

▼ 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 Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.
- 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

Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (SVd)

Die empfohlenen Selinexor-, Bortezomib- und Dexamethason-Dosen auf der Grundlage eines 35-tägigen Zyklus sind wie folgt:

- Selinexor 100 mg oral eingenommen, einmal wöchentlich an Tag 1 jeder Woche. Die Selinexor-Dosis sollte 70 mg/m² pro Dosis nicht überschreiten.
- Bortezomib 1,3 mg/m² subkutan verabreicht, einmal wöchentlich an Tag 1 jeder Woche für 4 Wochen, gefolgt von einer Woche Pause.
- Dexamethason 20 mg oral eingenommen, zweimal wöchentlich an den Tagen 1 und 2 jeder Woche.

Die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sollte bis zur Progression der Erkrankung oder bis

zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Selinexor in Kombination mit Dexamethason (Sd)

Die empfohlenen Anfangsdosen von Selinexor und Dexamethason sind wie folgt:

- Selinexor 80 mg oral eingenommen an den Tagen 1 und 3 jeder Woche.
- Dexamethason 20 mg oral eingenommen an den Tagen 1 und 3 jeder Woche zusammen mit Selinexor.

Die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason sollte bis zur Progression der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Weitere Informationen über die Dosierung von Arzneimitteln, die in Kombination mit NEXPOVIO verabreicht werden, finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale der jeweiligen Arzneimittel.

Verzögerte oder ausgelassene Dosen

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.

Weitere Informationen über die Dosisänderung von Arzneimitteln, die in Kombination mit NEXPOVIO verabreicht werden, finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale der jeweiligen Arzneimittel.

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2

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 Do-

Tabelle 1: Vorgegebene Dosisänderungsschritte bei Nebenwirkungen

	Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (SVd)	Selinexor in Kombination mit Dexamethason (Sd)
Empfohlene Anfangsdosis	100 mg einmal wöchentlich	80 mg an den Tagen 1 und 3 jeder Woche (160 mg gesamt pro Woche)
Erste Reduktion	80 mg einmal wöchentlich	100 mg einmal wöchentlich
Zweite Reduktion	60 mg einmal wöchentlich	80 mg einmal wöchentlich
Dritte Reduktion	40 mg einmal wöchentlich	60 mg einmal wöchentlich
Absetzen*		

* 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/μl	Jedes	• Selinexor um 1 Dosisstufe (siehe Tabelle 1) reduzieren.
Thrombozytenzahl 25.000 bis weniger als 75.000/μl mit gleichzeitiger Blutung	Jedes	• Selinexor unterbrechen. • Selinexor mit der nächstniedrigeren Dosisstufe (siehe Tabelle 1) wiederaufnehmen, nachdem die Blutung abgeklungen ist.
Thrombozytenzahl weniger als 25.000/μl	Jedes	• 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 × 10 ⁹ /l ohne Fieber	Jedes	• Selinexor um 1 Dosisstufe (siehe Tabelle 1) reduzieren.
Absolute Neutrophilenzahl weniger als 0,5 × 10 ⁹ /l <i>ODER</i> Febrile Neutropenie	Jedes	• Selinexor unterbrechen. • Überwachen, bis die Neutrophilenzahl wieder auf 1,0 × 10 ⁹ /l oder höher steigt. • Selinexor mit der nächstniedrigeren Dosisstufe (siehe Tabelle 1) wiederaufnehmen.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 2

Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkung ^a	Auftreten	Aktion
Hämatologische Nebenwirkungen		
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 Dosisstufe (siehe Tabelle 1) wiederaufnehmen. 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.
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.

sisempfehlung 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 in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (SVd) ist einmal wöchentlich an Tag 1 jeder Woche ungefähr zur gleichen Uhrzeit oral einzunehmen.

NEXPOVIO in Kombination mit Dexamethason (Sd) 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

Bei Arzneimitteln, die in Kombination mit Selinexor verabreicht werden, muss vor Beginn der Behandlung die Zusammenfassung der Merkmale dieser Arzneimittel konsultiert werden, einschließlich der Besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und der empfohlenen begleitenden Behandlungen.

