSPs im Zellkern, zum Stillstand des Zellzyklus, zur Reduzierung verschiedener Onkoproteine wie c-Myc und Cyclin D1 und zur Apoptose von Krebszellen.

Kardiale Elektrophysiologie

Die Wirkung mehrerer Dosen von Selinexor bis zu 175 mg zweimal wöchentlich auf das QTc-Intervall wurde bei Patienten mit stark vorbehandelten hämatologischen Malignomen untersucht. Selinexor hatte in therapeutischen Dosen keine große Wirkung (d. h. nicht mehr als 20 ms) auf das QTc-Intervall.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom

In die Studie KPC-330-012 (STORM), eine multizentrische, einarmige, unverblindete Studie der Phase 2, wurden Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiples Myelom (RRMM) aufgenommen. Um in STORM Teil 2 eingeschlossen zu werden, mussten Patienten eine messbare Erkrankung gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) aufweisen und zuvor mindestens drei Antimyelom-Behandlungsschemata mit unter anderem einem alkylierenden Wirkstoff, Glukokortikoiden, Bortezomib, Carfilzomib, Lenalidomid, Pomalidomid und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper durchlaufen haben und ihre Erkrankung musste nachweislich refraktär gegen Glukokortikoide, einen Proteasom-Inhibitor, ein immunmodulatorisches Arzneimittel und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper und gegen die zuletzt angewendete Therapielinie gewesen sein. Die Patienten mussten einen ECOG Performance-Status von ≤ 2 sowie eine ausreichende hepatische, renale und hämatopoetische Funktion aufweisen. Systemische Leichtketten-Amyloidose, aktives Myelom des zentralen Nervensystems, periphere Neuropathie des Grades 3 oder höher oder schmerzhafte Neuropathie des Grades 2 oder höher waren Ausschlusskriterien.

Die Patienten wurden an den Tagen 1 und 3 jeder Woche mit 80 mg Selinexor in Kombination mit 20 mg Dexamethason behandelt. Die Behandlung wurde bis zur Progression der Erkrankung, bis zum Tod oder bis zu inakzeptabler Toxizität fortgesetzt.

Von den in STORM Teil 2 aufgenommenen Patienten (n = 123) hatten dreiundachtzig (83) ein RRMM, das gegenüber zwei Proteasom-Inhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib), zwei Immunmodulatoren (Lenalidomid, Pomalidomid) und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (Daratumumab) refraktär war. Die mediane Dauer der Behandlung mit Selinexor betrug bei diesen 83 Patienten 9 Wochen (Bereich: 1 bis 61 Wochen). Die mediane Gesamtdosis von Selinexor betrug 880 mg (Bereich 160 bis 6.220 mg) mit einer medianen Dosis von 105 mg (Bereich: 22 bis 180 mg) pro Woche.

Die unten dargestellten Daten stammen von den 83 Patienten, deren Erkrankung refraktär gegenüber Bortezomib (B), Carfilzomib (C), Lenalidomid (L), Pomalidomid (P) und Daratumumab (D) (fünffach refraktär) war.

In Tabelle 4 werden die Patientenmerkmale bezüglich der Erkrankung und Vorbehandlung aufgeschlüsselt.

Tabelle 4: Demographie und Krankheitsmerkmale von Patienten mit rezidiertem refraktärem multiplem Myelom, die mit 80 mg Selinexor und 20 mg Dexamethason behandelt wurden (N = 83)

Merkmale	
Mediane Zeit zwischen Diagnose und Beginn der Studienbehandlung, Jahre (Bereich)	7 Jahre (1; 23)
Anzahl der vorherigen Behandlungsschemata, Median (Bereich)	8 (4, 18)
Alter, Median (Bereich)	65 Jahre (40, 86)
Patienten <65 Jahre, n (%)	40 (48)
Patienten 65 – 74 Jahre, n (%)	31 (37)
Patienten ≥75 Jahre, n (%)	12 (15)
Männer: Frauen, n (%)	51 M (61): 32 F (39)
Refraktär gegen bestimmte Behandlungskombinationen, n (%)	
Fünffach refraktär (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab in beliebiger Kombination	57 (69)
Daratumumab als Einzelwirkstoff	26 (31)
Vorherige Stammzelltransplantation¹, n (%)	67 (81)
≥2 Transplantate	23 (28)
Vorherige CAR-T-Zelltherapie, n (%)	2 (2,4)
Stadium nach dem überarbeiteten Integrated Staging System bei Baseline, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Hochrisiko-Zytogenetik, n (%) (Vorliegen von del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) oder 1q21)	47 (57)
ECOG Performance-Status: 0 bis 1, n (%)	74 (89)

