

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pepaxti 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Un vial de polvo contiene 20 mg de melfalán flufenamida (en forma de hidrocloreuro).

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).  
Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Pepaxti está indicado, en combinación con dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas de tratamientos anteriores, cuya enfermedad sea resistente a al menos un inhibidor del proteosoma, un fármaco inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han demostrado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento. En el caso de los pacientes con un trasplante autólogo de células madre, el tiempo transcurrido hasta la progresión deberá ser de al menos 3 años desde el trasplante (ver sección 4.4).

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Pepaxti deben iniciarlo y supervisarlo médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

#### Posología

La dosis inicial recomendada de Pepaxti es de 40 mg el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 28 días. En pacientes con un peso corporal de 60 kg o menos, la dosis inicial recomendada es de 30 mg el día 1 de cada ciclo de 28 días. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable (ver sección 5.1).

La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días. En pacientes de 75 años o más, la dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg. Para más información sobre la administración de dexametasona, ver sección 5.1 y la Ficha técnica correspondiente.

#### *Modificación de la dosis en caso de reacciones adversas*

Pepaxti deberá suspenderse si el recuento de neutrófilos es inferior a  $1 \times 10^9/l$  o si el recuento de plaquetas es inferior a  $50 \times 10^9/l$ .

La reducción recomendada de la dosis y las modificaciones de la dosis para las reacciones adversas de Pepaxti se presentan en las Tablas 1 y 2, respectivamente.

**Tabla 1: Reducción de la dosis recomendada por reacciones adversas de Pepaxti**

Reducción de dosis	Dosis* en pacientes con un peso corporal superior a 60 kg	Dosis* en pacientes con un peso corporal igual o inferior a 60 kg
	40 mg	30 mg
Primera	30 mg	20 mg
Segunda	20 mg	15 mg
Tercera	15 mg	Interrumpir permanentemente el tratamiento con Pepaxti en pacientes que no puedan tolerar 15 mg
Posteriores	Interrumpir permanentemente el tratamiento con Pepaxti en pacientes que no puedan tolerar 15 mg	-

\* Se administra por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 28 días. Para las modificaciones de la dosis, ver Tabla 2

**Tabla 2: Modificaciones recomendadas de la dosis por reacciones adversas de Pepaxti (clasificación por grados de la reacción adversa según los CTCAE v 5.0)**

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Reacción adversa hematológica (ver sección 4.4)	Recuento de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/l$ en un día de administración prevista de Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Pepaxti y vigilar el recuento de plaquetas semanalmente hasta que el recuento de plaquetas sea de <math>50 \times 10^9/l</math> o superior.</li> <li>Reanudar Pepaxti a un nivel de dosis más bajo.</li> </ul>
	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/l$ en un día de administración prevista de Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Pepaxti y vigilar el recuento de neutrófilos semanalmente hasta que el recuento de neutrófilos sea de <math>1 \times 10^9/l</math> o superior.</li> <li>Reanudar Pepaxti a un nivel de dosis más bajo.</li> </ul>
Reacción adversa no hematológica (ver sección 4.8)	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valorar la suspensión de Pepaxti hasta que se resuelva al menos a grado 1 o vuelva a la situación inicial.</li> <li>Valorar la posibilidad de reanudar Pepaxti a 1 nivel de dosis más bajo.</li> </ul>
	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Pepaxti hasta que se resuelva hasta al menos grado 1 o vuelva a la situación inicial.</li> <li>Valorar la posibilidad de reanudar el tratamiento con Pepaxti a 1 nivel de dosis menor.</li> </ul>

#### *Medicamentos concomitantes recomendados*

Se debe valorar si se debe administrar un tratamiento profiláctico concomitante con antibióticos para reducir el riesgo de infecciones (ver sección 4.8).

Deben administrarse antieméticos antes y durante el tratamiento con Pepaxti, a criterio del médico y de acuerdo con la práctica local (ver sección 4.4).

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis de Pepaxti en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) superior a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se recomienda una dosis de 30 mg en pacientes con TFGe de 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. No se dispone de datos suficientes en pacientes con TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para respaldar una recomendación posológica (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis de Pepaxti en los pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2). No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave para respaldar una recomendación posológica.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pepaxti en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

## Forma de administración

Pepaxti se administra por vía intravenosa.

Pepaxti se debe administrar como una perfusión de 30 minutos a través de un dispositivo de acceso venoso central, como un catéter central de inserción periférica (PICC) o un catéter venoso central tunelizado.

Pepaxti debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario antes de la administración. La perfusión de la solución diluida debe comenzar en los 60 minutos siguientes al inicio de la reconstitución inicial o debe guardarse en un frigorífico en los 30 minutos siguientes al inicio de la reconstitución inicial.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia (ver sección 4.6).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Trombocitopenia

Pepaxti puede causar trombocitopenia. La trombocitopenia (incluida la disminución del recuento de plaquetas) se notificó con frecuencia en estudios clínicos (ver sección 4.8). Dado que la trombocitopenia puede aumentar el riesgo de episodios hemorrágicos graves, se debe aconsejar a los pacientes consultar a un médico si aparecen signos o síntomas de hemorragia y hematomas.

Los recuentos plaquetarios deben vigilarse al inicio del tratamiento, durante el mismo y cuando esté clínicamente indicado. Debe vigilarse a los pacientes con más frecuencia durante los dos primeros meses de tratamiento. Pepaxti no debe administrarse si el recuento de plaquetas es inferior a  $50 \times 10^9/l$ . El tratamiento deberá suspenderse hasta que el recuento de plaquetas sea de  $50 \times 10^9/l$  o superior (sin transfusiones recientes) y reanudarse a un nivel de dosis más bajo. La dosis y/o la pauta posológica deben ajustarse en función de los signos y síntomas de hemorragia (ver sección 4.2). El tratamiento de la trombocitopenia con transfusiones y/u otros tratamientos debe valorarse del modo clínicamente indicado.

### Neutropenia

Pepaxti puede causar neutropenia. La neutropenia (incluida la disminución del recuento de neutrófilos) se notificó con frecuencia en estudios clínicos (ver sección 4.8). Dado que la neutropenia puede

aumentar el riesgo de infecciones, se debe aconsejar a los pacientes consultar a un médico si aparecen signos o síntomas de infección.

Se debe vigilar el recuento de neutrófilos al inicio del tratamiento, durante el mismo y cuando esté clínicamente indicado. Debe vigilarse a los pacientes con más frecuencia durante los dos primeros meses de tratamiento. No debe administrarse Pepaxti si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a  $1 \times 10^9/l$ . El tratamiento deberá suspenderse hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea igual o superior a  $1 \times 10^9/l$  y reanudar el tratamiento a un nivel de dosis inferior. La dosis y/o la pauta posológica deben ajustarse en función de los signos y síntomas de infección (ver sección 4.2). El tratamiento de pacientes neutropénicos con factores de crecimiento hematopoyéticos y/o antibióticos profilácticos debe valorarse del modo clínicamente indicado (ver sección 4.2).