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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkung ^a	Auftreten	Aktion
Nicht-hämatologische Nebenwirkungen		
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.
Nebenwirkungen am Auge		
Grad 2, außer Katarakt	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> Augenärztliche Untersuchung durchführen. Selinexor unterbrechen und unterstützende Therapiemaßnahmen einleiten. Überwachen bis zum Rückgang auf Grad 1 oder Ausgangswert. Selinexor mit der nächstniedrigen Dosisstufe (siehe Tabelle 1) wiederaufnehmen.
Grad ≥ 3, außer Katarakt	Jedes	<ul style="list-style-type: none"> Selinexor dauerhaft absetzen. Augenärztliche Untersuchung durchführen.
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.

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, -änderung und/oder Behandlung mit anderen Antiemetika behandelt werden. Diarrhoe kann mit Dosisunterbrechung, -änderung und/oder Verabreichung von Antidiarrhoika behandelt werden. Richtlinien zur Dosisänderung finden Sie in Tabelle 1 und 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 Verwirrheits-

zustände 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 Paraproteinspiegel 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.

Katarakt

Selinexor kann das Neuauftreten oder die Verschlimmerung eines Katarakts verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Eine augenärztliche Untersuchung kann je nach klinischer Indikation durchgeführt werden. Der Katarakt ist nach medizinischen Richtlinien zu behandeln, einschließlich eines operativen Eingriffs, wenn dies gerechtfertigt ist.

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.

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Selinexor bei gleichzeitiger Gabe eines starken CYP3A4-Inhibitors, Clarithromycin (500 mg zweimal täglich über 7 Tage oral eingenommen), beobachtet.

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Selinexor bei der gleichzeitigen Verabreichung mit einer Tagesdosis von bis zu 1 000 mg Paracetamol beobachtet.

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 Bortezomib und Dexamethason ist bei 195 Patienten mit Multiplem Myelom untersucht worden. Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 30\%$) waren Thrombozytopenie (62%), Übelkeit (50%), Ermüdung (42%), Anämie (37%), verminderter Appetit (35%),

Diarrhoe (33%) und periphere Neuropathie (33%).

Die am häufigsten gemeldeten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 3\%$) waren Pneumonie (14,9%), Katarakt (4,6%), Sepsis (4,1%), Diarrhoe (3,6%), Erbrechen (3,6%) und Anämie (3,1%).

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 Bortezomib und Dexamethason (SVd) berichtet wurden, sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason (Sd) berichtet wurden, sind in Tabelle 4 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.

Siehe Tabelle 3 und Tabelle 4 auf Seite 6

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Infektion war die häufigste nicht-hämatologische Toxizität.

Tabelle 3: Beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (SVd) behandelten Patienten mit Multiplem Myelom

Systemorganklasse/bevorzugte Bezeichnung	Alle UAW/Häufigkeit	UAW Grad 3–4/Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Pneumonie*, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Nasopharyngitis Häufig Sepsis*, Infektion der unteren Atemwege	Sehr häufig Pneumonie* Häufig Sepsis*, Infektion der unteren Atemwege, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie* Häufig Leukopenie, Lymphopenie	Sehr häufig Thrombozytopenie, Anämie Häufig Neutropenie*, Lymphopenie Gelegentlich Leukopenie

