

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEXPOVIO 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di selinexor.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa azzurra, rotonda, biconvessa (4 mm di spessore e 7 mm di diametro) con impresso "K20" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazione terapeutica

NEXPOVIO è indicato:

- in associazione a bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una terapia precedente.
- in associazione a desametasone per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti sottoposti ad almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia è refrattaria ad almeno due inibitori del proteasoma, a due agenti immunomodulatori e a un anticorpo monoclonale anti-CD38, che abbiano dimostrato progressione di malattia durante l'ultima terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato con la supervisione di medici esperti nella gestione del mieloma multiplo.

Posologia

Selinexor in associazione a bortezomib e desametasone (SVd)

Le dosi raccomandate di selinexor, bortezomib e desametasone basate su un ciclo di 35 giorni sono:

- Selinexor 100 mg assunto per via orale una volta alla settimana nel giorno 1 di ogni settimana. La dose di selinexor non deve superare 70 mg/m² per dose.
- Bortezomib 1,3 mg/m² somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana nel giorno 1 di ogni settimana per 4 settimane, seguite da una settimana di pausa.
- Desametasone 20 mg assunto per via orale due volte alla settimana nei giorni 1 e 2 di ogni settimana.

Il trattamento con selinexor in associazione a bortezomib e desametasone deve essere continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Selinexor in associazione a desametasone (Sd)

Le dosi iniziali raccomandate di selinexor e desametasone sono:

- Selinexor 80 mg assunto per via orale nei giorni 1 e 3 di ogni settimana.
- Desametasone 20 mg assunto per via orale nei giorni 1 e 3 di ogni settimana di trattamento con selinexor.

Il trattamento con selinexor in associazione a desametasone deve essere continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Per informazioni sulla posologia dei medicinali somministrati con NEXPOVIO, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dei rispettivi medicinali.

Dosi ritardate o saltate

Se una dose di selinexor viene saltata o ritardata oppure se un paziente vomita dopo una dose di selinexor, la dose non deve essere ripetuta. I pazienti devono assumere la dose successiva il giorno di assunzione successivo regolarmente programmato.

Modifiche della dose

Le modifiche raccomandate della dose di NEXPOVIO in caso di reazioni avverse sono mostrate nella Tabella 1 e nella Tabella 2.

Per informazioni sulle modifiche del dosaggio dei medicinali somministrati con NEXPOVIO, fare riferimento al rispettivo RCP.

Tabella 1. Passaggi delle modifiche della dose prespecificate per le reazioni avverse

	Selinexor in associazione a bortezomib e desametasone (SVd)	Selinexor in associazione a desametasone (Sd)
Dose iniziale raccomandata	100 mg una volta alla settimana	80 mg nei giorni 1 e 3 di ogni settimana (160 mg totali alla settimana)
Prima riduzione	80 mg una volta alla settimana	100 mg una volta alla settimana
Seconda riduzione	60 mg una volta alla settimana	80 mg una volta alla settimana
Terza riduzione	40 mg una volta alla settimana	60 mg una volta alla settimana
Interruzione definitiva*		

*Se i sintomi non si risolvono, il trattamento deve essere interrotto definitivamente

Tabella 2. Linee guida di modifica della dose per le reazioni avverse

Reazione avversa^a	Comparsa	Azione
Reazioni avverse ematologiche		
Trombocitopenia		
Conta delle piastrine da 25.000 a meno di 75.000/mcL	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> • Ridurre selinexor di 1 livello di dose (vedere Tabella 1).
Conta delle piastrine da 25.000 a meno di 75.000/mcL <i>con</i> sanguinamento concomitante	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere selinexor. • Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1) dopo la risoluzione del sanguinamento.

Reazione avversa^a	Comparsa	Azione
Conta delle piastrine inferiore a 25.000 /mcL	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere selinexor. Monitorare fino a quando la conta delle piastrine non ritorna ad almeno 50.000/mcL. Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Neutropenia		
Conta assoluta dei neutrofili da 0,5 a 1,0 x 10 ⁹ /L senza febbre	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Ridurre selinexor di 1 livello di dose (vedere Tabella 1).
Conta assoluta dei neutrofili inferiore a 0,5 x 10 ⁹ /L oppure Neutropenia febbrile	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere selinexor. Monitorare fino a quando le conte dei neutrofili non ritornano ad almeno 1,0 x 10⁹/L. Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Anemia		
Emoglobina inferiore a 8,0 g/dL	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Ridurre selinexor di 1 livello di dose (vedere Tabella 1). Somministrare trasfusioni di sangue e/o altri trattamenti in base alle linee guida cliniche.
Conseguenze potenzialmente letali (indicazione di intervento urgente)	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere selinexor. Monitorare l'emoglobina fino a quando i livelli non ritornano ad almeno 8 g/dL. Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1). Somministrare trasfusioni di sangue e/o altri trattamenti in base alle linee guida cliniche.
Reazioni avverse non ematologiche		
Iponatremia		
Livello di sodio di 130 mmol/L o inferiore	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere selinexor e somministrare una cura di supporto appropriata. Monitorare fino a quando i livelli di sodio non ritornano ad almeno 130 mmol/L. Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Stanchezza		
Grado 2 che dura almeno 7 giorni oppure Grado 3	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere selinexor. Monitorare fino a quando la stanchezza non si risolve passando al grado 1 o al livello basale. Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Nausea e vomito		
Nausea di grado 1 o 2 (introito alimentare per via orale ridotto senza calo ponderale, disidratazione o malnutrizione significativi) oppure Vomito di grado 1 o 2 (5 episodi al	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Proseguire selinexor e iniziare medicinali anti-nausea aggiuntivi.

Reazione avversa^a	Comparsa	Azione
giorno o meno)		
Nausea di grado 3 (introito di calorie o liquidi per via orale inadeguato) oppure Vomito di grado 3 o più elevato (6 episodi al giorno o più)	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere selinexor. Monitorare fino a quando la nausea o il vomito non si sono risolti passando al grado 2 o inferiore oppure al livello basale. Iniziare medicinali anti-nausea aggiuntivi. Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Diarrea		
Grado 2 (aumento di 4-6 evacuazioni al giorno rispetto al basale)	1 ^a	<ul style="list-style-type: none"> Proseguire selinexor e istituire una cura di supporto.
	2 ^a e successive	<ul style="list-style-type: none"> Ridurre selinexor di 1 livello di dose (vedere Tabella 1). Istituire una cura di supporto.
Grado 3 o superiore (aumento di 7 evacuazioni o più al giorno rispetto al basale; indicazione per ricovero ospedaliero)	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere selinexor e istituire una cura di supporto. Monitorare fino a quando la diarrea non si risolve passando al grado 2 o inferiore. Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Calo ponderale e anoressia		
Calo ponderale dal 10% a meno del 20% oppure Anoressia associata a calo ponderale o malnutrizione significativi	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere selinexor e istituire una cura di supporto. Monitorare fino a quando il peso non ritorna a un valore superiore al 90% del peso basale. Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Reazioni avverse oculari		
Grado 2, esclusa cataratta	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Eseguire una valutazione oftalmologica. Sospendere selinexor e istituire una cura di supporto. Monitorare fino a quando i sintomi oculari non si risolvono passando al grado 1 o al basale Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Grado \geq 3, esclusa cataratta	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamente selinexor. Eseguire una valutazione oftalmologica.
Altre reazioni avverse non ematologiche		
Grado 3 o 4 (potenzialmente letale)	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere selinexor. Monitorare fino a quando non si risolve passando al grado 2 o inferiore. Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).

a. Criteri di terminologia comune per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI CTCAE), versione 4.03.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di selinexor per pazienti di oltre 65 anni di età (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di selinexor per pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2). Non vi sono dati relativi a pazienti con malattia renale in fase terminale o in emodialisi che consentano di definire una raccomandazione posologica.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di selinexor per pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2). I dati disponibili relativi a pazienti con compromissione epatica moderata o severa sono insufficienti per definire una raccomandazione posologica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di NEXPOVIO nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Non esiste alcun uso rilevante di NEXPOVIO nei bambini di età inferiore ai 18 anni nel trattamento del mieloma multiplo.

Modo di somministrazione

NEXPOVIO è per uso orale.

NEXPOVIO in associazione a bortezomib e desametasone (SVd) deve essere assunto per via orale approssimativamente alla stessa ora una volta alla settimana nel giorno 1 di ogni settimana.

NEXPOVIO in associazione a desametasone (Sd) deve essere assunto approssimativamente alla stessa ora nei giorni 1 e 3 di ogni settimana.

La compressa deve essere deglutita intera con acqua. Non deve essere frantumata, masticata, spezzata o divisa onde prevenire il rischio di irritazione cutanea causata dal principio attivo. Può essere assunta con o senza cibo.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per i medicinali somministrati in associazione a selinexor, prima dell'inizio del trattamento consultare il rispettivo riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), inclusi le avvertenze speciali e precauzioni d'impiego e i trattamenti concomitanti raccomandati.

Trattamenti concomitanti raccomandati

È necessario consigliare ai pazienti di mantenere un introito di liquidi e di calorie adeguato per l'intera durata del trattamento. L'idratazione endovenosa deve essere presa in considerazione per i pazienti a rischio di disidratazione.

Il trattamento preventivo concomitante con un antagonista di 5-HT₃ e/o altri agenti anti-nausea deve essere somministrato prima e durante il trattamento con NEXPOVIO (vedere paragrafo 4.8).

Ematologia

L'emocromo completo (*complete blood counts*, CBC) dei pazienti deve essere valutato al basale, durante il trattamento e quando clinicamente indicato. Monitorarlo più frequentemente nei primi due mesi di trattamento.