### Anemia

Se notificó anemia con frecuencia en los estudios clínicos (ver sección 4.8). Se deben vigilar los recuentos de glóbulos rojos al inicio, durante el tratamiento y según esté clínicamente indicado. Debe vigilarse a los pacientes con más frecuencia durante los dos primeros meses de tratamiento. Debe valorarse el tratamiento de la anemia con transfusiones y/o eritropoyetina del modo clínicamente indicado.

### Infecciones

Pepaxti puede causar infecciones, incluidas infecciones de grado  $\geq 3$ , como neumonía e infección de las vías respiratorias altas (ver sección 4.8). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de infección. Debe valorarse el tratamiento de las infecciones con antibióticos del modo clínicamente indicado.

### Acontecimientos gastrointestinales

Las náuseas y la diarrea son muy frecuentes y los vómitos son frecuentes durante el tratamiento con Pepaxti (ver sección 4.8). Debe valorarse la profilaxis con antieméticos antes y durante la perfusión con melfalán flufenamida (ver sección 4.2).

### Episodios tromboembólicos

Se han observado episodios tromboembólicos venosos en pacientes que recibían Pepaxti en combinación con dexametasona (ver sección 4.8). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia, incluida la trombosis previa. La decisión de tomar medidas profilácticas debe tomarse después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente, incluida la aparición de trombocitopenia. En pacientes de alto riesgo, puede valorarse la profilaxis antitrombótica.

### Mutagenicidad

El melfalán, un metabolito de melfalán flufenamida, es mutágeno en animales y se han observado aberraciones cromosómicas en pacientes tratados con melfalán.

### Carcinogenicidad

#### *Leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD)*

Se han notificado casos de LMA y SMD en pacientes con mieloma múltiple tratados con Pepaxti (ver sección 4.8). Debe sopesarse el riesgo de leucemia frente a los posibles beneficios terapéuticos al valorar el uso de melfalán flufenamida. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes antes y durante el tratamiento para detectar la aparición de LMA y SMD.

### Segundas neoplasias malignas primarias (SNMP)

El uso de agentes alquilantes se ha relacionado con el desarrollo de una SNMP y se han notificado SNMP también después del uso de Pepaxti, ver sección 4.8. Cuando el metabolito de melfalán flufenamida se utiliza en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, en combinación con talidomida y prednisona, se ha relacionado con un mayor riesgo de SNMP sólidas en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple recién diagnosticado. No está indicado el uso de melfalán flufenamida en combinación con lenalidomida o talidomida. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes antes y durante el tratamiento para detectar aparición de SNMP.

### Trasplante autólogo previo de células madre

Pepaxti no se recomienda en pacientes que hayan progresado en los 36 meses siguientes a un TACM (ver sección 4.1.). Esto se basa en los resultados del estudio OP-103 (OCEAN), un ensayo aleatorizado de fase 3 con pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente al tratamiento después de 2 a 4 líneas de tratamiento previo y resistente a la lenalidomida y a la última línea de tratamiento. Los análisis *a posteriori* demostraron que la supervivencia de los pacientes tratados con melfalán flufenamida/dexametasona que habían progresado antes de los 36 meses posteriores a un TACM era menor que la del grupo de comparación con pomalidomida/dexametasona, con una mediana de SG de 15,7 meses (IC del 95 %: 11,9, 20,5, N=101), en comparación con 28,7 meses (IC del 95 %: 20,2, 34,1; n=101), respectivamente. En cuanto a los pacientes que no habían recibido TACM anteriormente o que habían progresado pasados más de 36 meses del TACM, la mediana de SG fue de 23,6 meses (IC del 95 %: 18,9, 28,0; n=145 ) con melfalán flufenamida/dexametasona frente a 19,8 meses (IC del 95 %: 12,6, 26,5; n=148) en el grupo con pomalidomida/dexametasona.

### Tratamiento de acondicionamiento mieloablativo

No se ha estudiado en seres humanos la eficacia y seguridad de Pepaxti en las dosis necesarias para la mieloablación. No debe utilizarse Pepaxti para el tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células madre.

### Insuficiencia renal

Puesto que los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar una notable supresión de la médula ósea, debe vigilarse estrechamente a estos pacientes. No se dispone de datos suficientes en pacientes con TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para respaldar una recomendación de dosis (ver sección 4.2).

### Vacunas de virus vivos atenuados

Se ha descrito un riesgo de enfermedad grave que puede producir la muerte con el metabolito melfalán en pacientes que recibieron vacunas vivas atenuadas. Este riesgo es mayor en los pacientes ya inmunodeprimidos por su enfermedad subyacente. Cuando exista una vacuna inactivada o basada en ARNm, deberá utilizarse.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción con melfalán flufenamida. De acuerdo con los datos clínicos e *in vitro* disponibles, existe un riesgo bajo de interacciones medicamentosas farmacocinéticas o farmacodinámicas con melfalán flufenamida (ver sección 5.2).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Al igual que con todos los tratamientos citotóxicos, los pacientes varones y mujeres que utilicen melfalán flufenamida deberán utilizar métodos anticonceptivos eficaces y fiables hasta que hayan transcurrido seis meses desde la interrupción del tratamiento.

### Embarazo

No hay datos sobre el uso de melfalán flufenamida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales con melfalán, el metabolito de melfalán flufenamida, han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Debido a las propiedades genotóxicas y a la similitud estructural del melfalán flufenamida con compuestos teratógenos conocidos, es posible que melfalán flufenamida pueda inducir malformaciones congénitas en la descendencia de los pacientes tratados. No se debe utilizar melfalán flufenamida durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con melfalán flufenamida.

### Lactancia

Se desconoce si melfalán flufenamida o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Debido a sus propiedades genotóxicas, el uso de melfalán durante la lactancia está contraindicado (ver sección 4.3).

### Fertilidad

Se espera que el melfalán flufenamida, al igual que otros agentes con propiedades alquilantes, suprima la función ovárica en las mujeres premenopáusicas, dando lugar a amenorrea en un gran número de pacientes.

Los estudios realizados en animales han demostrado que la administración de melfalán flufenamida puede tener efectos adversos sobre la espermatogénesis (ver sección 5.3). Por lo tanto, es posible que melfalán flufenamida pueda causar efectos adversos temporales o permanentes sobre la fertilidad masculina.