¹Bei einem Patienten war eine allogene Stammzelltransplantation erfolgt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrates (ORR) gemäß Einschätzung durch einen unabhängigen Überprüfungsausschuss auf der Grundlage der einheitlichen Ansprechkriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) für Multiples Myelom. Das Ansprechen wurde monatlich und gemäß den Richtlinien der IMWG ausgewertet. Tabelle 5 enthält einen Überblick über die Wirksamkeitsergebnisse.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse: gemäß Beurteilung durch den unabhängigen Überprüfungsausschuss

Wirksamkeitsendpunkt	NEXPOVIO 80 mg + Dexamethason 20 mg N = 83
Gesamtansprechrates (ORR), n (%) (umfasst sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25,3)
95-%-Konfidenzintervall	16,4; 36
sCR, MRD negativ, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Minimales Ansprechen (MR), n (%)	10 (12,0)
Stabiler Krankheitsverlauf (SD), n (%)	32 (38,6)
Progression (PD)/nicht auswertbar (NE), n (%)	20 (24,1)
Mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen (Wochen) (Bereich: 1 bis 10 Wochen)	3,9
Mediane Dauer des Ansprechens (DOR) Monate (95-%-Konfidenzintervall)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR = stringente Komplettremission, CR = Komplettremission, VGPR = sehr gute partielle

Remission, PR = partielle Remission

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat für Selinexor eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von RRMM gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung der Plasma-Spitzenkonzentration von Selinexor wird die C_{max} innerhalb von 4 Stunden erreicht. Die gleichzeitige Einnahme einer fettreichen Mahlzeit (800–1.000 Kalorien mit etwa 50 % des Gesamtkaloriengehalts der Mahlzeit aus Fett) hatte keine klinisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Selinexor.

Verteilung

Selinexor ist zu 95,0 % an menschliche Plasmaproteine gebunden. In einer populationspharmakokinetischen (PK) Analyse betrug das scheinbare Verteilungsvolumen (V_d/F) von Selinexor bei Krebspatienten 133 l.

Biotransformation

Selinexor wird über CYP3A4, mehrere UDP-Glucuronosyltransferasen (UGTs) und Glutathion-S-Transferasen (GSTs) metabolisiert.

Elimination

Nach einer Einzeldosis von 80 mg Selinexor beträgt die mittlere Halbwertszeit ($t_{1/2}$) 6 bis 8 Stunden. In einer Populations-PK-Analyse betrug die scheinbare Gesamt-Clearance (CL/F) von Selinexor bei Krebspatienten 18,6 l/h.

Besondere Patientenpopulationen

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Alter (18 bis 94 Jahre), Geschlecht oder ethnische Zugehörigkeit hatten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Selinexor.

Im Populations-PK-Datensatz wurden Alter und ethnische Zugehörigkeit nicht als eine signifikante Kovariate identifiziert, das Geschlecht wurde als eine signifikante Kovariate identifiziert.

