

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NEXPOVIO 20 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de selinexor.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película azules, redondos, biconvexos (de 4 mm de grosor y 7 mm de diámetro) con "K20" grabado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicación terapéutica

NEXPOVIO está indicado:

- en combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento previo;
- en combinación con dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos que han recibido al menos cuatro tratamientos y cuya enfermedad es resistente al menos a dos inhibidores del proteasoma, dos agentes inmunomoduladores y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han presentado evolución de la enfermedad en el último tratamiento.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y vigilar bajo la supervisión de médicos con experiencia en el abordaje del mieloma múltiple.

Posología

Selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona (SVd)

Las dosis recomendadas para selinexor, bortezomib y dexametasona en función de un ciclo de 35 días son las siguientes:

- Selinexor 100 mg por vía oral una vez a la semana el día 1 de cada semana. La dosis de selinexor no debe superar los 70 mg/m² por dosis.
- Bortezomib 1,3 mg/m² administrado por vía subcutánea una vez a la semana el día 1 de cada semana durante 4 semanas seguido de 1 semana de descanso.
- Dexametasona 20 mg por vía oral dos veces a la semana los días 1 y 2 de cada semana.

El tratamiento con selinexor combinado con bortezomib y dexametasona se debe prolongar hasta que se produzca la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Selinexor en combinación con dexametasona (Sd)

Las dosis de inicio recomendadas de selinexor y dexametasona son las siguientes:

- Selinexor: 80 mg de selinexor los días 1 y 3 de cada semana.
- Dexametasona: 20 mg por vía oral los días 1 y 3 de cada semana junto con selinexor.

El tratamiento con selinexor combinado con dexametasona se debe prolongar hasta que se produzca la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Para obtener información sobre la posología de medicamentos administrados con NEXPOVIO, consulte la ficha técnica o el resumen de las características del producto (RCP) correspondiente a estos medicamentos.

Omisión o retraso de la dosis

Si se omite o retrasa una dosis de selinexor o si un paciente vomita después de tomarla, no se debe repetir la dosis. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis el día en que esté programada la siguiente administración.

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones de la dosis de NEXPOVIO a causa de reacciones adversas se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2.

Para obtener información sobre la modificación de la dosis de medicamentos administrados con NEXPOVIO, consulte el RCP correspondiente.

Tabla 1: Pasos preespecificados para la modificación de la dosis a causa de reacciones adversas

	Selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona (SVd)	Selinexor en combinación con dexametasona (Sd)
Dosis inicial recomendada	100 mg una vez por semana	80 mg los días 1 y 3 de cada semana (160 mg totales por semana)
Primera reducción	80 mg una vez por semana	100 mg una vez por semana
Segunda reducción	60 mg una vez por semana	80 mg una vez por semana
Tercera reducción	40 mg una vez por semana	60 mg una vez por semana
Suspender*		

* Si los síntomas no se resuelven, se debe suspender el tratamiento.

Tabla 2: Pautas para la modificación de la dosis a causa de reacciones adversas

Reacción adversa ^a	Aparición	Medida
Reacciones adversas hematológicas		
Trombocitopenia		
Recuento de plaquetas de entre 25.000 y menos de 75.000/ μ l	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none">• Reducir el selinexor en 1 nivel de dosis (ver Tabla 1).
Recuento de plaquetas de entre 25.000 y menos de 75.000/ μ l <i>con</i> sangrado concomitante	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpir el selinexor.• Reanudar el selinexor en 1 nivel de dosis inferior (ver Tabla 1), una vez resuelto el sangrado.
Recuento de plaquetas inferior a 25.000/ μ l	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpir el selinexor.• Vigilar hasta que el recuento de plaquetas vuelva a ser, como mínimo, de 50.000/μl.• Reanudar el selinexor en 1 nivel de dosis inferior (ver Tabla 1).

Reacción adversa ^a	Aparición	Medida
Neutropenia		
Recuento absoluto de neutrófilos de entre 0,5 y 1,0 x 10 ⁹ /l sin fiebre	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none"> Reducir el selinexor en 1 nivel de dosis (ver Tabla 1).
Recuento absoluto de neutrófilos inferior a 0,5 x 10 ⁹ /l O Neutropenia febril	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir el selinexor. Vigilar hasta que los recuentos de neutrófilos vuelvan a ser de 1,0 x 10⁹/l o superior. Reanudar el selinexor en 1 nivel de dosis inferior (ver Tabla 1).
Anemia		
Hemoglobina inferior a 8,0 g/dl	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none"> Reducir el selinexor en 1 nivel de dosis (ver Tabla 1). Administrar transfusiones sanguíneas y/u otros tratamientos de acuerdo con las directrices clínicas.
Consecuencias potencialmente mortales (se indica una intervención urgente)	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir el selinexor. Vigilar la hemoglobina hasta que las concentraciones vuelvan a ser de 8 g/dl o superior. Reanudar el selinexor en 1 nivel de dosis inferior (ver Tabla 1). Administrar transfusiones sanguíneas y/u otros tratamientos de acuerdo con las directrices clínicas.
Reacciones adversas no hematológicas		
Hiponatremia		
Concentración de sodio de 130 mmol/l o menos	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir el selinexor y administrar un tratamiento de apoyo adecuado. Vigilar hasta que las concentraciones de sodio vuelvan a ser de 130 mmol/l o superior. Reanudar el selinexor en 1 nivel de dosis inferior (ver Tabla 1).
Fatiga		
Grado 2 de duración superior a 7 días O Grado 3	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir el selinexor. Vigilar hasta que la fatiga se resuelva hasta el grado 1 o el valor basal. Reanudar el selinexor en 1 nivel de dosis inferior (ver Tabla 1).
Náuseas y vómitos		
Náuseas de grado 1 o 2 (ingesta oral reducida sin pérdida de peso, deshidratación ni desnutrición importantes) O Vómitos de grado 1 o 2 (5 episodios o menos al día)	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none"> Mantener el selinexor e iniciar la administración de antieméticos adicionales.

Reacción adversa^a	Aparición	Medida
Náuseas de grado 3 (aporte oral hídrico o calórico insuficiente) O Vómitos de grado 3 o superior (6 episodios o más al día)	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el selinexor. • Vigilar hasta que las náuseas o los vómitos se hayan resuelto hasta el grado 2 o inferior o hasta el valor basal. • Iniciar la administración de antieméticos adicionales. • Reanudar el selinexor en 1 nivel de dosis inferior (ver Tabla 1).
Diarrea		
Grado 2 (aumento de 4 a 6 deposiciones al día con respecto al momento basal)	Primera	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener el selinexor e instaurar un tratamiento de apoyo.
	Segunda y posteriores	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir el selinexor en 1 nivel de dosis (ver Tabla 1). • Instaurar un tratamiento de apoyo.
Grado 3 o superior (aumento de 7 deposiciones o más al día con respecto al momento basal; se indica hospitalización)	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el selinexor e instaurar un tratamiento de apoyo. • Vigilar hasta que la diarrea se resuelva hasta el grado 2 o inferior. • Reanudar el selinexor en 1 nivel de dosis inferior (ver Tabla 1).
Pérdida de peso y anorexia		
Pérdida de peso de entre el 10 % y menos del 20 % O Anorexia asociada a pérdida de peso o desnutrición importantes	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el selinexor e instaurar un tratamiento de apoyo. • Vigilar hasta que el peso vuelva a ser superior al 90 % del peso basal. • Reanudar el selinexor en 1 nivel de dosis inferior (ver Tabla 1).
Reacciones adversas oculares		
Grado 2; excluye catarata	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar un examen oftalmológico. • Interrumpir el selinexor e instaurar un tratamiento de apoyo. • Vigilar hasta que los síntomas oculares se hayan resuelto hasta el grado 1 o hasta el valor basal. • Reanudar el selinexor en 1 nivel de dosis inferior (ver Tabla 1).
Grado ≥ 3 ; excluye catarata	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender selinexor permanentemente. • Realizar un examen oftalmológico.
Otras reacciones adversas no hematológicas		
Grado 3 o 4 (potencialmente mortal)	Cualquiera	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el selinexor. • Vigilar hasta que se resuelva hasta el grado 2 o inferior. • Reanudar el selinexor en 1 nivel de dosis inferior (ver Tabla 1).

a. Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (CTCAE del NCI, por sus siglas en inglés), versión 4.03.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar las dosis de selinexor en los pacientes mayores de 65 años (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar las dosis de selinexor en el caso de pacientes con deterioro renal leve, moderado o grave (ver sección 5.2). No se cuenta con datos sobre pacientes con enfermedad renal en fase terminal o en hemodiálisis para avalar la recomendación de una dosis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar las dosis de selinexor en el caso de pacientes con deterioro hepático leve (ver sección 5.2). No se cuenta con suficientes datos sobre pacientes con deterioro hepático moderado o grave para avalar la recomendación de una dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NEXPOVIO en niños menores de 18 años. No se dispone de datos (ver las secciones 5.1 y 5.2).

El uso de NEXPOVIO en niños menores de 18 años en el tratamiento del mieloma múltiple no es apropiado.

Forma de administración

NEXPOVIO se administra por vía oral.

NEXPOVIO en combinación con bortezomib y dexametasona (SVd) se debe tomar por vía oral a la misma hora aproximadamente una vez a la semana el día 1 de cada semana.