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse/bevorzugte Bezeichnung	Alle UAW/Häufigkeit	UAW Grad 3–4/Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit Häufig Hyponatriämie, Dehydratation, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie	Häufig Hyponatriämie, Dehydratation, verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig Schlaflosigkeit Häufig Verwirrheitszustand	Häufig Verwirrheitszustand, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen Häufig Synkope, Amnesie*, Gleichgewichtsstörung, Dysgeusie, Ageusie	Häufig Synkope, periphere Neuropathie Gelegentlich Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Amnesie*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig Vertigo	Keine
Augenerkrankungen	Sehr häufig Katarakt, verschwommenes Sehen*	Sehr häufig Katarakt Häufig Verschwommenes Sehen*
Herzerkrankungen	Häufig Tachykardie	Keine
Gefäßerkrankungen	Häufig Hypotonie	Häufig Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Husten Häufig Dyspnoe*, Epistaxis	Häufig Epistaxis Gelegentlich Dyspnoe*, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation Häufig Abdominalschmerz, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Flatulenz	Häufig Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Alopezie, nächtliche Schweißausbrüche*, Pruritus	Gelegentlich Nächtliche Schweißausbrüche*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig Hyperkreatinämie	Häufig 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	Sehr häufig Ermüdung Häufig Fieber, Asthenie, generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes
Untersuchungen	Sehr häufig Gewicht erniedrigt Häufig Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht	Häufig Gewicht erniedrigt, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig Sturz, Kontusion	Häufig Sturz

* Gruppierung von mehr als einer bevorzugten MedDRA-Bezeichnung einschließlich:

- Pneumonie: Pneumonie, Lungeninfektion, Pneumonie durch Pneumokokken, Pneumonie grippal, Pneumonie durch Para-Influenza-Virus, Pneumonie durch Bakterien und Pneumonie durch Pilze
- Sepsis: Sepsis, septischer Schock, Sepsis durch Staphylokokken und Urosepsis
- Neutropenie: Neutropenie und febrile Neutropenie
- Amnesie: Amnesie und Erinnerungsvermögen eingeschränkt
- Verschwommenes Sehen: Verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung und Sehschärfe vermindert
- Dyspnoe: Dyspnoe und Belastungsdyspnoe
- Nächtliche Schweißausbrüche: nächtliche Schweißausbrüche und Hyperhidrosis

Tabelle 4: Beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason (Sd) 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 Verwirrheitszustand, Schlaflosigkeit Häufig Delirium, Halluzination	Häufig Verwirrheitszustand, Schlaflosigkeit Gelegentlich Delirium, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Schwindelgefühl, Dysgeusie, Kopfschmerzen Häufig Periphere Neuropathie, Synkope, Ageusie, Geschmacksstörung, Gleichgewichtsstörung, kognitive Störung, Aufmerksamkeitsstörungen, Erinnerungsvermögen eingeschränkt Gelegentlich Enzephalopathie	Häufig Synkope, kognitive Störung Gelegentlich Periphere Neuropathie, 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 Knochenkrankungen	Häufig Muskelspasmen, Hyperkreatinämie	Gelegentlich Muskelspasmen Hyperkreatinämie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Akute Nierenschädigung	Häufig Akute Nierenschädigung

Fortsetzung der Tabelle

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

Bei 70 % der Patienten, die SVD erhielten, wurden Infektionen gemeldet und 28 % der Patienten hatten Infektionen vom Grad 3 oder 4. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 28 % der Patienten gemeldet, tödliche Infektionen traten bei 4 % der behandelten Patienten auf. Infektionen der oberen Atemwege und Pneumonie waren die am häufigsten gemeldeten Infektionen (21 % bzw. 15 % der Patienten). Die Infektion führte bei 1 % der Patienten zu einem Absetzen der Behandlung, bei 48 % zu einer Unterbrechung der Behandlung und bei 10 % zu einer Dosisreduktion.

Bei 53 % der Patienten, die Sd erhielten, wurden Infektionen gemeldet. 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

Bei 62 % der Patienten, die SVD erhielten, trat Thrombozytopenie auf und 41 % der Patienten hatten Thrombozytopenie vom Grad 3 oder 4. Die Thrombozytopenie war bei 2 % der Patienten schwerwiegend. Von den 41 % der Patienten mit einer Thrombozytopenie des Grades 3 oder 4 wurden bei 5 % gleichzeitige Blutungsereignisse berichtet, die vom Grad 3 oder höher waren (Gleichzeitigkeit definiert als ± 5 Tage). Bei 2 % der Patienten mit Thrombozytopenie traten tödlich verlaufende Blutungen auf. Die Thrombozytopenie führte bei 2 % der Patienten zu einem Absetzen der Behandlung, bei 35 % zu einer Unterbrechung der Behandlung und bei 33 % zu einer Dosisreduktion.

