

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

NEXPOVIO 20 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' selinexor.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita blu, tondi, bikonvessi (bi ħxuna ta' 4 mm u dijametru ta' 7 mm) b'"K20" imnaqqxa fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

NEXPOVIO huwa indikat:

- flimkien ma' bortezomib u dexamethasone għat-trattament ta' pazjenti adulti b'mijeloma multipla li rċevew mill-inqas terapija waħda fil-passat.
- flimkien ma' dexamethasone għat-trattament ta' mijeloma multipla f'pazjenti adulti li rċevew mill-inqas erba' terapiji preċedenti u li l-marda tagħhom hija refrattarja għal mill-inqas żewġ inibituri ta' proteasome (proteasome inhibitor, PI), żewġ aġenti immunomodulatorji, u antikorp monoklonali kontra CD38, u li wrew progressjoni tal-marda fl-aħħar terapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament irid jinbada u jiġi mmonitorjat taħt is-superviżjoni ta' tobbja b'esperjenza fl-immaniġġar ta' mijeloma multipla.

Pożoloġija

Selinexor flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (SVd)

Id-dożi rakkomandati għal selinexor, bortezomib u dexamethasone bbażati fuq ċiklu ta' 35 jum huma kif ġej:

- 100 mg ta' selinexor mehuda mill-halq darba fil-ġimgħa f'Jum 1 ta' kull ġimgħa. Id-doża ta' selinexor m'għandhiex taqbeż 70 mg/m² għal kull doża.
- 1.3 mg/m² ta' bortezomib mogħtija taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa f'Jum 1 ta' kull ġimgħa għal 4 ġimgħat segwiti minn ġimgħa fejn ma tittiehed l-ebda doża.
- 20 mg ta' dexamethasone mehuda mill-halq darbtejn fil-ġimgħa f'Jiem 1 u 2 ta' kull ġimgħa.

It-trattament b'selinexor flimkien ma' bortezomib u dexamethasone għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sakemm isseħħ tossiċità mhux aċċettabbli.

Selinexor flimkien ma' dexamethasone (Sd)

Id-doži rakkomandati tal-bidu għal selinexor u dexamethasone huma kif ġej:

- 80 mg ta' selinexor mehuda mill-ħalq f'Jiem 1 u 3 ta' kull ġimgħa.
- 20 mg ta' dexamethasone mehuda mill-ħalq f'Jiem 1 u 3 ta' kull ġimgħa b'selinexor.

It-trattament b'selinexor flimkien ma' dexamethasone għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sakemm isseħħ tossicità mhux aċċettabbli.

Għal informazzjoni dwar il-pożoloġija ta' prodotti mediċinali mogħtija ma' NEXPOVIO, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Doži li jittieħdu tard jew li jinqabżu

Jekk doża ta' selinexor tinqabeż jew tittiehed tard jew jekk pazjent jirremetti wara li jkun ħa doża ta' selinexor, il-pazjent m'għandux jerga' jiehū dik id-doża. Il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-ġurnata skedata regolament li jmiss.

Modifiki fid-doża

Modifiki fid-doża ta' NEXPOVIO rakkomandati għal reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'Tabella 1 u Tabella 2.

Għal informazzjoni dwar il-modifika tad-dożaġġ ta' prodotti mediċinali mogħtija ma' NEXPOVIO, irreferi għall-SmPC korrispondenti tagħhom.

Tabella 1: Passi speċifikati minn qabel għal modifiki fid-doża għal reazzjonijiet avversi

	Selinexor flimkien ma' Bortezomib u Dexamethasone (SVd)	Selinexor flimkien ma' Dexamethasone (Sd)
Doża rakkomandata tal-bidu	100 mg darba fil-ġimgħa	80 mg Jiem 1 u 3 ta' kull ġimgħa (total ta' 160 mg kull ġimgħa)
L-ewwel tnaqqis	80 mg darba fil-ġimgħa	100 mg darba fil-ġimgħa
It-tieni tnaqqis	60 mg darba fil-ġimgħa	80 mg darba fil-ġimgħa
It-tielet tnaqqis	40 mg darba fil-ġimgħa	60 mg darba fil-ġimgħa
Waqqaf*		

* Jekk is-sintomi ma jgħaddux, it-trattament għandu jitwaqqaf

Tabella 2: Linji gwida għal modifiki fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa^a	Okkorrenza	Azzjoni
Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi		
Tromboċitopenija		
Għadd tal-plejtlits li jkun ta' 25,000 sa inqas minn 75,000/mcL	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none">• Naqqas selinexor b'livell ta' doża waħda (ara Tabella 1).
Għadd tal-plejtlits ta' 25,000 sa inqas minn 75,000/mcL bi ħruġ ta' demm fl-istess ħin	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none">• Interrompi selinexor.• Erga' ibda selinexor f'livell ta' doża waħda aktar baxxa (ara Tabella 1), wara li jkun waqaf il-ħruġ ta' demm.
Għadd tal-plejtlits ta' inqas minn 25,000/mcL	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none">• Interrompi selinexor.• Immonitorja sakemm l-għadd tal-plejtlits jerga' lura għal mill-inqas 50,000/mcL.• Erga' ibda selinexor f'livell ta' doża waħda aktar baxxa (ara Tabella 1).

Reazzjoni avversa ^a	Okkorrenza	Azzjoni
Newtrogenija		
Għadd assolut tan-newtrofili ta' 0.5 sa 1.0 x 10 ⁹ /L mingħajr deni	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none"> Naqqas selinexor b'livell ta' doża waħda (ara Tabella 1).
Għadd assolut tan-newtrofili ta' inqas minn 0.5 x 10 ⁹ /L <i>JEW</i> Newtrogenija bid-deni	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none"> Interrompi selinexor. Immonitorja sakemm l-għadd tan-newtrofili jerġa' lura għal 1.0 x 10⁹/L jew oġhla. Erga' ibda selinexor f'livell ta' doża waħda aktar baxxa (ara Tabella 1).
Anemija		
Emoglobina inqas minn 8.0 g/dL	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none"> Naqqas selinexor b'livell ta' doża waħda (ara Tabella 1). Agħti trasfużjonijiet tad-demem u/jew trattamenti oħra skont il-linji gwida kliniċi.
Konsegwenzi li jipperikolaw il-ħajja (intervent urgenti huwa indikat)	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none"> Interrompi selinexor. Immonitorja l-emoglobina sakemm il-livelli jerġgħu lura għal 8 g/dL jew oġhla. Erga' ibda selinexor f'livell ta' doża waħda aktar baxxa (ara Tabella 1). Agħti trasfużjonijiet tad-demem u/jew trattamenti oħra skont il-linji gwida kliniċi.
Reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi		
Iponatremija		
Livell tas-sodium ta' 130 mmol/L jew inqas	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none"> Interrompi selinexor u pprovidi kura ta' appoġġ xierqa. Immonitorja sakemm il-livelli tas-sodium jerġgħu lura għal 130 mmol/L jew oġhla. Erga' ibda selinexor f'livell ta' doża waħda aktar baxxa (ara Tabella 1).
Għeja		
Ta' Grad 2 li ddum aktar minn 7 ijiem <i>JEW</i> Ta' Grad 3	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none"> Interrompi selinexor. Immonitorja sakemm l-għeja titnaqqas u tinzel għal Grad 1 jew terġa' lura għal-linja bażi. Erga' ibda selinexor f'livell ta' doża waħda aktar baxxa (ara Tabella 1).
Nawsja u rimettar		
Nawsja ta' Grad 1 jew 2 (it-teħid mill-ħalq naqas mingħajr ebda telf ta' piż, deidratazzjoni jew malnutrizzjoni sinifikanti. <i>JEW</i> Rimettar ta' Grad 1 jew 2 (5 episodji jew inqas kuljum)	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none"> Kompli t-trattament b'selinexor u ibda prodotti mediċinali addizzjonali kontra n-nawsja.

Reazzjoni avversa^a	Okkorrenza	Azzjoni
Nawsja ta' Grad 3 (tehid inadegwat ta' kaloriji jew fluwidi mill-ħalq) <i>JEW</i> Rimettar ta' Grade 3 jew oghla (6 episodji jew aktar kuljum)	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompi selinexor. • Immonitorja sakemm in-nawsja jew ir-rimettar jitnaqqsu għal Grad 2 jew grad aktar baxx jew jerggħu lura għal-linja bażi. • Ibda prodotti mediċinali addizzjonali kontra n-nawsja. • Erga' ibda selinexor f'livell ta' doża waħda aktar baxxa (ara Tabella 1).
Dijarea		
Grad 2 (żieda ta' 4 sa 6 episodji ta' ppurgar kuljum fuq il-linja bażi)	L-ewwel	<ul style="list-style-type: none"> • Kompli t-trattament b'selinexor u ibda kura ta' appoġġ.
	It-tieni u sussegwenti	<ul style="list-style-type: none"> • Naqqas selinexor b'livell ta' doża waħda (ara Tabella 1). • Ibda kura ta' appoġġ.
Grad 3 jew oghla (żieda ta' 7 episodji ta' ppurgar jew aktar kuljum fuq il-linja bażi; rikoverar l-isptar huwa indikat)	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompi selinexor u ibda kura ta' appoġġ. • Immonitorja sakemm id-dijarea titnaqqas għal Grad 2 jew grad aktar baxx. • Erga' ibda selinexor f'livell ta' doża waħda aktar baxxa (ara Tabella 1).
Telf ta' piż u anoressija		
Telf ta' piż ta' 10% għal inqas minn 20% <i>JEW</i> Anoressija assoċjata ma' telf ta' piż jew malnutrizzjoni sinifikanti	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompi selinexor u ibda kura ta' appoġġ. • Immonitorja sakemm il-piż jerga' lura għal aktar 90% tal-piż fil-linja bażi. • Erga' ibda selinexor f'livell ta' doża waħda aktar baxxa (ara Tabella 1).
Reazzjonijiet avversi okulari		
Grad 2, esklużi l-katarretti	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none"> • Wettaq evalwazzjoni oftalmoloġika. • Interrompi selinexor u pprovi kura ta' appoġġ. • Immonitorja sakemm is-sintomi okulari jitnaqqsu għal Grad 1 jew jerggħu lura għal-linja bażi. • Erga' ibda selinexor f'livell ta' doża waħda aktar baxxa (ara Tabella 1).
Grad ≥3, esklużi l-katarretti	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf selinexor b'mod permanenti. • Wettaq evalwazzjoni oftalmoloġika.
Reazzjonijiet avversi oħra mhux ematoloġiċi		
Grad 3 jew 4 (ta' periklu għall-ħajja)	Kwalunkwe	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompi selinexor. • Immonitorja sakemm jitnaqqsu għal Grad 2 jew grad aktar baxx. • Erga' ibda selinexor f'livell ta' doża waħda aktar baxxa (ara Tabella 1).

a. Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE*) verżjoni 4.03.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' selinexor mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat, jew sever tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). Mhemm l-ebda data f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju jew dijalisi tad-demem biex tiġi appoġġjata rakkomandazzjoni tad-doża.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ta' selinexor mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Ma hemmx biżżejjed data f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied biex tiġi appoġġjata rakkomandazzjoni tad-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' NEXPOVIO fit-tfal li għandhom inqas minn 18-il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli (ara sezzjoni 5.1 u 5.2).

M'hemm l-ebda użu relevanti ta' NEXPOVIO fi tfal li għandhom inqas minn 18-il sena fit-trattament ta' mijeloma multipla.

Metodu ta' kif għandu jingħata

NEXPOVIO hu għall-użu orali.