Nierenfunktionsstörungen

Der Grad der Nierenfunktionsstörung wurde anhand der Kreatinin-clearance bestimmt, die gemäß der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt wurde. Ergebnisse von Populations-PK-Analysen von Patienten mit normaler Nierenfunktion (n = 283, CLcr: ≥ 90 ml/min), leichter (n = 309, CLcr: 60 bis 89 ml/min), mäßiger (n = 185, CLcr: 30 bis 59 ml/min) oder schwerer (n = 13, CLcr: 15 bis 29 ml/min) Nierenfunktionsstörung zeigte, dass die Kreatinin-clearance keinen Einfluss auf die PK von NEXPOVIO hatte. Daher ist nicht zu erwarten, dass eine leichte, mäßige oder schwere Nierenfunktionsstörung die Selinexor-PK verändert, und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sind keine Anpassungen der Selinexor-Dosis erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Die Populations-PK-Analyse lässt darauf schließen, dass eine leichte Leberfunktionsstörung (Bilirubin $>1-1,5 \times \text{ONG}$ oder AST $> \text{ULN}$, aber Bilirubin $\leq \text{ONG}$, n = 119) keine klinisch signifikante Auswirkung auf die PK von Selinexor hatte. Ähnliche Beobachtungen wurden bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit mäßiger (Bilirubin $>1,5-3 \times \text{ONG}$, jeder AST-Wert, n = 10) und schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin $>3 \times \text{ONG}$, jeder AST-Wert, n = 3) gemacht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Befunde in der 13-wöchigen Wiederholungs-dosis-Studie an Ratten waren Verringerungen der Körpergewichtszunahme und der Futteraufnahme sowie hämatopoetische/lymphoide Hypoplasie und Wirkungen auf männliche/weibliche Fortpflanzungsorgane. In der 13-wöchigen Studie an Affen wurden Gewichtsverlust, gastrointestinale Wirkungen und lymphatische/hämatologische Depletion als behandlungsbedingte Wirkungen beobachtet. Die gastrointestinalen Toxizitäten einschließlich Anorexie, Verringerungen der Körpergewichtszunahme und der Futteraufnahme wurden als ZNS-vermittelt eingestuft. Für diese Toxizitäten konnte keine Sicherheitsmarge ermittelt werden.

Genotoxizität

Selinexor war in einem bakteriellen Reverse-Mutations-Test nicht mutagen. Selinexor war weder im zytogenetischen In-vitro-Test mit menschlichen Lymphozyten noch im In-vivo-Mikronukleus-Test bei Ratten klastogen.

Karzinogenität

Mit Selinexor wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Fruchtbarkeitsstudien an Tieren sind mit Selinexor nicht durchgeführt worden. In Studien zur oralen Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurde Selinexor bis zu 13 Wochen lang an Ratten und Affen verabreicht. Bei Ratten wurden außerdem reduzierte Spermien, Spermatozoen und Keimzellen in Nebenhoden und Hoden sowie reduzierte Ovarialfollikel beobachtet und bei Affen kam es zu einer Einzelzellnekrose der Hoden. Diese Wirkungen wurden bei systemischen Expositionen beobachtet, die etwa das 0,11-, 0,28- bzw. 0,53-Fache der Exposition (AUC_{last}) beim Menschen bei der empfohlenen Humandosis von 80 mg betragen. Entwicklungseffekte wurden bei täglicher Exposition von trächtigen Ratten bei systemischen Expositionen beobachtet, die unterhalb der Exposition (AUC_{last}) beim Menschen bei der empfohlenen Humandosis von 80 mg lagen.

Andere Toxizitäten

Ein Sensibilisierungstest beim Meerschweinchen zeigte, dass Selinexor bei 25 % eine leichte Kontaktüberempfindlichkeit vom Grad II nach 24 und 48 Stunden auslöste.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (pH-101) (E460i)

Croscarmellose-Natrium (E468)

Povidon K30 (E1201)

Kolloidales Siliciumdioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Mikrokristalline Cellulose (pH-102) (E460i)

Natriumlaurylsulfat (E514i)

Filmüberzug

Talkum (E553b)
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Glycerylmonostearat (E471)
Polysorbat 80 (E433)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)
Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E133)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/PVC-Aluminium-Blisterpackung mit 3, 4, 5 oder 8 Filmtabletten.

Ein Umkarton enthält vier kindergesicherte Innenkartons mit jeweils einer Blisterpackung. Die Umkartons enthalten insgesamt 12, 16, 20 oder 32 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Karyopharm Europe GmbH
Franziska-Bilek-Weg 9
D-80339 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

MIAS Pharma Ltd
Suite 2, Stafford House, Strand Road
Portmarnock Dublin D13 H525
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
---------------------	------------------

<p>Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei der Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten zu bestätigen, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Phase-3-Studie KCP-330-023/BOSTON vorzulegen (Datenschnitt Feb 2021), in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Selinexor plus Bortezomib plus niedrig dosiertem Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom, welche zuvor 1 bis 3 Anti-MM-Behandlungsschemata erhalten haben, mit Bortezomib plus niedrig dosiertem Dexamethason verglichen wird.</p>	<p>Mai 2021</p>
---	-----------------

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NEXPOVIO 20 mg Filmtabletten