Bei 75 % der Patienten, die Sd erhielten, trat Thrombozytopenie 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 Blu-

tungsereignisse 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

Bei 16 % der Patienten, die SVD erhielten, trat Neutropenie bei auf und 10 % der Patienten hatten Neutropenien vom Grad 3 oder 4. Die Neutropenie war bei 1 % der Patienten schwerwiegend. Bei keinem Patienten wurde aufgrund von Neutropenie die Behandlung abgebrochen, bei 9 % der Patienten wurde die Behandlung unterbrochen und bei 5 % wurde die Dosis reduziert.

Febrile Neutropenie, die als schwerwiegend eingestuft wurde, trat bei einem Patienten auf (< 1 %), der SVD erhielt; diese war vom Grad 4. Die febrile Neutropenie führte zur Behandlungsunterbrechung und Dosisreduktion; die febrile Neutropenie führte nicht zum Absetzen der Behandlung. Von den 19 Patienten mit einer Neutropenie des Grades 3 oder höher wurden bei 3 (16 %) Patienten gleichzeitige Infektionen gemeldet, die schwerwiegend/vom Grad 3 oder höher waren (Gleichzeitigkeit war definiert als ± 5 Tage). Gleichzeitige Infektionen vom Grad 3 oder höher waren Infektion der unteren Atemwege, Bronchitis und Ohreninfektion (je 1 Patient).

Bei 36 % der Patienten, die Sd erhielten, trat Neutropenie 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

Bei 37 % der Patienten, die SVD erhielten, trat Anämie auf und 16 % der Patienten hatten Anämie vom Grad 3; kein Patient hatte Anämie vom Grad 4 oder 5. Die Anämie war bei 3 % der Patienten schwerwiegend. Die Anämie führte bei 1 % der Patienten zum Absetzen der Behandlung, bei 6 % zu einer Behandlungsunterbrechung und bei 3 % zu einer Dosisreduktion.

Bei Patienten, die Sd erhielten, trat Anämie 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

Bei 50 % der Patienten, die SVD erhielten, trat Übelkeit auf und 8 % der Patienten hatten Übelkeit vom Grad 3 oder 4. Die Übelkeit war bei 2 % der Patienten schwerwiegend. Bei Verabreichung von Antiemetika verbesserte sich die mediane Dauer der Übelkeit um 10 Tage. Die Übelkeit führte bei 3 % der Patienten zum Absetzen der Behandlung, bei 7 % zu einer Behandlungs-

unterbrechung und bei 7 % zu einer Dosisreduktion.

Erbrechen trat bei 21 % der Patienten auf, die Svd erhielten, Erbrechen vom Grad 3 bei 4 % der Patienten. Bei keinem Patienten trat Erbrechen vom Grad 4 auf. Das Erbrechen war bei 4 % der Patienten schwerwiegend. Das Erbrechen führte bei 2 % der Patienten zum Absetzen der Behandlung, bei 3 % zu einer Behandlungsunterbrechung und bei 3 % zu einer Dosisreduktion.

Diarrhoe trat bei 33 % der Patienten auf, die Svd erhielten, und 7 % der Patienten hatten Diarrhoe vom Grad 3 oder 4. Die Diarrhoe war bei 4 % der Patienten schwerwiegend. Die Diarrhoe führte bei 1 % der Patienten zum Absetzen der Behandlung, bei 8 % zu einer Behandlungsunterbrechung und bei 2 % zu einer Dosisreduktion.

Bei 79 % der Patienten, die Sd erhielten, trat Übelkeit/Erbrechen 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, die Sd erhielten; 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

Bei 8 % der Patienten, die Svd erhielten, trat Hyponatriämie auf und 5 % der Patienten hatten Hyponatriämie vom Grad 3 oder 4. Die Hyponatriämie war bei < 1 % 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 < 1 % der Patienten mit Hyponatriämie wurde die Behandlung unterbrochen und bei 1 % wurde die Dosis reduziert.