Se aconseja la criopreservación del semen antes del tratamiento.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Pepaxti sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Es posible que ciertas reacciones adversas de melfalán flufenamida, como mareos y náuseas, puedan afectar a esta capacidad.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Pepaxti en combinación con dexametasona en 491 pacientes con mieloma múltiple, incluidos 147 pacientes con enfermedad resistente al tratamiento de triple clase que han recibido al menos tres líneas previas de tratamientos. Las reacciones adversas más frecuentes son trombocitopenia (83 %), neutropenia (72 %), anemia (66 %), náuseas (21 %), diarrea (19 %) y pirexia (19 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes son neumonía (11 %), trombocitopenia (5 %) e infección de las vías respiratorias (4 %).

### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 3 se resumen las reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con Pepaxti. Los datos reflejan la exposición a Pepaxti en monoterapia o en combinación con dexametasona en 491 pacientes con mieloma múltiple.

Las reacciones adversas se describen utilizando los términos de MedDRA.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden descendente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencias.

**Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes con mieloma múltiple tratados con Pepaxti en estudios clínicos**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia global</b>	<b>Frecuencia de grado 3/4</b>
Infecciones e infestaciones	Choque séptico	Poco frecuente	Poco frecuente
	Sepsis <sup>5</sup>	Frecuente	Frecuente
	Neumonía <sup>2</sup>	Muy frecuente	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias <sup>1</sup>	Muy frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Síndrome mielodisplásico (SMD)	Poco frecuente	Poco frecuente
	Leucemia mieloide aguda (LMA).	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Frecuente	Frecuente
	Trombocitopenia <sup>3</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia <sup>4</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
	Anemia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Leucopenia	Frecuente	Frecuente
	Linfopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de apetito	Frecuente	Poco frecuente
	Hipopotasemia	Frecuente	Frecuente
	Hiperuricemia	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente	Poco frecuente
	Mareos	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Trombosis venosa profunda	Frecuente	Poco frecuente
	Hematoma	Frecuente	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar	Poco frecuente	Poco frecuente
	Disnea	Muy frecuente	Poco frecuente
	Disnea de esfuerzo	Frecuente	-
	Tos	Muy frecuente	Poco frecuente
	Epistaxis	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	Frecuente
	Náuseas	Muy frecuente	Poco frecuente
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Muy frecuente	Frecuente
	Fatiga	Muy frecuente	Frecuente
	Astenia	Muy frecuente	Frecuente

<sup>1</sup> La infección de las vías respiratorias incluye acontecimientos como infección de las vías respiratorias, infección vírica de las vías respiratorias, infección vírica de las vías respiratorias altas, bronquitis, bronquitis vírica e infección de las vías respiratorias bajas.

<sup>2</sup> La neumonía incluye los acontecimientos neumonía, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por COVID-19, neumonía por gripe y neumonía vírica.

<sup>3</sup> La trombocitopenia incluye los acontecimientos trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas

<sup>4</sup> La neutropenia incluye los acontecimientos neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

<sup>5</sup> La sepsis incluye los acontecimientos sepsis, sepsis por *Escherichia*, sepsis bacteriana y urosepsis.



## Descripción de algunas reacciones adversas

### Trombocitopenia

Se notificó trombocitopenia en el 83 % de los pacientes, y trombocitopenia de grado 3/4 en el 74 % de los pacientes tratados con Pepaxti. El 33 % de los pacientes sufrió trombocitopenia de grado 3/4 durante el primer ciclo de tratamiento. La mediana de tiempo hasta la aparición de trombocitopenia de grado 3 o 4 fue de 43 días desde la primera dosis. La trombocitopenia de grado 3/4 provocó retraso de la dosis, reducción de la dosis e interrupción de la dosis de Pepaxti en el 41 %, 23 % y 12 % respectivamente.

### Sangrado

Se notificaron sangrados de algún grado en el 21 % de los pacientes. Se notificaron sangrados de grado 3 en el 2 % y sangrados de grado 4 en <1 % de los pacientes. Los sangrados notificados con más frecuencia fueron epistaxis, que afectó al 6 % de los pacientes, y hematoma no especificado, que afectó al 2 % de los pacientes. En el 14 % de los pacientes se notificaron sangrados al inicio del ciclo concomitantes con trombocitopenia de grado 3/4.

### Neutropenia

Se notificó neutropenia en el 72 % de los pacientes, y neutropenia de grado 3/4 en el 66 % de los pacientes tratados con Pepaxti. El 38 % de los pacientes sufrió neutropenia de grado 3/4 durante el primer ciclo de tratamiento. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neutropenia de grado 3 o 4 fue de 22 días desde la primera dosis.

La neutropenia de grado 3/4 provocó retraso de la dosis, reducción de la dosis e interrupción de la dosis de Pepaxti en el 26 %, 9 % y 4 % respectivamente.

Las infecciones se produjeron en ciclos concomitantes con neutropenia de grado 3/4 en el 21 % de los pacientes. Se notificaron infecciones clínicamente significativas (grado 3 o superior) en el 8 % de los pacientes con neutropenia de grado 3-4 concomitante. Se notificó neutropenia febril en el 4 % de los pacientes.

### Infecciones

Todos los pacientes de la población diana presentan riesgo de infecciones debido a su estado inmunodeprimido. La mielosupresión y los efectos inmunodepresores inducidos por el melfalán flufenamida pueden favorecer el desarrollo de infecciones que pueden tener un desenlace mortal en las manifestaciones más graves. La adopción de medidas profilácticas como la administración de antibióticos puede ser útil (ver sección 4.2).

En los pacientes tratados con Pepaxti, el 52 % de los pacientes sufrió algún tipo de infección. La neumonía y otras infecciones de las vías respiratorias son los tipos de infecciones más frecuentes.

### Anemia

Se notificó anemia en el 66 % de los pacientes, anemia de grado 3 en el 41 % de los pacientes y anemia de grado 4 en el 1 % de los pacientes tratados con Pepaxti.