Trombocitopenia

Nei pazienti trattati con selinexor sono stati segnalati frequentemente eventi trombocitopenici

(trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita) che possono essere severi (grado 3/4). La trombocitopenia di grado 3/4 talvolta può determinare un sanguinamento clinicamente significativo e in casi rari può determinare un'emorragia potenzialmente letale (vedere paragrafo 4.8).

La trombocitopenia può essere gestita con interruzioni della dose, modifiche della dose, trasfusioni di piastrine e/o altri trattamenti clinicamente indicati. I pazienti devono essere monitorati per individuare segni e sintomi di sanguinamento e devono essere valutati tempestivamente. Per le linee guida di modifica della dose, fare riferimento alla Tabella 1 e alla Tabella 2 al paragrafo 4.2.

Neutropenia

Con selinexor è stata segnalata neutropenia, inclusa neutropenia severa (grado 3/4). In alcuni casi si sono verificate infezioni concomitanti nei pazienti con neutropenia di grado 3/4 (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con neutropenia devono essere monitorati per individuare segni di infezione e devono essere valutati tempestivamente. La neutropenia può essere gestita con interruzioni della dose, modifiche della dose e fattori stimolanti le colonie, in base alle linee guida mediche. Per le linee guida di modifica della dose, fare riferimento alla Tabella 1 e alla Tabella 2 al paragrafo 4.2.

Tossicità gastrointestinale

Nausea, vomito, diarrea, che talvolta possono essere severi e necessitare dell'uso di medicinali antiemetici e antidiarroici (vedere paragrafo 4.8).

La profilassi con gli antagonisti di 5HT3 e/o altri agenti anti-nausea deve essere somministrata prima e durante il trattamento con selinexor. È necessario somministrare liquidi con elettroliti per prevenire la disidratazione nei pazienti a rischio.

La nausea/il vomito possono essere gestiti con le interruzioni della dose, le modifiche della dose e/o l'inizio di un trattamento con altri medicinali antiemetici, quando clinicamente indicato. La diarrea può essere gestita con le sospensioni della dose, le modifiche della dose e/o la somministrazione di medicinali antidiarroici. Per le linee guida di modifica della dose, fare riferimento alla Tabella 1 e alla Tabella 2 al paragrafo 4.2.

Calo ponderale e anoressia

Selinexor può causare calo ponderale e anoressia. Il peso corporeo, la nutrizione e il volume dei pazienti devono essere misurati al basale, durante il trattamento e quando clinicamente indicato. Il monitoraggio deve essere più frequente nei primi due mesi di trattamento. I pazienti che manifestano segni nuovi o in peggioramento di appetito ridotto e peso diminuito potrebbero avere necessità di modifiche della dose, stimolanti dell'appetito e consulenze nutrizionali. Per le linee guida di modifica della dose, fare riferimento alla Tabella 1 e alla Tabella 2 al paragrafo 4.2.

Stato confusionale e capogiro

Selinexor può causare stato confusionale e capogiro. I pazienti devono essere istruiti a evitare le situazioni in cui il capogiro o lo stato confusionale potrebbero rappresentare un problema e a non assumere, senza un adeguato consiglio medico, altri medicinali che potrebbero causare capogiro o stato confusionale. Si deve raccomandare ai pazienti di non guidare veicoli o usare macchinari pesanti fino alla risoluzione dei sintomi (vedere paragrafo 4.7).

Iponatremia

Selinexor può causare iponatremia. I livelli di sodio dei pazienti devono essere misurati al basale, durante il trattamento e quando clinicamente indicato. Il monitoraggio deve essere più frequente nei primi due mesi di trattamento. Correggere i livelli di sodio in caso di iperglicemia concomitante (glucosio sierico > 150 mg/dL) e livelli sierici elevati di paraproteine. L'iponatremia deve essere trattata in base alle linee guida mediche (soluzione di cloruro di sodio endovenosa e/o compresse di sale), compreso un esame dell'alimentazione. I pazienti potrebbero avere necessità di interruzione e/o modifica della dose di selinexor. Per le linee guida di modifica della dose, fare riferimento alla

Tabella 1 e alla Tabella 2 al paragrafo 4.2.

Cataratta

Selinexor può causare nuova insorgenza o esacerbazione della cataratta (vedere paragrafo 4.8). Se clinicamente indicato, può essere eseguita una valutazione oftalmologica. La cataratta deve essere trattata in base alle linee guida mediche, incluso l'intervento chirurgico, se necessario.

Sindrome da lisi tumorale

È stata segnalata sindrome da lisi tumorale (*tumour lysis syndrome*, TLS) in pazienti in terapia con selinexor. I pazienti ad alto rischio di TLS devono essere monitorati attentamente. Trattare la TLS tempestivamente in conformità alle linee guida della struttura.

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Si deve raccomandare alle donne in età fertile di evitare le gravidanze o di astenersi dai rapporti sessuali durante il trattamento con selinexor e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di selinexor.

Si deve raccomandare alle donne in età fertile e agli uomini potenzialmente fertili di usare misure contraccettive efficaci o di astenersi dall'attività sessuale per prevenire una gravidanza durante il trattamento con selinexor e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di selinexor (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa da 20 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici dedicati d'interazione farmacologica.

L'uso concomitante di forti induttori del CYP3A4 può determinare un'esposizione inferiore a selinexor.

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di selinexor quando co-somministrato con un potente inibitore del CYP3A4, la claritromicina (500 mg PO due volte al giorno per 7 giorni).

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di selinexor quando co-somministrato con una dose giornaliera di paracetamolo fino a 1000 mg.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Si deve raccomandare alle donne in età fertile di evitare le gravidanze o di astenersi dai rapporti sessuali durante il trattamento con selinexor e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di selinexor. Per le donne in età fertile si raccomanda un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento con selinexor.

Si deve raccomandare alle donne in età fertile e agli uomini potenzialmente fertili di usare misure contraccettive efficaci o di astenersi dall'attività sessuale per prevenire una gravidanza durante il trattamento con selinexor e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di selinexor.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di selinexor in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato che selinexor può causare danno fetale (vedere paragrafo 5.3). Selinexor non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Se la paziente inizia una gravidanza durante la terapia con selinexor, il farmaco deve essere sospeso

immediatamente e la paziente deve essere valutata per il rischio potenziale al feto.

Allattamento

Non è noto se selinexor o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con selinexor e per 1 settimana dopo l'ultima dose.

Fertilità

In base ai risultati degli studi sugli animali, selinexor può compromettere la fertilità negli uomini e nelle donne (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Selinexor può compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Selinexor può causare stanchezza, stato confusionale e capogiro. I pazienti devono essere istruiti a evitare le situazioni in cui il capogiro o lo stato confusionale possono rappresentare un problema e a non assumere, senza un adeguato consiglio medico, altri medicinali che possono causare capogiro o stato confusionale. Si deve raccomandare ai pazienti di non guidare veicoli o usare macchinari se manifestano uno qualsiasi di questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di selinexor in associazione a bortezomib e desametasone è stata valutata in 195 pazienti con mieloma multiplo. Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 30\%$) sono state trombocitopenia (62%), nausea (50%), stanchezza (42%), anemia (37%), appetito ridotto (35%), diarrea (33%) e neuropatia periferica (33%).

Le reazioni avverse gravi più comunemente segnalate ($\geq 3\%$) sono state infezione polmonare (14,9%), cataratta (4,6%), sepsi (4,1%), diarrea (3,6%), vomito (3,6%) e anemia (3,1%).

La sicurezza di selinexor in associazione a desametasone è stata valutata in 214 pazienti con mieloma multiplo, inclusi 83 pazienti con malattia penta refrattaria. Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 30\%$) sono state nausea (75%), trombocitopenia (75%), stanchezza (66%), anemia (60%), appetito ridotto (56%), peso diminuito (49%), diarrea (47%), vomito (43%), iponatremia (40%), neutropenia (36%) e leucopenia (30%).

Le reazioni indesiderate gravi più comunemente segnalate ($\geq 3\%$) sono state infezione polmonare (7,5%), sepsi (6,1%), trombocitopenia (4,7%), lesione traumatica renale acuta (3,7%) e anemia (3,3%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici su selinexor in associazione a bortezomib e desametasone (SVd) sono riassunte nella Tabella 3.

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici su selinexor in associazione a desametasone (Sd) sono riassunte nella Tabella 4.