Selinexor

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Selinexor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

60-mg-Dosis 12 Filmtabletten

80-mg-Dosis 16 Filmtabletten

100-mg-Dosis 20 Filmtabletten

80-mg-Dosis 32 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

60-mg-Dosis einmal wöchentlich

80-mg-Dosis einmal wöchentlich

100-mg-Dosis einmal wöchentlich

80-mg-Dosis zweimal wöchentlich

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Es ist wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes einnehmen, um Dosierungsfehler zu vermeiden.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Karyopharm Europe GmbH
Franziska-Bilek-Weg 9
D-80339 München Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1537/001 12 Filmtabletten (4 Packungen à 3 Stück)
EU/1/21/1537/002 16 Filmtabletten (4 Packungen à 4 Stück)
EU/1/21/1537/003 20 Filmtabletten (4 Packungen à 5 Stück)
EU/1/21/1537/004 32 Filmtabletten (4 Packungen à 8 Stück)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NEXPOVIO

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

INNERE BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NEXPOVIO 20 mg Filmtabletten

Selinexor

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Selinexor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

60-mg-Dosis 3 Filmtabletten

80-mg-Dosis 4 Filmtabletten

100-mg-Dosis 5 Filmtabletten

80-mg-Dosis 8 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Zum Öffnen

1. Drücken Sie auf den Knopf und halten Sie ihn leicht gedrückt.

2. Ziehen Sie die Tablettenverpackung heraus.

60-mg-Dosis einmal wöchentlich

80-mg-Dosis einmal wöchentlich

100-mg-Dosis einmal wöchentlich

80-mg-Dosis zweimal wöchentlich

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Es ist wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes einnehmen, um Dosierungsfehler zu vermeiden.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Karyopharm Europe GmbH
Franziska-Bilek-Weg 9
D-80339 München Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1537/001 Innenpackung mit 3 Tabletten
EU/1/21/1537/002 Innenpackung mit 4 Tabletten
EU/1/21/1537/003 Innenpackung mit 5 Tabletten
EU/1/21/1537/004 Innenpackung mit 8 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NEXPOVIO 20 mg Filmtabletten

Selinexor

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Karyopharm Therapeutics

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

60-mg-Dosis

80-mg-Dosis

100-mg-Dosis

80-mg-Dosis

An Tag 1 der Woche 80 mg einnehmen

An Tag 3 der Woche 80 mg einnehmen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

NEXPOVIO 20 mg Filmtabletten Selinexor

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist NEXPOVIO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von NEXPOVIO beachten?
3. Wie ist NEXPOVIO einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist NEXPOVIO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist NEXPOVIO und wofür wird es angewendet?

NEXPOVIO enthält den Wirkstoff Selinexor. Selinexor ist ein Krebsmedikament aus der Klasse der XPO1-Hemmer. Es blockiert die Wirkung einer Substanz namens XPO1, die Proteine vom Zellkern in das Zytoplasma der Zelle transportiert. Einige Zellproteine müssen sich im Zellkern befinden, damit sie richtig funktionieren.

Indem Selinexor die Funktion von XPO1 blockiert, verhindert es den Austritt bestimmter Proteine aus dem Zellkern, stört das weitere Wachstum der Krebszellen und führt zum Absterben der Krebszellen.

Wofür NEXPOVIO angewendet wird

NEXPOVIO wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom eingesetzt, das nach einer Behandlung erneut aufgetreten ist. NEXPOVIO wird zusammen mit Dexamethason bei Patienten angewendet, die zuvor mindestens vier Arten von Myelom-Behandlungen erhalten haben und deren Krankheit nicht durch die vorangegangenen Arzneimittel, die zur Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt wurden, kontrolliert werden kann.

Das Multiple Myelom ist eine Krebserkrankung, die Plasmazellen befällt; das ist eine der verschiedenen Arten von Blutzellen. Eine Plasmazelle produziert normalerweise Proteine zur Bekämpfung von Infektionen. Menschen mit Multiplem Myelom haben krebsartige Plasmazellen, die so genannten Myelomzellen, die Knochen und Nieren schädigen und das Infektionsrisiko erhöhen können. Die Behandlung mit NEXPOVIO tötet Myelomzellen ab und vermindert die Erkrankungssymptome.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von NEXPOVIO beachten?