### Segundas neoplasias malignas primarias

Los agentes alquilantes se han asociado al desarrollo de SMD, LMA y otras segundas neoplasias malignas. El desarrollo de SMD y LMA en pacientes tratados con Pepaxti en estudios clínicos fue poco frecuente. También se ha notificado un bajo número de otras segundas neoplasias malignas primarias, siendo las más frecuentes el carcinoma basocelular y el carcinoma espinocelular.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## 4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, es probable que se produzcan acontecimientos gastrointestinales como náuseas y vómitos y acontecimientos hematológicos debidos a la supresión de la médula ósea. Se debe vigilar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas, incluidos hemogramas completos, cada semana durante al menos 4 semanas, y se debe instaurar un tratamiento de mantenimiento adecuado, como transfusiones de sangre, antibióticos o factores de crecimiento hematopoyético, según sea necesario. No se conoce ningún antídoto específico para el melfalán flufenamida.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, análogos de la mostaza nitrogenada, código ATC: L01AA10

#### Mecanismo de acción

Melfalán flufenamida es un fármaco alquilante conjugado con un péptido. El fármaco está compuesto por un dipéptido y una fracción alquilante del grupo de análogos de la mostaza nitrogenada. El conjugado lipofílico del péptido intacto se distribuye rápidamente por transporte pasivo en las células, donde se une y cataliza mediante esterasas y peptidasas al metabolito melfalán. Al igual que ocurre con otros fármacos del tipo de la mostaza nitrogenada, la reticulación de ADN está implicada en la actividad antitumoral de melfalán. En ensayos celulares, el melfalán flufenamida inhibió la proliferación e indujo la apoptosis de las células tumorales hematopoyéticas. Se demostró retención de la actividad citotóxica en las células del mieloma múltiple con una funcionalidad ausente o alterada de p53. La administración de melfalán flufenamida mostró citotoxicidad sinérgica con dexametasona en líneas celulares de mieloma múltiple resistentes y no resistentes al melfalán.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Electrofisiología cardíaca*

Con la dosis aprobada, el melfalán flufenamida no afecta a los parámetros ECG del intervalo PR, intervalo QRS o intervalo QTc en ninguna medida clínicamente relevante.

#### Eficacia clínica y seguridad

Se evaluaron la eficacia y la seguridad del melfalán flufenamida en combinación con dexametasona en el estudio HORIZON, un estudio multicéntrico y de un solo grupo en el que participaron 157 pacientes con mieloma múltiple (MMRR) recidivante-refractario. Un total de 157 pacientes recibieron melfalán flufenamida a dosis de 40 mg el día 1 y dexametasona a dosis de 40 mg (20 mg en pacientes  $\geq 75$  años de edad) los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes recibieron tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. Ciento diez de los pacientes sufrían mieloma múltiple resistente al menos a un inhibidor del proteosoma, al menos a un fármaco inmunomodulador y a un anticuerpo monoclonal anti-CD38, es decir, eran resistentes a triple clase (RTC) y habían recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento. Se excluyó del estudio a los pacientes con enfermedad refractaria primaria.

La mediana de la duración del tratamiento con melfalán flufenamida en la población de pacientes RTC (n = 110) fue de 3,0 meses (intervalo de 1,0 a 28,0 meses).

De los 110 pacientes con RTC  $\geq$  de tercera línea incluidos en el estudio HORIZON, 52 no habían recibido TACM o habían progresado más de 36 meses después de un TACM y 58 pacientes habían tenido progresión en los 36 meses siguientes a un TACM. En la Tabla 4 y la Tabla 5, se resumen las características de la enfermedad y los resultados de eficacia en pacientes con RTC que han recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas y que no han recibido TACM, o habían presentado progresión más de 36 meses después de un TACM.

La medida principal de las variables de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada según los criterios del IMWG por los investigadores.

**Tabla 4: Características de la enfermedad en pacientes refractarios de triple clase que han recibido al menos 3 líneas previas de tratamientos y que no habían recibido TACM, o que habían presentado progresión más de 36 meses después de un TACM en el estudio HORIZON**

Parámetro	Estudio HORIZON (n = 52)
Mediana de años desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento del estudio (intervalo)	7,4 (0,7 - 24,6)
Regímenes de tratamiento previos, mediana (intervalo)	5 (3 - 10)
Edad, mediana (intervalo)	70 (42 - 86)
Pacientes < 65 años de edad, n (%)	18 (35 %)
Pacientes de 65 a 74 años de edad, n (%)	18 (35 %)
Pacientes ≥ 75 años de edad, n (%)	16 (31 %)
Estado refractario documentado, n (%)	
Lenalidomida	47 (90 %)
Pomalidomida	49 (94 %)
Bortezomib	37 (71 %)
Carfilzomib	26 (50 %)
Daratumumab	49 (94 %)
Refractario a los alquilantes	32 (62 %)
Expuesto a melfalán	30 (58 %)
Refractario al melfalán	11 (21 %)
Trasplante previo de células madre, n (%)	19 (37 %)
ECOG al inicio, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)
Sistema internacional de estadificación al inicio, n (%)	
I	15 (29 %)
II	19 (37 %)
III	3 (6 %)
Ausente/desconocido	
Citogenética de alto riesgo <sup>a</sup> , n (%)	21 (40 %)
Enfermedad extramedular (EEM), n (%)	22 (42 %)

<sup>a</sup> del(17p), t(4;14), t(14;16), ganancia (1q) y t(14;20)

**Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes refractarios a triple clase que han recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas y que no habían recibido TACM, o habían progresado más de 36 meses después de un TACM en el estudio HORIZON**

	Estudio HORIZON, n = 52
<b>Respuesta</b>	<b>Evaluada por el investigador</b>
Tasa de respuesta global (TRG) <sup>a</sup> , IC del 95 % (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Respuesta completa estricta (Rce)	0
Respuesta completa (RC)	0
Respuesta parcial muy buena (RPMB)	5 (9,6 %)
Respuesta parcial (RP)	10 (19,2 %)
<b>Duración de la respuesta (DR)</b>	
Mediana, IC del 95 % (meses)	7,6 (3,0-12,3)

	<b>Estudio HORIZON, n = 52</b>
<b>Respuesta</b>	<b>Evaluada por el investigador</b>
Tiempo hasta la respuesta, mediana del intervalo (meses)	2,3 (1,0-10,5)

<sup>a</sup> Incluye RCe + RC + RPMB + RP.

### Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Después de Pepaxti 40 mg, se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas de melfalán flufenamida de una media de 159 ng/ml (CV 39 %) durante la perfusión de 30 minutos. Las concentraciones plasmáticas máximas del metabolito activo melfalán se alcanzaron de 4 a 15 minutos después del final de la perfusión de Pepaxti 40 mg. Después de Pepaxti 40 mg, la  $C_{m\acute{a}x}$  media (CV%) fue de 432 ng/ml (30 %) y el  $AUC_{0-1NF}$  fue de 3 143  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  (28 %) para el metabolito melfalán después de una dosis única. La  $C_{m\acute{a}x}$  media (CV%) fue de 419 ng/ml (33 %) y el  $AUC_{0-1NF}$  fue de 2 933  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  (29 %) para el metabolito melfalán en el estado estacionario.

El AUC de melfalán flufenamida y del metabolito melfalán aumenta de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 25 a 130 mg.

### Distribución

*In vivo*, la desaparición de melfalán flufenamida del plasma es rápida y se atribuye a su distribución a los tejidos periféricos.

La media (CV%) del volumen de distribución fue de 35 l (71 %) con melfalán flufenamida y la media del volumen aparente de distribución es de 76 l (32 %) para el metabolito melfalán después de una dosis única de melfalán flufenamida.