Tali reazioni sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le categorie di frequenza definite sono: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3: Reazioni avverse da farmaci (ADR) osservate in pazienti con mieloma multiplo trattati con selinexor in associazione a bortezomib e desametasone (SVd)

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito	Tutte le ADR/frequenza	ADR di grado 3-4/frequenza
Infezioni ed infestazioni	<p>Molto comune Infezione polmonare*, infezione delle vie respiratorie superiori, bronchite, nasofaringite</p> <p>Comune Sepsi*, infezione delle vie respiratorie inferiori</p>	<p>Molto comune Infezione polmonare*</p> <p>Comune Sepsi*, infezione delle vie respiratorie inferiori, bronchite, infezione delle vie respiratorie superiori</p>
Patologie del sistema emolinfopoietico	<p>Molto comune Trombocitopenia, anemia, neutropenia*</p> <p>Comune Leucopenia, linfopenia</p>	<p>Molto comune Trombocitopenia, anemia</p> <p>Comune Neutropenia*, linfopenia</p> <p>Non comune Leucopenia</p>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p>Molto comune Appetito ridotto</p> <p>Comune Iponatremia, disidratazione, ipokaliemia, ipocalcemia, ipofosfatemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia</p>	<p>Comune Iponatremia, disidratazione, appetito ridotto, ipokaliemia, ipocalcemia, ipofosfatemia</p>
Disturbi psichiatrici	<p>Molto comune Insonnia</p> <p>Comune Stato confusionale</p>	<p>Comune Stato confusionale, insonnia</p>
Patologie del sistema nervoso	<p>Molto comune Neuropatia periferica, capogiro, cefalea</p> <p>Comune Sincope, amnesia*, disturbo dell'equilibrio, disgeusia, ageusia</p>	<p>Comune Sincope, neuropatia periferica</p> <p>Non comune Cefalea, capogiro, amnesia*</p>
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<p>Comune Vertigine</p>	<p>Nessuna</p>
Patologie dell'occhio	<p>Molto comune Cataratta, visione offuscata*</p>	<p>Molto comune Cataratta</p> <p>Comune Visione offuscata*</p>
Patologie cardiache	<p>Comune Tachicardia</p>	<p>Nessuna</p>
Patologie vascolari	<p>Comune Ipotensione</p>	<p>Comune Ipotensione</p>

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito	Tutte le ADR/frequenza	ADR di grado 3-4/frequenza
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune Tosse Comune Dispnea*, epistassi	Comune Epistassi Non comune Dispnea*, tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune Nausea, diarrea, vomito, stipsi Comune Dolore addominale, dispepsia, bocca secca, flatulenza	Comune Nausea, diarrea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Alopecia, sudorazioni notturne*, prurito	Non comune Sudorazioni notturne*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune Ipercreatinemia	Comune Ipercreatinemia
Patologie renali e urinarie	Comune Lesione traumatica renale acuta	Comune Lesione traumatica renale acuta
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Stanchezza, piressia, astenia Comune Deterioramento dello stato di salute fisica generale, malessere	Molto comune Stanchezza Comune Piressia, astenia, deterioramento dello stato di salute fisica generale
Esami diagnostici	Molto comune Peso diminuito Comune Aspartato aminotransferasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata	Comune Peso diminuito, aspartato aminotransferasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune Caduta, contusione	Comune Caduta

* Raggruppamento di più di un termine preferito MedDRA compresi:

- Infezione polmonare: infezione polmonare, infezione ai polmoni, polmonite pneumococcica, polmonite influenzale, polmonite da virus parainfluenzale, polmonite batterica e polmonite micotica
- Sepsi: sepsi, shock settico, sepsi stafilococcica e urosepsi
- Neutropenia: neutropenia e neutropenia febbrile
- Amnesia: amnesia e compromissione della memoria
- Visione offuscata: visione offuscata, compromissione della visione e acuità visiva ridotta
- Dispnea: dispnea e dispnea da esercizio fisico
- Sudorazioni notturne: sudorazioni notturne e iperidrosi

Tabella 4. Reazioni avverse da farmaci (ADR) osservate in pazienti trattati con selinexor in associazione a desametasone (Sd)

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito	Tutte le ADR/frequenza	ADR di grado 3-4/frequenza
Infezioni ed infestazioni	<p>Molto comune Infezione polmonare, infezione delle vie respiratorie superiori</p> <p>Comune Sepsi, batteriemia</p>	<p>Comune Infezione polmonare, sepsi, batteriemia</p> <p>Non comune Infezione delle vie respiratorie superiori</p>
Patologie del sistema emolinfopoietico	<p>Molto comune Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia</p> <p>Comune Neutropenia febbrile</p>	<p>Molto comune Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia</p> <p>Comune Neutropenia febbrile</p>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p>Molto comune Iponatremia, disidratazione, appetito ridotto, iperglicemia, ipokaliemia</p> <p>Comune Ipocalcemia, ipofosfatemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia, iperamilasemia, iperuricemia, iperlipasemia</p> <p>Non comune Sindrome da lisi tumorale</p>	<p>Molto comune Iponatremia</p> <p>Comune Disidratazione, appetito ridotto, ipokaliemia, iperglicemia, ipocalcemia, iperkaliemia, iperamilasemia, ipofosfatemia, iperuricemia, iperlipasemia</p> <p>Non comune Sindrome da lisi tumorale</p>
Disturbi psichiatrici	<p>Molto comune Stato confusionale, insonnia</p> <p>Comune Delirium, allucinazione</p>	<p>Comune Stato confusionale, insonnia</p> <p>Non comune Delirium, allucinazione</p>
Patologie del sistema nervoso	<p>Molto comune Capogiro, disgeusia, cefalea</p> <p>Comune Neuropatia periferica, sincope, ageusia, disturbo del gusto, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, alterazione dell'attenzione, compromissione della memoria</p> <p>Non comune Encefalopatia</p>	<p>Comune Sincope, disturbo cognitivo</p> <p>Non comune Neuropatia periferica, encefalopatia</p>
Patologie dell'occhio	<p>Molto comune Visione offuscata</p> <p>Comune Cataratta, compromissione della visione</p>	<p>Comune Cataratta</p> <p>Non comune Visione offuscata, compromissione della visione</p>

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito	Tutte le ADR/frequenza	ADR di grado 3-4/frequenza
Patologie cardiache	Comune Tachicardia	Nessuno
Patologie vascolari	Comune Ipotensione	Non comune Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune Dispnea, epistassi, tosse	Comune Dispnea Non comune Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune Nausea, diarrea, vomito, dolore addominale, stipsi Comune Dispepsia, bocca secca, fastidio addominale, flatulenza	Comune Nausea, diarrea, vomito, stipsi Non comune Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Alopecia, sudorazioni notturne, prurito	Nessuno
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune Spasmi muscolari, ipercreatinemia	Non comune Spasmi muscolari, ipercreatinemia
Patologie renali e urinarie	Comune Lesione traumatica renale acuta	Comune Lesione traumatica renale acuta
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Stanchezza, piressia, astenia Comune Deterioramento dello stato di salute fisica generale, malessere, alterazione dell'andatura, brividi	Molto comune Stanchezza Comune Astenia, deterioramento dello stato di salute fisica generale, dolore Non comune Piressia
Esami diagnostici	Molto comune Peso diminuito Comune Aspartato aminotransferasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata	Comune Alanina aminotransferasi aumentata Non comune Peso diminuito, aspartato aminotransferasi aumentata
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune Caduta	Comune Caduta

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni

L'infezione è stata la tossicità non ematologica più comune.

Nei pazienti trattati con SVd, sono state segnalate infezioni nel 70% dei pazienti e il 28% dei pazienti ha manifestato infezioni di grado 3 o 4. Sono state segnalate infezioni gravi nel 28% dei pazienti e si sono verificate infezioni fatali nel 4% dei pazienti trattati. L'infezione delle vie respiratorie superiori e l'infezione polmonare sono state le infezioni segnalate più comunemente, rispettivamente nel 21% e nel 15% dei pazienti. L'infezione ha determinato l'interruzione definitiva della dose nell'1% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 48% dei pazienti e una riduzione della dose nel 10% dei pazienti.

Nei pazienti trattati con Sd, sono state segnalate infezioni nel 53% dei pazienti. Di questi casi, il 22% è stato di grado 3 o 4. L'infezione delle vie respiratorie superiori e l'infezione polmonare sono state le infezioni segnalate più comunemente (rispettivamente nel 15% e nel 13% dei pazienti); il 25% delle infezioni segnalate è stato grave e si sono verificate infezioni fatali nel 3% dei pazienti trattati. L'infezione ha determinato l'interruzione definitiva della dose nel 7% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 19% dei pazienti e una riduzione della dose nell'1% dei pazienti.

Trombocitopenia

Nei pazienti trattati con SVd, si è verificata trombocitopenia nel 62% dei pazienti e il 41% dei pazienti ha manifestato trombocitopenia di grado 3 o 4. La trombocitopenia è stata grave nel 2% dei pazienti. Del 41% di pazienti con trombocitopenia di grado 3 o 4, sono stati segnalati eventi di sanguinamento concomitanti di grado 3 o superiore (la concomitanza era definita come ± 5 giorni) nel 5% dei pazienti. Si è verificata emorragia letale nel 2% dei pazienti con trombocitopenia. La trombocitopenia ha determinato l'interruzione definitiva della dose nel 2% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 35% dei pazienti e una riduzione della dose nel 33% dei pazienti.

Nei pazienti trattati con Sd, si è verificata trombocitopenia nel 75% dei pazienti e il 65% di queste ADR è stato di grado 3 o 4. La trombocitopenia è stata grave nel 5% dei pazienti. Del 65% di pazienti con trombocitopenia di grado 3 o 4, sono stati segnalati eventi di sanguinamento concomitanti gravi/di grado 3 o superiore (la concomitanza era definita come ± 5 giorni) nel 5% dei pazienti. La trombocitopenia ha determinato l'interruzione definitiva della dose nel 3% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 22% dei pazienti e una riduzione della dose nel 32% dei pazienti.

La trombocitopenia può essere gestita con modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2), cura di supporto e trasfusioni di piastrine. I pazienti devono essere monitorati per individuare segni e sintomi di sanguinamento e devono essere valutati tempestivamente (vedere paragrafo 4.4).

Neutropenia

Nei pazienti trattati con SVd, si è verificata neutropenia nel 16% dei pazienti e il 10% dei pazienti ha manifestato eventi di neutropenia di grado 3 o 4. La neutropenia è stata grave nell'1% dei pazienti. Nessuno dei pazienti ha subito un'interruzione definitiva della dose dovuta a neutropenia e la neutropenia ha determinato la sospensione del trattamento nel 9% dei pazienti e una riduzione della dose nel 5% dei pazienti.