NEXPOVIO darf nicht eingenommen werden,

wenn Sie allergisch gegen Selinexor oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie NEXPOVIO einnehmen und während der Behandlung, wenn Sie:

- Blutungsprobleme haben oder hatten.
- kürzlich eine Infektion gehabt haben oder eine Infektion bekommen.
- Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall haben.
- den Appetit verlieren oder an Gewicht abnehmen.
- sich verwirrt und schwindelig fühlen.
- eine Hyponatriämie, also einen Rückgang des Natriumspiegels im Blut, haben.

Ihr Arzt wird Sie untersuchen und Sie werden während der Behandlung genau überwacht. Vor Beginn der Behandlung mit NEXPOVIO und während der Behandlung werden Ihnen Blutproben abgenommen, um zu überprüfen, ob Sie genügend Blutzellen haben.

Kinder und Jugendliche

NEXPOVIO darf nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren verabreicht werden.

Einnahme von NEXPOVIO zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft

Für Frauen, die Kinder bekommen können, wird vor der NEXPOVIO-Behandlung ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Wenden Sie NEXPOVIO nicht während der Schwangerschaft an, da es dem ungeborenen Kind schaden kann. Frauen, die während der Einnahme von NEXPOVIO schwanger werden, müssen die Behandlung sofort abbrechen und den Arzt informieren.

Stillzeit

Stillen Sie während der Behandlung mit NEXPOVIO und für 1 Woche nach der letzten Dosis nicht, da nicht bekannt ist, ob Selinexor oder seine Stoffwechselprodukte in die Muttermilch übergehen und dem gestillten Kind Schaden zufügen können.

Fortpflanzungsfähigkeit

NEXPOVIO kann die Fruchtbarkeit bei Frauen und Männern beeinträchtigen.

Empfängnisverhütung

Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Behandlung und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütung anwenden.

Männern wird empfohlen, während der Behandlung und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis wirksame Verhütungsmethoden anzuwenden oder Geschlechtsverkehr mit Frauen, die Kinder bekommen können, zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

NEXPOVIO kann zu Ermüdung, Verwirrtheit und Schwindelgefühl führen. Führen Sie kein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel solche Reaktionen bei sich bemerken.

NEXPOVIO enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 20-mg-Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist NEXPOVIO einzunehmen?

Nehmen Sie das Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt: 80 mg (4 Tabletten) einmal täglich an den Tagen 1 und 3 jeder Woche oder gemäß der Anweisung Ihres Arztes.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis möglicherweise ändern, falls Nebenwirkungen auftreten.

Es ist wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes einnehmen, um Dosierungsfehler zu vermeiden.

Anwendungsweise

NEXPOVIO-Tabletten ganz mit einem Glas Wasser schlucken, entweder zu einer Mahlzeit oder zwischen den Mahlzeiten. Die Tabletten nicht kauen, zerkleinern oder zerbrechen, um das Risiko einer Hautreizung durch den Wirkstoff zu vermeiden.

Anwendungsdauer

Ihr Arzt wird Sie über die Dauer der Behandlung informieren. Diese ist davon abhängig, wie die Behandlung bei Ihnen anschlägt und welche Nebenwirkungen Sie eventuell bekommen.

Wenn Sie eine größere Menge von NEXPOVIO eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder begeben Sie sich in die nächste Notaufnahme eines Krankenhauses. Nehmen Sie Ihre Schachtel mit den NEXPOVIO-Tabletten mit.

Wenn Sie die Einnahme von NEXPOVIO vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie auch keine zusätzliche Dosis ein, wenn Sie sich nach der Einnahme von NEXPOVIO erbrechen müssen. Nehmen Sie Ihre nächste Dosis zum geplanten Zeitpunkt ein.

Wenn Sie die Einnahme von NEXPOVIO abbrechen

Setzen Sie ohne die Zustimmung Ihres Arztes die Einnahme von NEXPOVIO nicht ab und ändern Sie die Dosis nicht. Nur falls Sie während der Einnahme von NEXPOVIO schwanger werden, müssen Sie die Behandlung sofort abbrechen und Ihren Arzt informieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder an das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken.