### Biotransformación

Melfalán flufenamida se metaboliza en los tejidos en el metabolito desetil-melfalán flufenamida y en el metabolito melfalán. No se produce un metabolismo apreciable de melfalán flufenamida al metabolito melfalán en plasma. Melfalán se metaboliza principalmente mediante hidrólisis espontánea a monohidroxi-melfalán y dihidroxi-melfalán.

### Eliminación

Tras la finalización de la perfusión de Pepaxti 40 mg, la semivida de eliminación media (CV%) de melfalán flufenamida es de 2,1 minutos (34 %). La semivida de eliminación media (CV%) del metabolito melfalán es de 70 minutos (21 %). La media (CV%) del aclaramiento de melfalán flufenamida y el metabolito melfalán es de 692 l/h (49 %) y 23 l/h (23 %), respectivamente, con la dosis recomendada de Pepaxti 40 mg.

Se considera que la excreción renal y hepática de melfalán flufenamida no modificado es insignificante, ya que el aclaramiento plasmático total de melfalán flufenamida supera ampliamente la tasa de filtración glomerular (TFG) renal y el flujo sanguíneo hepático.

### Poblaciones específicas

#### Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Basándose en el análisis de FC de poblaciones, no se observaron diferencias en la farmacocinética del metabolito melfalán en función de la edad o el sexo.

#### Insuficiencia renal

El metabolito de melfalán flufenamida, melfalán, se elimina parcialmente mediante excreción renal. En pacientes tratados con melfalán flufenamida en el estudio OP-103, 58 pacientes presentaban una función renal normal, 103 pacientes sufrían insuficiencia renal leve y 117 pacientes sufrían insuficiencia renal moderada.

De acuerdo con el análisis de FC de poblaciones, el AUC del melfalán fue, en promedio, un 6 % mayor en la insuficiencia leve, un 18 % mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada con TFG<sub>e</sub> 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y un 32 % mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada con TFG<sub>e</sub> 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en comparación con pacientes con función renal normal. Se observó un mayor efecto de Pepaxti sobre los niveles de trombocitos en pacientes con una TFG<sub>e</sub> más baja. Se recomienda una dosis de Pepaxti de 30 mg en pacientes con TFG<sub>e</sub> de 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. No existen datos suficientes en pacientes con TFG<sub>e</sub> inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para respaldar una recomendación de dosis.

#### Insuficiencia hepática

No se observaron diferencias en la FC del metabolito melfalán en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ LSN y AST > LSN, o bilirrubina total de 1 a 1,5 × LSN y cualquier AST). Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática de moderada a grave (bilirrubina total > 1,5 × LSN y cualquier AST) sobre la FC.

#### Peso corporal

Se observaron exposiciones más altas al metabolito melfalán en pacientes con un peso corporal más bajo. Con un peso corporal de 60 kg, la C<sub>máx</sub> fue, por término medio, un 36 % superior y el AUC, por término medio, un 31 % superior en comparación con un peso corporal de 95 kg. Se observó una mayor incidencia de trombocitopenia y neutropenia en pacientes con menor peso corporal. Se recomienda una dosis de Pepaxti de 30 mg en pacientes con un peso corporal de 60 kg o menos.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Carcinogenicidad y mutagenicidad

Pepaxti es genotóxico. Los estudios mecanísticos *in vitro* demostraron que melfalán flufenamida causó daños irreversibles en el ADN.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad ni de mutagenicidad con melfalán flufenamida.

#### Toxicidad para la reproducción

En estudios de toxicología de dosis repetidas, se administró melfalán flufenamida por vía intravenosa a ratas con dosis de 20, 40 o 55 mg/m<sup>2</sup>, y a perros con dosis de 0,45 o 0,90 mg/kg (9 o 18 mg/m<sup>2</sup>) cada 21 días durante dos o tres dosis. Se observó una disminución del peso de los testículos y una reducción de las células germinales en ambas especies, y se observó oligozoospermia epididimaria en perros. Se observaron efectos adversos en los órganos reproductores masculinos en perros con exposiciones por debajo de la dosis clínica recomendada de 40 mg. No se evaluó la reversibilidad de los efectos adversos en los órganos reproductores masculinos.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción con melfalán flufenamida. El metabolito de melfalán flufenamida, melfalán, fue teratógeno en ratas tras la exposición a dosis únicas. En estudios de toxicidad para la reproducción con dosis repetidas, la exposición a melfalán produjo toxicidad materna e indujo malformaciones congénitas. En un estudio realizado en ratones se observó una reducción del número de crías por camada.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Sacarosa

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### 6.3 Periodo de validez

#### Vial sin abrir

3 años

#### Solución diluida

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, la solución diluida puede conservarse en nevera (entre 2 °C y 8 °C) antes de la administración durante un máximo de 6 horas. No congelar. Si está refrigerada, deje que la solución diluida se equilibre a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) durante un máximo de 30 minutos antes de la administración.

La solución diluida para perfusión se puede mantener a temperatura ambiente durante un máximo de 1,5 horas (incluido el tiempo de perfusión).

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución, ver sección 6.3.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo 1 de 50 ml sellado con tapón de goma de clorobutilo y precinto de aluminio con una cápsula de plástico extraíble que contiene 20 mg de polvo. Tamaño del envase de 1 vial.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Pepaxti debe ser preparado por un profesional sanitario y utilizando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la solución preparada.

#### Disolventes adicionales necesarios para la preparación:

Solución inyectable/perfusión de glucosa al 5 % (temperatura ambiente).

Bolsa de 250 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) fría (de 2 °C a 8 °C) (refrigerar durante al menos 4 horas).

**Tabla 6 Volúmenes de dilución por dosis de Pepaxti**

Descripción del volumen	Dosis de Pepaxti			
	40 mg (2 viales)	30 mg (1,5 viales)	20 mg (1 vial)	15 mg (0,75 vial)
Volumen de solución reconstituida de Pepaxti necesario para el producto final	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Volumen total final de la bolsa de perfusión después de la dilución	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Concentración de Pepaxti tras la dilución	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

### Pasos de preparación

Lea las instrucciones completas antes de empezar la preparación.

Los pasos 3 a 5 deben completarse en 30 minutos.

<u>Pasos de reconstitución y dilución</u>			
<i>Paso 1</i> Determine el número de viales necesarios para la dosis según la Tabla 6 «Volúmenes de dilución por dosis de Pepaxti». Coloque los viales de Pepaxti a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos.			
<i>Paso 2</i> Agite enérgicamente el vial o agite en un vórtex para desintegrar la torta de polvo liofilizada en un polvo suelto.			
Los pasos 3 a 5 deben realizarse en un plazo de 30 minutos			
<i>Paso 3</i>			
Para una dosis de Pepaxti de 40 mg	Para una dosis de Pepaxti de 30 mg	Para una dosis de Pepaxti de 20 mg	Para una dosis de Pepaxti de 15 mg
Reconstituya asépticamente cada uno de los 2 viales con 40 ml de solución para perfusión de glucosa al 5% para obtener una concentración final de 0,5 mg/ml.	Reconstituya asépticamente cada uno de los 2 viales con 40 ml de solución para perfusión de glucosa al 5% para obtener una concentración final de 0,5 mg/ml.	Reconstituya asépticamente 1 vial con 40 ml de solución para perfusión de glucosa al 5% para obtener una concentración final de 0,5 mg/ml.	Reconstituya asépticamente 1 vial con 40 ml de solución para perfusión de glucosa al 5% para obtener una concentración final de 0,5 mg/ml.
Asegúrese de que la solución para perfusión de glucosa al 5% se encuentra a temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C). Agite enérgicamente el vial o viales hasta que la solución sea transparente. Deje reposar el(los) vial(s) para permitir que las burbujas de aire se disipen y confirmar que se ha obtenido una solución transparente.			

**Paso 4**  
 Extraiga 80 ml de una bolsa refrigerada (entre 2 °C y 8 °C) de 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). Deseche los 80 ml extraídos.

**Paso 5**

Para una dosis de Pepaxti de 40 mg	Para una dosis de Pepaxti de 30 mg	Para una dosis de Pepaxti de 20 mg	Para una dosis de Pepaxti de 15 mg
Extraiga 80 ml de solución reconstituida de los viales de Pepaxti y transfíeralos a una solución inyectable intravenosa (IV) que contenga cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración final de 0,16 mg/ml.	Extraiga 80 ml de solución reconstituida de los viales de Pepaxti y transfíeralos a una solución inyectable intravenosa (IV) que contenga cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración final de 0,13 mg/ml.	Extraiga 80 ml de solución reconstituida de los viales de Pepaxti y transfíeralos a una solución inyectable intravenosa (IV) que contenga cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración final de 0,10 mg/ml.	Extraiga 80 ml de solución reconstituida de los viales de Pepaxti y transfíeralos a una solución inyectable intravenosa (IV) que contenga cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración final de 0,08 mg/ml.

Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial o viales.  
 Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar. Compruebe que la solución es transparente e incolora, o de color amarillo pálido. No usar si se observa decoloración de la solución o partículas.

Plazos de conservación

Pepaxti se degrada en la solución, especialmente a temperatura ambiente, y no deben excederse los plazos de conservación de la solución diluida.

Para administración inmediata

La perfusión de la solución diluida debe comenzar **en los 60 minutos** siguientes al inicio de la reconstitución (paso 3).

Para administración diferida

Si no se utiliza para la administración inmediata, la solución diluida debe guardarse en un frigorífico (entre 2 °C y 8 °C) en los 30 minutos siguientes a la reconstitución inicial (paso 3) y puede conservarse durante **un máximo de 6 horas**.

Administración

Antes de la administración, los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color. No usar si se observan partículas visiblemente opacas, decoloración o partículas extrañas.

Pasos de la administración

**Paso 6**

Administre Pepaxti en perfusión intravenosa durante 30 minutos a través de un dispositivo de acceso venoso central, por ejemplo, PICC o catéter venoso central tunelizado. Si la bolsa de perfusión se ha conservado en nevera, deje que alcance la temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C). Inicie la perfusión en los 30 minutos siguientes a haber sacado la solución diluida de la nevera.

**Paso 7**

Una vez finalizada la perfusión de Pepaxti, lave el catéter central con una solución inyectable de



cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).

### Eliminación

Pepaxti es un medicamento citotóxico para un solo uso. Debe seguirse el procedimiento para la manipulación y eliminación seguras de los análogos de la mostaza nitrogenada por profesionales de la salud o personal médico y cumplir las recomendaciones actuales para medicamentos citotóxicos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Oncopeptides AB (publ)  
Västra Trädgårdsgatan 15  
111 53 Stockholm  
Suecia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1669/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 17 de agosto de 2022

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Eumedica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
7170 Manage  
Bélgica

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

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

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

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

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

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Caja exterior**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pepaxti 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
melfalán flufenamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 20 mg de melfalán flufenamida (en forma de hidrocloreuro).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

y sacarosa.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para un solo uso.  
Uso intravenoso tras la reconstitución y dilución.

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

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

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

**Citotóxico: manipular con precaución.**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.  
No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

Oncopeptides AB (publ)  
111 53 Stockholm  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1669/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**Etiqueta del vial**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Pepaxti 20 mg polvo para concentrado  
melfalán flufenamida

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Uso IV tras la reconstitución y dilución.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

0,5 mg/ml tras la reconstitución

**6. OTROS**

Citotóxico: manipular con precaución.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.



## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Pepaxti 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión Melfalán flufenamida

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Pepaxti y para qué se utiliza

Pepaxti pertenece a un grupo de medicamentos contra el cáncer denominados alquilantes. Actúa uniéndose al ADN (la instrucción genética necesaria para que las células sobrevivan y se multipliquen) y dañándolo, ayudando así a detener el crecimiento de las células cancerosas.

Pepaxti se administra con el esteroide dexametasona para tratar a adultos con mieloma múltiple, un cáncer de la sangre. Se utiliza cuando la enfermedad no responde a al menos tres tipos de medicamentos contra el cáncer. Si ha sido tratado con un trasplante de células madre sanguíneas (un procedimiento en el que se eliminan y sustituyen las células que producen la sangre), el tiempo hasta la reaparición del mieloma múltiple tras el trasplante debe ser de al menos 3 años.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Pepaxti

##### No use Pepaxti

- si es alérgico a melfalán flufenamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si está en periodo de lactancia.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Pepaxti.

##### Sangrados y hematomas anómalos y bajo número de plaquetas (células sanguíneas)

Pepaxti puede reducir el número de células sanguíneas denominadas plaquetas, que ayudan a coagular la sangre. Informe inmediatamente a su médico o enfermero si empieza a sangrar, por ejemplo, si sufre una hemorragia nasal u observa hematomas en la piel.

##### Fiebre y bajo número de glóbulos blancos

Pepaxti puede reducir el número de glóbulos blancos, que son importantes para combatir las infecciones. Informe inmediatamente a su médico o enfermero si tiene síntomas de infección, como fiebre, escalofríos o tos.

### Bajo número de glóbulos rojos

Pepaxti puede reducir el número de glóbulos rojos, que transportan oxígeno a las células de su organismo. Su médico le tomará muestras de sangre periódicamente para vigilar sus células sanguíneas. Informe inmediatamente a su médico o enfermero si se siente débil o cansado, si tiene aspecto pálido o si siente falta de aliento.

### Infecciones

Las infecciones como la infección pulmonar (neumonía) y la infección de las vías respiratorias altas (que provoca síntomas similares al resfriado) son muy frecuentes con Pepaxti. Informe inmediatamente a su médico o enfermero si presenta fiebre u otros signos de infección. Es posible que su médico le recomiende antibióticos preventivos para reducir el riesgo de desarrollar infecciones.

### Riesgo de diarrea, náuseas o vómitos

Informe a su médico si sufre diarrea, náuseas o vómitos.

### Riesgo de formación de coágulos de sangre

El uso de Pepaxti en combinación con dexametasona puede aumentar el riesgo de formación de coágulos de sangre. Informe a su médico o enfermero si alguna vez ha tenido un coágulo sanguíneo en una vena (trombosis). Informe inmediatamente a su médico o enfermero si presenta hinchazón de una pierna o un brazo, si le resulta más difícil respirar o si sufre dolor en el pecho.

### Riesgo de cáncer adicional

Es importante señalar que los pacientes con mieloma múltiple tratados con Pepaxti pueden desarrollar otros tipos de cáncer, por lo que su médico debe evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos para usted cuando le receten este medicamento.

### Enfermedad renal

Si tiene una función renal reducida, los efectos adversos de Pepaxti sobre sus células sanguíneas pueden ser peores. Se dispone de muy poca información sobre el uso del medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave para poder recomendar una dosis segura y eficaz.

### Vacunas

Las vacunas que contienen organismos vivos pero debilitados, conocidas como vacunas vivas atenuadas (como las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola), no deben utilizarse durante el tratamiento con Pepaxti, ya que pueden provocar una infección. Sin embargo, pueden utilizarse otros tipos de vacunas conocidas como vacunas inactivadas o vacunas basadas en ARNm. Informe a su profesional sanitario de que se le está tratando con Pepaxti antes de vacunarse.

### **Niños y adolescentes**

Pepaxti no está indicado en niños o adolescentes menores de 18 años.

### **Otros medicamentos y Pepaxti**

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

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

### Embarazo

No se recomienda el uso de este medicamento durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Evite quedarse embarazada mientras esté siendo tratada con este medicamento, ya que puede dañar al feto. Su médico le explicará los posibles riesgos del uso de Pepaxti durante el embarazo.

Si es usted una mujer que puede quedarse embarazada:

- Su médico le pedirá que se someta a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Pepaxti.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la última dosis de Pepaxti. Consulte a su médico sobre métodos anticonceptivos eficaces que puedan ser adecuados para usted.

Si es usted un hombre que puede tener un hijo:

- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la última dosis de Pepaxti.

#### Lactancia

No debe dar el pecho durante el tratamiento con Pepaxti, ya que puede ser perjudicial para su bebé.

#### Fertilidad

Pepaxti puede afectar a los ovarios o los espermatozoides, provocando infertilidad (incapacidad para tener hijos). Las mujeres pueden sufrir interrupción de la menstruación. En los hombres, la incapacidad para engendrar un hijo (esterilidad) debido a la falta de espermatozoides puede ser permanente. Consulte a su médico sobre la conservación del esperma antes del tratamiento.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Pepaxti puede provocar náuseas y mareos, lo que puede reducir su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### **3. Cómo usar Pepaxti**

Pepaxti se prepara en una solución y se lo administrarán su médico o enfermero mediante goteo en vena (perfusión intravenosa) durante 30 minutos. Su médico decidirá la dosis correcta de Pepaxti. La dosis inicial recomendada es de 40 mg una vez cada 4 semanas. Si tiene un peso corporal de 60 kg o menos, la dosis inicial recomendada es de 30 mg una vez cada 4 semanas. El tratamiento continuará mientras le resulte beneficioso y no tenga efectos adversos inaceptables. Como parte de su tratamiento, también tomará otro medicamento, la dexametasona, por vía oral.

#### **Si recibe más Pepaxti del que debe**

Este medicamento será administrado por su médico o enfermero. En el caso poco probable de que se le administre demasiado (una sobredosis), su médico le examinará, lo que incluye la toma de muestras de sangre para vigilar sus células sanguíneas.

#### **Si olvidó una dosis de Pepaxti**

Es muy importante que acuda a todas sus citas para asegurarse de que su tratamiento funciona. Si se salta una cita, póngase en contacto con su médico u hospital lo antes posible.

### **4. Posibles efectos adversos**

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

#### **Consulte inmediatamente a un médico si advierte alguno de los siguientes efectos adversos graves: puede necesitar tratamiento médico urgente:**

- Fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos o cualquier otro signo de infección (debido a la falta de glóbulos blancos llamados neutrófilos, que combaten las infecciones).
- Respiración rápida, pulso rápido, fiebre y escalofríos, orinar muy poco o nada, náuseas y vómitos, confusión, pérdida de conciencia (debido a una infección bacteriana grave de la sangre denominada sepsis o shock séptico).
- Sangrados o hematomas sin causa, como hemorragias nasales (debido al bajo número de plaquetas [trombocitopenia]).

- Dificultad para respirar (por una infección grave del pecho, inflamación de los pulmones o coágulo de sangre en los pulmones).
- Dolor e hinchazón de las piernas o los brazos, especialmente en la parte inferior de la pierna o pantorrillas (causados por coágulos de sangre).

#### Otros efectos adversos que pueden aparecer

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

- Reducción del número de plaquetas en sangre (trombocitopenia)
- Menor número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos (neutropenia)
- Reducción del número de glóbulos rojos que transportan oxígeno en la sangre (anemia), lo que provoca debilidad y cansancio.
- Infección de los pulmones (neumonía)
- Infección de las vías respiratorias con, por ejemplo, fiebre, tos y síntomas similares al resfriado
- Diarrea
- Náuseas
- Fiebre
- Tos
- Falta de aliento
- Cansancio extremo (fatiga)
- Debilidad

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Infección bacteriana grave de la sangre (sepsis)
- Fiebre junto con un número reducido de algunos glóbulos blancos (neutropenia)
- Menor número de un tipo de glóbulos blancos denominados linfocitos (linfopenia), que también ayudan a combatir las infecciones
- Reducción general del número de glóbulos blancos
- Pérdida de apetito
- Bajo nivel de potasio (puede causar debilidad muscular y latidos cardíacos irregulares)
- Niveles elevados de ácido úrico en sangre (puede causar gota y problemas renales)
- Cefalea
- Mareos
- Dificultad para respirar cuando realiza actividad
- Hemorragia nasal
- Vómitos
- Trombosis venosa profunda (coágulo de sangre en una vena)
- Hematomas

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

- Infección bacteriana grave de la sangre con una tensión arterial peligrosamente baja (choque séptico) que puede ser potencialmente mortal o incluso mortal
- Coágulo de sangre en los pulmones
- Un tipo de cáncer de la sangre denominado síndrome mielodisplásico (SMD).
- Un tipo de cáncer de la sangre denominado leucemia mieloide aguda (LMA)

Su médico o enfermero pueden administrarle medicamentos adicionales para tratar sus síntomas y/o prevenir efectos adversos.