Si è verificata neutropenia febbrile, segnalata come grave, in un paziente (< 1%) trattato con SVd, ed è stata di grado 4. La neutropenia febbrile ha determinato la sospensione del trattamento e una riduzione della dose; non si è verificata nessuna interruzione definitiva della dose a causa della neutropenia febbrile. Dei 19 pazienti con neutropenia di grado 3 o superiore, sono state segnalate infezioni concomitanti gravi di grado 3 o superiore (concomitanza definita come ± 5 giorni) in 3 pazienti (16%). Le infezioni concomitanti di grado 3 o superiore hanno incluso infezione delle vie respiratorie inferiori, bronchite e infezione auricolare (1 paziente ciascuna).

Nei pazienti trattati con Sd, si è verificata neutropenia nel 36% dei pazienti e il 25% di questi casi è stato di grado 3 o 4. La neutropenia è stata grave nell'1% dei pazienti. Nessuno dei pazienti ha subito un'interruzione definitiva della dose dovuta a neutropenia e la neutropenia ha determinato la sospensione del trattamento nel 2% dei pazienti e una riduzione della dose nel 6% dei pazienti.

Si è verificata neutropenia febbrile nel 3% dei pazienti trattati con Sd; tutti i casi sono stati di grado 3 o 4. È stata segnalata neutropenia febbrile grave nel 2% dei pazienti e ha determinato l'interruzione definitiva della dose, la sospensione del trattamento o una riduzione della dose in meno dell'1% dei pazienti (ciascuna). Dei 53 pazienti con neutropenia di grado 3 o superiore, sono state segnalate infezioni concomitanti gravi/di grado 3 o superiore (concomitanza definita come \pm 5 giorni) in 6 pazienti (11%). Le infezioni concomitanti di grado 3 o superiore segnalate più comunemente includevano l'infezione delle vie urinarie (3 pazienti) e la sepsi (2 pazienti).

Anemia

Nei pazienti trattati con SVd, si è verificata anemia nel 37% dei pazienti e il 16% dei pazienti ha manifestato anemia di grado 3; nessun paziente ha manifestato anemia di grado 4 o 5. L'anemia è stata grave nel 3% dei pazienti. L'anemia ha determinato l'interruzione definitiva della dose nell'1% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 6% dei pazienti e una riduzione della dose nel 3% dei pazienti.

Nei pazienti trattati con Sd, si è verificata anemia nel 61% dei pazienti e il 44% di questi casi è stato di grado 3 o 4. L'anemia è stata grave nel 3% dei pazienti. L'anemia ha determinato l'interruzione definitiva della dose in < 1% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 4% dei pazienti e una riduzione della dose nell'1% dei pazienti.

L'anemia può essere gestita con modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2) e trasfusioni di sangue e/o somministrazione di eritropoietina, in base alle linee guida mediche. Per le linee guida di modifica della dose, fare riferimento alla Tabella 2 al paragrafo 4.2.

Tossicità gastrointestinale

Nei pazienti trattati con SVd, si è verificata nausea nel 50% dei pazienti e l'8% dei pazienti ha manifestato nausea di grado 3 o 4. La nausea è stata grave nel 2% dei pazienti. Quando è stato somministrato un trattamento anti-nausea, la durata mediana della nausea è migliorata di 10 giorni. La nausea ha determinato l'interruzione definitiva della dose nel 3% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 7% dei pazienti e una riduzione della dose nel 7% dei pazienti.

Si è verificato vomito nel 21% dei pazienti trattati con SVd e il 4% dei pazienti ha manifestato vomito di grado 3. Nessun paziente ha manifestato vomito di grado 4. Il vomito è stato grave nel 4% dei pazienti. Il vomito ha determinato l'interruzione definitiva della dose nel 2% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 3% dei pazienti e una riduzione della dose nel 3% dei pazienti.

Si è verificata diarrea nel 33% dei pazienti trattati con SVd e il 7% dei pazienti ha manifestato diarrea di grado 3 o 4. La diarrea è stata grave nel 4% dei pazienti. La diarrea ha determinato l'interruzione definitiva della dose nell'1% dei pazienti, la sospensione del trattamento nell'8% dei pazienti e una riduzione della dose nel 2% dei pazienti.

Nei pazienti trattati con Sd, si sono verificati nausea/vomito nel 79% dei pazienti; il 10% di questi casi è stato di grado 3 o 4 ed è stato grave nel 3% dei pazienti. Quando è stato somministrato un trattamento anti-nausea, la durata mediana della nausea o del vomito è migliorata di 3 giorni. La nausea/il vomito hanno determinato l'interruzione definitiva della dose nel 5% dei pazienti, la sospensione del trattamento nell'8% dei pazienti e una riduzione della dose nel 5% dei pazienti.

Si è verificata diarrea nel 47% dei pazienti trattati con Sd, il 7% dei casi è stato di grado 3 o 4 e la diarrea è stata grave nel 2% dei pazienti. La diarrea ha determinato l'interruzione definitiva della dose nell'1% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 2% dei pazienti e una riduzione della dose nell'1% dei pazienti.

Iponatremia

Nei pazienti trattati con SVd, si è verificata iponatremia nell'8% dei pazienti e il 5% dei pazienti ha manifestato iponatremia di grado 3 o 4. L'iponatremia è stata grave in < 1% dei pazienti. La maggior parte dei casi di iponatremia non è stata associata a sintomi. Non sono stati segnalati casi di crisi convulsive concomitanti. L'iponatremia non ha determinato interruzione definitiva della dose, mentre ha determinato la sospensione del trattamento in < 1% dei pazienti e una riduzione della dose nell'1% dei pazienti.

Nei pazienti trattati con Sd, si è verificata iponatremia nel 40% dei pazienti e il 24% di questi casi è stato di grado 3 o 4. L'iponatremia è stata grave nel 3% dei pazienti. La maggior parte dei casi di iponatremia non è stata associata a sintomi. Non sono stati segnalati casi di crisi convulsive concomitanti. L'iponatremia non ha determinato interruzione definitiva della dose, mentre ha determinato la sospensione del trattamento nel 6% dei pazienti e una riduzione della dose nell'1% dei pazienti.

Cataratta

Nei pazienti trattati con SVd, l'incidenza di nuova insorgenza o peggioramento della cataratta con necessità di intervento clinico è stata segnalata nel 24% dei pazienti. Il tempo mediano alla nuova insorgenza di cataratta è stato di 233 giorni. Il tempo mediano al peggioramento della cataratta nei pazienti che presentavano cataratta all'inizio della terapia con selinexor è stato di 261 giorni (SVd). La cataratta non ha determinato interruzione definitiva del trattamento, mentre ha determinato la sospensione del trattamento nel 4% dei pazienti e una riduzione della dose nel 3% dei pazienti. La cataratta deve essere trattata in base alle linee guida mediche, incluso l'intervento chirurgico, se necessario (vedere paragrafi 4.4 e 4.2).

Sindrome da lisi tumorale

Si è verificata sindrome da lisi tumorale (TLS) in un (< 1%) paziente (trattato con Sd) ed è stata considerata di grado 3 e grave. I pazienti ad alto rischio di TLS devono essere monitorati attentamente. Trattare la TLS tempestivamente in conformità alle linee guida della struttura (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione anziana

Tra i pazienti con mieloma multiplo trattati con SVd, il 56% era di età pari o superiore a 65 anni, mentre il 17% era di età pari o superiore a 75 anni. Quando si confrontano i pazienti di età pari o superiore a 65 anni con i pazienti più giovani, quelli più anziani hanno avuto un'incidenza più elevata di sospensioni del trattamento a causa di una reazione avversa (28% rispetto al 13%) e un'incidenza più elevata di reazioni avverse gravi (57% rispetto al 51%).

Tra i pazienti con mieloma multiplo trattati con Sd, il 47% era di età pari o superiore a 65 anni, mentre l'11% era di età pari o superiore a 75 anni. Quando si confrontano i pazienti di età pari o superiore a 75 anni con i pazienti più giovani, quelli più anziani hanno avuto un'incidenza più elevata di sospensioni del trattamento a causa di una reazione avversa (52% rispetto al 25%), un'incidenza più elevata di reazioni avverse gravi (74% rispetto al 59%) e un'incidenza più elevata di reazioni avverse letali (22% rispetto all'8%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In generale, i sovradosaggi sono stati associati a effetti indesiderati simili a quelli segnalati per il dosaggio standard e generalmente sono stati reversibili entro 1 settimana.

Sintomi

I sintomi acuti potenziali comprendono nausea, vomito, diarrea, disidratazione e confusione. I segni

potenziali comprendono bassi livelli di sodio, enzimi epatici elevati e conta ematica bassa. I pazienti devono essere monitorati attentamente e deve essere loro somministrata una cura di supporto appropriata. Ad oggi non sono stati segnalati decessi dovuti a sovradosaggio.

Gestione

In caso di sovradosaggio, monitorare il paziente per le reazioni avverse e somministrare immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX66

Meccanismo d'azione

Selinexor è un inibitore selettivo di esportazione nucleare (*covalent selective inhibitor of nuclear export*, SINE) covalente reversibile che blocca specificamente l'esportina 1 (*exportin 1*, XPO1). XPO1 è il principale mediatore dell'esportazione nucleare di molte proteine cargo, comprese le proteine di soppressione tumorale (*tumour suppressor proteins*, TSP), i regolatori di crescita e gli mRNA delle proteine di promozione della crescita (oncogene). L'inibizione di XPO1 da parte di selinexor determina un accumulo marcato di TSP nel nucleo, l'arresto del ciclo cellulare, le riduzioni di varie oncoproteine, quali c-Myc e ciclina D1, e l'apoptosi delle cellule tumorali. L'associazione di selinexor e desametasone e/o bortezomib ha dimostrato di avere effetti citotossici sinergici sul mieloma multiplo *in vitro* e ha aumentato l'attività anti-tumorale nei modelli di xenotrapianto murino di mieloma multiplo *in vivo*, inclusi quelli resistenti agli inibitori del proteasoma.