NEXPOVIO kann folgende **ernste Nebenwirkungen** verursachen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- **Reduzierte Anzahl von Blutplättchen**

Ihr Arzt wird vor Beginn der Einnahme von NEXPOVIO und bei Bedarf während und nach der Behandlung Bluttests durchführen. Diese Tests werden in den ersten zwei Monaten der Behandlung häufiger durchgeführt, um Ihre Blutplättchenzahl zu überwachen. Ihr Arzt kann auf der Grundlage Ihrer Blutplättchenzahlen die Behandlung abbrechen oder die Dosis anpassen. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Anzeichen einer verminderten Anzahl von Blutplättchen auftreten, z. B.:

- schnelles, häufiges oder übermäßiges Auftreten von blauen Flecken
- Hautveränderungen, die wie ein Ausschlag aus punktgroßen rötlich-violetten Flecken aussehen
- verlängerte Blutungszeit bei Wunden
- Blutungen aus Zahnfleisch oder Nase
- Blut im Urin oder Stuhl

- **Reduzierte Anzahl roter und weißer Blutkörperchen**, einschließlich Neutrophilen und Lymphozyten

Ihr Arzt wird vor Beginn der Einnahme von NEXPOVIO und bei Bedarf während und nach der Behandlung Bluttests zur Kontrolle Ihrer roten und weißen Blutkörperchen durchführen. Diese Tests werden in den ersten zwei Monaten der Behandlung häufiger durchgeführt. Ihr Arzt kann auf der Grundlage Ihres Blutbildes die Behandlung abbrechen oder die Dosis anpassen oder Sie mit anderen Arzneimitteln zur Erhöhung der Zellzahlen behandeln. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Anzeichen einer verminderten Anzahl von Neutrophilen wie beispielsweise Fieber auftreten.

- **Ermüdung**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Ermüdung oder eine sich verschlimmernde Ermüdung feststellen. Bei anhaltender oder sich verschlimmernder Ermüdung kann Ihr Arzt die Dosis anpassen.

- **Übelkeit, Erbrechen, Durchfall**

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall auftreten. Ihr Arzt kann je nach Schwere Ihrer Symptome die Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen. Außerdem kann Ihr Arzt Ihnen Medikamente verschreiben, die Sie vor oder während der NEXPOVIO-Behandlung zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und/oder Erbrechen und/oder Durchfall einnehmen können.

- **Verminderter Appetit und/oder Gewichtsverlust**

Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Einnahme von NEXPOVIO und nach Bedarf während und nach der Behandlung wiegen. Dies wird in den ersten zwei Monaten der Behandlung häufiger der Fall sein. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Ihren Appetit verlieren und wenn Sie abnehmen. Ihr Arzt kann bei Appetit- und Gewichtsverlust die Dosis anpassen und/oder Medikamente verschreiben, um Ihren Appetit anzuregen. Achten Sie während der gesamten Behandlung auf eine ausreichende Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr.

- **Verminderter Natriumspiegel**

Ihr Arzt wird vor Beginn der Einnahme von NEXPOVIO und bei Bedarf während und nach der Behandlung Bluttests zur Kontrolle Ihres Natriumspiegels durchführen. Diese Tests werden in den ersten zwei Monaten der Behandlung häufiger durchgeführt. Ihr Arzt kann auf der Grundlage Ihres Natriumspiegels die Dosis anpassen und/oder Ihnen Salzttabletten oder -infusionen verschreiben.

- **Verwirrheitszustand und Schwindelgefühl**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Verwirrtheit feststellen. Vermeiden Sie Situationen, in denen Schwindelgefühl oder Verwirrheitszustände ein Problem darstellen können, und nehmen Sie keine anderen Medikamente ein, die Schwindelgefühl oder Verwirrheitszustände verursachen können, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn bei Ihnen Verwirrtheit oder Schwindelgefühl auftreten, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, solange die Symptome nicht abgeklungen sind. Ihr Arzt kann die Dosis anpassen, um diese Symptome zu verringern.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder an das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der unten aufgeführten Nebenwirkungen bemerken.