NEXPOVIO flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (SvD) għandhom jittiehdu mill-ħalq bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin darba fil-ġimgħa f'Jum 1 ta' kull ġimgħa.

NEXPOVIO flimkien ma' dexamethasone (Sd) għandu jittiehed bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kuljum f'Jiem 1 u 3 ta' kull ġimgħa.

Il-pillola għandha tinbela' sħiħa mal-ilma. M'għandhiex titfarrak, tintmagħad, titkisser, jew tiġi maqsuma sabiex jiġi evitat ir-riskju ta' irritazzjoni tal-ġilda mis-sustanza attiva. Tista' tittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

4.3. Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Għal prodotti mediċinali mogħtija flimkien ma' selinexor, għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) ta' dawn il-prodotti mediċinali qabel ma jinbada t-trattament, inkluż għal twissijiet u prekawzjonijiet speċjali għall-użu kif ukoll għal trattamenti rakkomandati fl-istess ħin.

Trattamenti rakkomandati li jingħataw fl-istess ħin

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jiehdu biżżejjed kaloriji u fluwidi matul it-trattament. L-idratazzjoni ġol-vini għandha tiġi kkunsidrata għall-pazjenti li jkunu f'riskju ta' deidratazzjoni.

Trattament profilattiku fl-istess ħin b'antagonist ta' 5-HT₃ u/jew sustanzi oħra kontra n-nawsja għandu jiġi pprovdut qabel ma tibda u matul it-trattament b'NEXPOVIO (ara sezzjoni 4.8).

Ematologija

L-ghadd sħih tad-demem (*complete blood counts*, CBC) tal-pazjenti għandu jiġi mmonitorjat fil-linja bażi, matul it-trattament, u meta huwa indikat klinikament. Immonitorja b'mod aktar frekwenti matul l-ewwel xahrejn tat-trattament.

Tromboċitopenija

Avvenimenti tromboċitopeniċi (tromboċitopenija u tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits) kienu rrappurtati frekwentament fil-pazjenti li kienu qed jirċievu selinexor, li jistgħu jkunu severi (Grad 3/4).

Tromboċitopenija ta' Grad 3 jew 4 kultant tista' twassal għal fsada klinikament sinifikanti u f'każijiet rari tista' twassal għal emorragija potenzjalment fatali (ara sezzjoni 4.8).

It-tromboċitopenija tista' tiġi mmaniġġjata b'interuzzjonijiet fid-doża, modifiki, trasfużjonijiet tal-plejtlits, u/jew trattamenti oħra kif indikat klinikament. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' hrug ta' demm u jiġu evalwati fil-pront. Għal linji gwida dwar modifiki fid-doża, irreferi għal Tabella 1 u Tabella 2 f'sezzjoni 4.2.

Newtrogenija

Newtrogenija li tinkludi newtrogenija severa (Grad 3/4) giet irrappurtata b'selinexor. Fi ftit każijiet seħħew infezzjonijiet fl-istess ħin f'pazjenti b'newtrogenija ta' Grad 3/4 (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b'newtrogenija għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' infezzjoni u evalwati fil-pront. In-newtrogenija tista' tiġi mmaniġġjata b'interruzzjonijiet fid-doża, modifiki, u fatturi li jstimulaw il-kolonji skont il-linji gwida mediċi. Għal linji gwida dwar modifiki fid-doża, irreferi għal Tabella 1 u Tabella 2 f'sezzjoni 4.2.

Tossiċità gastrointestinali

Nawsja, rimettar, dijarea, li kultant jistgħu jkunu severi u jirrikjedu l-użu ta' prodotti mediċinali antiemetiċ u kontra d-dijarea (ara sezzjoni 4.8).

Trattament profilattiku b'antagonisti ta' 5HT₃ u/jew sustanzi oħra kontra n-nawsja għandu jingħata qabel ma tibda u matul it-trattament b'selinexor. Għandhom jingħataw fluwidi bl-elettroliti biex tiġi evitata d-deidratazzjoni f'pazjenti li jkunu f'riskju.

In-nawsja/rimettar jistgħu jiġu mmaniġġjati bl-interruzzjonijiet, bil-modifiki tad-doża u/jew bil-bidu ta' prodotti mediċinali antiemetiċi oħra kif klinikament indikat. Id-dijarea tista' tiġi mmaniġġjata bl-interruzzjonijiet, bil-modifiki fid-doża u/jew bl-ghoti ta' prodotti mediċinali kontra d-dijarea. Għal linji gwida dwar modifiki fid-doża, irreferi għal Tabella 1 u Tabella 2 tas-sezzjoni 4.2.

Telf ta' piż u anoressija

Selinexor jista' jikkawża telf ta' piż u anoressija. Il-pazjenti għandu jkollhom il-piż tal-ġisem, l-istat nutrittiv u l-volum iċċekkjati fil-linja bażi, matul it-trattament u kif indikat klinikament. Il-monitoraġġ għandu jsir b'mod aktar frekwenti matul l-ewwel xahrejn tat-trattament. Pazjenti li jesperjenzaw gheja ġdida jew li tmur għall-agħar jew tnaqqis fl-aptit u fil-piż, jistgħu jeħtieġu modifika fid-doża, stimulant tal-aptit, u konsultazzjonijiet nutrizzjonali. Għal linji gwida dwar modifiki fid-doża, irreferi għal Tabella 1 u Tabella 2 f'sezzjoni 4.2.

Stat ta' konfużjoni u sturdament

Selinexor jista' jikkawża stat ta' konfużjoni u sturdament. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jevitaw sitwazzjonijiet fejn l-isturdament jew l-istat ta' konfużjoni jistgħu jkunu problema u ma jiħdux prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jikkawżaw sturdament jew stat ta' konfużjoni mingħajr parir mediku adegwat. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni sakemm is-sintomi jkunu riżolti (ara sezzjoni 4.7).

Iponatremija

Selinexor jista' jikkawza iponatremija. Il-livelli ta' sodium tal-pazjenti għandhom jiġu ċekkjati fil-linja bażi, matul it-trattament, u kif indikat klinikament. Il-monitoraġġ għandu jsir b'mod aktar frekwenti matul l-ewwel xahrejn tat-trattament. Ikkoreġi l-livelli tas-sodium għal iperglicemija (glucose fis-serum ta' > 150 mg/dL) u livelli għoljin ta' paraprotein fis-serum li jseħhu fl-istess hin. L-iponatremija għandha tiġi ttrattata skont il-linji gwida mediċi (soluzzjoni ta' sodium chloride ġol-vini u/jew pilloli tal-melħ), inkluż eżami tad-dieta. Il-pazjenti jista' jkun li jkunu jirrikjedu interruzzjoni u/jew modifika fid-doża ta' selinexor. Għal linji gwida dwar modifika fid-doża, irreferi għal Tabella 1 u Tabella 2 f'sezzjoni 4.2.

Katarretti

Selinexor jista' jikkawza bidu ġdid jew aggravar tal-katarretti (ara sezzjoni 4.8). Jista' jkun li ssir evalwazzjoni oftalmoloġika kif indikat klinikament. Il-katarretti għandhom jiġu ttrattati skont il-linji gwida mediċi, inkluża kirurġija jekk din tkun iġġustifikata.

Sindrome tal-lisi tat-tumur

Ġie rappurtat is-sindrome tal-lisi tat-tumur (*tumour lysis syndrome*, TLS) f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'selinexor. Pazjenti f'riskju oġġla ta' TLS għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Ittratta t-TLS fil-pront skont il-linji gwida istituzzjonali.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal jew jastjenu mis-sess waqt li jkunu qed jingħataw trattament b'selinexor u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' selinexor.

Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal u rġiel b'potenzjal riproduttiv għandhom jingħataw il-parir biex jużaw metodi kontraċettivi effettivi jew jastjenu mill-attività sesswali biex tiġi evitata t-tqala matul it-trattament b'selinexor u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' selinexor (ara sezzjoni 4.6).

Eċċipjenti

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola ta' 20 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju kliniku dwar l-interazzjoni tal-medicini.

L-użu fl-istess hin ma' induttur qawwi ta' CYP3A4 jista' jwassal għall-esponiment aktar baxx ta' selinexor.

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' selinexor meta ngħata flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4, clarithromycin (500 mg PO darbtejn kuljum għal 7 ijiem).

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' selinexor meta ngħata flimkien ma' paracetamol f'doża ta' sa 1,000 mg kuljum.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal jew jastjenu mis-sess waqt li jkunu qed jingħataw trattament b'selinexor u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' selinexor. Huwa rakkomandat li jsir test tat-tqala għan-nisa li jistgħu joħorġu tqal qabel ma jibdedw it-trattament b'selinexor.

Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal u rġiel b'potenzjal riproduttiv għandhom jingħataw il-parir biex jużaw metodi kontraċettivi effettivi jew jastjenu mill-attività sesswali biex tiġi evitata t-tqala matul it-

trattament b'selinexor u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' selinexor.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' selinexor f'nisa tqal. Studji f'animali wrew li selinexor jista' jikkawża ħsara lill-fetu (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' selinexor mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorgu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Jekk il-pazjenta toħrog tqala waqt li tkun qed tiegħu selinexor, selinexor għandu jitwaqqaf minnufih, u l-pazjenta għandha tiġi mwissija bil-periklu potenzjali lill-fetu.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk selinexor jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi li jkunu qed jreddgħu mhux eskluż. It-treddiġh għandu jieqaf waqt it-trattament b'selinexor u għal ġimgħa wara l-aħħar doża.

Fertilità

Abbażi tal-istudji fl-animali, selinexor jista' jnaqqas il-fertilità fin-nisa u fl-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Selinexor jista' jkollu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Selinexor jista' jikkawża għeja, stat ta' konfużjoni u sturdament. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jevitaw sitwazzjonijiet fejn l-isturdament jew l-istat ta' konfużjoni jistgħu jkunu problema u ma jiddux prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jikkawżaw sturdament jew stat ta' konfużjoni mingħajr parir mediku adegwat. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux jew ihaddmux magni jekk iħossu kwalunkwe minn dawn is-sintomi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' selinexor flimkien ma' borteomib u dexamethasone giet evalwata f'195 pazjent b'mijeloma multipla. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ($\geq 30\%$) kienu tromboċitopenija (62%), nawsja (50%), għeja (42%), anemija (37%), tnaqqis fl-aptit (35%), dijarea (33%), u newropatija periferali (33%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji rrapportati b'mod komuni ($\geq 3\%$) kienu pulmonite (14.9%), katarretti (4.6%), sepsis (4.1%), dijarea (3.6%), rimettar (3.6%), u anemija (3.1%).

Is-sigurtà ta' selinexor flimkien ma' dexamethasone giet evalwata f'214-il pazjent b'mijeloma multipla, inklużi 83 pazjent b'marda refrattarja kwintupla. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti ($\geq 30\%$) kienu nawsja (75%), tromboċitopenija (75%), għeja (66%), anemija (60%), tnaqqis fl-aptit (56%), tnaqqis fil-piż (49%), dijarea (47%), rimettar (43%), iponatremija (40%), newtropenija (36%) u lewkopenija (30%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji rrapportati b'mod komuni ($\geq 3\%$) kienu pulmonite (7.5%), sepsis (6.1%), tromboċitopenija (4.7%), ħsara akuta fil-kliewi (3.7%), u anemija (3.3%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrapportati fi provi kliniċi b'selinexor flimkien ma' borteomib u dexamethasone (SvD) qed jintwerew fil-qosor f'Tabella 3.

Reazzjonijiet avversi rrapportati fi provi kliniċi b'selinexor flimkien ma' dexamethasone (Sd) qed jintwerew fil-qosor f'Tabella 4.

Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi t(SOC) u skont il-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti bhala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi jitniżżlu skont is-serjetà taghom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) li ġew osservati f'pazjenti b'mijeloma multipla ttrattati b'selinexor flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (SVD)

Sistema tal-klassifika tal-organi/ terminu preferut	L-ADRs kollha/frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna Pulmonite*, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, bronkite, nażofaringite Komuni Sepsis*, infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel	Komuni hafna Pulmonite* Komuni Sepsis*, infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel, bronkite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna Tromboċitopenija, anemija, newtrogenija* Komuni Lewkopenija, limfopenija	Komuni hafna Tromboċitopenija, anemija Komuni Newtrogenija*, limfopenija Mhux komuni Lewkopenija
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna Tnaqqis fl-aptit Komuni Iponatremija, deidratazzjoni, ipokalemija, ipokalcemija, ipofosfatemija, iperkalemija, ipomanjesimja	Komuni Iponatremija, deidratazzjoni, tnaqqis fl-aptit, ipokalemija, ipokalcemija, ipofosfatemija
Disturbi psikjatriċi	Komuni hafna Insomnja Komuni Stat ta' konfużjoni	Komuni Stat ta' konfużjoni, insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna Newropatija periferali, sturdament, uġiġh ta' ras Komuni Sinkope, amnesija*, disturb fil-bilanċ, disġewżja, aġewżja	Komuni Sinkope, newropatija periferali Mhux komuni Uġiġh ta' ras, sturdament, amnesija*

Sistema tal-klassifika tal-organi/ terminu preferut	L-ADRs kollha/frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/frekwenza
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni Vertiġini	Xejn
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni hafna Katarretti, vista mċajpra *	Komuni hafna Katarretti Komuni Vista mċajpra*
Disturbi fil-qalb	Komuni Takikardija	Xejn
Disturbi vaskulari	Komuni Ipotensjoni	Komuni Ipotensjoni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Komuni hafna Soghla Komuni Dispnea *, epistassi	Komuni Epistassi Mhux komuni Dispnea *, soghla
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna Nawsja, dijarea, rimettar, stitikezza Komuni Ugigh addominali, dispepsja, halq xott, gass fl-istonku	Komuni Nawsja, dijarea, rimettar
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni Alopeċja, għaraq matul il-lejl*, ħakk	Mhux komuni Għaraq matul il-lejl*
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni Iperkreatininemija	Komuni Iperkreatininemija
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Komuni Ħsara akuta fil-kliewi	Komuni Ħsara akuta fil-kliewi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni hafna Gheja, deni, astenija Komuni Deterjorament ġenerali tas-saħħa fizika, telqa	Komuni hafna Gheja Komuni Deni, astenija, deterjorament ġenerali tas-saħħa fizika
Investigazzjonijiet	Komuni hafna Tnaqqis fil-piż Komuni Żieda fl-aspartate aminotransferase, zieda fl-alanine aminotransferase	Komuni Tnaqqis fil-piż, zieda fl-aspartate aminotransferase, zieda fl-alanine aminotransferase
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni Waqgħat, kontużjoni	Komuni Waqgħat

* Iggrupp ta' aktar minn terminu preferut wiehed tal-MedDRA, inkluż:

- Pulmonite: pulmonite, infezzjoni tal-pulmun, pulmonite pnemkokkali, pulmonite b'influwenza, pulmonite tal-virus tal-parainfluwenza, pulmonite batterjali u pulmonite fungali
- Sepsis: sepsis, xokk settiku, sepsis stafilokokkali u urosepsis
- Newtropsija: newtropsija u newtropsija bid-deni

- Amnesija: amnesija u indeboliment fil-memorja
- Vista mċajpra: vista mċajpra, indeboliment tal-vista u tnaqqis fl-akutezza tal-vista
- Dispnea: dispnea u dispnea li tirriżulta mill-eżerċizzju/sforz kbir
- Għaraq matul il-lejl: għaraq matul il-lejl u iperidroži

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) li ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'selinexor flimkien ma' dexamethasone (Sd)

Sistema tal-klassifika tal-organi/terminu preferut	L-ADRs kollha/frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<p>Komuni hafna Pulmonite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq</p> <p>Komuni Sepsis, batterimja</p>	<p>Komuni Pulmonite, sepsis, batterimja</p> <p>Mhux komuni Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq</p>
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<p>Komuni hafna Tromboċitopenija, anemija, newtrogenija, lewkopenija, limfopenija</p> <p>Komuni Newtrogenija bid-deni</p>	<p>Komuni hafna Tromboċitopenija, anemija, newtrogenija, lewkopenija, limfopenija</p> <p>Komuni Newtrogenija bid-deni</p>
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<p>Komuni hafna Iponatremija, deidratazzjoni, tnaqqis fl-aptit, iperglicemija, ipokalemija</p> <p>Komuni Ipokalcemija, ipofosfatemija, iperkalemija, ipomanjesimja, iperamijalasemija, iperurikemija, iperlipazemija</p> <p>Mhux komuni Sindrome tal-lisi tat-tumur</p>	<p>Komuni hafna Iponatremija</p> <p>Komuni Deidratazzjoni, tnaqqis fl-aptit, ipokalemija, iperglicemija, ipokalcemija, iperkalemija, iperamijalasemija, ipofosfatemija, iperurikemija, iperlipazemija</p> <p>Mhux komuni Sindrome tal-lisi tat-tumur</p>
Disturbi psikjatriċi	<p>Komuni hafna Stat ta' konfużjoni, insomnja</p> <p>Komuni Delirju, allucinazzjonijiet</p>	<p>Komuni Stat ta' konfużjoni, insomnja</p> <p>Mhux komuni Delirju, allucinazzjonijiet</p>
Disturbi fis-sistema nervuża	<p>Komuni hafna Sturdament, disġewżja, uġiġħ ta' ras</p> <p>Komuni Newropatija periferali, sinkope, aġewżja, disturb fit-togħma, disturb fil-bilanċ, disturb konoxxittiv, disturb fl-attenzjoni, indeboliment fil-memorja</p> <p>Mhux komuni Enċefalopatija</p>	<p>Komuni Sinkope, disturb konoxxittiv</p> <p>Mhux komuni Newropatija periferali, enċefalopatija</p>

Sistema tal-klassifika tal-organi/terminu preferut	L-ADRs kollha/frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/frekwenza
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni hafna Vista mċajpra Komuni Katarretti, indeboliment tal-vista	Komuni Katarretti Mhux komuni Vista mċajpra, indeboliment tal-vista
Disturbi fil-qalb	Komuni Takikardija	Xejn
Disturbi vaskulari	Komuni Ipotensjoni	Mhux komuni Ipotensjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna Dispnea, epistassi, sogħla	Komuni Dispnea Mhux komuni Epistassi
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna Nawsja, dijarea, rimettar, uġiġħ addominali, stitikezza Komuni Dispepsja, haġq xott, skonfort addominali, gass fl-istonku	Komuni Nawsja, dijarea, rimettar, stitikezza Mhux komuni Uġiġħ addominali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni Alopeċċja, għaraq matul il-lejl, haġk	Xejn
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni Spažmi fil-muskoli, iperkreatininemija	Mhux komuni Spažmi fil-muskoli, iperkreatininemija
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni Ħsara akuta fil-kliewi	Komuni Ħsara akuta fil-kliewi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna Għeja, deni, astenija Komuni Deterjorament ġenerali tas-saħħa fiżika, telqa, disturbi fil-mod kif timxi, tertir ta' bard	Komuni hafna Għeja Komuni Astenija, deterjorament ġenerali tas-saħħa fiżika, uġiġħ Mhux komuni Deni
Investigazzjonijiet	Komuni hafna Tnaqqis fil-piż Komuni Żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Komuni Żieda fl-alanine aminotransferase Mhux komuni Tnaqqis fil-piż, żieda fl-aspartate aminotransferase
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni Waqgħat	Komuni Waqgħat

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Infezzjonijiet

L-infezzjoni kienet l-aktar tossiċità mhux ematoloġika komuni.

F'pazjenti li rċewew SVd, kienu rrapportati infezzjonijiet f'70% tal-pazjenti u 28% tal-pazjenti kellhom infezzjonijiet ta' Grad 3 jew 4. Infezzjonijiet serji kienu rrapportati fi 28% tal-pazjenti b'infezzjonijiet fatali li seħħew f'4% tal-pazjenti ttrattati. L-aktar infezzjonijiet rrapportati b'mod komuni kienu infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq u pulmonite f'21% u 15% tal-pazjenti, rispettivament. L-infezzjonijiet wasslu għat-twaqqif tad-doża f'1% tal-pazjenti, għal interruzzjoni tat-trattament f'48% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża f'10% tal-pazjenti.

F'pazjenti li rċewew Sd, l-infezzjonijiet ġew irrappurtati f'53% tal-pazjenti. Minn dawn, 22% kienu ta' Grad 3 jew 4. Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq u pulmonite kienu l-aktar infezzjonijiet li ġew irrappurtati b'mod komuni (f'15% u f'13% tal-pazjenti, rispettivament) fejn 25% tal-infezzjonijiet irrappurtati kienu serji u infezzjonijiet fatali seħħew fi 3% tal-pazjenti ttrattati. L-infezzjonijiet wasslu għat-twaqqif tad-doża f'7% tal-pazjenti, għal interruzzjoni tat-trattament f'19% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża f'1% tal-pazjenti.

Tromboċitopenija

F'pazjenti li rċewew SVd, seħħet tromboċitopenija f'62% tal-pazjenti u 41% tal-pazjenti kellhom tromboċitopenija ta' Grad 3 jew 4. It-tromboċitopenija kienet serja fi 2% tal-pazjenti. Mill-41% tal-pazjenti b'tromboċitopenija ta' Grad 3 jew 4, avvenimenti ta' ħruġ ta' demm li seħħew fl-istess ħin li kienu ta' Grad 3 jew oġhla (fl-istess ħin huwa definit bħala ± 5 ijiem) ġew irrappurtati f'5% tal-pazjenti. L-emorragija fatali seħħet fi 2% tal-pazjenti bit-tromboċitopenija. It-tromboċitopenija wasslet għat-twaqqif tad-doża fi 2% tal-pazjenti, għal interruzzjoni tat-trattament fi 35% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża f'33% tal-pazjenti.

F'pazjenti li rċewew Sd, it-tromboċitopenija seħħet f'75% tal-pazjenti u 65% ta' dawn l-ADRs kienu ta' Grad 3 jew 4. It-tromboċitopenija kienet serja f'5% tal-pazjenti. Mill-65% tal-pazjenti b'tromboċitopenija ta' Grad 3 jew 4, avvenimenti ta' ħruġ ta' demm li seħħew fl-istess ħin li kienu serji/ta' Grad 3 jew oġhla (fl-istess ħin huwa definit bħala ± 5 ijiem) ġew irrappurtati f'5% tal-pazjenti. It-tromboċitopenija wasslet għat-twaqqif tad-doża fi 3% tal-pazjenti, għal interruzzjoni tat-trattament fi 22% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża f'32% tal-pazjenti.

Tromboċitopenija tista' tiġi mmanigġjata b'modifiki fid-doża (ara sezzjoni 4.2), kura ta' appoġġ u trasfuzjonijiet tal-plejtlits. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' ħruġ ta' demm u jiġu evalwati fil-pront (ara sezzjoni 4.4).