NEXPOVIO en combinación con dexametasona (Sd) se debe tomar a la misma hora aproximadamente los días 1 y 3 de cada semana.

El comprimido se debe tragar entero acompañado de agua. No se debe aplastar, masticar, romper ni dividir para evitar el riesgo de que el principio activo produzca irritación de la piel. Se puede tomar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para medicamentos administrados en combinación con selinexor, el resumen de las características del producto (RCP) de estos medicamentos se debe consultar antes de iniciar el tratamiento, incluidas las advertencias y precauciones especiales de empleo, así como los tratamientos concomitantes recomendados.

Tratamientos concomitantes recomendados

Se debe recomendar a los pacientes que mantengan una ingesta adecuada de líquidos y calorías durante todo el tratamiento. Se debe considerar la hidratación intravenosa en los pacientes con riesgo de deshidratación.

Se debe administrar un tratamiento concomitante profiláctico con un antagonista 5-HT₃ u otros antieméticos antes y durante el tratamiento con NEXPOVIO (ver sección 4.8).

Hematología

Se deben evaluar los recuentos sanguíneos completos (RSC) de los pacientes en el momento basal, durante el tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. La frecuencia del seguimiento debe ser mayor durante los dos primeros meses de tratamiento.

Trombocitopenia

Se notificaron con frecuencia acontecimientos trombocitopénicos (trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido) en pacientes en tratamiento con selinexor, que pueden ser graves (grado 3/4). La trombocitopenia de grado 3/4 puede, en ocasiones, producir hemorragia clínicamente significativa y, en casos raros, puede provocar hemorragia potencialmente mortal (ver sección 4.8).

La trombocitopenia se puede abordar con interrupciones de las dosis, modificaciones, transfusiones de plaquetas y/u otros tratamientos cuando esté clínicamente indicado. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de sangrado y evaluarlos con rapidez. Para ver las directrices sobre modificación de la dosis, consulte la Tabla 1 y la Tabla 2 en la sección 4.2.

Neutropenia

Se ha notificado neutropenia, incluida neutropenia grave (grado 3/4) con selinexor. En unos pocos casos se produjeron infecciones concurrentes en pacientes con neutropenia de grado 3/4 (ver sección 4.8).

Se debe vigilar a los pacientes con neutropenia para detectar cualquier signo de infección y evaluarlos de inmediato. La neutropenia se puede abordar con interrupciones de la dosis, modificaciones y factores estimulantes de colonias de acuerdo con las directrices médicas. Para ver las directrices sobre modificación de la dosis, consulte la Tabla 1 y la Tabla 2 en la sección 4.2.

Toxicidad gastrointestinal

Náuseas, vómitos y diarrea, que en ocasiones pueden ser graves y requerir el uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos (ver sección 4.8).

Se debe administrar un tratamiento profiláctico con antagonistas 5-HT₃ u otros antieméticos antes y durante el tratamiento con selinexor. Se deben administrar líquidos con electrolitos a los pacientes en riesgo para evitar la deshidratación.

Las náuseas y los vómitos pueden tratarse mediante interrupciones, modificaciones de la dosis y/o mediante la administración de otros antieméticos, según la indicación clínica. La diarrea puede tratarse mediante interrupciones, modificaciones de la dosis y/o la administración de antidiarreicos. Para ver las directrices para la modificación de la dosis, consulte la Tabla 1 y la Tabla 2 de la sección 4.2.

Pérdida de peso y anorexia

Selinexor puede causar pérdida de peso y anorexia. Se debe comprobar el peso corporal, el estado nutricional y el volumen de los pacientes al inicio, durante el tratamiento y según la indicación clínica. Se debe vigilar con más frecuencia a los pacientes durante los primeros dos meses de tratamiento. En el caso de pacientes que experimenten apetito disminuido y pérdida de peso o un empeoramiento de estos síntomas, puede ser necesario modificar la dosis, administrar estimulantes del apetito y realizar consultas con un especialista en nutrición. Para ver las directrices sobre modificación de la dosis, consulte la Tabla 1 y la Tabla 2 en la sección 4.2.

Estado confusional y mareo

El selinexor puede causar estado confusional y mareo. Se debe indicar a los pacientes que eviten situaciones en las que el mareo o el estado confusional puedan suponer un problema, y que no tomen ningún otro medicamento que pueda provocar mareo o estado confusional sin el debido asesoramiento médico. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni manejen máquinas pesadas hasta que se hayan resuelto los síntomas (ver sección 4.7).

Hiponatremia

El selinexor puede causar hiponatremia. Se deben comprobar las concentraciones de sodio de los pacientes en el momento basal, durante el tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. La frecuencia del seguimiento debe ser mayor durante los dos primeros meses de tratamiento. Se deben corregir las concentraciones de sodio para la hiperglucemia concurrente (glucosa en suero > 150 mg/dl) y las altas concentraciones de paraproteínas en el suero. La hiponatremia se debe tratar de acuerdo con las directrices médicas (solución de cloruro de sodio intravenosa y/o comprimidos de

sal), incluida una revisión de la alimentación. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o modificación de la dosis de selinexor. Para ver las directrices sobre modificación de la dosis, consulte la Tabla 1 y la Tabla 2 en la sección 4.2.

Catarata

Selinexor puede provocar aparición nueva o exacerbación de catarata (ver sección 4.8). Se llevará a cabo un examen oftalmológico cuando esté indicado clínicamente. La catarata se debe tratar según las directrices médicas, incluida la cirugía si está justificada.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes que recibían tratamiento con selinexor. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con riesgo elevado de SLT. El SLT se debe tratar con rapidez de acuerdo con las directrices institucionales.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas o se abstengan de mantener relaciones sexuales mientras reciben tratamiento con selinexor y durante un plazo mínimo de 1 semana tras la última dosis de selinexor.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil y los pacientes varones con capacidad reproductora que utilicen medidas anticonceptivas eficaces o se abstengan de mantener relaciones sexuales para evitar el embarazo durante el tratamiento con selinexor y durante un plazo mínimo de 1 semana tras la última dosis de selinexor (ver sección 4.6).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 20 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos específicos sobre interacción medicamentosa.

El uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 puede reducir la exposición del selinexor.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de selinexor cuando se administró conjuntamente con un inhibidor potente del CYP3A4, claritromicina (500 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días).

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de selinexor cuando se coadministró con una dosis al día de hasta 1 000 mg de paracetamol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas o se abstengan de mantener relaciones sexuales mientras reciben tratamiento con selinexor y durante un plazo mínimo de 1 semana tras la última dosis de selinexor. Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con selinexor.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil y los pacientes varones con capacidad reproductora que utilicen medidas anticonceptivas eficaces o se abstengan de mantener relaciones sexuales para evitar el embarazo durante el tratamiento con selinexor y durante un plazo mínimo de 1 semana tras la última dosis de selinexor.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de selinexor en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han revelado que el selinexor puede causar daños en el feto (ver sección 5.3). No se

recomienda utilizar selinexor durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Si la paciente se queda embarazada mientras toma selinexor, este se debe suspender inmediatamente y se debe informar a la paciente del posible peligro para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el selinexor o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en los niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con selinexor y durante 1 semana tras la última dosis.

Fertilidad

Teniendo en cuenta los hallazgos en animales, el selinexor puede reducir la fertilidad en las mujeres y los hombres (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El selinexor puede influir de forma importante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Selinexor puede causar fatiga, estado confusional y mareo. Se debe indicar a los pacientes que eviten situaciones en las que el mareo o el estado confusional puedan suponer un problema, y que no tomen ningún otro medicamento que pueda provocar mareo o estado confusional sin el debido asesoramiento médico. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria si sufren cualquiera de estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona se ha evaluado en 195 pacientes con mieloma múltiple. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\%$) fueron trombocitopenia (62 %), náuseas (50 %), fatiga (42 %), anemia (37 %), apetito disminuido (35 %), diarrea (33 %) y neuropatía periférica (33 %).

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia ($\geq 3\%$) fueron neumonía (14,9 %), catarata (4,6 %), sepsis (4,1 %), diarrea (3,6 %), vómitos (3,6 %) y anemia (3,1 %).

La seguridad del selinexor en combinación con dexametasona se ha evaluado en 214 pacientes con mieloma múltiple, incluidos 83 pacientes con enfermedad con resistencia quintuple al tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\%$) fueron náuseas (75 %), trombocitopenia (75 %), fatiga (66 %), anemia (60 %), apetito disminuido (56 %), peso disminuido (49 %), diarrea (47 %), vómitos (43 %), hiponatremia (40 %), neutropenia (36 %) y leucopenia (30 %).

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia ($\geq 3\%$) fueron neumonía (7,5 %), sepsis (6,1 %), trombocitopenia (4,7 %), lesión renal aguda (3,7 %) y anemia (3,3 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona (SVd) se resumen en la Tabla 3.

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos con selinexor en combinación con dexametasona (Sd) se resumen en la Tabla 4.