Elettrofisiologia del cuore

L'effetto di più dosi di selinexor fino a 175 mg due volte alla settimana sull'intervallo QTc è stato valutato in pazienti con neoplasie maligne ematologiche sottoposti a più linee di trattamento. Selinexor non ha determinato un effetto marcato (ovvero non superiore a 20 ms) sull'intervallo QTc al livello di dose terapeutico.

Efficacia e sicurezza clinica

Selinexor in associazione a bortezomib e desametasone (SVd) per il trattamento dei pazienti con mieloma multiplo

L'efficacia e la sicurezza di selinexor in associazione a bortezomib e desametasone sono state valutate nello studio KCP-330-023 (BOSTON), uno studio di fase 3, internazionale, randomizzato, in aperto, controllato con principio attivo, condotto in pazienti con mieloma multiplo che erano stati sottoposti ad almeno una terapia precedente. Lo studio BOSTON richiedeva che i pazienti presentassero mieloma misurabile in base ai criteri del Gruppo di lavoro internazionale sul mieloma (*International Myeloma Working Group*, IMWG), con evidenza documentata di malattia progressiva durante o dopo il più recente regime di trattamento, e fossero stati precedentemente trattati con uno-tre regimi di trattamento per il mieloma multiplo. I pazienti precedentemente trattati con inibitori del proteasoma (in monoterapia o in un trattamento di associazione) dovevano aver presentato almeno una risposta parziale alla terapia e dovevano essere trascorsi almeno 6 mesi dall'ultima terapia a base di inibitori del proteasoma, senza anamnesi di interruzione di bortezomib a causa di tossicità di grado 3 o superiore. I pazienti dovevano presentare un punteggio di performance status secondo l'ECOG ≤ 2 , funzioni epatica, renale ed ematopoietica adeguate. I pazienti con amiloidosi sistemica da catene leggere, mieloma attivo del sistema nervoso centrale, neuropatia periferica di grado 2 o superiore, oppure neuropatia dolorosa di grado 2, leucemia plasmacellulare, polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale o sindrome da alterazioni cutanee (POEMS) sono stati esclusi dalla partecipazione allo studio.

Lo studio ha confrontato il trattamento a base di selinexor 100 mg una volta alla settimana (somministrato per via orale nel giorno 1 di ogni settimana) in associazione a desametasone 20 mg due volte alla settimana (somministrato per via orale nei giorni 1 e 2 di ogni settimana) e bortezomib 1,3 mg/m² una volta alla settimana (somministrato per via sottocutanea nel giorno 1 delle settimane 1-4 con la settimana 5 di pausa) [braccio SVd] con il trattamento a base di bortezomib 1,3 mg/m² due volte alla settimana (somministrato per via sottocutanea nei giorni 1, 4, 8, 11) in associazione a desametasone 20 mg a basso dosaggio due volte alla settimana (somministrato per via orale nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) in un ciclo standard di 21 giorni per i primi 8 cicli, seguiti da bortezomib 1,3 mg/m² per via sottocutanea una volta alla settimana (somministrato per via sottocutanea nel giorno 1 delle settimane 1-4 con la settimana 5 di pausa) in associazione a desametasone 20 mg a basso dosaggio due volte alla settimana (somministrato per via orale nei giorni 1 e 2 di ogni settimana) nei cicli ≥ 9 [braccio Vd].

Il trattamento è stato continuato in entrambi i bracci fino a progressione di malattia, morte o tossicità inaccettabile. Alla conferma di malattia progressiva (*progressive disease*, PD), i pazienti del braccio di controllo (Vd) potevano passare alla terapia a base di selinexor sotto forma di SVd settimanale (regime BOSTON) o Sd settimanale (selinexor 100 mg una volta alla settimana nel giorno 1 di ogni settimana) e desametasone 20 mg a basso dosaggio due volte alla settimana (giorni 1 e 2 di ogni settimana).

Sono stati randomizzati complessivamente 402 pazienti: 195 nel braccio SVd e 207 nel braccio Vd.

Le caratteristiche dei pazienti e patologiche al basale sono descritte nella Tabella 5.

Tabella 5: Caratteristiche demografiche e patologiche dei pazienti con mieloma multiplo recidivato refrattario nello studio BOSTON (n = 402)

Caratteristica	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Mediana dalla diagnosi alla randomizzazione, anni (intervallo)	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
Tempo dalla fine dell'ultima terapia precedente, mediana (intervallo)	48 settimane (1; 1 088)	42 settimane (2; 405)
Numero di regimi di trattamento precedenti, media (intervallo)	1,7 (1; 3)	1,7 (1; 3)
Numero di terapie precedenti (%)		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
Età, mediana (intervallo)	66 anni (40; 87)	67 anni (38; 90)
Pazienti di età < 65 anni, n (%)	86 (44)	75 (36)
Pazienti di età 65-74 anni, n (%)	75 (39)	85 (41)
Pazienti di età ≥ 75 anni, n (%)	34 (17)	47 (23)
Rapporto uomini: donne, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Tipo di terapia precedente, n (%)		
Trapianto di cellule staminali	76 (39)	63 (30)
Lenalidomide in qualsiasi associazione	77 (39)	77 (37)
Pomalidomide in qualsiasi associazione	11 (6)	7 (3)
Bortezomib in qualsiasi associazione	134 (69)	145 (70)
Carfilzomib in qualsiasi associazione	20 (10)	21 (10)
Qualsiasi inibitore del proteasoma in qualsiasi associazione	148 (76)	159 (77)
Daratumumab in qualsiasi associazione	11 (6)	6 (3)

Caratteristica	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Sistema di stadiazione internazionale rivisto al basale, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Non noto	10 (5)	14 (7)
Citogenetica ad alto rischio^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
Performance status secondo l'ECOG: da 0 a 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Include uno qualsiasi tra (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS) valutato da un comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee*, IRC) sulla base dei criteri di risposta uniforme dell'IMWG per il mieloma multiplo.

In base a un'analisi ad interim pre-pianificata della PFS, in cui il limite per PFS è stato superato (follow-up mediano di 15,1 mesi), lo studio BOSTON ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nel braccio SVd rispetto al braccio Vd; hazard ratio (HR) = 0,70 (IC al 95%: 0,53; 0,93; p = 0,0075), una PFS mediana di 13,9 mesi (IC al 95%: 11,7-non raggiunta) e 9,5 mesi (IC al 95%: 8,1; 10,8) rispettivamente nei bracci SVd e Vd.

Si è verificato un miglioramento statisticamente significativo del tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR): 76,4% nel braccio SVd rispetto al 62,3% nel braccio Vd, p = 0,0012. Il tasso di risposta parziale \geq molto buona (il tasso \geq VGPR include risposta completa stringente [*stringent complete response*, sCR], risposta completa [*complete response*, CR] e VGPR) era del 44,6% nel braccio SVd rispetto al 32,4% nel braccio Vd.

Il tempo mediano alla risposta è stato di 1,4 mesi nei pazienti trattati con SVd e di 1,6 mesi nei pazienti trattati con Vd. La durata mediana della risposta (*duration of response*, DOR) tra i pazienti con risposta è stato rispettivamente di 20,3 mesi e di 12,9 mesi nei bracci SVd e Vd.

Alla data dell'analisi ad interim pre-pianificata della PFS, si erano verificati 109 eventi di sopravvivenza globale (*overall survival*, OS); si erano verificati rispettivamente 47 e 62 decessi nei bracci SVd e Vd (HR = 0,84 [IC al 95%: 0,57; 1,23]). L'OS mediana non è stata raggiunta per il braccio SVd ed è stata di 25 mesi per il braccio Vd.

A un'analisi descrittiva aggiornata, con un follow-up mediano di 22,1 mesi, i risultati erano coerenti con l'analisi primaria. I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 6 e nella Figura 1.

Tabella 6: Risultati di efficacia valutati dal comitato di revisione indipendente nello studio BOSTON (follow-up mediano di 22,1 mesi)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)^a		
Hazard ratio (IC al 95%)	0,71 (0,54; 0,93)	
PFS mediana in mesi (IC al 95%)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Tasso di risposta globale (ORR)^b, n (%)	150 (76,9)	131 (63,3)
IC al 95%	(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)
Tempo alla risposta, mesi (IC al 95%)^c	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Durata mediana della risposta, mesi (IC al 95%)^c	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Sopravvivenza globale (OS, follow-up mediano di 28,7 mesi)^a		
Numero di eventi, n (%)	68 (35)	80 (39)
OS mediana, mesi (IC al 95%)	36,7 (30,2; non raggiunta)	32,8 (27,8; non raggiunta)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,88 (0,63; 1,22)	

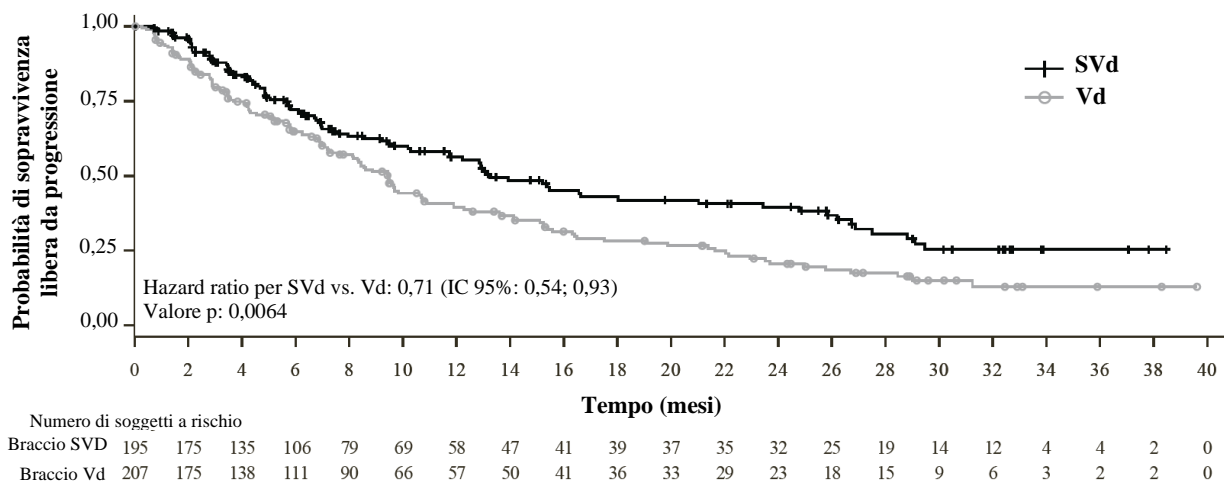
SVd = selinexor-bortezomib-desametasona, Vd = bortezomib-desametasona, sCR = risposta completa stringente, CR = risposta completa, VGPR = risposta parziale molto buona, PR = risposta parziale
 * I risultati di efficacia riportati corrispondono a un'analisi descrittiva basata sul cut-off dei dati del 15 febbraio 2021

^a L'hazard ratio è basato su modelli di regressione dei rischi proporzionali di Cox stratificati e il valore p è basato su test dei ranghi logaritmici stratificati.

^b Include sCR + CR + VGPR + PR, valore p basato sul test di Cochran-Mantel-Haenszel.

^c Include i pazienti con risposta che hanno raggiunto una PR o una risposta migliore

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio BOSTON (follow-up mediano di 22,1 mesi)



La neuropatia periferica di grado ≥ 2 , un endpoint secondario pre-specificato, è stata inferiore nel braccio SVd (21%) rispetto al braccio Vd (34%); odds ratio 0,50 [IC al 95%: 0,32; 0,79, p = 0,0013], a causa della dose più bassa di bortezomib nel braccio SVd.

Selinexor in associazione a desametasona (Sd) per il trattamento dei pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario

Studio KPC-330-012 (STORM), uno studio di fase 2, multicentrico, a braccio singolo, in aperto, in cui sono stati arruolati pazienti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario (*relapsed and/or refractory multiple myeloma*, RRMM). La parte 2 dello studio STORM richiedeva che i pazienti presentassero una malattia valutabile in base ai criteri dell'IMWG, fossero stati precedentemente trattati con tre o più regimi di trattamento antimieloma (tra cui un agente alchilante, glucocorticoidi, bortezomib, carfilzomib, lenalidomide, pomalidomide e un anticorpo monoclonale anti-CD38), il cui mieloma doveva essere documentato come refrattario ai glucocorticoidi, a un inibitore del proteasoma, a un agente immunomodulatore, a un anticorpo monoclonale anti-CD38 e durante l'ultima linea di trattamento. I pazienti dovevano presentare un punteggio di *performance status* secondo l'ECOG ≤ 2 , come pure le funzioni epatica, renale ed ematopoietica adeguate. Amiloidosi sistemica da catene leggere, mieloma attivo del sistema nervoso centrale, neuropatia periferica di grado 3 o superiore, oppure neuropatia dolorosa di grado 2 o superiore erano criteri di esclusione.

I pazienti sono stati trattati con 80 mg di selinexor in associazione a 20 mg di desametasone nei giorni 1 e 3 di ogni settimana. Il trattamento è stato continuato fino a progressione di malattia, morte o tossicità inaccettabile.

Tra i pazienti arruolati nella parte 2 dello studio STORM (n=123), ottantatré (83) pazienti avevano RRMM refrattario a due inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib), a due immunomodulatori (lenalidomide, pomalidomide) e a un anticorpo monoclonale anti-CD38 (daratumumab). La durata mediana del trattamento con selinexor in questi 83 pazienti è stata di 9 settimane (intervallo da 1 a 61 settimane). La dose mediana totale di selinexor assunta è stata di 880 mg (intervallo da 160 a 6.220 mg), con una dose mediana di 105 mg (intervallo da 22 a 180 mg) assunta ogni settimana.

I dati presentati di seguito sono relativi agli 83 pazienti la cui malattia era refrattaria a bortezomib (B), carfilzomib (C), lenalidomide (L), pomalidomide (P) e daratumumab (D) (penta refrattaria).

La Tabella 7 mostra le caratteristiche patologiche e dei trattamenti precedenti dei pazienti.

Tabella 7. Caratteristiche demografiche e patologiche dei pazienti con mieloma multiplo recidivato refrattario trattati con 80 mg di selinexor e 20 mg di desametasone due volte alla settimana (n = 83)

Caratteristiche	
Mediana dalla diagnosi all'inizio del trattamento dello studio, anni (intervallo)	7 anni (1, 23)
Numero di regimi di trattamento precedenti, mediano (intervallo)	8 (4, 18)
Età, mediana (intervallo)	65 anni (40; 86)
Pazienti di età < 65 anni, n (%)	40 (48)
Pazienti di età 65-74 anni, n (%)	31 (37)
Pazienti di età ≥ 75 anni, n (%)	12 (15)
Rapporto uomini: donne, n (%)	51 U (61): 32 D (39)
Stato refrattario ad associazioni di trattamento specifiche, n (%)	
Penta refrattario (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab in qualsiasi associazione	57 (69)
Daratumumab in monoterapia	26 (31)
Trapianto di cellule staminali precedente¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 trapianti	23 (28)
Terapia CAR-T precedente, n (%)	2 (2,4)
Sistema di stadiazione integrato rivisto al basale, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Citogenetica ad alto rischio, n (%) (include una qualsiasi tra del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) o 1q21)	47 (57)
Performance status secondo l'ECOG: da 0 a 1, n (%)	74 (89)

¹Un paziente è stato sottoposto a un trapianto allogenico di cellule staminali.

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta globale (ORR) valutato da un comitato di revisione indipendente sulla base dei criteri di risposta uniforme dell'IMWG per il mieloma multiplo. Le risposte sono state valutate mensilmente e in base alle linee guida dell'IMWG. La Tabella 8 presenta un quadro generale dei risultati di efficacia.

Tabella 8. Risultati di efficacia: valutati dal comitato di revisione indipendente (STORM, pazienti con mieloma multiplo recidivato refrattario trattati con 80 mg di selinexor e 20 mg di desametasone due volte alla settimana)

Endpoint di efficacia	NEXPOVIO 80 mg + desametasone 20 mg n = 83
Tasso di risposta globale (ORR), n (%) (include sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25,3)
Intervallo di confidenza al 95%	16,4; 36
sCR, MRD negativa, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Risposta minima (MR), n (%)	10 (12,0)
Malattia stabile (SD), n (%)	32 (38,6)
Malattia progressiva (PD)/non valutabile (NE), n (%)	20 (24,1)
Tempo mediano alla prima risposta (settimane) (intervallo da 1 a 10 settimane)	3,9
Durata mediana della risposta (DOR); mesi (intervallo di confidenza al 95%)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR = risposta completa stringente, CR = risposta completa, VGPR = risposta parziale molto buona, PR = risposta parziale

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con selinexor in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'RRMM (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Successivamente alla somministrazione orale di selinexor, la concentrazione plasmatica di picco, C_{max} , è raggiunta entro 4 ore. La somministrazione concomitante di un pasto ad alto contenuto lipidico (800-1.000 calorie con circa il 50% di contenuto calorico totale del pasto costituito da lipidi) non ha determinato un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di selinexor.

Distribuzione

Selinexor è legato per il 95,0% alle proteine plasmatiche umane. In un'analisi di farmacocinetica (*pharmacokinetic*, PK) di popolazione, il volume di distribuzione (V_d/F) apparente di selinexor era di 133 L nei pazienti oncologici.

Biotrasformazione

Selinexor è metabolizzato dal CYP3A4, da molteplici UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) e dalle glutatione S-transferasi (GST).

Eliminazione

Successivamente a una singola dose di 80 mg di selinexor, l'emivita media ($t_{1/2}$) è compresa tra 6 e 8 ore. In un'analisi di PK di popolazione, la clearance totale (CL/F) apparente di selinexor era di 18,6 L/h nei pazienti oncologici.

Popolazioni specifiche

Età, sesso ed etnia

Età (da 18 a 94 anni di età), sesso o etnia non hanno determinato un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di selinexor.

Nella serie di dati di PK di popolazione, l'età e l'etnia non sono state identificate come covariate significative; il sesso è stato identificato come una covariata significativa.

Compromissione renale

Il grado di compromissione renale è stato determinato mediante la clearance della creatinina stimata con l'equazione di Cockcroft-Gault. I risultati delle analisi PK di popolazione dei pazienti con funzionalità renale normale (n = 283, CLCr: ≥ 90 mL/min), disfunzione renale lieve (n = 309, CLCr: da 60 a 89 mL/min), disfunzione renale moderata (n = 185, CLCr: da 30 a 59 mL/min) o disfunzione renale severa (n = 13, CLCr: da 15 a 29 mL/min) hanno indicato che la clearance della creatinina non determinava alcun effetto sulla PK di NEXPOVIO. Pertanto, non ci si attende che la compromissione renale lieve, moderata o severa alteri la PK di selinexor e non sono necessari aggiustamenti della dose di selinexor nei pazienti con disfunzione renale.

Compromissione epatica

L'analisi di PK di popolazione ha indicato che la compromissione epatica lieve (bilirubina $> 1-1,5$ x LSN o AST $> LSN$, ma bilirubina $\leq LSN$, n = 119) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla PK di selinexor. Un risultato simile è stato osservato in un piccolo numero di pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina $> 1,5-3$ x ULN; qualsiasi AST, n = 10) e severa (bilirubina > 3 x ULN; qualsiasi AST, n = 3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

I risultati dello studio a dosi ripetute della durata di 13 settimane sui ratti sono stati la riduzione del guadagno ponderale corporeo e del consumo di cibo, l'ipoplasia ematopoietica/linfoide e gli effetti sugli organi riproduttivi maschili/femminili. Nello studio della durata di 13 settimane sulle scimmie, gli effetti correlati al trattamento che sono stati osservati hanno compreso calo ponderale corporeo, effetti gastrointestinali e deplezione linfoide/ematologica. È stato notato che le tossicità gastrointestinali, tra cui l'anoressia, la riduzione del guadagno ponderale e un ridotto consumo di cibo sono mediati dal sistema nervoso centrale (SNC). Non è stato possibile stabilire alcun margine di sicurezza per queste tossicità.

Genotossicità

Selinexor non è risultato mutageno in un test di mutazione batterica inversa. Selinexor non è risultato clastogeno né nel test citogenetico *in vitro* su linfociti umani né nel test del micronucleo *in vivo* sui ratti.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con selinexor.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Non sono stati condotti studi di fertilità sugli animali con selinexor. Negli studi di tossicità orale a dosi ripetute, selinexor è stato somministrato per un massimo di 13 settimane a ratti e scimmie. Nei ratti è stata osservata una riduzione di sperma, spermatidi e cellule germinali negli epididimi e nei testicoli, nei ratti è stata inoltre osservata una riduzione dei follicoli ovarici e nelle scimmie è stata osservata una singola necrosi cellulare dei testicoli. Questi risultati sono stati osservati a esposizioni sistemiche, rispettivamente di circa 0,11, 0,28 e 0,53 volte l'esposizione (AUC_{ultima}) nella specie umana alla dose raccomandata per l'uomo di 80 mg. Sono stati osservati effetti sullo sviluppo con l'esposizione giornaliera in femmine di ratto gravide a esposizioni sistemiche inferiori all'esposizione (AUC_{ultima}) nell'uomo alla dose umana raccomandata di 80 mg.

Altre tossicità

Un test di sensibilizzazione condotto sulle cavie ha mostrato che selinexor al 25% ha indotto una risposta di ipersensibilità lieve di grado II da contatto cutaneo a 24 e a 48 ore.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (pH-101) (E460i)
Croscarmellosio sodico (E468)
Povidone K30 (E1201)
Biossido di silicio colloidale (E551)
Magnesio stearato (E470b)
Cellulosa microcristallina (pH-102) (E460i)
Sodio laurilsolfato (E514i)

Rivestimento della compressa

Talco (E553b)
Poli(vinil alcol) parzialmente idrolizzato (E1203)
Gliceril monostearato (E471)
Polisorbato 80 (E433)
Titanio biossido (E171)
Macrogol (E1521)
Lacca di alluminio di colore indaco carminio (E132)
Lacca di alluminio FCF di colore azzurro brillante (E133)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/PVC-alluminio contenenti 2, 3, 4, 5 o 8 compresse rivestite con film. Una scatola contiene quattro astucci a prova di bambino, ciascuno con un blister. Le scatole contengono in totale 8, 12, 16, 20 o 32 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1537/005

EU/1/21/1537/001

EU/1/21/1537/002

EU/1/21/1537/003

EU/1/21/1537/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 marzo 2021

Data del rinnovo più recente: 13 maggio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Paesi Bassi

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEXPOVIO 20 mg compresse rivestite con film

selinexor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di selinexor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

Dose da 40 mg 8 compresse rivestite con film

Dose da 60 mg 12 compresse rivestite con film

Dose da 80 mg 16 compresse rivestite con film

Dose da 100 mg 20 compresse rivestite con film

Dose da 80 mg 32 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Dose da 40 mg una volta alla settimana

Dose da 60 mg una volta alla settimana

Dose da 80 mg una volta alla settimana

Dose da 100 mg una volta alla settimana

Dose da 80 mg due volte alla settimana

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

È importante prendere questo medicinale esattamente come indicato dal medico per evitare errori di dose.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1537/005 8 compresse rivestite con film (4 confezioni da 2)
EU/1/21/1537/001 12 compresse rivestite con film (4 confezioni da 3)
EU/1/21/1537/002 16 compresse rivestite con film (4 confezioni da 4)
EU/1/21/1537/003 20 compresse rivestite con film (4 confezioni da 5)
EU/1/21/1537/004 32 compresse rivestite con film (4 confezioni da 8)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

NEXPOVIO

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

CONFEZIONE INTERNA DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEXPOVIO 20 mg compresse rivestite con film

selinexor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di selinexor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

Dose da 40 mg	2 compresse rivestite con film
Dose da 60 mg	3 compresse rivestite con film
Dose da 80 mg	4 compresse rivestite con film
Dose da 100 mg	5 compresse rivestite con film
Dose da 80 mg	8 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Per aprire:

1. premere il pulsante e tenerlo delicatamente premuto
2. estrarre il blister del medicinale.

Dose da 40 mg una volta alla settimana

Dose da 60 mg una volta alla settimana

Dose da 80 mg una volta alla settimana

Dose da 100 mg una volta alla settimana

Dose da 80 mg due volte alla settimana

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

È importante prendere questo medicinale esattamente come indicato dal medico per evitare errori di dose.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1537/005 confezione interna da 2 compresse
EU/1/21/1537/001 confezione interna da 3 compresse
EU/1/21/1537/002 confezione interna da 4 compresse
EU/1/21/1537/003 confezione interna da 5 compresse
EU/1/21/1537/004 confezione interna da 8 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEXPOVIO 20 mg compresse rivestite con film

selinexor

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Stemline Therapeutics B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Dose da 40 mg

Dose da 60 mg

Dose da 80 mg

Dose da 100 mg

Dose da 80 mg

Assumere 80 mg nel giorno 1 della settimana

Assumere 80 mg nel giorno 3 della settimana

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

NEXPOVIO 20 mg compresse rivestite con film selinexor

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è NEXPOVIO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere NEXPOVIO
3. Come prendere NEXPOVIO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NEXPOVIO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è NEXPOVIO e a cosa serve

NEXPOVIO contiene il principio attivo selinexor. Selinexor è un medicinale per il tumore, detto inibitore di XPO1. Blocca l'azione di una sostanza, chiamata XPO1, che trasporta le proteine dal nucleo delle cellule al citoplasma cellulare. Alcune proteine delle cellule devono trovarsi nel nucleo per poter funzionare correttamente.

Bloccando la funzione di XPO1, selinexor previene l'uscita di determinate proteine dal nucleo e, interferendo con la continua crescita delle cellule tumorali, ne causa la morte.

A cosa serve NEXPOVIO

NEXPOVIO è usato per trattare i pazienti adulti con mieloma multiplo che si è ripresentato dopo il trattamento. NEXPOVIO è usato

- insieme ad altri due medicinali chiamati bortezomib e desametasone nelle persone che sono state sottoposte ad almeno un altro trattamento precedente

OPPURE

- insieme a desametasone nei pazienti che sono stati sottoposti ad almeno quattro tipi precedenti di trattamento per il mieloma e in quelli la cui malattia non può essere controllata con medicinali precedenti usati per trattare il mieloma multiplo.

Il mieloma multiplo è un tumore che colpisce un tipo di cellule del sangue chiamate cellule plasmatiche. Una cellula plasmatica normalmente produce proteine per combattere le infezioni. Le persone con mieloma multiplo hanno cellule plasmatiche tumorali, dette anche cellule del mieloma, che possono danneggiare le ossa e i reni e che aumentano il rischio di infezione. Il trattamento con NEXPOVIO uccide le cellule del mieloma e riduce i sintomi della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere NEXPOVIO

Non prenda NEXPOVIO

se è allergico a selinexor o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere NEXPOVIO e durante il trattamento se:

- ha o ha avuto problemi di sanguinamento
- ha avuto recentemente o ha al momento un'infezione
- ha nausea, vomito o diarrea
- ha perso l'appetito o ha perso peso
- avverte confusione e capogiro
- presenta una riduzione dei livelli di sodio nel sangue (iponatremia)
- presenta nuova insorgenza o peggioramento della cataratta.

Il medico la esaminerà e lei sarà monitorato attentamente durante il trattamento. Prima di iniziare NEXPOVIO e durante il trattamento, sarà sottoposto a esami del sangue per controllare che abbia un numero sufficiente di cellule del sangue.

Bambini e adolescenti

NEXPOVIO non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e NEXPOVIO

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza

Per le donne in età fertile si raccomanda un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento con NEXPOVIO.

Non usi NEXPOVIO durante la gravidanza perché può causare danni al nascituro. Le donne che iniziano una gravidanza mentre stanno assumendo NEXPOVIO devono sospendere immediatamente il trattamento e informare il medico.

Allattamento

Non allatti al seno durante il trattamento con NEXPOVIO o per 1 settimana dopo l'ultima dose perché non è noto se selinexor o i suoi metaboliti passino nel latte materno e causino danni al bambino allattato al seno.

Fertilità

NEXPOVIO può compromettere la fertilità femminile e maschile.

Contracezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose.

Si raccomanda agli uomini di usare misure contraccettive efficaci o di astenersi dai rapporti sessuali con donne potenzialmente fertili durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

NEXPOVIO può causare stanchezza, confusione e capogiro. Non guidi veicoli o utilizzi macchinari se manifesta una reazione di questo tipo durante il trattamento con questo medicinale.

NEXPOVIO contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa da 20 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere NEXPOVIO

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è:

- quando usato insieme a bortezomib e desametasone: 100 mg (5 compresse) una volta al giorno, nel giorno 1 di ogni settimana oppure secondo le istruzioni del medico.
- quando usato con desametasone: 80 mg (4 compresse) una volta al giorno, nei giorni 1 e 3 di ogni settimana oppure secondo le istruzioni del medico.

Il medico può modificare la dose se si manifestano effetti indesiderati.

È importante prendere questo medicinale esattamente come indicato dal medico, per evitare errori di dose.

Modo d'uso

Deglutisca le compresse di NEXPOVIO intere con un bicchiere d'acqua, con del cibo o tra i pasti. Non mastichi, frantumi, divida o spezzi le compresse onde prevenire il rischio di irritazione cutanea causata dal principio attivo.

Durata dell'uso

Il medico le farà sapere la durata del trattamento in base alla sua risposta al trattamento e agli effetti indesiderati.

Se prende più NEXPOVIO di quanto deve

Chiami il medico o si rechi immediatamente al pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Porti con sé la scatola di compresse di NEXPOVIO.

Se dimentica di prendere NEXPOVIO

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Non prenda un'ulteriore dose neanche se vomita dopo aver preso NEXPOVIO. Prenda la dose successiva come programmato.

Se interrompe il trattamento con NEXPOVIO

Non interrompa il trattamento né modifichi la dose di NEXPOVIO senza l'approvazione del medico. Tuttavia, se inizia una gravidanza mentre sta assumendo NEXPOVIO, deve interrompere immediatamente il trattamento e informare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati.

NEXPOVIO può causare i seguenti **effetti indesiderati gravi**:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- **Riduzione del numero di piastrine nel sangue**
Il medico eseguirà degli esami del sangue prima che lei inizi NEXPOVIO e quando necessario durante e dopo il trattamento. Questi esami saranno più frequenti nei primi due mesi di trattamento, per monitorare la conta delle piastrine nel sangue. Il medico potrebbe interrompere il trattamento o modificare la dose in base alla conta delle piastrine. Informi immediatamente il

medico se nota segni di riduzione della quantità di piastrine nel sangue, quali:

- facilità o eccesso di formazione di lividi
 - alterazioni della pelle che hanno l'aspetto di un'eruzione cutanea con macchie di colore rosso-viola della dimensione di una punta di spillo
 - sanguinamento prolungato dai tagli
 - sanguinamento dalle gengive o dal naso
 - sangue nelle urine o nelle feci.
- **Riduzione della quantità di globuli rossi e globuli bianchi**, compresi neutrofili e linfociti. Il medico eseguirà degli esami del sangue per monitorare la quantità di globuli rossi e globuli bianchi prima che lei inizi NEXPOVIO e quando necessario durante e dopo il trattamento. Questi esami saranno più frequenti nei primi due mesi di trattamento. Il medico potrebbe interrompere il trattamento o modificare la dose in base alla quantità di cellule del sangue oppure potrebbe trattarla con altri medicinali per aumentare la quantità di cellule del sangue. Informi immediatamente il medico se nota segni di riduzione dei neutrofili, quali la febbre.
 - **Stanchezza**
Informi il medico se manifesta nuova insorgenza o peggioramento della stanchezza. Il medico potrebbe modificare la dose in caso di stanchezza persistente o in peggioramento.
 - **Nausea, vomito, diarrea**
Informi immediatamente il medico se sviluppa nausea, vomito o diarrea. Il medico potrebbe modificare la dose o interrompere il trattamento in base alla gravità dei sintomi. Inoltre, il medico potrebbe prescrivere dei medicinali da prendere prima o durante il trattamento a base di NEXPOVIO per prevenire e trattare la nausea e/o il vomito e/o la diarrea.
 - **Appetito ridotto e/o peso diminuito**
Il medico la peserà prima che lei inizi NEXPOVIO e quando necessario durante e dopo il trattamento. Questa misurazione sarà più frequente nei primi due mesi di trattamento. Informi il medico se perde appetito e se perde peso. Il medico potrebbe modificare la dose in caso di appetito ridotto e peso diminuito e/o potrebbe prescrivere dei medicinali per aumentare l'appetito. Mantenga un apporto di liquidi e calorie adeguato per l'intera durata del trattamento.
 - **Riduzione del livello di sodio**
Il medico eseguirà degli esami del sangue per controllare il livello di sodio prima che lei inizi NEXPOVIO e quando necessario durante e dopo il trattamento. Questi esami saranno più frequenti nei primi due mesi di trattamento. Il medico potrebbe modificare la dose e/o prescrivere compresse di sale o liquidi in base al suo livello di sodio.
 - **Stato confusionale e capogiro**
Informi il medico se manifesta confusione. Eviti le situazioni in cui il capogiro o lo stato confusionale potrebbero rappresentare un problema e non assuma altri medicinali che potrebbero causare capogiro o stato confusionale senza parlarne con il medico. Non guidi veicoli o utilizzi macchinari se avverte confusione o capogiro, fino a quando i sintomi non si risolvono. Il medico potrebbe modificare la dose per ridurre questi sintomi.
 - **Cataratta**
Informi il medico se manifesta sintomi di cataratta, quali visione doppia, sensibilità alla luce o abbagliamento. Se nota cambiamenti della vista, il medico potrebbe richiedere un esame degli occhi da parte di uno specialista degli occhi (un oftalmologo) e lei potrebbe avere bisogno di chirurgia dell'occhio per eliminare la cataratta e ristabilire la vista.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi degli altri effetti indesiderati elencati di seguito.

Altri possibili effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- infezione polmonare
- infezione delle vie respiratorie superiori
- bronchite
- infezione virale del naso e della gola (nasofaringite)

- danno ai nervi delle mani e dei piedi, che può causare formicolio e intorpidimento (neuropatia periferica)
- sanguinamento dal naso
- mal di testa
- disidratazione
- aumento del livello di zucchero nel sangue
- riduzione del livello di potassio
- perdita di sonno (insonnia)
- gusto compromesso
- vista annebbiata
- respiro affannoso
- tosse
- dolore addominale
- stipsi
- perdita di energia
- febbre

Comuni (possono interessare più di 1 persona su 100):

- infezione batterica nel sangue
- l'organismo normalmente rilascia sostanze chimiche nella circolazione sanguigna per combattere un'infezione; quando la risposta dell'organismo a queste sostanze chimiche non è equilibrata, innesca cambiamenti che potrebbero danneggiare più sistemi di organi (sepsi)
- riduzione del numero di neutrofili con febbre
- riduzione del livello di fosfato
- aumento del livello di potassio
- riduzione del livello di calcio
- riduzione del livello di magnesio
- confusione mentale (allucinazione)
- aumento del livello di amilasi e lipasi
- aumento del livello di acido urico
- pensiero confuso (*delirium*)
- svenimento (sincope)
- aumento della frequenza cardiaca (tachicardia)
- abbassamento della vista
- perdita del gusto
- disturbo del gusto
- disturbo dell'equilibrio
- disturbo cognitivo
- disturbo dell'attenzione
- compromissione della memoria
- pressione bassa (ipotensione)
- sensazione di capogiro (vertigine)
- indigestione, bocca secca, fastidio addominale
- flatulenza o stomaco gonfio
- prurito
- spasmi muscolari
- problemi ai reni
- deterioramento dello stato di salute fisica generale, malessere, alterazione dell'andatura, brividi
- aumento dei livelli degli enzimi epatici (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi e fosfatasi alcalina)
- caduta
- compromissione della memoria, inclusa amnesia

- aumento dell'enzima muscolare chiamato creatina
- perdita dei capelli
- sudorazioni notturne, inclusa sudorazione eccessiva
- infezione delle vie respiratorie inferiori
- lividi

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- degradazione rapida delle cellule tumorali, che potrebbe mettere a rischio la vita e causare sintomi quali crampi muscolari, debolezza muscolare, confusione, perdita o disturbi della vista e respiro affannoso (sindrome da lisi tumorale)
- infiammazione del cervello che potrebbe causare confusione, mal di testa, crisi convulsive (encefalopatia)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare NEXPOVIO

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister, sull'astuccio interno e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota eventuali danneggiamenti o segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NEXPOVIO

- Il principio attivo è selinexor. Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di selinexor.
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico, povidone K30, sodio laurilsolfato, biossido di silicio colloidale, magnesio stearato. I componenti del rivestimento della compressa sono talco, poli(vinil alcol) parzialmente idrolizzato, gliceril monostearato, polisorbato 80, titanio biossido, macrogol, lacca di alluminio di colore indaco carminio e lacca di alluminio FCF di colore azzurro brillante. Vedere paragrafo 2 "NEXPOVIO contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di NEXPOVIO e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di NEXPOVIO sono azzurre, rotonde, con impresso "K20" su un lato.

Ciascuna scatola contiene quattro confezioni interne a prova di bambino. Ciascuna confezione interna contiene un blister di plastica con 2, 3, 4, 5 o 8 compresse, per un totale di 8, 12, 16, 20 o 32 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore(i)

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Paesi Bassi

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Deutschland

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

España

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

France

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

Italia

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

Österreich

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.