Bei 40 % der Patienten, die Sd erhielten, trat Hyponatriämie 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.

Katarakt

Bei Patienten, die Svd erhielten, betrug die Inzidenz neu auftretender oder sich verschlimmernder Katarakte, die einen klinischen Eingriff erforderten, 24 %. Die mediane Zeit bis zum neuen Auftreten eines Katarakts betrug 233 Tage. Die mediane Zeit bis zur Verschlimmerung des Katarakts bei Patienten, die zu Beginn der Selinexor-Thera-

pie einen Katarakt aufwiesen, betrug 261 Tage (SvD). Es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Katarakt, bei 4 % der Patienten wurde die Behandlung unterbrochen und bei 3 % wurde die Dosis reduziert. Der Katarakt ist nach medizinischen Richtlinien zu behandeln, einschließlich eines operativen Eingriffs, wenn dies gerechtfertigt ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.2).

Tumorlysesyndrom

Bei einem (< 1 %) Patienten (die Sd erhielten) 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 Svd erhielten, waren 56 % im Alter ab 65 Jahren und 17 % im Alter ab 75 Jahren. Beim Vergleich von Patienten ab 65 Jahren mit jüngeren Patienten zeigte sich, dass ältere Patienten eine höhere Inzidenz von Behandlungsabbruch wegen einer Nebenwirkung (28 % vs. 13 %) und eine höhere Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen (57 % vs. 51 %) hatten.

Von den Patienten mit Multiplem Myelom, die Sd 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 %) hatten.

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 dem

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>
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. Die Kombination von Selinexor und Dexamethason und/oder Bortezomib zeigte synergistische zytotoxische Wirkungen bei Multiplem Myelom *in vitro* und erhöhte Anti-Tumor-Aktivität in murinen Xenotransplantat-Modellen des Multiplen Myeloms *in vivo*, einschließlich solcher, die gegen Proteasom-Inhibitoren resistent sind.

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

Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (SvD) zur Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason wurden in der Studie KCP-330-023 (BOSTON) untersucht, einer globalen, randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Phase-3-Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten hatten. Für eine Teilnahme an der BOSTON-Studie mussten die Patienten ein messbares Myelom gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) aufweisen, wobei die Erkrankung nachweislich bei oder nach ihrer letzten Behandlung fortgeschritten ist, und mussten zuvor mit einer bis drei verschiedenen Therapien gegen das Multiple Myelom behandelt

worden sein. Patienten, die zuvor Proteasom-Inhibitoren (allein oder als Teil einer Kombinationsbehandlung) erhalten hatten, mussten mindestens teilweise auf die Therapie angesprochen haben und es mussten mindestens 6 Monate seit der letzten Proteasom-Inhibitor-Therapie vergangen sein. Bortezomib durfte nicht aufgrund von Toxizität vom Grad 3 oder höher abgesetzt worden sein. Die Patienten mussten einen ECOG Performance-Status von ≤ 2 sowie eine ausreichende hepatische, renale und hämatopoetische Funktion aufweisen. Patienten mit systemischer Leichtketten-Amyloidose, aktivem Myelom des zentralen Nervensystems, peripherer Neuropathie des Grades 2 oder höher oder schmerzhafter Neuropathie des Grades 2, Plasmazellleukämie, Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonaler Gammopathie oder Hautveränderungen (POEMS-Syndrom) waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In der Studie wurde die Behandlung mit einmal wöchentlichem Selinexor 100 mg (oral verabreicht an Tag 1 jeder Woche) in Kombination mit zweimal wöchentlichem Dexamethason 20 mg (oral verabreicht an den Tagen 1 und 2 jeder Woche) und einmal wöchentlichem Bortezomib 1,3 mg/m² (subkutan verabreicht an Tag 1 der Wochen 1–4 mit Pause in Woche 5) [SVd-Arm] mit der Behandlung mit zweimal wöchentlichem Bortezomib 1,3 mg/m² (subkutan verabreicht an den Tagen 1, 4, 8, 11) in Kombination mit zweimal wöchentlich niedrig dosiertem Dexamethason 20 mg (oral verabreicht an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) in einem 21-tägigen Standardzyklus für die ersten 8 Zyklen, gefolgt von einmal wöchentlichem subkutanem Bortezomib 1,3 mg/m² (subkutan verabreicht am Tag 1 der Wochen 1–4 mit Pause in Woche 5) in Kombination mit zweimal wöchentlich niedrig dosiertem Dexamethason 20 mg (oral verabreicht an den Tagen 1 und 2 jeder Woche) für die Zyklen ≥ 9 [Vd-Arm] verglichen.