Andere mögliche Nebenwirkungen sind:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Pneumonie
- Infektion der oberen Atemwege
- Nasenbluten
- Kopfschmerzen
- Dehydratation (Austrocknung)
- Erhöhter Blutzuckerspiegel
- Verminderter Kaliumspiegel
- Schlaflosigkeit (Insomnie)
- Schwindelgefühl
- Beeinträchtigter Geschmackssinn
- Verschwommenes Sehen
- Kurzatmigkeit
- Husten
- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Verstopfung
- Mangel an Energie
- Fieber

Häufig (kann mehr als 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Bakterielle Infektion im Blut
- Sepsis. Dies ist eine aus dem Gleichgewicht geratene Reaktion des Körpers auf Chemikalien, die er bei der Bekämpfung einer Infektion selbst in den Kreislauf abgibt. In einem solchen Fall werden Veränderungen ausgelöst, die mehrere Organsysteme schädigen können.
- Verminderte Zahl von Neutrophilen (bestimmten Blutzellen) mit Fieber
- Verminderter Phosphatspiegel
- Erhöhter Kaliumspiegel
- Verminderter Kalziumspiegel
- Verminderter Magnesiumspiegel
- Geistige Verwirrung (Halluzination)
- Erhöhter Amylase- und Lipasespiegel
- Erhöhter Harnsäurespiegel
- Verwirrtes Denken (Delirium)
- Schädigung von Nerven in Händen und Füßen, die Kribbeln und ein taubes Gefühl verursachen kann (periphere Neuropathie)
- Bewusstlos werden (Synkope)
- Erhöhung der Herzfrequenz (Tachykardie)
- Schlechtes Sehvermögen
- Verlust des Geschmackssinnes
- Geschmacksstörung
- Gleichgewichtsstörung
- Denkstörung
- Aufmerksamkeitsstörungen
- Eingeschränktes Erinnerungsvermögen
- Grauer Star
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Verdauungsstörungen, Mundtrockenheit, Beschwerden im Bauch
- Blähungen oder Völlegefühl
- Juckende Haut
- Muskelkrämpfe

- Nierenprobleme
- Generelle Verschlechterung des körperlichen Gesundheitszustandes, Gangstörung, Unwohlsein, Schüttelfrost
- Erhöhte Spiegel von Leber-Enzymen (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase und alkalische Phosphatase)
- Sturz
- Erhöhter Spiegel eines Muskelenzyms namens Kreatin
- Haarausfall
- Nächtliche Schweißausbrüche

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Rascher Abbau von Tumorzellen, der möglicherweise lebensbedrohlich ist und Symptome wie Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Verwirrtheit, Sehverlust oder -störungen und Kurzatmigkeit verursachen kann (Tumorlysesyndrom)
- Gehirnentzündung, die Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Krampfanfälle verursachen kann (Enzephalopathie)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist NEXPOVIO aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung, dem Innenkarton und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Beschädigung oder Anzeichen einer Manipulation.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was NEXPOVIO enthält

- Der Wirkstoff ist Selinexor. Jede Filmtablette enthält 20 mg Selinexor.
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon K30, Natriumlaurylsulfat, kolloidales Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Die Bestandteile des Filmüberzugs sind Talkum, Poly(vinylalkohol), Glycerylmonostearat, Polysorbat 80, Titandioxid, Macrogol, Indigocarmin-Aluminiumsalz und Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz. Siehe Abschnitt 2 „NEXPOVIO enthält Natrium“.

Wie NEXPOVIO aussieht und Inhalt der Packung

NEXPOVIO Filmtabletten sind blau und rund mit der Prägung „K20“ auf einer Seite.

Jeder Umkarton enthält vier kindergesicherte Innenverpackungen. Jede Innenverpackung enthält eine Kunststoffblisterpackung mit 3, 4, 5 oder 8 Tabletten, es sind also insgesamt 12, 16, 20 bzw. 32 Tabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Karyopharm Europe GmbH
80339 München
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

България

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Česká republika

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Danmark

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Deutschland

Karyopharm Europe GmbH
Franziska-Bilek-Weg 9
D-80339 München
Tel.: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Eesti

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Ελλάδα

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

España

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

France

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Hrvatska

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Lietuva

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Luxembourg/Luxemburg

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Magyarország

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Malta

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Nederland

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Norge

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Österreich

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Polska

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Portugal

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

România

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Ireland

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Ísland

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Italia

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Κύπρος

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Latvija

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Slovenija

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Slovenská republika

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Suomi/Finland

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Sverige

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Karyopharm Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 54 84 86 101
www.karyopharm.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.