Estas reacciones adversas se presentan según clasificación por órganos y sistemas (SOC) y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente

Tabla 3: Reacciones adversas a medicamentos (RAM) observadas en pacientes con mieloma múltiple tratados con selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona (SVd)

Clasificación por órganos y sistemas/término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<p>Muy frecuentes Neumonía*, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis</p> <p>Frecuentes Sepsis*, infección de las vías respiratorias inferiores</p>	<p>Muy frecuentes Neumonía*</p> <p>Frecuentes Sepsis*, infección de las vías respiratorias inferiores, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p>Muy frecuentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia*</p> <p>Frecuentes Leucopenia, linfopenia</p>	<p>Muy frecuentes Trombocitopenia, anemia</p> <p>Frecuentes Neutropenia*, linfopenia</p> <p>Poco frecuentes Leucopenia</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Muy frecuentes Apetito disminuido</p> <p>Frecuentes Hiponatremia, deshidratación, hipocalemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercalemia, hipomagnesemia</p>	<p>Frecuentes Hiponatremia, deshidratación, apetito disminuido, hipocalemia, hipocalcemia, hipofosfatemia</p>
Trastornos psiquiátricos	<p>Muy frecuentes Insomnio</p> <p>Frecuentes Estado confusional</p>	<p>Frecuentes Estado confusional, insomnio</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p>Muy frecuentes Neuropatía periférica, mareo, cefalea</p> <p>Frecuentes Síncope, amnesia*, trastorno del equilibrio, disgeusia, ageusia</p>	<p>Frecuentes Síncope, neuropatía periférica</p> <p>Poco frecuentes Cefalea, mareo, amnesia*</p>
Trastornos del oído y del laberinto	<p>Frecuentes Vértigo</p>	<p>Ninguna</p>
Trastornos oculares	<p>Muy frecuentes Catarata, visión borrosa*</p>	<p>Muy frecuentes Catarata</p> <p>Frecuentes Visión borrosa*</p>
Trastornos cardíacos	<p>Frecuentes Taquicardia</p>	<p>Ninguna</p>
Trastornos vasculares	<p>Frecuentes Hipotensión</p>	<p>Frecuentes Hipotensión</p>

Clasificación por órganos y sistemas/término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Tos Frecuentes Disnea *, epistaxis	Frecuentes Epistaxis Poco frecuentes Disnea *, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento Frecuentes Dolor abdominal, dispepsia, boca seca, flatulencia	Frecuentes Náuseas, diarrea, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Alopecia, sudores nocturnos*, prurito	Poco frecuentes Sudores nocturnos*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes Hipercreatinemia	Frecuentes Hipercreatinemia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes Lesión renal aguda	Frecuentes Lesión renal aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, pirexia, astenia Frecuentes Deterioro general del estado físico, malestar	Muy frecuentes Fatiga Frecuentes Pirexia, astenia, deterioro general del estado físico
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Peso disminuido Frecuentes Aspartato aminotransferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada	Frecuentes Peso disminuido, aspartato aminotransferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes Caída, contusión	Frecuentes Caída

* Clasificación de más de un término preferente de MedDRA que incluye:

- Neumonía: neumonía, infección pulmonar, neumonía neumocócica, neumonía gripal, neumonía por virus parainfluenza, neumonía bacteriana y neumonía por hongos
- Sepsis: sepsis, shock séptico, sepsis estafilocócica y urosepsis
- Neutropenia: neutropenia y neutropenia febril
- Amnesia: amnesia y deterioro de la memoria
- Visión borrosa: visión borrosa, alteración visual y agudeza visual disminuida
- Disnea: disnea y disnea por esfuerzo
- Sudores nocturnos: sudores nocturnos e hiperhidrosis

Tabla 4: Reacciones adversas a medicamentos (RAM) observadas en pacientes tratados con selinexor en combinación con dexametasona (Sd)

Clasificación por órganos y sistemas/término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<p>Muy frecuentes Neumonía, infección del tracto respiratorio superior</p> <p>Frecuentes Sepsis, bacteriemia</p>	<p>Frecuentes Neumonía, sepsis, bacteriemia</p> <p>Poco frecuentes Infección del tracto respiratorio superior</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p>Muy frecuentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia</p> <p>Frecuentes Neutropenia febril</p>	<p>Muy frecuentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia</p> <p>Frecuentes Neutropenia febril</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Muy frecuentes Hiponatremia, deshidratación, apetito disminuido, hiperglucemia, hipocalemia</p> <p>Frecuentes Hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperamilasemia, hiperuricemia, hiperlipasemia</p> <p>Poco frecuentes Síndrome de lisis tumoral</p>	<p>Muy frecuentes Hiponatremia</p> <p>Frecuentes Deshidratación, apetito disminuido, hipocalemia, hiperglucemia, hipocalcemia, hipercalemia, hiperamilasemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, hiperlipasemia</p> <p>Poco frecuentes Síndrome de lisis tumoral</p>
Trastornos psiquiátricos	<p>Muy frecuentes Estado confusional, insomnio</p> <p>Frecuentes Delirio, alucinación</p>	<p>Frecuentes Estado confusional, insomnio</p> <p>Poco frecuentes Delirio, alucinación</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p>Muy frecuentes Mareo, disgeusia, cefalea</p> <p>Frecuentes Neuropatía periférica, síncope, ageusia, trastorno del gusto, trastorno del equilibrio, trastorno cognitivo, alteración de la atención, deterioro de la memoria</p> <p>Poco frecuentes Encefalopatía</p>	<p>Frecuentes Síncope, trastorno cognitivo</p> <p>Poco frecuentes Neuropatía periférica, Encefalopatía</p>
Trastornos oculares	<p>Muy frecuentes Visión borrosa</p> <p>Frecuentes Catarata, alteración visual</p>	<p>Frecuentes Catarata</p> <p>Poco frecuentes Visión borrosa, alteración visual</p>

Clasificación por órganos y sistemas/término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos cardiacos	Frecuentes Taquicardia	Ninguna
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipotensión	Poco frecuentes Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea, epistaxis, tos	Frecuentes Disnea Poco frecuentes Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento Frecuentes Dispepsia, boca seca, molestia abdominal, flatulencia	Frecuentes Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento Poco frecuentes Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Alopecia, sudores nocturnos, prurito	Ninguna
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes Espasmos musculares, hipercreatinemia	Poco frecuentes Espasmos musculares Hipercreatinemia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes Lesión renal aguda	Frecuentes Lesión renal aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, pirexia, astenia Frecuentes Deterioro general del estado físico, malestar, alteración de la marcha, escalofríos	Muy frecuentes Fatiga Frecuentes Astenia, deterioro general del estado físico, dolor Poco frecuentes Pirexia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Peso disminuido Frecuentes Aspartato aminotransferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada	Frecuentes Alanina aminotransferasa elevada Poco frecuentes Peso disminuido, aspartato aminotransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes Caída	Frecuentes Caída

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente.

En pacientes que recibieron SVd, las infecciones se notificaron en el 70 % de los pacientes y el 28 % de los pacientes presentaron infecciones de grado 3 o 4. Las infecciones graves se notificaron en el 28 % de los pacientes con infecciones mortales que se produjeron en el 4 % de los pacientes tratados.

Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron infección del tracto respiratorio superior y neumonía en el 21 % y el 15 % de los pacientes, respectivamente. La infección condujo a la suspensión de la dosis en el 1 % de los pacientes, la interrupción del tratamiento en el 48 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 10 % de los pacientes.

En pacientes que recibieron Sd, las infecciones se notificaron en el 53 % de los pacientes. De estos casos, el 22 % fueron de grado 3 o 4. La infección del tracto respiratorio superior y la neumonía fueron las infecciones notificadas con más frecuencia (en el 15 % y el 13 % de los pacientes, respectivamente); el 25 % de las infecciones notificadas fueron graves y mortales y se produjeron en el 3 % de los pacientes tratados. La infección condujo a la suspensión de la dosis en el 7 % de los pacientes, la interrupción del tratamiento en el 19 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 1 % de los pacientes.

Trombocitopenia

En pacientes que recibieron SVd, la trombocitopenia se produjo en el 62 % de los pacientes y el 41 % de los pacientes presentaron trombocitopenia de grado 3 o 4. La trombocitopenia fue de carácter grave en el 2 % de los pacientes. Del 41 % de los pacientes con trombocitopenia de grado 3 o 4, se notificaron episodios concurrentes de sangrado de grado 3 o mayor (la concurrencia se define como ± 5 días) en el 5 % de los pacientes. La hemorragia mortal se produjo en el 2 % de los pacientes con trombocitopenia. La trombocitopenia condujo a la suspensión de la dosis en el 2 % de los pacientes, la interrupción del tratamiento en el 35 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 33 % de los pacientes.

En pacientes que recibieron Sd, la trombocitopenia se produjo en el 75 % de los pacientes, y el 65 % de estas RAM fueron de grado 3 o 4. La trombocitopenia fue de carácter grave en el 5 % de los pacientes. Del 65 % de los pacientes con trombocitopenia de grado 3 o 4, se notificaron episodios concurrentes de sangrado grave/de grado 3 o mayor (la concurrencia se define como ± 5 días) en el 5 % de los pacientes. La trombocitopenia condujo a la suspensión de la dosis en el 3% de los pacientes, la interrupción del tratamiento en el 22 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 32 % de los pacientes.

La trombocitopenia se puede abordar con modificaciones de la dosis (ver sección 4.2), tratamiento de apoyo y transfusiones de plaquetas. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de sangrado y evaluarlos con rapidez (ver sección 4.4).