Die Behandlung in beiden Armen wurde bis zur Progression der Erkrankung, bis zum Tod oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Bei bestätigter Progression (PD) konnten die Patienten im Kontrollarm (Vd) zu einer Selinexor-basierten Therapie in Form von wöchentlich SVd (BOSTON-Schema) oder wöchentlich Sd Selinexor 100 mg einmal wöchentlich (Tag 1 jeder Woche) und niedrig dosiertes Dexamethason 20 mg zweimal wöchentlich (Tag 1 und 2 jeder Woche) wechseln.

Insgesamt wurden 402 Patienten randomisiert: 195 in den SVd-Arm und 207 in den Vd-Arm.

Die Situation der Patienten und ihre Krankheitsmerkmale bei Baseline sind in Tabelle 5 beschrieben.

Siehe Tabelle 5

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß Einschätzung durch einen unabhängigen Überprüfungsausschuss (IRC) auf der Grundlage der einheitlichen Ansprechkriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) für Multiples Myelom.

Tabelle 5: Demographie und Krankheitsmerkmale von Patienten mit rezidiviertem refraktärem Multiplem Myelom in der BOSTON-Studie (n = 402)

Merkmals	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Mediane Zeit zwischen Diagnose und Randomisierung, Jahre (Bereich)	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
Zeit seit Ende der letzten vorherigen Therapie, Median (Bereich)	48 Wochen (1, 1 088)	42 Wochen (2, 405)
Anzahl der vorherigen Behandlungsschemata, Mittel (Bereich)	1,7 (1, 3)	1,7 (1, 3)
Anzahl der vorherigen Therapien (%)		
1	51 %	48 %
2	33 %	31 %
3	16 %	21 %
Alter, Median (Bereich)	66 Jahre (40, 87)	67 Jahre (38, 90)
Patienten < 65 Jahre, n (%)	86 (44)	75 (36)
Patienten 65–74 Jahre, n (%)	75 (39)	85 (41)
Patienten ≥ 75 Jahre, n (%)	34 (17)	47 (23)
Männer: Frauen, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Art der vorherigen Therapie, n (%)		
Stammzellentransplantation	76 (39)	63 (30)
Lenalidomid in beliebiger Kombination	77 (39)	77 (37)
Pomalidomid in beliebiger Kombination	11 (6)	7 (3)
Bortezomib in beliebiger Kombination	134 (69)	145 (70)
Carfilzomib in beliebiger Kombination	20 (10)	21 (10)
Beliebiger Proteasom-Inhibitor in beliebiger Kombination	148 (76)	159 (77)
Daratumumab in beliebiger Kombination	11 (6)	6 (3)
Stadium nach dem überarbeiteten International Staging System bei Baseline, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Unbekannt	10 (5)	14 (7)
Hochrisiko-Zytogenetik^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
ECOG Performance-Status: 0 bis 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Vorliegen von del (17p)/p53, t (14; 16), t (4; 14), 1q21.

Auf der Grundlage einer vorab geplanten PFS-Zwischenanalyse, bei der die Grenze für das PFS überschritten wurde (mediane Nachbeobachtungszeit von 15,1 Monaten), zeigte BOSTON eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS im SVd-Arm im Vergleich zum Vd-Arm, Hazard Ratio (HR) = 0,70 (95 % KI: 0,53–0,93; p = 0,0075), und ein medianes PFS von 13,9 Monaten (95 % KI: 11,7; nicht erreicht) und 9,5 Monaten (95 % KI: 8,1; 10,8) im SVd-Arm bzw. Vd-Arm.