Newtropsenja

F'pazjenti li rċewew SVd, in-newtropsenja seħħet f'16% tal-pazjenti u 10% tal-pazjenti kellhom avvenimenti ta' newtropsenja ta' Grad 3 jew 4. In-newtropsenja kienet serja f'1% tal-pazjenti. L-ebda wiehed mill-pazjenti ma kellu jwaqqaf id-doża minhabba newtropsenja, u n-newtropsenja wasslet għall-interruzzjoni tat-trattament f'9% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża f'5% tal-pazjenti.

Newtropsenja bid-deni, irrappurtata bħala serja, seħħet f'pazjent wiehed (<1%) li rċieva SVd; u kienet ta' Grad 4. In-newtropsenja bid-deni rriżultat fl-interruzzjoni tat-trattament u t-tnaqqis fid-doża; ma seħħ l-ebda waqfien tad-doża minhabba n-newtropsenja bid-deni. Mid-19-il pazjent b'newtropsenja ta' Grad 3 jew oġhla, b'infezzjonijiet fl-istess ħin ta' natura serja u ta' Grad 3 jew oġhla (fl-istess ħin definit bħala ± 5 ijiem) ġew irrappurtati fi 3 pazjenti (16%). Infezzjonijiet ta' Grad 3 jew oġhla fl-istess ħin kienu jinkludu infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel, bronkite u infezzjoni tal-widnejn (pazjent wiehed għal kull wiehed minn dawn).

F'pazjenti li rċevew Sd, in-newtropsenija seħħet f'36% tal-pazjenti u 25% ta' dawn kienu ta' Grad 3 jew 4. In-newtropsenija kienet serja f'1% tal-pazjenti. L-ebda wieħed mill-pazjenti ma kellu jwaqqaf id-doża minħabba newtropsenija, u n-newtropsenija wasslet għall-interruzzjoni tat-ttrattament fi 2% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża f'6% tal-pazjenti.

Newtropsenija bid-deni seħħet fi 3% tal-pazjenti, kollha kienu ta' Grad 3 jew 4. Newtropsenija bid-deni għet irrappurtata bħala serja fi 2% tal-pazjenti u wasslet għal twaqqif tad-doża, interruzzjoni tat-ttrattament, jew tnaqqis fid-doża f'inqas minn 1% tal-pazjenti (kull wieħed). Mit-53 pazjent b'newtropsenija ta' Grad 3 jew oghla, b'infezzjonijiet fl-istess hin serji/ta' Grad 3 jew oghla (fl-istess hin definit bħala ± 5 ijiem) ġew irrappurtati f'6 pazjenti (11%). L-aktar infezzjonijiet fl-istess hin ta' Grad 3 jew oghla li ġew irrappurtati b'mod komuni kienu jinkludu infezzjoni fis-sistema urinaria (3 pazjenti) u sepsis (2 pazjenti).

Anemija

F'pazjenti li rċevew SVd, l-anemija seħħet f'37% tal-pazjenti u 16% tal-pazjenti kellhom avvenimenti ta' newtropsenija ta' Grad 3. L-ebda pazjent ma kellu anemija ta' Grad 4 jew 5. L-anemija kienet serja fi 3% tal-pazjenti. L-anemija wasslet għal twaqqif tad-doża f'1% tal-pazjenti, għal interruzzjoni tat-ttrattament f'6% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża fi 3% tal-pazjenti.

F'pazjenti li rċevew Sd, l-anemija seħħet f'61% tal-pazjenti u 44% ta' dawn kienu ta' Grad 3 jew 4. L-anemija kienet serja fi 3% tal-pazjenti. L-anemija wasslet għal twaqqif tad-doża f'< 1% tal-pazjenti, għal interruzzjoni tat-ttrattament f'4% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża f'1% tal-pazjenti.

L-anemija tista' tiġi mmaniġġjata b'modifiki fid-doża (ara sezzjoni 4.2) u b'trasfużjonijiet tad-demem u/jew l-ghoti ta' erythropoietin skont il-linji gwida mediċi. Għal linji gwida dwar modifiki fid-doża, irreferi għal Tabella 2 tas-sezzjoni 4.2.

Tossicità gastrointestinali

F'pazjenti li rċevew SVd, in-nawsja seħħet f'50% tal-pazjenti u 8% tal-pazjenti kellhom nawsja ta' Grad 3 jew 4. In-nawsja kienet serja fi 2% tal-pazjenti. Meta nġhata t-ttrattament kontra n-nawsja, it-tul ta' żmien medjan tan-nawsja mar għall-aħjar sa 10 ijiem wara. In-nawsja wasslet għat-twaqqif tad-doża fi 3% tal-pazjenti, għal interruzzjoni tat-ttrattament f'7% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża f'7% tal-pazjenti.

Ir-rimettar seħħ f'21% tal-pazjenti li rċevew SVd, u 4% tal-pazjenti kellhom rimettar ta' Grad 3. L-ebda pazjent ma kellu rimettar ta' Grad 4. Ir-rimettar kien serju f'4% tal-pazjenti. Ir-rimettar wassal għat-twaqqif tad-doża fi 2% tal-pazjenti, għal interruzzjoni tat-ttrattament fi 3% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża fi 3% tal-pazjenti.

Id-dijarea seħħet fi 33% tal-pazjenti li rċevew SVd u 7% tal-pazjenti kellhom dijarea ta' Grad 3 jew 4. Id-dijarea kienet serja f'4% tal-pazjenti. Id-dijarea wasslet għat-twaqqif tad-doża f'1% tal-pazjenti, għal interruzzjoni tat-ttrattament fi 8% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża fi 2% tal-pazjenti.

F'pazjenti li rċevew Sd, in-nawsja/rimettar seħħew f'79% tal-pazjenti u 10% ta' dawn kienu ta' Grad 3 jew 4 u kienu serji fi 3% tal-pazjenti. Meta nġhata t-ttrattament kontra n-nawsja, it-tul ta' żmien medjan tan-nawsja jew tar-rimettar mar għall-aħjar sa 3 ijiem wara. In-nawsja/rimettar wasslu għat-twaqqif tad-doża f'5% tal-pazjenti, għal interruzzjoni tat-ttrattament fi 8% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża f'5% tal-pazjenti.

Id-dijarea seħħet f'47% tal-pazjenti li rċevew Sd u 7% kienu ta' Grad 3 jew 4 u id-dijarea kienet serja fi 2% tal-pazjenti. Id-dijarea wasslet għat-twaqqif tad-doża f'1% tal-pazjenti, għal interruzzjoni tat-ttrattament fi 2% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża f'1% tal-pazjenti.

Iponatremija

F'pazjenti li rċewew SVd, l-iponatremija seħhet fi 8% tal-pazjenti u 5% tal-pazjenti kellhom iponatremija ta' Grad 3 jew 4. L-iponatremija kienet serja f' <1% tal-pazjenti. Il-maġġoranza tal-kazijiet ta' iponatremija ma kienu assoċjati mal-ebda sintomu ieħor. Ma kien hemm l-ebda rapport ta' aċċessjonijiet fl-istess hin. L-iponatremija ma wasslet għall-ebda twaqqif tad-doża, u wasslet għal interruzzjoni tat-trattament f' <1% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża f' 1% tal-pazjenti.

F'pazjenti li rċewew Sd, l-iponatremija seħhet f' 40% tal-pazjenti u 24% kienu ta' Grad 3 jew 4. L-iponatremija kienet serja fi 3% tal-pazjenti. Il-maġġoranza tal-kazijiet ta' iponatremija ma kienu assoċjati mal-ebda sintomu ieħor. Ma kien hemm l-ebda rapport ta' aċċessjonijiet fl-istess hin. L-iponatremija ma wasslet għall-ebda twaqqif tad-doża, u wasslet għal interruzzjoni tat-trattament f' 6% tal-pazjenti, u għal tnaqqis fid-doża f' 1% tal-pazjenti.

Katarretti

F'pazjenti li kienu qed jirċievu SVd, l-inċidenza ta' bidu ġdid jew aggravar tal-katarretti li jeħtieġu intervent kliniku kienet irrappurtata f' 24% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-katarretti kien ta' 233 ġurnata. Iż-żmien medjan għall-aggravar tal-katarretti f' pazjenti li jipprezentaw il-katarretti fil-bidu tat-terapija b' selinexor kien ta' 261 ġurnata (SVd). Il-katarretti ma wasslu għall-ebda twaqqif tat-trattament, u wasslu għal interruzzjoni tat-trattament f' 4% tal-pazjenti u għal tnaqqis fid-doża fi 3% tal-pazjenti. Il-katarretti għandhom jiġu trattati skont il-linji gwida mediċi, inkluża kirurgija jekk ikun iġġustifikat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.2).

Sindrome tal-lisi tat-tumur

Sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS) seħh f' pazjent wiehed (< 1%) (li rċieva Sd) u kien ikkunsidrat bħala ta' Grad 3 u serju. Pazjenti f' riskju oġhla ta' TLS għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Itratta t-TLS fil-pront skont il-linji gwida istituzzjonali (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni anzjana

Fost il-pazjenti b' mijeloma multipla li rċievew SVd, 56% kellhom età ta' 65 sena jew oġhla, filwaqt li 17% kellhom età ta' 75 sena jew oġhla. Meta l-pazjenti ta' 65 sena jew oġhla ġew imqabbla ma' pazjenti iżgħar, il-pazjenti aktar anzjani kellhom inċidenza oġhla ta' twaqqif minhabba reazzjoni avversa (28% kontra 13%) u inċidenza oġhla ta' reazzjonijiet avversi serji (57% kontra 51%).

Fost il-pazjenti b' mijeloma multipla li rċievew Sd, 47% kellhom età ta' 65 sena jew oġhla, filwaqt li 11% kellhom età ta' 75 sena jew oġhla. Meta l-pazjenti ta' 75 sena jew oġhla ġew imqabbla ma' pazjenti iżgħar, il-pazjenti aktar anzjani kellhom inċidenza oġhla ta' twaqqif minhabba reazzjoni avversa (52% vs 25%), inċidenza oġhla ta' reazzjonijiet avversi serji (74% vs 59%), u inċidenza oġhla ta' reazzjonijiet avversi fatali (22% vs 8%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

B'mod ġenerali, id-doži eċċessivi ġew assoċjata ma' effetti sekondarji simili għal dawk irrappurtati għad-doži standard u kienu, b'mod ġenerali, riversibbli fi żmien ġimġha.

Sintomi

Sintomi akuti potenzjali jinkludu nawsja, rimettar, dijarea, deidratazzjoni u konfużjoni. Sinjali potenzjali jinkludu livelli baxxi ta' sodium, ezimi tal-fwied elevati, u għadd tad-demem baxx. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandhom jiġu pprovduti b' kura ta' appoġġ kif ikun xieraq. Sal-lum ma ġew irrappurtati l-ebda fatalitajiet minhabba doża eċċessiva.

Ġestjoni

Fil-każ ta' doża eċċessiva, immonitorja lill-pazjent għal kwalunkwe reazzjoni avversa u għandu jingħata trattament sintomatiku xieraq minnufih.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XX66

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Selinexor huwa kompost ta' inibitur selettiv tal-esportazzjoni nukleari (*selective inhibitor of nuclear export*, SINE) kovalenti, reversibbli li jimblokka b'mod speċifiku exportin 1 (XPO1). XPO1 huwa l-medjatur ewlieni tal-esportazzjoni nukleari ta' hafna proteini għat-tagħbija inklużi proteini li jrażżnu t-tumur (*tumor suppressor proteins*, TSPs), regolaturi tat-tkabbir u mRNAs ta' proteini (onkoġeniċi) li jippromwovu t-tkabbir. L-inibizzjoni ta' XPO1 permezz ta' selinexor iwassal għal akkumulazzjoni notevoli ta' TSPs fin-nukleu, waqfien taċ-ċiklu taċ-ċelloli, tnaqqis f'diversi onkoproteini bħal c-Myc u cyclin D1, u l-apoptozi taċ-ċelloli tal-kanċer. Il-kombinazzjoni ta' selinexor u dexamethasone u/jew bortezomib wriet effetti ċitotossiċi sinerġistiċi f'mijeloma multipla *in vitro* u zieda fl-attività kontra t-tumur f'mudelli ta' ksenotrapjant tal-murine tal-mijeloma multipla *in vivo*, inklużi dawk reżistenti għall-inibituri ta' proteasome.

Elettrofizjoloġija kardijaka

L-effett ta' doži multipli ta' selinexor sa 175 mg darbtejn fil-gimgha fuq l-intervall QTc ġie evalwat f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi li ngħataw trattament qawwi minn qabel. Selinexor ma kellu l-ebda effett kbir (jiġifieri mhux akbar minn 20 ms) fuq l-intervall QTc fil-livell tad-doża terapewtika.

Effikaċja klinika u sigurtà

Selinexor flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (SVd) għat-trattament ta' pazjenti b'mijeloma multipla

L-effikaċja u s-sigurtà ta' selinexor flimkien ma' bortezomib u dexamethasone ġew evalwati fi Studju KCP-330-023 (BOSTON), studju ta' fażi 3, globali, open-label, ikkontrollat b'sustanza attiva, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, f'pazjenti b'mijeloma multipla li kienu rċevew mill-inqas terapija waħda fil-passat. L-Istudju BOSTON kien jeħtieġ li l-pazjenti jkollhom mijeloma li tista' titkejjel skont il-kriterji tal-International Myeloma Working Group (IMWG) b'evidenza dokumentata tal-progressjoni tal-marda matul l-aktar kors ta' trattament reċenti tagħhom jew wara dan, u li fil-passat irċevew trattament b'wieħed sa tliet korsijiet differenti għall-mijeloma multipla. Pazjenti li fil-passat kienu rċevew inibituri tal-proteasome (waħedhom jew bħala parti minn trattament kombinat) kien meħtieġ li jkollhom mill-inqas rispons parzjali għat-terapija u mill-inqas intervall ta' 6 xhur mill-aħħar terapija tagħhom bl-inibituri tal-proteasome, mingħajr storja ta' waqfien ta' bortezomib minhabba tossiċità ta' Grad 3 jew ogħla. Il-pazjenti kellu jkollhom punteġġ ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' ≤2, funzjoni tal-fwied, tal-kliewi u ematopojetika adegwata. Pazjenti b'amilojdosi sistemika tal-katina hafifa, mijeloma tas-sistema nervuża ċentrali attiva, newropatija periferali ta' Grad 2 jew ogħla, jew newropatija bl-uġiġħ ta' Grad 2, lewkimja taċ-ċelluli tal-plażma, polinewropatija, organomegalija, endokrinopatija, gammapatija monoklonali, jew sindrome ta' bidliet fil-ġilda (POEMS) ġew esklużi milli jipparteċipaw fil-prova.

L-istudju qabel it-trattament ta' 100 mg ta' selinexor darba fil-ġimgħa (mogħtija mill-ħalq f'Jum 1 ta' kull ġimgħa) flimkien ma' 20 mg ta' dexamethasone darbtejn fil-ġimgħa (mogħtija mill-ħalq f'Jiem 1 u 2 ta' kull ġimgħa) u 1.3 mg/m² ta' bortezomib darba fil-ġimgħa (mogħtija taħt il-ġilda f'Jum 1 bejn il-ġimgħat 1-4 u mhux mogħtija f'ġimgħa 5) [grupp tal-SVd] mat-trattament ta' 1.3 mg/m² ta' bortezomib darbtejn fil-ġimgħa (mogħti taħt il-ġilda fil-Jiem 1, 4, 8, 11) b'doża baxxa ta' 20 mg ta' dexamethasone darbtejn fil-ġimgħa (mogħtija mill-ħalq fil-Jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) ta' ċiklu standard ta' 21 ġurnata għall-ewwel 8 ċikli, segwit minn 1.3 mg/m² ta' bortezomib taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa (mogħtija taħt il-ġilda f'Jum 1 bejn il-ġimgħat 1-4 u mhux mogħtija f'ġimgħa 5) b'doża baxxa ta' 20 mg ta' dexamethasone darbtejn fil-ġimgħa (mogħtija mill-ħalq f'Jiem 1 u 2 ta' kull ġimgħa) għal ċikli ta' ≥ 9 [grupp Vd].

It-trattament baqa' għaddej fiż-żewġ gruppi sal-progressjoni tal-marda, sal-mewt jew sakemm seħħet tossiċità mhux aċċettabbli. Mal-konferma ta' marda progressiva (PD, *progressive disease*), pazjenti fil-grupp tal-kontroll (Vd) setgħu jaqilbu t-trattament biex jirċievu terapija bbażata fuq selinexor fil-forma ta' SVd ta' kull ġimgħa (kors BOSTON) jew Sd ta' kull ġimgħa 100 mg ta' selinexor darba fil-ġimgħa (Jum 1 ta' kull ġimgħa) u doża baxxa ta' 20 mg ta' dexamethasone darbtejn fil-ġimgħa (Jiem 1 u 2 ta' kull ġimgħa).

Total ta' 402 pazjent intgħażlu b'mod każwali: 195 għall-grupp tal-SVd u 207 għall-grupp tal-Vd.

Il-karatteristiċi tal-pazjent u tal-marda fil-linja bażi huma deskritti f'Tabella 5.

Tabella 5: Demografija u karatteristiċi tal-marda ta' pazjenti b'mijeloma multipla refrattarja li rkadiet fl-Istudju BOSTON (n = 402)

Karatteristika	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Medjan mid-dijanjsi sal-għażla b'mod każwali, snin (medda)	3.81 (0.4, 23.0)	3.59 (0.4, 22.0)
Żmien mit-tmiem tal-aħhar terapija li nghatat, medjan (medda)	48 ġimgħa (1, 1088)	42 ġimgħa (2, 405)
Għadd ta' korsijiet ta' trattament preċedenti, medja (medda)	1.7 (1, 3)	1.7 (1, 3)
Għadd ta' Terapiji Preċedenti (%)		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
Età, medjana (medda)	66 sena (40, 87)	67 sena (38, 90)
Pazjenti ta' <65 sena, n (%)	86 (44)	75 (36)
Pazjenti ta' 65-74 sena, n (%)	75 (39)	85 (41)
Pazjenti ta' ≥75 sena, n (%)	34 (17)	47 (23)
Irgjel: Nisa, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Tip ta' terapija preċedenti, n (%)		
Trapjant ta' Ċelloli Staminali	76 (39)	63 (30)
Lenalidomide fi kwalunkwe kombinazzjoni	77 (39)	77 (37)
Pomalidomide fi kwalunkwe kombinazzjoni	11 (6)	7 (3)
Bortezomib fi kwalunkwe kombinazzjoni	134 (69)	145 (70)
Carfilzomib fi kwalunkwe kombinazzjoni	20 (10)	21 (10)
Kwalunkwe inibitur tal-proteasome fi kwalunkwe kombinazzjoni	148 (76)	159 (77)
Daratumumab fi kwalunkwe kombinazzjoni	11 (6)	6 (3)
Sistema Riveduta ta' Stadji Internazzjonali fil-linja bażi, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Mhux magħruf	10 (5)	14 (7)
Ċitogeniċità ta' riskju għoli^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
Stat ta' prestazzjoni tal-ECOG: 0 sa 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Tinkludi kwalunkwe minn del (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21.

Il-punt aħhari primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression free survival*) skont il-kriterji ta' rispons uniformi tal-IMWG għal mijeloma multipla, kif evalwat minn Kumitat ta' Revizjoni Indipendenti (IRC, *Independent Review Committee*).

Skont analiżi interim tal-PFS ippjanata minn qabel, fejn inqabżu l-konfini għall-PFS (segwitu medjan ta' 15.1-il xahar); BOSTON wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-grupp tal-SVd meta mqabbel mal-grupp tal-Vd; proporzjon ta' periklu (HR)=0.70 (CI ta' 95%: 0.53-0.93; p=0.0075), PFS medjana ta' 13.9 il-xahar (CI ta' 95%: 11.7, mhux milhuq) u 9.5 xhur (CI ta' 95%: 8.1, 10.8) fil-gruppi tal-SVd u l-Vd rispettivament.

Kien hemm titjib statistikament sinifikanti fir-rata ta' rispons globali (ORR, *overall response rate*): 76.4% fil-grupp tal-SVd kontra 62.3% fil-grupp tal-Vd, p=0.0012. Ir- \geq rata ta' rispons parzjali tajba hafna (\geq rata tal-VGPR jinkludi rispons shih strett [sCR, *stringent complete response*], rispons shih [CR, *complete response*], u VGPR, *very good partial response rate*) kienet 44.6% fil-grupp tal-SVd meta mqabbel ma' 32.4% fil-grupp tal-Vd.

Iż-żmien medjan għar-rispons kien ta' 1.4 xhur fil-pazjenti ttrattati b'SVd u 1.6 xhur fil-pazjenti ttrattati b'Vd. It-tul ta' żmien medjan tar-rispons (DoR, *duration of response*), fost il-pazjenti li rrispondew, kien ta' 20.3 xhur u 12.9-il xahar fil-grupp tal-SVd u tal-Vd, rispettivament.

Meta saret l-analizi interim tal-PFS ippjanata minn qabel, kienu sehhew 109 avvenimenti ta' sopravivenza globali (OS, *overall survival*); kien hemm 47 u 62 każ ta' mewt fil-grupp tal-SVd u tal-Vd rispettivament (HR=0.84 [CI ta' 95%: 0.57, 1.23]). L-OS medjana ma ntlahqitx għall-grupp tal-SVd u kienet ta' 25 xahar għall-grupp tal-Vd.

F'analizi deskrittiva aġġornata b'segwitu medjan ta' 22.1 xahar ir-rizultati kienu konsistenti mal-analizi primarja. Ir-rizultati tal-effikaċja huma murija f'Tabella 6 u Figura 1.

Tabella 6: Ir-rizultati ta' effikaċja evalwati minn kumitat ta' revizjoni indipendenti fl-istudju BOSTON (segwitu medjan ta' 22.1 xahar)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Sopravivenza Minghajr Progressjoni (PFS)^a	0.71 (0.54, 0.93)	
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)		
PFS medjan f'xhur (CI ta' 95%)	13.2 (11.7, 23.4)	9.5 (8.1, 10.8)
Rata tar-Rispons Globali (ORR)^b, n (%)	150 (76.9)	131 (63.3)
CI ta' 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)
Żmien sar-Rispons, xhur (CI ta' 95%)	1.4 (1.4, 1.5)	1.6 (1.5, 2.1)
Tul ta' Żmien Medjan tar-Rispons, xhur (CI ta' 95%)^c	17.3 (12.6, 26.3)	12.9 (9.3, 15.8)
Sopravivenza globali (OS, segwitu medjan ta' 28.7 xahar)^a	0.88 (0.63, 1.22)	
Numru ta' avvenimenti, n (%)		
OS medjana, xhur (CI ta' 95%)		
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)	68 (35)	80 (39)
	36.7 (30.2, Mhux Milhuq)	32.8 (27.8, Mhux Milhuq)

SVd=selinexor-bortezomib-dexamethasone, Vd=bortezomib-dexamethasone, sCR= rispons sħiħ strett, CR= rispons sħiħ, VGPR= rispons parzjali tajjeb hafna, PR= rispons parzjali

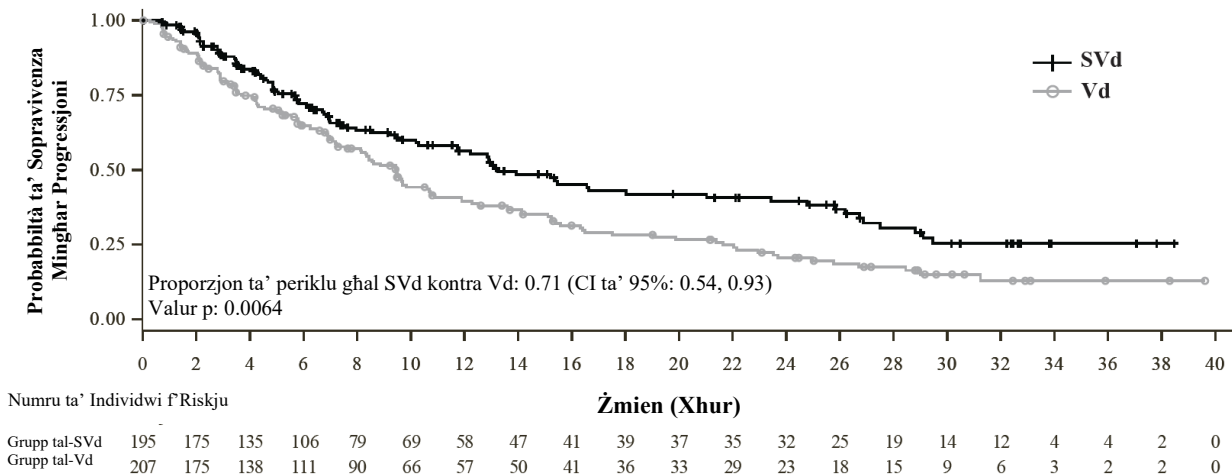
*Ir-rizultati tal-effikaċja rrappurtati jikkorrispondu għal analizi deskrittiva bbażata fuq id-data tal-għeluq għall-ġbir tad-*data* tal-15 ta' Frar 2021.

^a Il-proporzjon ta' periklu huwa bbażat fuq il-mudell ta' rigressjoni proporzjonali tal-periklu stratifikat ta' Cox, u l-valur p hu bbażat fuq log-rank test stratifikat.

^b Jinkludi sCR + CR + VGPR + PR, valur p skont it-test ta' Cochran-Mantel-Haenszel.

^c Jinkludi pazjenti li rrispondew li kisbu PR jew aħjar.

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier tal-PFS fl-istudju BOSTON (segwitu medjan ta' 22.1 xahar)



In-newropatija periferali ta' Grad ≥ 2 , punt aħhari sekondarju prinċipali speċifikat minn qabel, kienet aktar baxxa fil-grupp tal-SVd (21%) meta mqabbel mal-grupp tal-Vd (34%); proporzjon ta' probabbiltà ta' 0.50 [CI ta' 95%: 0.32, 0.79, $p=0.0013$], minħabba d-doża aktar baxxa ta' bortezumib fil-grupp tal-SVd.

Selinexor flimkien ma' dexamethasone (Sd) għat-trattament ta' pazjenti b'mijeloma multipla li rkadiet/refrattarja

Studju KPC-330-012 (STORM), studju multiċentriku, bi grupp wiehed, open-label ta' fażi 2, irregistra pazjenti b'mijeloma multipla li rkadiet u/jew refrattarja (RRMM). STORM Parti 2 irrikjediet li l-pazjenti jkollhom marda li tista' titkejjel skont il-kriterji tal-IMWG, ikunu precedentement irċevew tliet korsijiet jew aktar ta' trattament kontra l-mijeloma inklużi aġent alkilanti, glucocorticoids, bortezumib, carfilzomib, lenalidomide, pomalidomide, u antikorp monoklonali kontra CD38; u li l-mijeloma tagħhom kienet iddokumentata li hija refrattarja għal glucocorticoids, inibitur ta' proteasome, aġent immunomodulatorju, antikorp monoklonali kontra CD38, u l-aħħar linja tat-terapija. Il-pazjenti kellu jkollhom puntegg ta' stat ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' ≤ 2 , funzjoni tal-fwied, tal-kliewi u ematopojetika adegwata. Amiloidosi sistemika tal-katina ħafifa, mijeloma tas-sistema nervuża ċentrali attiva, newropatija periferali ta' Grad 3 jew oghla, jew newropatija bl-uġiġħ ta' Grad 2 jew oghla kienu kriterji ta' esklużjoni.

Il-pazjenti kienu ttrattati b'80 mg ta' selinexor flimkien ma' 20 mg ta' dexamethasone f' Jiem 1 u 3 ta' kull ġimgħa. It-trattament baqa' għaddej sal-progressjoni tal-marda, sal-mewt jew sakemm seħħet tossiċità mhux aċċettabbli.

Fost il-pazjenti rreġistrati fi STORM Parti 2 ($n=123$), tlieta u tmenin (83) pazjent kellhom RRMM li kienet refrattarja għal żewġ inibituri ta' proteasome (bortezumib, carfilzomib), żewġ immunomodulatorji (lenalidomide, pomalidomide), u antikorp monoklonali kontra CD38 (daratumumab). It-tul medjan tat-trattament b'selinexor f'dawn it-83 pazjent kien ta' 9 ġimgħat (medda: 1 sa 61 ġimgħa). Id-doża totali medjana ta' selinexor mogħtija kienet ta' 880 mg (medda ta' 160 sa 6,220 mg), b'doża medjana ta' 105 mg (medda: 22 sa 180 mg) mogħtija kull ġimgħa.

Id-data pprezentata hawn taħt hija mit-83 pazjent li l-marda tagħhom kienet refrattarja għal bortezumib (B), carfilzomib (C), lenalidomide (L), pomalidomide (P), u daratumumab (D) (refrattarja kwintupla).

Tabella 7 tipprovdi l-karatteristiċi tal-mard tal-pazjenti u tat-trattament li ngħata minn qabel.

Tabella 7: Demografija u karatteristiċi tal-marda ta' pazjenti b' mijeloma multipla refrattarja li rkadiet li ġew ittrattati b'80 mg ta' selinexor u 20 mg ta' dexamethasone darbtejn fil-ġimgha (n = 83)

Karatteristiċi	
Medjan mid-dijanjsi sal-bidu tat-trattament taht studju, snin (medda)	7 snin (1, 23)
Ghadd ta' korsijiet ta' trattament minn qabel, medjan (medda)	8 (4, 18)
Età, medjana (medda)	65 sena (40, 86)
Pazjenti ta' < 65 sena, n (%)	40 (48)
Pazjenti ta' 65-74 sena, n (%)	31 (37)
Pazjenti ta' ≥ 75 sena, n (%)	12 (15)
Irgiel: Nisa, n (%)	51 M (61): 32 F (39)
Stat refrattarju għal kombinazzjonijiet ta' trattamenti speċifiċi, n (%)	
Refrattarja kwintupla (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab fi kwalunkwe kombinazzjoni	57 (69)
Daratumumab bhala aġent waħdu	26 (31)
Trapjant ta' ċelloli staminali preċedenti¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 trapjanti	23 (28)
Terapija Preċedenti ta' Ċelloli CAR-T, n (%)	2 (2.4)
Sistema Riveduta ta' Stadji Integrati fil-linja bażi, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Ċitoġenicità ta' riskju għoli, n (%) (tinkludi kwalunkwe minn del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14), jew 1q21)	47 (57)
Stat ta' prestazzjoni tal-ECOG: 0 sa 1, n (%)	74 (89)

¹ Pazjent wieħed kellu trapjant ta' ċelloli staminali alloġeneiċi.

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja kien rata ta' rispons globali (*overall response rate*, ORR) kif evalwata minn Kumitat ta' Revizjoni Indipendenti abbażi tal-kriterji ta' rispons uniformi tal-IMWG għal mijeloma multipla. Ir-risposti ġew evalwati kull xahar u skont il-linji gwida tal-IMWG. Tabella 8 tipprovdi ħarsa ġenerali lejn ir-riżultati tal-effikaċja.

Tabella 8: Riżultati tal-effikaċja: evalwati minn Kumitat ta' Revizjoni Indipendenti (STORM, pazjenti b' mijeloma multipla refrattarja li rkadiet li ġew ittrattati b'80 mg ta' selinexor u 20 mg ta' dexamethasone)

Punt aħhari tal-effikaċja	NEXPOVIO 80 mg + dexamethasone 20 mg n = 83
Rata ta' rispons globali (ORR), n (%) (Tinkludi sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25.3)
intervall ta' kunfidenza ta' 95%	16.4, 36
sCR, MRD negattiv, n (%)	1 (1.2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4.8)
PR, n (%)	16 (19.3)
Rispons minimu (MR), n (%)	10 (12.0)
Marda stabbli (SD), n (%)	32 (38.6)
Progressjoni tal-marda (PD) /mhux evalwabbli (NE), n (%)	20 (24.1)
Iż-żmien medjan sal-ewwel rispons (ġimghat) (medda: 1 sa 10 ġimghat)	3.9
Tul ta' żmien medjan tar-rispons (DOR) xhur (intervall ta' kunfidenza ta' 95%)	3.8 (2.3, 10.8)

¹sCR = rispons shiħ strett, CR = rispons shiħ, VGPR = rispons parzjali tajjeb ħafna, PR = rispons parzjali

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA) irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'selinexor f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-RRMM (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-għoti mill-ħalq ta' konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' selinexor, is- C_{max} jintlaħaq fi żmien 4 sigħat. L-għoti fl-istess ħin ta' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam (8001,000 kalorija fejn madwar 50% tal-kontenut tal-kaloriji totali tal-ikla jkun ġej mix-xaħam) ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' selinexor.

Distribuzzjoni

95 % ta' selinexor huwa marbut mal-proteini tal-plażma tal-bniedem. F'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni (*pharmacokinetic*, PK), il-volum ta' distribuzzjoni (Vd/F) apparenti ta' selinexor kien ta' 133 L f'pazjenti bil-kanċer.

Bijotrasformazzjoni

Selinexor huwa metabolizzat minn CYP3A4, UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) multipli u glutathione S-transferases (GSTs),

Eliminazzjoni

Wara doża waħda ta' 80 mg ta' selinexor, il-half-life medja ($t_{1/2}$) hija bejn 6 u 8 sigħat. F'analizi tal-PK tal-popolazzjoni, it-tneħħija totali apparenti (CL/F) ta' selinexor kienet ta' 18.6 L/h f'pazjenti bil-kanċer.

Popolazzjonijiet speċifiċi

Età, sess u razza

Età (minn 18 sa 94 sena), sess, jew razza ma kellhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' selinexor.

Fis-sett tad-*data* tal-PK tal-popolazzjoni, l-età u r-razza ma kinux identifikati bħala kovarjant sinifikanti, is-sess ġie identifikat bħala kovarjant sinifikanti.

Indeboliment tal-kliewi

Il-grad ta' indeboliment tal-kliewi ġie determinat mit-tneħħija tal-kreatinina kif smat mill-ekwazzjoni Cockcroft-Gault. Ir-riżultati mill-analizi tal-PK tal-popolazzjoni tal-pazjenti b'disfunzjoni normali tal-kliewi (n = 283, CLcr: ≥ 90 mL/min), ħafifa (n = 309, CLcr: 60 to 89 mL/min), moderata (n = 185, CLcr: 30 to 59 mL/min) jew severa (n = 13, CLcr: 15 to 29 mL/min) indikaw li t-tneħħija tal-kreatinina ma kellha l-ebda impatt fuq il-PK ta' NEXPOVIO. Għalhekk, indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliewi mhux mistenni li jibdel il-PK ta' selinexor, u l-ebda aġġustamenti fid-doża ta' selinexor m'huma meħtieġa f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

L-analizi tal-PK tal-popolazzjoni indikat li indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina $> 1-1.5$ x ULN jew AST $> ULN$, iżda bilirubina $\leq ULN$, n = 119), ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq il-PK ta' selinexor. Sejba simili ġiet osservata f'għadd żgħir ta' pazjenti b'indeboliment moderat (bilirubina > 3 x ULN; kwalunkwe AST, n = 10) u sever tal-fwied (bilirubina > 3 x ULN; kwalunkwe AST, n = 3).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossicità ta' Doża Ripetuta

Sejbiet fl-istudju li sar tal-firien b' doża ripetuta li dam 13-il ġimgħa kienu t-tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-ġisem u t-tnaqqis fil-konsum tal-ikel u ipoplasija ematopoietika/tal-limfojde, u effetti fuq l-organi riproduttivi maskili/femminili. Fl-istudju li sar fix-xadini li dam 13-il ġimgħa, l-effetti relatati mat-trattament li ġew osservati kienu jinkludu telf ta' piż tal-ġisem, effetti gastrointestinali, u tnaqqis fiċ-ċelloli tal-limfojde/ematologiku. Tossicitajiet gastrointestinali, inklużi anoressija, it-tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem u t-tnaqqis fil-konsum tal-ikel kienu nnotati li huma medjati mis-CNS. L-ebda margni ta' sigurtà għal dawn it-tossicitajiet ma jista' jiġi stabbilit.

Ġenotossicità

Selinexor ma kienx mutaġeniku f' assaġġ tal-mutazzjoni reversibbli fil-batterji. Selinexor ma kienx klastoġeniku la fl-assaġġ ċitoġenetiku *in vitro* fil-limfociti umani u lanqas fl-assaġġ *in vivo* fil-mikronukleu tal-firien.

Karċinogenicità

Ma twettqux studji dwar il-karċinogenicità b' selinexor.

Tossicità għar-Riproduzzjoni u l-Iżvilupp

Ma sarux studji dwar il-fertilità fl-animali b' selinexor. Fi studji dwar it-tossicità orali b' doži ripetuti, selinexor ingħata għal perjodu ta' mhux aktar minn 13-il ġimgħa fil-firien u fix-xadini. Ġie osservat tnaqqis fl-isperma, fl-ispermatidi, u fiċ-ċelloli ġerminali fl-epididimi u fit-testikoli fil-firien, tnaqqis fil-follikuli tal-ovarji fil-firien, u nekrozi ta' ċellola waħda tat-testikoli fix-xadini. Dawn is-sejbiet ġew osservati f' esponimenti sistemici ta' bejn wieħed u ieħor 0.11, 0.28, u 0.53 darbiet, rispettivament, tal-esponiment ($AUC_{1-ahhar}$) fil-bnedmin fid-doża umana rakkomandata ta' 80 mg. Effetti fuq l-iżvilupp ġew osservati b' esponiment ta' kuljum fil-firien tqal f' esponimenti sistemici taħt l-esponiment ($AUC_{1-ahhar}$) fil-bnedmin fid-doża umana rakkomandata ta' 80 mg.

Tossicitajiet Oħra

Assaġġ ta' sensitizzazzjoni tal-fniek tal-Indi wera li selinexor f' 25% ikkawża rispons ta' sensittività eċċessiva ta' kuntatt dermalni ħafifa ta' grad II wara 24 u 48 siegħa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (pH-101) (E460i)
Croscarmellose sodium (E468)
Povidone K30 (E1201)
Colloidal silicon dioxide (E551)
Magnesium stearate (E470b)
Microcrystalline cellulose (pH-102) (E460i)
Sodium lauryl sulphate (E514i)

Il-kisja tal-pillola

Talc (E553b)
Poly(vinyl alcohol) parzjalment idrolizzat (E1203)
Glyceryl monostearate (E471)
Polysorbate 80 (E433)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Brilliant blue FCF aluminium lake (E133)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju tal-PVC/PCTFE/PVC li fihom 2, 3, 4, 5 jew 8 pilloli miksija b'rita. Kartuna ta' barra waħda fiha erba' kartuni ta' ġewwa rezistenti għat-tfal, kull waħda b'folja waħda. Il-kartuni fihom total ta' 8, 12, 16, 20 jew 32 pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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 TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Marzu 2021
Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Mejju 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-EMA
<http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
In-Netherlands

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Il-Germanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

NEXPOVIO 20 mg pilloli miksija b'rita

selinexor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' selinexor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

Doża ta' 40 mg 8 pilloli miksija b'rita

Doża ta' 60 mg 12-il pillola miksija b'rita

Doża ta' 80 mg 16-il pillola miksija b'rita

Doża ta' 100 mg 20 pillola miksija b'rita

Doża ta' 80 mg 32 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Doża ta' 40 mg Darba fil-Ġimgħa

Doża ta' 60 mg Darba fil-Ġimgħa

Doża ta' 80 mg Darba fil-Ġimgħa

Doża ta' 100 mg Darba fil-Ġimgħa

Doża ta' 80 mg Darbtejn fil-Ġimgħa

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Huwa importanti li tieħu din il-medicina eżattament kif qallek it-tabib tiegħek biex jiġu evitati żbalji fid-dożaġġ.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1537/005	8 pilloli miksija b'rita (4 pakketti ta' 2)
EU/1/21/1537/001	12-il pillola miksija b'rita (4 pakketti ta' 3)
EU/1/21/1537/002	16-il pillola miksija b'rita (4 pakketti ta' 4)
EU/1/21/1537/003	20 pillola miksija b'rita (4 pakketti ta' 5)
EU/1/21/1537/004	32 pillola miksija b'rita (4 pakketti ta' 8)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

NEXPOVIO

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

IL-PAKKETT BIL-FOLJI TA' ĠEWWA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

NEXPOVIO 20 mg pilloli miksija b'rita

selinexor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' selinexor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

Doża ta' 40 mg 2 pilloli miksija b'rita

Doża ta' 60 mg 3 pilloli miksija b'rita

Doża ta' 80 mg 4 pilloli miksija b'rita

Doża ta' 100 mg 5 pilloli miksija b'rita

Doża ta' 80 mg 8 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Biex tiffthu

1. Aghfas fuq il-buttuna, u zommha 'l isfel mingħajr forza eċċessiva.

2. Ohroġ il-kard tal-medicina.

Doża ta' 40 mg Darba fil-Ġimgħa

Doża ta' 60 mg Darba fil-Ġimgħa

Doża ta' 80 mg Darba fil-Ġimgħa

Doża ta' 100 mg Darba fil-Ġimgħa

Doża ta' 80 mg Darbtejn fil-Ġimgħa

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Huwa importanti li tiegħu din il-medicina eżattament kif qallek it-tabib tiegħek biex jiġu evitati zbalji fid-dożagġ.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1537/005 Pakkett ta' Ġewwa ta' 2 pilloli
EU/1/21/1537/001 Pakkett ta' Ġewwa ta' 3 pilloli
EU/1/21/1537/002 Pakkett ta' Ġewwa ta' 4 pilloli
EU/1/21/1537/003 Pakkett ta' Ġewwa ta' 5 pilloli
EU/1/21/1537/004 Pakkett ta' Ġewwa ta' 8 pilloli

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM*

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

NEXPOVIO 20 mg pilloli miksija b'rita

selinexor

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Stemline Therapeutics B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Doża ta' 40 mg

Doża ta' 60 mg

Doża ta' 80 mg

Doża ta' 100 mg

Doża ta' 80 mg

Ħu 80 mg f' Jum 1 tal-ġimgħa

Ħu 80 mg f' Jum 3 tal-ġimgħa

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

NEXPOVIO 20 mg pilloli miksiġa b'rita selinexor

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu NEXPOVIO u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu NEXPOVIO
3. Kif għandek tiehu NEXPOVIO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen NEXPOVIO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu NEXPOVIO u għalxiex jintuża

NEXPOVIO fih is-sustanza attiva selinexor. Selinexor huwa mediċina tal-kanċer magħrufa bħala inibitur tal-XPO1. Jimblokka l-azzjoni tas-sustanza msejha XPO1 li tittrasporta l-proteini min-nukleu taċ-ċellula fiċ-ċitoplazma taċ-ċellula. Xi proteini taċ-ċellula jridu jkunu fin-nukleu sabiex jiffunzjonaw sewwa.

Permezz tal-imblokkar tal-funzjoni ta' XPO1, selinexor jipprevjeni l-ħruġ ta' ċerti proteini min-nukleu, u b'hekk jinterferixxi mat-tkabbir kontinwu taċ-ċelluli tal-kanċer, u jwassal għall-mewt taċ-ċelluli tal-kanċer.

Għalxiex jintuża NEXPOVIO

NEXPOVIO jintuża għat-trattament ta' pazjenti adulti li jbatu minn mijeloma multipla li tkun reġġet feġġet wara t-trattament. NEXPOVIO jintuża

- flimkien ma' żewġ mediċini oħra msejha bortezomib u dexamethasone f'nies li ngħataw imqar trattament ieħor preċedentement.

JEW

- flimkien ma' dexamethasone f'pazjent li rċevew mill-inqas erba' tipi preċedenti ta' trattament għall-mijeloma u li l-marda tagħhom ma tistax tiġi kkontrollata b'mediċini preċedenti li jintużaw fit-trattament ta' mijeloma multipla.

Il-mijeloma multipla hi kanċer li jaffettwa tip ta' ċellula tad-demmi bajda, imsejha ċ-ċellula tal-plażma. Ċellula tal-plażma normalment tipproduċi proteini li jiġġieldu l-infezzjonijiet. Nies b'mijeloma multipla jkollhom ċelluli tal-plażma kanċerużi, imsejha anke ċelluli tal-mijeloma, li jistgħu jagħmlu ħsara lill-għadam u lill-kliwi u jżidu r-riskju ta' infezzjoni. It-trattament b'NEXPOVIO joqtol iċ-ċelluli tal-mijeloma u jnaqqas is-sintomi tal-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu NEXPOVIO

Tihux NEXPOVIO

jekk inti allergiku għal selinexor jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu NEXPOVIO u waqt it-trattament jekk:

- għandek jew kellek problemi ta' hruġ ta' demm.
- kellek infezzjoni riċenti jew għandek infezzjoni.
- ikollok dardir, rimettar jew dijarea
- jonqoslok l-aptit jew tiflel il-piż.
- ikollok sens ta' konfużjoni u sturdament.
- ikollok tnaqqis fil-livelli tas-sodium fid-demm tiegħek (iponatremija).
- ikollok każ ġdid ta' katarretti jew aggravar tal-katarretti.

It-tabib tiegħek se jeżaminak u jimmonitorjak mill-qrib waqt it-trattament. Qabel ma tibda NEXPOVIO u matul it-trattament, se jkollok tagħmel xi testijiet tad-demm biex jiġi ċċekkjat jekk għandekx biżżejjed ċelluli tad-demm.

Tfal u adolexxenti

NEXPOVIO m'għandux jingħata lil tfal u adolexxenti li jkollhom inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u NEXPOVIO

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Tqala

Huwa rakkomandat li jsir test tat-tqala qabel it-trattament b'NEXPOVIO għal dawk in-nies li jista' jkollhom it-tfal. Tużax NEXPOVIO waqt it-tqala minhabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija fil-ġuf. Nisa li johorġu tqal waqt li jkunu qed jieħdu NEXPOVIO għandhom iwaqqfu t-trattament minnufih u jinfurmaw lit-tabib tagħhom.

Treddigh

Treddax waqt it-trattament b'NEXPOVIO jew ġimgħa wara l-aħħar doża, billi mhuwiex magħruf jekk selinexor jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tal-bniedem u jistgħux jikkawżaw ħsara lit-tfal imreddgħa.

Fertilità

NEXPOVIO jista' jnaqqas il-fertilità fin-nisa u fl-irġiel.

Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.

Huwa rakkomandat li l-irġiel jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi jew jevitaw l-att sesswali ma' nisa li jista' jkollhom it-tfal matul it-trattament u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.

Sewqan u thaddim ta' magni

NEXPOVIO jista' jikkawża għeja, konfużjoni u sturdament. Issuqx u tużax magni jekk ikollok reazzjoni bħal din waqt li tingħata t-trattament b'din il-medicina.

NEXPOVIO fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola ta' 20 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu NEXPOVIO

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija:

- meta jintuża flimkien ma' bortezomib u dexamethasone: 100 mg (5 pilloli) darba kuljum, f'jum 1 ta' kull ġimgħa, jew skont l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek.
- meta jintuża flimkien ma' dexamethasone: 80 mg (4 pilloli) darba kuljum, f'jiem 1 u 3 ta' kull ġimgħa, jew skont l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża jekk isehhu effetti sekondarji.

Huwa importanti li tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek biex tevita żbalji fid-dożaġġ.

Kif jintuża

Ibla l-pilloli NEXPOVIO sħaħ flimkien ma' tazza ilma, mal-ikel jew bejn l-iklet. Tomgħodx, tfarrakx, taqsamx jew tkissirx il-pilloli sabiex tipprevjeni r-riskju ta' irritazzjoni tal-ġilda mis-sustanza attiva.

Kemm iddum tużah

It-tabib tiegħek se jgħidlek kemm se jdum it-trattament abbażi ta' kif tirrispondi għat-trattament u l-effetti sekondarji.

Jekk tiehu NEXPOVIO aktar milli support

Ċempel lit-tabib tiegħek jew mur fit-taqsim tal-emergenza tal-eqreb sptar minnufih. Hu l-kaxxa tal-pilloli ta' NEXPOVIO tiegħek miegħek.

Jekk tinsa tiehu NEXPOVIO

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Barra minn hekk, tiħux doża żejda jekk tirremetti wara li tkun ħadt NEXPOVIO. Hu d-doża li jmiss meta skedat.

Jekk tieqaf tiehu NEXPOVIO

Tiqafx tiehu NEXPOVIO, u tiddilx id-doża ta' NEXPOVIO mingħajr l-approvazzjoni tat-tabib tiegħek. Minkejja dan, jekk inti ħriġt tqila waqt li qed tiehu NEXPOVIO, trid twaqqaf it-trattament u tinforma lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tinnota kwalunkwe wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.

NEXPOVIO jista' jikkawża **l-effetti sekondarji serji** li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

• **tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits fid-demm**

It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demm qabel ma tibda tiehu NEXPOVIO, u skont il-htieġa matul u wara t-trattament. Dawn it-testijiet se jkunu aktar frekwenti matul l-ewwel xahrejn tat-trattament biex jiġi mmonitorjat l-għadd tal-plejtlits fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament jew jaġġusta d-doża skont l-għadd tal-plejtlits tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok sinjali ta' tnaqqis fil-plejtlits tad-demm bħal:

- titbenġel malajr jew għandek tbenġil eċċessiv
- ikollok bidliet fil-ġilda li jidhru bħala raxx ta' ponot żgħar ta' lewn vjola jagħti fl-aħmar
- johroġlok id-demmm fit-tul minn qatgħat
- johroġlok id-demmm mill-hanek jew mill-immieher
- demmm fl-awrina jew fl-ippurgar tiegħek
- **tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor u bojod fid-demmm**, inklużi newtrofili u limfoċiti.
It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmm biex jimmonitorja l-għadd ta' ċelluli ħomor u bojod tad-demmm tiegħek qabel ma tibda tieħu NEXPOVIO u skont il-bżonn matul u wara t-trattament. Dawn it-testijiet se jkunu aktar frekwenti matul l-ewwel xahrejn tat-trattament. It-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament jew jaġġusta d-doża abbażi tal-għadd taċ-ċelluli tad-demmm tiegħek jew jista' jagħtik trattament b'medicini oħra biex iżid l-għadd taċ-ċelluli. Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok sinjali ta' tnaqqis fin-newtrofili bħal pereżempju deni.
- **għeja**
Informa lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza għeja ġdida jew għeja li tmur għall-aġħar. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża f'każ ta' għeja persistenti jew li tmur għall-aġħar.
- **dardir, rimettar, dijarea**
Informa lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok id-dardir, tirremetti jew ikollok id-dijarea. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża jew iwaqqaf it-trattament skont is-severità tas-sintomi tiegħek. Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivilek medicini li għandek tieħu qabel jew waqt it-trattament b'NEXPOVIO biex jipprevjeni u jittratta d-dardir u/jew ir-rimettar u/jew id-dijarea.
- **tnaqqis fl-aptit u/jew fil-piż**
It-tabib tiegħek se jiżnek qabel ma tibda tieħu NEXPOVIO u jibqa' jagħmel dan skont il-bżonn matul u wara t-trattament. Dan se jsir b'mod aktar frekwenti matul l-ewwel xahrejn tat-trattament. Għid lit-tabib tiegħek jekk tiflef l-aptit u jekk tiflef il-piż. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża f'każ ta' tnaqqis fl-aptit u fil-piż u/jew jippreskrivi medicini li jżidulek l-aptit. Ħu ammont adegwat ta' fluwidi u kaloriji matul it-trattament tiegħek.
- **tnaqqis fil-level tas-sodium**
It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmm biex jiċċekkja l-livell tas-sodium tiegħek qabel tibda tieħu NEXPOVIO, u skont il-bżonn waqt u wara t-trattament. Dawn it-testijiet se jkunu aktar frekwenti matul l-ewwel xahrejn tat-trattament. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża u/jew jippreskrivi pilloli jew fluwidi tal-melħ skont il-livell tas-sodium tiegħek.
- **stat ta' konfużjoni u sturdament**
Informa lit-tabib tiegħek jekk thossok konfuż. Evita sitwazzjonijiet fejn l-isturdament jew l-istat ta' konfużjoni jistgħu jkunu problema u tihux medicini oħra li jistgħu jikkawżaw sturdament jew stat ta' konfużjoni mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok konfuż jew sturdut sakemm jgħaddulek dawn l-effetti. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża biex jitnaqqsu dawn is-sintomi.
- **katarretti**
Informa lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi ta' katarretti bħal vista doppja, sensitività għad-dawl jew dija. Jekk tinnota bidliet fil-vista tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jitlob li jsir eżami tal-ghajnejn minn speċjalista tal-ghajnejn (oftalmologu) u jista' jkun li tkun teħtieġ kirurgija tal-ghajnejn biex tneħħi l-katarretti u tirrestawra l-vista tiegħek.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tinnota kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji l-oħra elenkati hawn taħt.

Effetti sekondarji oħra possibbli huma:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Pulmonite
- Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq
- Bronkite
- Infezzjoni virali tal-immieher jew tal-grizmejn (Nazofaringite)

- Ħsara fin-nervituri tal-idejn u tas-saqajn li tista' tikkawża tingiż u tnefnim (newropatija periferali)
- Ħruġ ta' demm mill-imnieher
- Uġiġħ ta' ras
- Deidratazzjoni
- Żieda fil-livell taz-zokkor fid-demm
- Tnaqqis fil-livell tal-potassium
- Nuqqas ta' rqađ (insomnja)
- Tnaqqis fis-sens tat-togħma
- Vista mċajpra
- Qtuġħ ta' nifs
- Sogħla
- Uġiġħ ta' zaqq
- Stitikezza
- Nuqqas ta' enerġija
- Deni

Komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 100)

- Infezzjoni batterjali fid-demm
- Il-ġisem normalment jerħi sustanzi kimiċi fiċ-ċirkolazzjoni tad-demm biex jiġġieled infezzjoni, meta r-reazzjoni tal-ġisem għal dawn is-sustanzi kimiċi ma tkunx ibbilanċjata, dan jikkawża bidliet li jistgħu jagħmlu ħsara lil diversi sistemi ta' organi (sepsis)
- Għadd imnaqqas ta' newtrofili bid-deni
- Tnaqqis fil-livell tal-phosphate
- Żieda fil-livell tal-potassium
- Tnaqqis fil-livell tal-calcium
- Tnaqqis fil-livell tal-magnesium
- Konfużjoni mentali (allucinazzjoni)
- Żieda fil-livell ta' amylase u lipase
- Żieda fil-livell tal-uric acid
- Ħsieb konfuż (delirju)
- Ħass ħażin (sinkope)
- Żieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb (takikardija)
- Vista batuta
- Telf tat-togħma
- Disturb fit-togħma
- Disturb fil-bilanċ
- Disturb konoxxittiv
- Disturbi fl-attenzjoni
- Indeboliment fil-memorja
- Pressjoni tad-demm baxxa (ipotensjoni)
- Sensazzjoni ta' tidwir (vertiġini)
- Indiġestjoni, ħalq xott, skonfort fl-addome
- Gass jew gass żejjed fl-istonku
- Ħakk fil-ġilda
- Spażmi fil-muskoli
- Problemi fil-kliewi
- Deterjorament ġenerali tas-saħħa fiżika, disturb fil-mod kif timxi, telqa, tertir ta' bard
- Żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied (alanine aminotransferase u aspartate amino transferase)
- Waqgħat
- Indeboliment fil-memorja, inkluz amnesija
- Żieda fl-enzima tal-muskolu msejħa kreatinina
- Telf tax-xagħar

- Għaraq matul il-lejl inkluż għaraq eċċessiv
- Infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel
- Tbenġil

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- tkissir mgħaġġel taċ-ċelluli tat-tumur li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja u jikkawża sintomi bħal bughawwieġ fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, konfużjoni, telf jew disturbu tal-vista u qtugħ ta' nifs (sindrome tal-lisi tat-tumur)
- infjammazzjoni tal-moħħ li tista' tikkawża konfużjoni, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet (enċefalopatija)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen NEXPOVIO

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett bil-folji, il-kartuna ta' ġewwa, u l-kartuna ta' barra wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota kwalunkwe ħsara jew sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih NEXPOVIO

- Is-sustanza attiva hija selinexor. Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg selinexor.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone K30, sodium lauryl sulphate, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate. Għall-kisi tal-pillola, is-sustanzi mhux attivi huma talc, poly(vinyl alcohol) parzjalment idrolizzat, glyceryl monostearate, polysorbate 80, titanium dioxide, macrogol, indigo carmine aluminium lake u brilliant blue FCF aluminium lake. Ara sezzjoni 2 "NEXPOVIO fih sodium".

Kif jidher NEXPOVIO u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita NEXPOVIO huma blu, tondi, b'"K20" imnaqqxa fuq naħa waħda.

Kull kartuna ta' barra fiha erba' pakketti ta' ġewwa li huma rezistenti għat-tfal. Kull pakkett ta' ġewwa fih folja waħda tal-plastik bi 2, 3, 4, 5, jew 8 pilloli, li tipprovdni total ta' 8, 12, 16, 20, jew 32 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
In-Netherlands

Manifattur(i)

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
In-Netherlands

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'xx/ssss.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.