Neutropenia

En pacientes que recibieron SVd, la neutropenia se produjo en el 16 % de los pacientes y el 10 % de los pacientes presentaron episodios de neutropenia de grado 3 o 4. La neutropenia fue de carácter grave en el 1 % de los pacientes. A ninguno de los pacientes se le suspendió la dosis debido a la neutropenia, y esta condujo a la interrupción del tratamiento en el 9 % de los pacientes y a la reducción de la dosis en el 5 % de los pacientes.

La neutropenia febril se notificó como grave en un paciente (<1 %) que recibió SVd y fue de grado 4. La neutropenia febril condujo a la interrupción del tratamiento y la reducción de la dosis; no hubo suspensión de la dosis debido a la neutropenia febril. De los 19 pacientes con neutropenia de grado 3 o superior, se notificaron infecciones graves de grado 3 o superior concurrentes (la concurrencia se define como ± 5 días) en 3 (16 %) pacientes. Las infecciones de grado 3 o superior concurrentes incluyeron infección de las vías respiratorias inferiores, bronquitis e infección de oído (1 paciente en cada caso).

En pacientes que recibieron Sd, la neutropenia se produjo en el 36 % de los pacientes, y el 25 % de los casos fueron de grado 3 o 4. La neutropenia fue de carácter grave en el 1 % de los pacientes. A ninguno de los pacientes se le suspendió la dosis debido a la neutropenia, y esta condujo a la interrupción del tratamiento en el 2 % de los pacientes y a la reducción de la dosis en el 6 % de los pacientes.

La neutropenia febril se produjo en el 3 % de los pacientes; todos los casos fueron de grado 3 o 4. La neutropenia febril se notificó como grave en el 2 % de los pacientes y condujo a la suspensión de la dosis, la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis en menos del 1 % de los pacientes (en cada caso). De los 53 pacientes con neutropenia de grado 3 o superior, se notificaron infecciones graves de grado 3 o superior concurrentes (\pm 5 días) en 6 (11 %) pacientes. Las infecciones de grado 3 o superior concurrentes notificadas con mayor frecuencia fueron infección del tracto urinario (3 pacientes) y sepsis (2 pacientes).

Anemia

En pacientes que recibieron SVd, la anemia se produjo en el 37 % de los pacientes y el 16 % de los pacientes presentaron anemia de grado 3, mientras que ningún paciente presentó anemia de grado 4 o 5. La anemia fue de carácter grave en el 3 % de los pacientes. La anemia condujo a la suspensión de la dosis en el 1 % de los pacientes, la interrupción del tratamiento en el 6 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 3 % de los pacientes

En pacientes que recibieron Sd, la anemia se produjo en el 61 % de los pacientes y el 44 % de los casos fueron de grado 3 o 4. La anemia fue de carácter grave en el 3 % de los pacientes. La anemia condujo a la suspensión de la dosis en $<$ 1 % de los pacientes, la interrupción del tratamiento en el 4 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 1 % de los pacientes.

La anemia puede se puede abordar mediante modificaciones de la dosis (ver sección 4.2) y transfusiones sanguíneas y/o la administración de eritropoyetina de acuerdo con las directrices médicas. Para ver las directrices sobre modificación de la dosis, consulte la Tabla 2 de la sección 4.2.

Toxicidad gastrointestinal

En pacientes que recibieron SVd, se produjeron náuseas en el 50 % de los pacientes y el 8 % de los pacientes presentaron náuseas de grado 3 o 4. Las náuseas fueron de carácter grave en el 2 % de los pacientes. Cuando se administró un tratamiento para las náuseas, la duración mediana de las náuseas mejoró en 10 días. Las náuseas condujeron a la suspensión de la dosis en el 3 % de los pacientes, la interrupción del tratamiento en el 7 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 7 % de los pacientes.

Se registraron vómitos en el 21 % de los pacientes que recibieron SVd y vómitos de grado 3 en el 4 %. Ningún paciente presentó vómitos de grado 4. Los vómitos fueron de carácter grave en el 4 % de los pacientes. Los vómitos condujeron a la suspensión de la dosis en el 2 % de los pacientes, la interrupción del tratamiento en el 3 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 3 % de los pacientes.

La diarrea se produjo en el 33 % de los pacientes que recibieron SVd y el 7 % de los pacientes presentaron diarrea de grado 3 o 4. La diarrea fue de carácter grave en el 4 % de los pacientes. La diarrea condujo a la suspensión de la dosis en el 1 % de los pacientes, la interrupción del tratamiento en el 8 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 2 % de los pacientes.

En pacientes que recibieron Sd, las náuseas/vómitos se produjeron en el 79 % de los pacientes. El 10 % de los casos fueron de grado 3 o 4 y tuvieron carácter grave en el 3 % de los pacientes. Cuando se administró un tratamiento antiemético, la mediana de duración de las náuseas o los vómitos mejoró en 3 días. Las náuseas/vómitos condujeron a la suspensión de la dosis en el 5 % de los pacientes, la interrupción del tratamiento en el 8 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 5 % de los pacientes.

La diarrea se produjo en el 47 % de los pacientes que recibieron Sd y el 7 % de los casos fueron de grado 3 o 4, y la diarrea fue de carácter grave en el 2 % de los pacientes. La diarrea condujo a la suspensión de la dosis en el 1 % de los pacientes, la interrupción del tratamiento en el 2 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 1 % de los pacientes.

Hiponatremia

En pacientes que recibieron SVd, la hiponatremia se produjo en el 8 % de los pacientes y el 5 % de los pacientes presentaron hiponatremia de grado 3 o 4. La hiponatremia fue de carácter grave en el <1 % de los pacientes. La mayor parte de los casos de hiponatremia no se asociaron a ningún síntoma. No se notificaron crisis concurrentes. La hiponatremia no provocó en ningún caso la suspensión de la dosis, y condujo a la interrupción del tratamiento en el <1 % de los pacientes y a la reducción de la dosis en el 1 % de los pacientes.

En pacientes que recibieron Sd, la hiponatremia se produjo en el 40 % de los pacientes y el 24 % de los casos fueron de grado 3 o 4. La hiponatremia fue de carácter grave en el 3 % de los pacientes. La mayor parte de los casos de hiponatremia no se asociaron a ningún síntoma. No se notificaron crisis concurrentes. La hiponatremia no provocó en ningún caso la suspensión de la dosis y condujo a la interrupción del tratamiento en el 6 % de los pacientes y a la reducción de la dosis en el 1 % de los pacientes.

Catarata

En pacientes que recibieron SVd, la incidencia de aparición nueva o empeoramiento de cataratas donde es necesaria la intervención clínica se notificó en el 24 % de los pacientes. Mediana de tiempo para la aparición nueva de catarata era de 233 días. La mediana de tiempo para el empeoramiento de catarata en pacientes atendidos por catarata al inicio del tratamiento con selinexor era de 261 días (SVd). La catarata no condujo a la suspensión del tratamiento, pero sí a la interrupción del tratamiento en el 4 % de los pacientes y a la reducción de la dosis en el 3 % de los pacientes. La catarata se debe tratar según las directrices médicas, incluida la cirugía si está justificada (ver las secciones 4.4 y 4.2).

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT) se produjo en un (< 1 %) paciente (que recibió Sd) y se consideró de grado 3 y de carácter grave. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con riesgo elevado de SLT. El SLT se debe tratar con rapidez de acuerdo con las directrices institucionales (ver sección 4.4).

Población de edad avanzada

De los pacientes con mieloma múltiple que recibieron SVd, el 56 % tenía 65 años o más, mientras que el 17 % tenía 75 años o más. Al comparar los pacientes de 65 años y mayores con los pacientes más jóvenes, los pacientes mayores presentaron una incidencia mayor de suspensión debido a una reacción adversa (28 % frente a 13 %) y una incidencia mayor de reacciones adversas graves (57 % frente a 51 %).

Entre los pacientes con mieloma múltiple que recibieron Sd, el 47 % tenía 65 años o más, mientras que el 11 % tenía 75 años o más. Al comparar a los pacientes de 75 años y mayores con los pacientes más jóvenes, los pacientes mayores presentaron una incidencia mayor de suspensión del tratamiento debido a una reacción adversa (52 % frente a 25 %), una incidencia mayor de reacciones adversas graves (74 % frente a 59 %) y una incidencia mayor de reacciones adversas mortales (22 % frente a 8 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En general, las sobredosis se han asociado a efectos secundarios similares a los notificados para la administración normal y, por lo general, se han revertido en el plazo de 1 semana.

Síntomas

Entre los posibles síntomas agudos se encuentran las náuseas, los vómitos, la diarrea, la deshidratación y la confusión. Entre los posibles signos se encuentran las concentraciones bajas de sodio, enzimas hepáticas aumentadas y recuentos sanguíneos bajos. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y se

les debe administrar un tratamiento de apoyo adecuado. Hasta la fecha no se ha notificado ningún fallecimiento a causa de una sobredosis.

Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si presenta reacciones adversas y aplicar inmediatamente un tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX66

Mecanismo de acción

El selinexor es un compuesto inhibidor selectivo de la exportación nuclear (SINE, por sus siglas en inglés) covalente y reversible que bloquea específicamente la exportina 1 (XPO1). La XPO1 es el mediador principal de la exportación nuclear de un gran número de proteínas de carga, incluidas las proteínas supresoras de tumores (PST), reguladores del crecimiento y ARNm de proteínas (oncogénicas) promotoras del crecimiento. La inhibición de la XPO1 por el selinexor origina una marcada acumulación de PST en el núcleo, la interrupción del ciclo celular, reducciones en varias oncoproteínas como c-Myc y ciclina D1, y la apoptosis de las células cancerosas. La combinación de selinexor y dexametasona o bortezomib demostró efectos citotóxicos sinérgicos en el mieloma múltiple *in vitro* con un aumento de la actividad antitumoral en modelos murinos de xenoinjerto de mieloma múltiple *in vivo*, incluidos los resistentes a los inhibidores del proteasoma.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de varias dosis de selinexor de hasta 175 mg dos veces por semana en el intervalo QTc en pacientes con neoplasias malignas hematológicas para las que ya se habían administrado varios tratamientos con anterioridad. El selinexor no tuvo un gran efecto (es decir, un efecto no superior a 20 ms) en el intervalo QTc cuando se administró en el nivel de dosis terapéutico.

Eficacia clínica y seguridad

Selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona (SvD) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple

La eficacia y seguridad de selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona se evaluaron en el estudio KCP-330-023 (BOSTON), un estudio de fase 3, internacional, aleatorizado, de etiqueta abierta y controlado activamente, en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos un tratamiento previo. Para participar en el estudio BOSTON, los pacientes debían presentar mieloma medible conforme a los criterios del Grupo Internacional del Mieloma Múltiple (IMWG, por sus siglas en inglés) y pruebas documentadas de evolución de la enfermedad en el régimen de tratamiento más reciente o posteriormente, así como haber recibido tratamiento previo entre uno y tres regímenes previos diferentes para el mieloma múltiple. Los pacientes que habían recibido inhibidores del proteasoma previamente (solos o como parte de un tratamiento combinado) debían haber tenido al menos una respuesta parcial al tratamiento y un intervalo de 6 meses como mínimo desde el último tratamiento con inhibidores del proteasoma, sin antecedentes de suspensión de bortezomib debido a toxicidad de grado 3 o superior. Los pacientes debían tener una puntuación en la escala de valoración del ECOG de ≤ 2 y función hepática, renal y hematopoyética adecuada. Se consideraron criterios de exclusión amiloidosis de cadena ligera sistémica, mieloma del sistema nervioso central activo, neuropatía periférica de grado 2 o superior, o neuropatía dolorosa de grado 2, leucemia de células plasmáticas, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal o cambios en la piel (síndrome de POEMS, por sus siglas en inglés).

El estudio comparó el tratamiento con selinexor 100 mg una vez a la semana (administrado por vía oral el día 1 de cada semana) en combinación con dexametasona 20 mg dos veces a la semana (administrada por vía oral los días 1 y 2 de cada semana) y bortezomib 1,3 mg/m² una vez a la semana (administrado por vía subcutánea el día 1 de las semanas 1-4 con un descanso en la semana 5) [grupo SVd] con el tratamiento con bortezomib 1,3 mg/m² dos veces a la semana (administrado por vía subcutánea los días 1, 4, 8, 11) con una dosis baja de dexametasona de 20 mg dos veces a la semana (administrada por vía oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) de un ciclo estándar de 21 días para los primeros 8 ciclos, seguido de bortezomib 1,3 mg/m² por vía subcutánea una vez a la semana (administrado por vía subcutánea el día 1 de las semanas 1-4 con un descanso la semana 5) con una dosis baja de dexametasona de 20 mg dos veces a la semana (administrada por vía oral los días 1 y 2 de cada semana) para los ciclos ≥ 9 [grupo Vd].

El tratamiento continuó en ambos grupos hasta la evolución de la enfermedad, la muerte o una toxicidad inaceptable. Después de confirmar enfermedad progresiva (EP), los pacientes del grupo de control (Vd) podían pasar a recibir tratamiento con selinexor en forma de SVd semanal (régimen de BOSTON) o Sd semanal selinexor 100 mg una vez a la semana (día 1 cada semana) y dexametasona en una dosis baja de 20 mg dos veces a la semana (los días 1 y 2 de cada semana).

Se aleatorizó a un total de 402 pacientes: 195 al grupo de SVd y 207 al grupo de Vd.

En la Tabla 5 se indican las características iniciales de la enfermedad y del paciente.

Tabla 5: Datos demográficos y características de la enfermedad de los pacientes con mieloma múltiple recidivante y resistente al tratamiento en el estudio BOSTON (n = 402)

Característica	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Mediana desde el diagnóstico hasta la aleatorización, años (intervalo)	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
Tiempo desde la finalización del último tratamiento previo, mediana (intervalo)	48 semanas (1, 1088)	42 semanas (2, 405)
Número de regímenes de tratamiento previos, media (intervalo)	1,7 (1, 3)	1,7 (1, 3)
Número de tratamientos previos (%)		
1	51 %	48 %
2	33 %	31 %
3	16 %	21 %
Edad, mediana (intervalo)	66 años (40, 87)	67 años (38, 90)
Pacientes <65 años, n (%)	86 (44)	75 (36)
Pacientes 65-74 años, n (%)	75 (39)	85 (41)
Pacientes ≥ 75 años, n (%)	34 (17)	47 (23)
Hombres: Mujeres, n (%)	115 (59): 80 (41)	115 (56): 92 (44)
Tipo de tratamiento previo, n (%)		
Trasplante de células madre	76 (39)	63 (30)
Lenalidomida en cualquier combinación	77 (39)	77 (37)
Pomalidomida en cualquier combinación	11 (6)	7 (3)
Bortezomib en cualquier combinación	134 (69)	145 (70)
Carfilzomib en cualquier combinación	20 (10)	21 (10)
Inhibidores del proteasoma en cualquier combinación	148 (76)	159 (77)
Daratumumab en cualquier combinación	11 (6)	6 (3)
Sistema de estadificación internacional revisado en el momento basal, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Desconocido	10 (5)	14 (7)

Característica	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Citogenética de alto riesgo ^a , n (%)	97 (50)	95 (46)
Escala de valoración del ECOG: de 0 a 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Incluye cualquiera de del (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21.

La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) tomando como base los criterios de respuesta uniformes del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés) para el mieloma múltiple.

Según un análisis provisional de la SLP previsto, donde se sobrepasó el límite para SLP (mediana de seguimiento de 15,1 meses); BOSTON demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLP en el grupo de SVd en comparación con el grupo de Vd; cociente de riesgo (Hazard ratio) (CR) = 0,70 (IC del 95 %: 0,53-0,93; p = 0,0075), una SLP mediana de 13,9 meses (IC del 95 %: 11,7; sin alcanzar) y 9,5 meses (IC del 95 %: 8,1; 10,8) en los grupos de SVd y Vd respectivamente.

Hubo una mejoría estadísticamente significativa en la tasa de respuesta global (TRG): 76,4 % en el grupo SVd frente al 62,3 % en el grupo Vd, p = 0,0012. La \geq tasa de respuesta parcial muy buena (la tasa de respuesta \geq RPMB incluye respuesta completa rigurosa [RCr], respuesta completa [RC] y RPMB) fue 44,6 % en el grupo SVd en comparación con el 32,4 % en el grupo Vd.

La mediana de tiempo hasta la respuesta era de 1,4 meses en el grupo de pacientes tratados con SVd y de 1,6 meses en el grupo de Vd. La mediana de duración de la respuesta (DdR), de entre los pacientes que respondieron, era de 20,3 meses y de 12,9 meses en los grupos de SVd y Vd, respectivamente.

En el momento del análisis provisional previsto de la SLP, se produjeron 109 episodios de supervivencia global (SG); hubo 47 y 62 muertes en los grupos de SVd y Vd respectivamente (CR = 0,84 [IC del 95 %: 0,57; 1,23]). La mediana de SG no se alcanzó para el grupo de SVd y fue de 25 meses para el grupo de Vd.

En un análisis descriptivo actualizado con unamediana de seguimiento de 22,1 meses los resultados coincidían con el análisis principal. Los resultados de la eficacia se muestran en la Tabla 6 y la Figura 1.

Tabla 6: Resultados de eficacia según la evaluación del comité de revisión independiente en el estudio BOSTON (mediana de seguimiento de 22,1 meses)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^a Cociente de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,71 (0,54; 0,93)	
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Tasa de respuesta global (TRG)^b, n (%) IC 95 %	150 (76,9) (70,4; 82,6)	131 (63,3) (56,3; 69,9)
RCr	19 (10)	13 (6)
RC	14 (7)	9 (4)
RPMB	54 (28)	45 (22)
RP	63 (32)	64 (31)
Tiempo hasta la respuesta, meses (IC 95 %)	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediana de duración de la respuesta, meses (IC 95 %)^c	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Supervivencia global (SG, mediana de seguimiento de 28,7 meses)^a		
Número de episodios, n (%)	68 (35)	80 (39)
Mediana de SG, meses (IC del 95 %)	36,7 (30,2; sin alcanzar)	32,8 (27,8; sin alcanzar)
Cociente de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,88 (0,63; 1,22)	

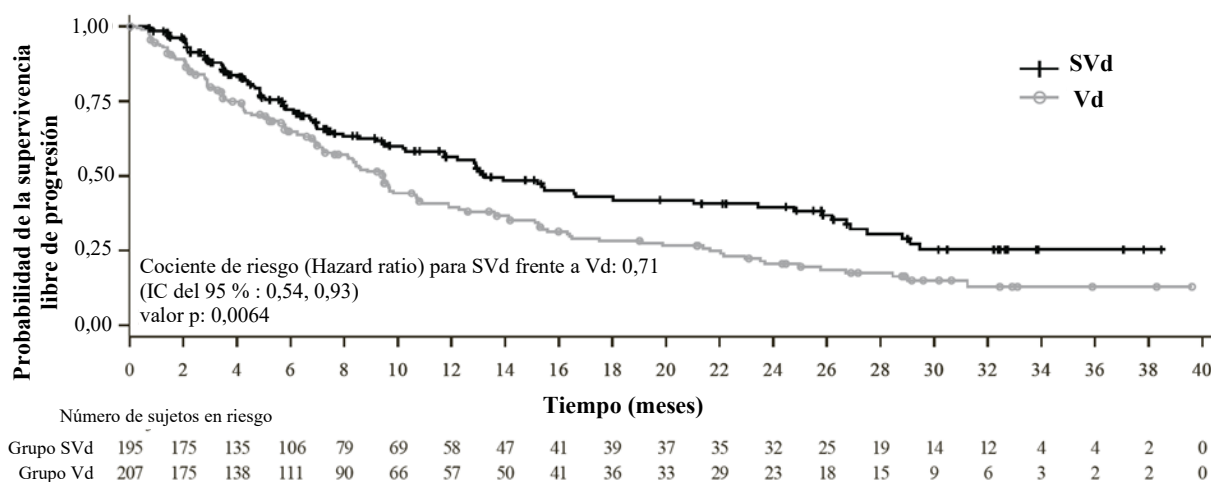
SVd = selinexor-bortezomib-dexametasona, Vd = bortezomib-dexametasona, RCr = respuesta completa rigurosa, RC = respuesta completa, RPMB = respuesta parcial muy buena, RP = respuesta parcial
 *Los resultados de eficacia notificados corresponden a un análisis descriptivo basado en el corte de datos del 15 de febrero de 2021.

^a El cociente de riesgo (Hazard ratio) se basa en un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, el valor de p se basa en la prueba de logrank estratificada (contraste de hipótesis que compara curvas de supervivencia).

^b Incluye RCr + RC + RPMB + RP, valor de p que se basa en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

^c Incluye pacientes con respuesta que alcanzaron una RP o mejor.

Figura 1: Curva de Kaplan Meier de la SLP en el estudio BOSTON (mediana de seguimiento de 22,1 meses)



Grado ≥ 2 neuropatía periférica, una variable secundaria principal definida previamente, era menor en el grupo de SVd (21 %) en comparación con el grupo de Vd (34 %); cociente de probabilidades (odds ratio) 0,50 [IC del 95 %: 0,32; 0,79; p = 0,0013], debido a la dosis menor de bortezomib en el grupo de SVd.

Selinexor en combinación con dexametasona (Sd) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recidivante/resistente

El estudio KPC-330-012 (STORM), un estudio de fase II, multicéntrico, de un solo grupo y abierto, incluyó pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente (MMRR). Para participar en la parte 2 de STORM, los pacientes debían presentar enfermedad cuantificable conforme a los criterios de, IMWG y haber recibido tres o más regímenes de tratamiento antimieloma, incluido un agente alquilante, glucocorticosteroides, bortezomib, carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida y un anticuerpo monoclonal anti-CD38. Además, debían presentar un diagnóstico documentado de mieloma resistente a glucocorticosteroides, un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador, un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y la última línea de tratamiento. Los pacientes debían tener una puntuación en la escala de valoración del ECOG de ≤ 2 y función hepática, renal y hematopoyética adecuada. Se consideraron criterios de exclusión amiloidosis de cadena ligera sistémica, mieloma del sistema nervioso central activo, neuropatía periférica de

grado 3 o superior o neuropatía dolorosa de grado 2 o superior.

Se trató a los pacientes con 80 mg de selinexor en combinación con 20 mg de dexametasona los días 1 y 3 de cada semana. El tratamiento se prolongó hasta que se produjo la evolución de la enfermedad, la muerte o una toxicidad inaceptable.

Entre los pacientes incluidos en la parte 2 de STORM (n = 123), ochenta y tres (83) de ellos tenían MMRR resistente a dos inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib), dos inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 (daratumumab). La mediana de duración del tratamiento con selinexor en estos 83 pacientes fue de 9 semanas (intervalo: de 1 a 61 semanas). La mediana de dosis total de selinexor recibida fue de 880 mg (intervalo: de 160 a 6 220 mg), con una mediana de dosis de 105 mg (intervalo: de 22 a 180 mg) recibidos por semana.

Los datos que figuran a continuación corresponden a los 83 pacientes cuya enfermedad era resistente a bortezomib (B), carfilzomib (C), lenalidomida (L), pomalidomida (P) y daratumumab (D) (resistencia quintuple).

En la Tabla 7 se indican las características de la enfermedad y del tratamiento previo de los pacientes.

Tabla 7: Datos demográficos y características de la enfermedad de los pacientes con mieloma múltiple recidivante y resistente al tratamiento tratados con 80 mg de selinexor y 20 mg de dexametasona dos veces por semana (n = 83)

Características	
Mediana desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento del estudio, años (intervalo)	7 años (1-23)
Número de tratamientos previos, mediana (intervalo)	8 (4-18)
Edad, mediana (intervalo)	65 años (40, 86)
Pacientes < 65 años, n (%)	40 (48)
Pacientes 65-74 años, n (%)	31 (37)
Pacientes ≥ 75 años, n (%)	12 (15)
Hombres: mujeres, n (%)	51 H (61): 32 M (39):
Resistencia a combinaciones de tratamientos específicas, n (%)	
Resistencia quintuple (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab en cualquier combinación	57 (69)
Daratumumab como fármaco único	26 (31)
Trasplante de células madre previo¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 trasplantes	23 (28)
Tratamiento previo con linfocitos T CAR, n (%)	2 (2,4)
Sistema de estadificación integrado revisado en el momento basal, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Citogenética de alto riesgo, n (%) (incluye cualquiera de del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) o 1q21)	47 (57)
Escala de valoración del ECOG: 0 o 1, n (%)	74 (89)

¹ Un paciente se sometió a un alotrasplante de células madres.

La variable primaria de la eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por un Comité de Revisión Independiente tomando como base los criterios de respuesta uniformes de IMWG para el mieloma múltiple. Las respuestas se evaluaron mensualmente y de acuerdo con las directrices del IMWG. En la Tabla 8 se proporciona un resumen de los resultados de la eficacia.

Tabla 8: Resultados de la eficacia: evaluados por un Comité de Revisión Independiente (STORM, pacientes con mieloma múltiple recidivante y resistente al tratamiento tratados con 80 mg de selinexor y 20 mg de dexametasona dos veces por semana)

Variable de la eficacia	NEXPOVIO 80 mg + dexametasona 20 mg n = 83
Tasa de respuesta global (TRG), n (%) (incluye RCr + RPMB + RP) ¹	21 (25,3)
Intervalo de confianza del 95 %	16,4-36
RCr, sin EMR, n (%)	1 (1,2)
RC, n (%)	0 (0)
RPMB, n (%)	4 (4,8)
RP, n (%)	16 (19,3)
Respuesta mínima (RM), n (%)	10 (12,0)
Enfermedad estable (EE), n (%)	32 (38,6)
Progresión de la enfermedad (PE)/no evaluable (NE), n (%)	20 (24,1)
Mediana de tiempo hasta la primera respuesta (semanas) (intervalo: de 1 a 10 semanas).	3,9
Mediana de duración de la respuesta (DR) meses (intervalo de confianza del 95 %)	3,8 (2,3-10,8)

¹RCr = respuesta completa rigurosa, RC = respuesta completa, RPMB = respuesta parcial muy buena, RP = respuesta parcial

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con selinexor en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento del MMRR (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de selinexor, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanza en un plazo de 4 horas. La administración concomitante de una comida rica en grasas (800-1000 calorías, con aproximadamente el 50 % del contenido calórico total de la comida procedente de las grasas) no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del selinexor.

Distribución

El selinexor se fija en un 95 % a las proteínas en plasma humanas. En un análisis farmacocinético (FC) poblacional, el volumen aparente de distribución (Vd/F) del selinexor fue de 133 l en los pacientes oncológicos.

Biotransformación

El selinexor es metabolizado por CYP3A4, varias UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) y glutatión-S-transferasas (GST).

Eliminación

Tras una dosis única de 80 mg de selinexor, la semivida promedio ($t_{1/2}$) es de entre 6 y 8 horas. En un análisis farmacocinético (FC) poblacional, el aclaramiento aparente total (Cl/F) del selinexor fue de 18,6 l/h en los pacientes oncológicos.

Poblaciones específicas

Edad, sexo y raza

La edad (entre 18 y 94 años), el sexo y la raza no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo en

la farmacocinética del selinexor.

En el grupo de datos de FC poblacional, la edad y la raza no se consideraron covariables significativas; el sexo se consideró una covariable significativa.

Deterioro renal

El grado de deterioro renal se determinó mediante el aclaramiento de la creatinina calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault. Los resultados de los análisis de FC poblacional de los pacientes con disfunción renal normal ($n = 283$, $Cl_{cr} \geq 90$ ml/min), leve ($n = 309$, Cl_{cr} : entre 60 y 89 ml/min), moderada ($n = 185$, Cl_{cr} : entre 30 y 59 ml/min) o grave ($n = 13$, Cl_{cr} : entre 15 y 29 ml/min) indicaron que el aclaramiento de creatinina no afectó a la FC de NEXPOVIO. Por tanto, no se espera que el deterioro renal leve, moderado o grave altere la FC del selinexor y no es necesario el ajuste de la dosis de selinexor en los pacientes con disfunción renal.

Deterioro hepático

El análisis PK poblacional indicó que el deterioro hepático leve (bilirrubina $> 1-1,5$ x LSN o AST $>$ LSN, pero bilirrubina \leq LSN, $n = 119$) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la PK de selinexor. Se observó un resultado similar en un número pequeño de pacientes con deterioro hepático moderado (bilirrubina $> 1,5-3$ x LSN; cualquier AST, $n = 10$) y grave (bilirrubina > 3 x LSN; cualquier AST, $n = 3$).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

Los hallazgos del estudio con dosis repetidas en ratas de 13 semanas de duración fueron disminuciones de la ganancia de peso corporal y el consumo de alimentos, e hipoplasia hematopoyética/linfoide, así como efectos en los órganos reproductivos de machos y hembras. En el estudio en monos de 13 semanas de duración, los efectos relacionados con el tratamiento observados incluyeron pérdida de peso corporal, efectos gastrointestinales y agotamiento linfoide/hematológico. Se observó que las toxicidades gastrointestinales, que incluyeron anorexia, disminución de la ganancia de peso corporal y reducción del consumo de alimentos, fueron mediadas por el SNC. No fue posible establecer un margen de seguridad para estas toxicidades.

Genotoxicidad

El selinexor no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriana. El selinexor no fue clastogénico en el ensayo citogenético *in vitro* con linfocitos humanos ni en el ensayo de micronúcleos de ratas *in vivo*.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con el selinexor.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con el selinexor. En estudios de toxicidad oral con dosis repetidas, el selinexor se administró durante un plazo de hasta 13 semanas a ratas y monos. Se observó una reducción de los espermatozoides, espermátides y células germinativas de los epidídimos y testículos en las ratas, una disminución de los folículos ováricos en las ratas y necrosis unicelular de los testículos en los monos. Estos hallazgos se observaron a exposiciones sistémicas de aproximadamente 0,11, 0,28 y 0,53 veces, respectivamente, la exposición ($AUC_{últ}$) en los seres humanos con la dosis recomendada para seres humanos de 80 mg. Se observaron efectos en el desarrollo con la exposición diaria en ratas gestantes a exposiciones sistémicas inferiores a la exposición ($AUC_{últ}$) en los seres humanos con la dosis recomendada para seres humanos de 80 mg.

Otras toxicidades

Una prueba de sensibilización en cobayas mostró que el selinexor al 25 % indujo una respuesta de hipersensibilidad leve de grado II al contacto dérmico a las 24 y 48 horas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (pH101) (E460i)
Croscarmelosa sódica (E468)
Povidona K30 (E1201)
Dióxido de silicio coloidal (E551)
Estearato de magnesio (E470b)
Celulosa microcristalina (pH102) (E460i)
Laurilsulfato sódico (E514i)

Recubrimiento del comprimido

Talco (E553b)
Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado (E1203)
Monoestearato de glicerilo (E471)
Polisorbato 80 (E433)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Laca de aluminio de indigotina (E132)
Laca de aluminio de azul brillante FCP (E133)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PCTFE/PVC-aluminio con 2, 3, 4, 5 u 8 comprimidos recubiertos con película. Una caja exterior contiene cuatro cajas interiores a prueba de niños, cada una con un blíster. Las cajas contienen un total de 8, 12, 16, 20 o 32 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 marzo 2021

Fecha de la última renovación: 13 mayo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la EMA
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NEXPOVIO 20 mg comprimidos recubiertos con película
selinexor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de selinexor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
Dosis de 40 mg 8 comprimidos recubiertos con película
Dosis de 60 mg 12 comprimidos recubiertos con película
Dosis de 80 mg 16 comprimidos recubiertos con película
Dosis de 100 mg 20 comprimidos recubiertos con película
Dosis de 80 mg 32 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

Dosis de 40 mg una vez por semana
Dosis de 60 mg una vez por semana
Dosis de 80 mg una vez por semana
Dosis de 100 mg una vez por semana
Dosis de 80 mg dos veces por semana

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Es importante que siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico para evitar errores con las dosis.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

NEXPOVIO

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

BLÍSTER INTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NEXPOVIO 20 mg comprimidos recubiertos con película

selinexor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de selinexor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Dosis de 40 mg	2 comprimidos recubiertos con película
Dosis de 60 mg	3 comprimidos recubiertos con película
Dosis de 80 mg	4 comprimidos recubiertos con película
Dosis de 100 mg	5 comprimidos recubiertos con película
Dosis de 80 mg	8 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Modo de apertura:

1. Apriete el botón y manténgalo presionado con suavidad.
2. Extraiga el blíster con el medicamento.

Dosis de 40 mg una vez por semana

Dosis de 60 mg una vez por semana

Dosis de 80 mg una vez por semana

Dosis de 100 mg una vez por semana

Dosis de 80 mg dos veces por semana

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Es importante que siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico para evitar errores con las dosis.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NEXPOVIO 20 mg comprimidos recubiertos con película

selinexor

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Stemline Therapeutics B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Dosis de 40 mg

Dosis de 60 mg

Dosis de 80 mg

Dosis de 100 mg

Dosis de 80 mg

Tomar 80 mg el primer día de la semana

Tomar 80 mg el tercer día de la semana

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

NEXPOVIO 20 mg comprimidos recubiertos con película selinexor

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es NEXPOVIO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar NEXPOVIO
3. Cómo tomar NEXPOVIO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de NEXPOVIO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es NEXPOVIO y para qué se utiliza

NEXPOVIO contiene el principio activo selinexor. El selinexor es un medicamento para el cáncer que ha demostrado ser un inhibidor de la XPO1. Bloquea la acción de una sustancia llamada XPO1 que transporta las proteínas desde el núcleo de la célula hasta su citoplasma. Algunas proteínas celulares deben estar en el núcleo para funcionar correctamente.

Al bloquear la acción de la XPO1, el selinexor evita que ciertas proteínas salgan del núcleo, e interfiere así con el crecimiento continuado de las células cancerosas y provoca su muerte.

Para qué se utiliza NEXPOVIO

NEXPOVIO se utiliza para tratar a pacientes adultos con mieloma múltiple que ha reaparecido tras el tratamiento.

NEXPOVIO se utiliza

- junto con otros dos medicamentos llamados bortezomib y dexametasona en personas que recibieron al menos otro tratamiento previo.
-
- junto con dexametasona en los pacientes que ya han recibido al menos cuatro tipos de tratamiento para el mieloma y cuya enfermedad no se puede controlar con los medicamentos previos utilizados para tratar el mieloma múltiple.

El mieloma múltiple es un cáncer que afecta a un tipo de células de la sangre llamadas células plasmáticas. Las células plasmáticas producen normalmente proteínas para combatir las infecciones. Las personas con mieloma múltiple tienen células plasmáticas cancerosas, también llamadas células del mieloma, que pueden dañar los huesos y riñones y aumentar el riesgo de infección. El tratamiento con NEXPOVIO destruye las células del mieloma y reduce los síntomas de la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar NEXPOVIO

No tome NEXPOVIO

Si es alérgico al selinexor o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar NEXPOVIO y durante el tratamiento si:

- tiene o ha tenido problemas de sangrado;
- ha tenido una infección recientemente o contrae una infección;
- tiene náuseas, vómitos o diarrea;
- pierde el apetito o pierde peso;
- sufre confusión y mareo;
- experimenta una reducción de la cantidad de sodio en la sangre (hiponatremia);
- tiene una catarata nueva o empeoramiento.

El médico le examinará y le supervisarán estrechamente durante el tratamiento. Antes de empezar a tomar NEXPOVIO y durante el tratamiento, le harán análisis de sangre para comprobar que tiene suficientes células sanguíneas.

Niños y adolescentes

NEXPOVIO no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y NEXPOVIO

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo

Se recomienda realizar una prueba del embarazo antes del tratamiento con NEXPOVIO a las mujeres que puedan tener hijos.

No utilice NEXPOVIO durante el embarazo, ya que puede provocar daños en el feto. Las mujeres que se queden embarazadas mientras toman NEXPOVIO deben suspender inmediatamente el tratamiento e informar al médico.

Lactancia

No se sabe si el selinexor o sus metabolitos se excretan en la leche materna y pueden causar daños a los niños lactantes, por lo que no se debe dar el pecho durante el tratamiento con NEXPOVIO ni durante 1 semana después de la última dosis.

Fertilidad

NEXPOVIO puede afectar a la fertilidad de hombres y mujeres.

Anticoncepción

Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos durante 1 semana después de la última dosis.

Se recomienda que los hombres utilicen medidas anticonceptivas eficaces o eviten las relaciones sexuales con mujeres que puedan tener hijos durante el tratamiento y al menos durante 1 semana después de la última dosis.

Conducción y uso de máquinas

NEXPOVIO puede causar fatiga, confusión y mareo. No conduzca ni utilice máquinas si tiene una reacción de ese tipo mientras está en tratamiento con este medicamento.

NEXPOVIO contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 20 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar NEXPOVIO

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es:

- cuando se toma con bortezomib y dexametasona: 100 mg (5 comprimidos) una vez al día, el día 1 de cada semana, o según las indicaciones de su médico.
- cuando se toma con dexametasona: 80 mg (4 comprimidos) una vez al día, los días 1 y 3 de cada semana, o según las indicaciones de su médico.

Si se producen efectos secundarios, el médico le puede modificar la dosis.

Es importante que siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico para evitar errores de dosificación.

Forma de uso

Trague los comprimidos de NEXPOVIO enteros con un vaso lleno de agua, ya sea con alimentos o entre las comidas. No mastique, aplaste, divida ni rompa los comprimidos para evitar el riesgo de que el principio activo produzca irritación de la piel.

Duración del uso

Su médico le indicará la duración del tratamiento en función de su respuesta al tratamiento y los efectos secundarios que pudieran ocurrir.

Si toma más NEXPOVIO del que debe

Llame a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano inmediatamente. Lleve la caja con los comprimidos de NEXPOVIO con usted.

Si olvidó tomar NEXPOVIO

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Además, no tome una dosis extra si vomita después de tomar NEXPOVIO. Tome la siguiente dosis según lo programado.

Si interrumpe el tratamiento con NEXPOVIO

No deje de tomar ni cambie la dosis de NEXPOVIO sin la aprobación de su médico. No obstante, si se queda embarazada mientras toma NEXPOVIO, debe suspender inmediatamente el tratamiento e informar a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos secundarios.

NEXPOVIO puede causar los siguientes **efectos secundarios graves**:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- **reducción del número de plaquetas en la sangre**
Su médico realizará análisis de sangre antes de que empiece a tomar NEXPOVIO y cuando sea necesario durante y después del tratamiento. Estos análisis serán más frecuentes durante los dos primeros meses de tratamiento para vigilar sus recuentos de plaquetas en la sangre. Su médico puede detener el tratamiento o ajustar la dosis en función de sus recuentos de plaquetas. Informe a su médico inmediatamente si tiene signos de reducción del número de plaquetas en la sangre, como:
 - cardenales que aparecen con facilidad o en exceso,
 - cambios en la piel que se manifiestan como una erupción de manchas con forma de puntos de color rojo violáceo,
 - sangrado prolongado a causa de cortes,
 - sangrado de las encías o la nariz,
 - sangre en la orina o las heces.
- **reducción del número de glóbulos rojos y blancos**, incluidos los neutrófilos y los linfocitos.
Su médico realizará análisis de sangre para vigilar sus recuentos de glóbulos rojos y blancos antes de que empiece a tomar NEXPOVIO y cuando sea necesario durante y después del tratamiento. Estos análisis serán más frecuentes durante los dos primeros meses de tratamiento. Su médico puede detener el tratamiento o ajustar la dosis en función de sus recuentos de células sanguíneas o tratarle con otros medicamentos para aumentar dichos recuentos. Informe a su médico de inmediato si tiene signos de neutrófilos reducidos, como fiebre.
- **fatiga**
Informe a su médico si presenta fatiga de reciente aparición o un empeoramiento de la existente. Su médico puede ajustar la dosis en caso de que la fatiga persista o empeore.
- **náuseas, vómitos, diarrea**
Informe a su médico de inmediato si desarrolla náuseas, vómitos o diarrea. Es posible que el médico ajuste la dosis o interrumpa el tratamiento, según la gravedad de los síntomas. Además, es posible que el médico le recete medicamentos para tomar antes o durante el tratamiento con NEXPOVIO para prevenir y tratar las náuseas, los vómitos o la diarrea.
- **peso y/o apetito disminuidos**
Su médico le pesará antes de que empiece a tomar NEXPOVIO y cuando sea necesario durante y después del tratamiento. La frecuencia será mayor durante los dos primeros meses de tratamiento. Informe a su médico si pierde el apetito y si baja de peso. Su médico puede ajustarle la dosis en caso de que su apetito y su peso disminuyan y/o recetarle medicamentos para aumentar el apetito. Ingiera una cantidad de líquidos y calorías adecuado durante todo el tratamiento.
- **reducción de las concentraciones de sodio**
Su médico realizará análisis de sangre para comprobar sus concentraciones de sodio antes de que empiece a tomar NEXPOVIO y cuando sea necesario durante y después del tratamiento. Estos análisis serán más frecuentes durante los dos primeros meses de tratamiento. Su médico puede ajustar la dosis y/o recetarle comprimidos de sal o líquidos en función de su concentración de sodio.
- **estado confusional y mareo**
Informe a su médico si sufre confusión. Evite situaciones en las que el mareo o el estado confusional pueden suponer un problema y no tome ningún otro medicamento que pueda provocar mareo o estado confusional sin hablar con su médico. Si experimenta confusión o mareo, no conduzca ni maneje máquinas pesadas hasta que se haya recuperado. Su médico puede ajustar la dosis para reducir estos síntomas.
- **catarata**
Informe a su médico si experimenta síntomas de catarata como visión doble, sensibilidad a la luz o deslumbramiento. Si observa cambios en su visión, su médico le derivará a un especialista de los ojos (un oftalmólogo) para que le realice un examen ocular y puede que sea necesaria la cirugía ocular para retirar la catarata y recuperar la vista.

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si nota alguno de los efectos secundarios que se enumeran a continuación.

Otros posibles efectos secundarios son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Neumonía.
- Infección del tracto respiratorio superior.
- Bronquitis.
- Infección vírica de la nariz y garganta (nasofaringitis).
- Daños en los nervios de las manos y los pies que pueden causar sensación de hormigueo y entumecimiento (neuropatía periférica).
- Sangrado nasal.
- Dolor de cabeza (cefalea).
- Deshidratación.
- Aumento del nivel de azúcar en la sangre.
- Disminución del nivel de potasio.
- Pérdida del sueño (insomnio).
- Deterioro del sentido del gusto.
- Visión borrosa.
- Falta de aliento.
- Tos.
- Dolor abdominal
- Estreñimiento.
- Pérdida de energía.
- Fiebre.

Frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas)

- Infección bacteriana en la sangre.
- Normalmente, el organismo libera sustancias químicas en el torrente sanguíneo para combatir una infección; cuando la respuesta del organismo a estas sustancias químicas está desequilibrada, se desencadenan cambios que pueden dañar varios órganos y sistemas (sepsis).
- Reducción del número de neutrófilos acompañada de fiebre.
- Disminución del nivel de fosfato.
- Aumento del nivel de potasio.
- Disminución del nivel de calcio.
- Disminución del nivel de magnesio.
- Confusión mental (alucinación).
- Aumento del nivel de amilasa y lipasa.
- Aumento del nivel de ácido úrico.
- Pensamiento confuso (delirio).
- Desfallecimiento (síncope).
- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia).
- Dificultad para ver.
- Pérdida del gusto.
- Trastorno del gusto.
- Trastorno del equilibrio.
- Trastorno cognitivo.
- Alteración de la atención.
- Deterioro de la memoria.
- Presión arterial baja (hipotensión).
- Sensación giratoria (vértigo).
- Indigestión, boca seca, molestia abdominal.

- Flatulencia o meteorismo (repleción abdominal).
- Picor en la piel.
- Espasmo muscular.
- Problemas renales.
- Deterioro general del estado físico, alteración de la marcha, malestar, escalofríos.
- Aumento del nivel de las enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina).
- Caída.
- Deterioro de la memoria, incluida la amnesia.
- Aumento de una enzima muscular llamada creatina.
- Caída del cabello.
- Sudores nocturnos, incluida sudoración excesiva.
- Infección de las vías respiratorias inferiores.
- Cardenal.

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Descomposición rápida de las células tumorales que podría poner en peligro la vida y que causa síntomas como calambres musculares, debilidad muscular, confusión, pérdida o alteraciones de la visión y falta de aliento (síndrome de lisis tumoral).
- Inflamación del cerebro que podría causar confusión, dolor de cabeza (cefalea), crisis (encefalopatía).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de NEXPOVIO

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster, la caja interior y la caja exterior después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa daños o signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de NEXPOVIO

- El principio activo es selinexor. Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de selinexor.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona K30, laurilsulfato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio. Los ingredientes del recubrimiento del comprimido son talco, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, monoestearato de glicerilo, polisorbato 80, dióxido de titanio, macrogol, laca de aluminio de indigotina y laca de aluminio de azul brillante FCP. Ver la sección 2 "NEXPOVIO contiene sodio".

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película NEXPOVIO son azules, redondos y tienen grabado "K20" en una cara.

Cada caja exterior contiene cuatro envases interiores a prueba de niños. Cada envase interior contiene un blíster de plástico con 2, 3, 4, 5 u 8 comprimidos, lo que equivale a un total de 8, 12, 16, 20 o 32 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

Fabricante(s)

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.