Es gab eine statistisch signifikante Verbesserung der Gesamtansprechrate (ORR): 76,4 % im SVd-Arm gegenüber 62,3 % im Vd-Arm, p = 0,0012. Die mindestens sehr gute partielle Remissionsrate (≥VGPR-Rate, umfasst stringente Komplettremission [sCR], Komplettremission [CR] und VGPR) betrug 44,6 % im SVd-Arm gegenüber 32,4 % im Vd-Arm.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,4 Monate bei den mit SVd behandelten Patienten und 1,6 Monate bei den mit Vd

behandelten Patienten. Die mediane Dauer des Ansprechens (DoR) bei den ansprechenden Patienten betrug 20,3 Monate bzw. 12,9 Monate in den SVd- und Vd-Armen.

Zum Zeitpunkt der vorab geplanten PFS-Zwischenanalyse waren 109 Ereignisse zum Gesamtüberleben (OS) aufgetreten; es gab 47 bzw. 62 Todesfälle im SVd- und Vd-Arm (HR = 0,84 [95 % KI: 0,57; 1,23]). Das mediane OS wurde im SVd-Arm nicht erreicht und lag im Vd-Arm bei 25 Monaten.

Bei einer aktualisierten deskriptiven Analyse mit einer medianen Nachbeobachtung von 22,1 Monaten deckten sich die Ergebnisse mit der primären Analyse. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 6 und Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Tabelle 6 und Abbildung 1 auf Seite 10

Periphere Neuropathie vom Grad ≥ 2, ein vorab spezifizierter wichtiger sekundärer Endpunkt, war im SVd-Arm niedriger (21 %) als im Vd-Arm (34 %); Odds Ratio

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse in der BOSTON-Studie (mediane Nachbeobachtungszeit von 22,1 Monaten), bewertet von einem unabhängigen Überprüfungsausschuss

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Progressionsfreies Überleben (PFS)^a		
Hazard Ratio (95 % KI)	0,71 (0,54; 0,93)	
Medianes PFS in Monaten (95 % KI)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Gesamtansprechrates (ORR)^b, n (%)	150 (76,9)	131 (63,3)
95 % KI	(70,4; 82,6)	(56,3; 69,9)
sCR	19 (10)	13 (6)
CR	14 (7)	9 (4)
VGPR	54 (28)	45 (22)
PR	63 (32)	64 (31)
Zeit bis zum Ansprechen, Monate (95 % KI)	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediane Dauer des Ansprechens, Monate (95 % KI)^c	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)
Gesamtüberleben (OS, mediane Nachbeobachtungszeit von 28,7 Monaten)^a		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	68 (35)	80 (39)
Medianes OS, Monate (95 % KI)	36,7 (30,2; nicht erreicht)	32,8 (27,8; nicht erreicht)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,88 (0,63; 1,22)	

SVd = Selinexor-Bortezomib-Dexamethason, Vd = Bortezomib-Dexamethason, sCR = stringente Komplettremission, CR = Komplettremission, VGPR = sehr gute partielle Remission, PR = partielle Remission

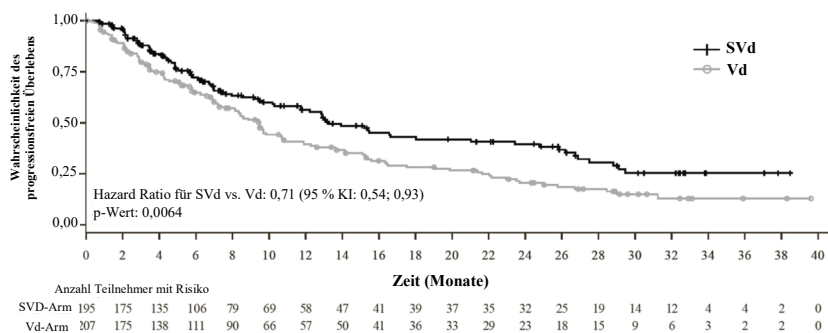
* Die gemeldeten Wirksamkeitsergebnisse entsprechen einer deskriptiven Analyse auf Grundlage des Datenschnitts vom 15. Februar 2021.