#### **Comunicación de efectos adversos**

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

## **5. Conservación de Pepaxti**

Pepaxti se almacenará en el hospital o en la clínica, por lo que estas instrucciones están destinadas a los profesionales sanitarios.

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Pepaxti**

- El principio activo es melfalán flufenamida. Un vial contiene 20 mg de melfalán flufenamida (en forma de hidrocloreto).
- El otro componente es sacarosa (azúcar).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Pepaxti es un polvo de color blanco a blanquecino contenido en un vial de vidrio.

Cada caja contiene un vial.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Oncopeptides AB (publ)  
Västra Trädgårdsgatan 15  
111 53 Stockholm  
Suecia

### **Responsable de la fabricación**

Eumédica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
7170 Manage  
Bélgica

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

Oncopeptides AB (publ)  
Tel: +46 8 615 20 40  
Correo electrónico: info@oncopeptides.com

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

### **Otras fuentes de información**

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

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

**Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:**

Instrucciones paso a paso para el uso y la manipulación, reconstitución y administración

Pepaxti debe ser preparado por un profesional sanitario y utilizando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la solución preparada.

Disolventes adicionales necesarios para la preparación:

Solución inyectable/perfusión de glucosa al 5 % (temperatura ambiente).

Bolsa de 250 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) fría (de 2 °C a 8 °C) (refrigerar durante al menos 4 horas).

**Tabla 1 Volúmenes de dilución por dosis de Pepaxti**

Descripción del volumen	Dosis de Pepaxti			
	40 mg (2 viales)	30 mg (1,5 viales)	20 mg (1 vial)	15 mg (0,75 vial)
Volumen de solución reconstituida de Pepaxti necesario para el producto final	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Volumen total final de la bolsa de perfusión después de la dilución	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Concentración de Pepaxti tras la dilución	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Pasos de preparación

Lea las instrucciones completas antes de empezar la preparación.

Los pasos 3 a 5 deben completarse en 30 minutos.

<u>Pasos de reconstitución y dilución</u>			
<i>Paso 1</i> Determine el número de viales necesarios para la dosis según la Tabla 1 «Volúmenes de dilución por dosis de Pepaxti». Coloque el/los vial(es) a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos.			
<i>Paso 2</i> Agite enérgicamente el vial o agite en un vórtex para desintegrar la torta de polvo liofilizada en un polvo suelto.			
Los pasos 3 a 5 deben realizarse en un plazo de 30 minutos			
<i>Tercera etapa</i>			
Para una dosis de Pepaxti de 40 mg	Para una dosis de Pepaxti de 30 mg	Para una dosis de Pepaxti de 20 mg	Para una dosis de Pepaxti de 15 mg
Reconstituya asépticamente cada uno de los 2 viales con 40 ml de solución para perfusión de glucosa al 5% para obtener una concentración final de 0,5 mg/ml.	Reconstituya asépticamente cada uno de los 2 viales con 40 ml de solución para perfusión de glucosa al 5% para obtener una concentración final de 0,5 mg/ml.	Reconstituya asépticamente 1 vial con 40 ml de solución para perfusión de glucosa al 5% para obtener una concentración final de 0,5 mg/ml.	Reconstituya asépticamente 1 vial con 40 ml de solución para perfusión de glucosa al 5% para obtener una concentración final de 0,5 mg/ml.
Asegúrese de que la solución para perfusión de glucosa al 5% se encuentra a temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C). Agite enérgicamente el vial o viales hasta que la solución sea transparente.			

Deje reposar el(los) vial(s) para permitir que las burbujas de aire se disipen y confirmar que se ha obtenido una solución transparente.

*Paso 4*

Extraiga 80 ml de una bolsa refrigerada (entre 2 °C y 8 °C) de 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). Deseche los 80 ml extraídos.

*Paso 5*

Para una dosis de Pepaxti de 40 mg	Para una dosis de Pepaxti de 30 mg	Para una dosis de Pepaxti de 20 mg	Para una dosis de Pepaxti de 15 mg
Extraiga 80 ml de solución reconstituida de los viales de Pepaxti y transfíeralos a una solución inyectable intravenosa (IV) que contenga cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración final de 0,16 mg/ml.	Extraiga 80 ml de solución reconstituida de los viales de Pepaxti y transfíeralos a una solución inyectable intravenosa (IV) que contenga cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración final de 0,12 mg/ml.	Extraiga 80 ml de solución reconstituida de los viales de Pepaxti y transfíeralos a una solución inyectable intravenosa (IV) que contenga cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración final de 0,10 mg/ml.	Extraiga 80 ml de solución reconstituida de los viales de Pepaxti y transfíeralos a una solución inyectable intravenosa (IV) que contenga cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración final de 0,08 mg/ml.

Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial o viales.

Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar. Compruebe que la solución es transparente e incolora, o de color amarillo pálido. No usar si se observa decoloración de la solución o partículas.

Plazos de conservación

Pepaxti se degrada en la solución, especialmente a temperatura ambiente, y no deben excederse los plazos de conservación de la solución diluida.

*Para administración inmediata*

La perfusión de la solución diluida debe comenzar **en los 60 minutos** siguientes al inicio de la reconstitución (paso 3).

*Para administración diferida*

Si no se utiliza para la administración inmediata, la solución diluida debe guardarse en un frigorífico (entre 2 °C y 8 °C) en los 30 minutos siguientes a la reconstitución inicial (paso 3) y conservarse durante **un máximo de 6 horas**.

Administración

Antes de la administración, los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color. No usar si se observan partículas visiblemente opacas, decoloración o partículas extrañas.

*Pasos de la administración*

*Paso 6*

Administre Pepaxti como una perfusión intravenosa de 30 minutos a través de un dispositivo de acceso venoso central, por ejemplo, un PICC o un catéter venoso central tunelizado. Si la bolsa de perfusión se ha conservado en nevera, deje que alcance la temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C). Inicie la perfusión en los 30 minutos siguientes a haber sacado la solución diluida de la nevera.



*Paso 7*

Una vez finalizada la perfusión de Pepaxti, lave el catéter central con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).

*Eliminación*

Pepaxti es un medicamento citotóxico para un solo uso. Debe seguirse el procedimiento para la manipulación y eliminación seguras de los análogos de la mostaza nitrogenada por profesionales de la salud o personal médico y cumplir las recomendaciones actuales para medicamentos citotóxicos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.