^a Die Hazard Ratio basiert auf der stratifizierten proportionalen Cox-Hazard-Regressionsmodellierung, der p-Wert auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

^b Umfasst sCR + CR + VGPR + PR, p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

^c Einschließlich ansprechender Patienten, die eine PR oder besser erreicht haben.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve von PFS in der BOSTON-Studie (mediane Nachbeobachtungszeit von 22,1 Monaten)



0,50 [95 % KI: 0,32; 0,79; p = 0,0013], da die Bortezomib-Dosis im SVd-Arm niedriger war.

Selinexor in Kombination mit Dexamethason (Sd) zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom In die Studie KPC-330-012 (STORM), eine multizentrische, einarmige, unverbundene Studie der Phase 2, wurden Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom (RRMM) aufgenommen. Um in STORM Teil 2 eingeschlossen zu werden, mussten Patienten eine messbare Erkrankung gemäß den Kriterien der IMWG aufweisen und zuvor mindestens drei Antimyelom-Behandlungsschemata mit unter anderem einem alkylierenden Wirkstoff, Glu-

kokortikoiden, 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 7 werden die Patientenmerkmale bezüglich der Erkrankung und Vorbehandlung aufgeschlüsselt.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 11

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war die Gesamtansprechrates (ORR) gemäß Einschätzung durch einen unabhängigen Überprüfungsausschuss auf der Grundlage der einheitlichen Ansprechkriterien der IMWG für Multiples Myelom. Das Ansprechen wurde monatlich und gemäß den Richtlinien der IMWG ausgewertet. Tabelle 8 enthält einen Überblick über die Wirksamkeitsergebnisse.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 11

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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung von Selinexor wird die Plasma-Spitzenkonzentration 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 (Vd/F) von Selinexor bei Krebspatienten 133 l.

Biotransformation

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

Tabelle 7: Demographie und Krankheitsmerkmale von Patienten mit rezidiviertem refraktärem multiplem Myelom, die mit zweimal wöchentlich 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 (%) ≥ 2 Transplantate	67 (81) 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)

¹ Bei einem Patienten war eine allogene Stammzelltransplantation erfolgt.

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse: gemäß Beurteilung durch den unabhängigen Überprüfungsausschuss (STORM, Patienten mit rezidiviertem refraktärem Multiplem Myelom, die mit zweimal wöchentlich 80 mg Selinexor und 20 mg Dexamethason behandelt wurden)

Wirksamkeitsendpunkt	NEXPOVIO 80 mg + Dexamethason 20 mg n = 83
Gesamtansprechrate (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)

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

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 Kreatininclearance 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 Kreatininclearance 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 × ONG oder AST > ULN, aber Bilirubin ≤ 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 × ONG, jeder AST-Wert, n = 10) und schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 3 × 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 Futtermittelaufnahme 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 gastrointestinales Toxizitäten einschließlich Anorexie, Verringerungen der Körpergewichtszunahme und der Futtermittelaufnahme 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

NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten



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) (E 460i)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Povidon K30 (E 1201)
Kolloidales Siliciumdioxid (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)
Mikrokristalline Cellulose (pH-102) (E 460i)
Natriumlaurylsulfat (E 514i)

Filmüberzug

Talkum (E 553b)
Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Glycerylmonostearat (E 471)
Polysorbat 80 (E 433)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 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 2, 3, 4, 5 oder 8 Filmtabletten. Ein Umkarton enthält vier kindergesicherte Innenkartons mit jeweils einer Blisterpackung. Die Umkartons enthalten insgesamt 8, 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

Stemline Therapeutics B. V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. März 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

01/2024

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig.

12. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

13. KONTAKTADRESSE FÜR DEUTSCHLAND UND ÖSTERREICH

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Menarini Stemline Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)800 000 8974
EUmedinfo@menarinistemline.com

Österreich

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt