

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pepaxti 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de pó contém 20 mg de melfalano flufenamida (na forma de cloridrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó branco a esbranquiçado liofilizado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Pepaxti, em combinação com dexametasona, é indicado para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido, pelo menos, três linhas de terapêuticas anteriores, cuja doença seja refratária a, pelo menos, um inibidor do proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38, e que tenham demonstrado progressão da doença durante ou após a última terapêutica.

Para os doentes que receberam um transplante autólogo de células estaminais previamente, o tempo até à progressão deve ser de, pelo menos, 3 anos após o transplante (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Pepaxti deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento do mieloma múltiplo.

Posologia

A dose inicial recomendada de Pepaxti é de 40 mg no Dia 1 de cada ciclo de tratamento de 28 dias. Para doentes com um peso corporal igual ou inferior a 60 kg, a dose inicial recomendada é de 30 mg no Dia 1 de cada ciclo de 28 dias. Recomenda-se a continuação do tratamento até ocorrer progressão da doença ou um nível inaceitável de toxicidade (ver secção 5.1).

A dose recomendada de dexametasona é de 40 mg por via oral nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias. Para doentes com idade igual ou superior a 75 anos, a dose recomendada de dexametasona é de 20 mg. Para obter informações adicionais sobre a administração de dexametasona, ver secção 5.1 e o respetivo Resumo das Características do Medicamento.

Modificação de dose devido a reações adversas

Pepaxti deve ser suspenso se a contagem de neutrófilos for inferior a $1 \times 10^9/l$ ou se a contagem de plaquetas for inferior a $50 \times 10^9/l$.

A redução da dose e as modificações da dose recomendadas devido a reações adversas ao Pepaxti são apresentadas nas tabelas 1 e 2, respetivamente.

Tabela 1: Redução da dose recomendada devido a reações adversas a Pepaxti

Redução da dose:	Dose* em doentes com peso corporal superior a 60 kg	Dose* em doentes com peso corporal igual ou inferior a 60 kg
	40 mg	30 mg
Primeira	30 mg	20 mg
Segunda	20 mg	15 mg
Terceira	15 mg	Descontinuar permanentemente Pepaxti em doentes que não conseguem tolerar 15 mg
Subsequente	Descontinuar permanentemente Pepaxti em doentes que não conseguem tolerar 15 mg	-

*Administrado por via intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de 28 dias. Para modificações da dose, ver Tabela 2

Tabela 2: Modificações da dose recomendada devido a reações adversas a Pepaxti (Classificação da reação adversa de acordo com a CTCAE v 5.0)

Reação adversa	Gravidade	Modificação da dose
Reação adversa hematológica (ver secção 4.4)	Contagem de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/l$ num dia de administração prevista de Pepaxti	- Interromper o tratamento com Pepaxti e monitorizar a contagem de plaquetas semanalmente até que a contagem de plaquetas seja igual ou superior a $50 \times 10^9/l$. - Retomar o tratamento com Pepaxti no nível posológico imediatamente abaixo.
	Contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/l$ num dia de administração prevista de Pepaxti	- Interromper o tratamento com Pepaxti e monitorizar a contagem de neutrófilos semanalmente até que a contagem de neutrófilos seja igual ou superior a $1 \times 10^9/l$. - Retomar o tratamento com Pepaxti no nível posológico imediatamente abaixo.
Reação adversa não hematológica (ver secção 4.8)	Grau 2	- Considerar a interrupção do tratamento com Pepaxti até resolução para, pelo menos, grau 1 ou situação basal. - Considerar retomar o tratamento com Pepaxti no nível posológico imediatamente abaixo.
	Grau 3 ou 4	- Interromper o tratamento com Pepaxti até resolução para, pelo menos, grau 1 ou situação basal. - Considerar retomar o tratamento com Pepaxti no nível posológico imediatamente abaixo.

Medicamentos concomitantes recomendados

Deve ter-se em consideração se o tratamento profilático concomitante com agentes antimicrobianos deve ser administrado para reduzir o risco de infeções (ver secção 4.8).

Os agentes antieméticos devem ser administrados antes e durante o tratamento com Pepaxti, em conformidade com a opinião do médico e com a prática local (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado nenhum ajuste de dose para doentes idosos.

Compromisso renal

Não é necessário o ajuste da dose de Pepaxti em doentes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) superior a $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Recomenda-se uma dose de 30 mg em doentes com TFGe de

30-45 ml/min/1,73 m². Não existem dados suficientes em doentes com TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m² que sustentem uma recomendação posológica (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário o ajuste de dose de Pepaxti em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2). Os dados em doentes com compromisso hepático moderado ou grave são insuficientes para sustentar uma recomendação posológica.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Pepaxti em crianças com idade inferior a 18 anos de idade ainda não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Pepaxti destina-se a administração por via intravenosa.

Pepaxti deve ser administrado como perfusão de 30 minutos através de uma via venosa periférica ou de um dispositivo de acesso venoso central, como um cateter central de inserção periférica (PICC) ou um cateter venoso central tunelizado. Se for administrado perifericamente, recomenda-se ir mudando de veia para a perfusão. No caso de extravasamento, a administração deve ser interrompida imediatamente e deve passar a utilizar-se um cateter venoso central.

Pepaxti deve ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde antes da administração. A perfusão da solução diluída deve ter início no prazo de 60 minutos após o início da reconstituição inicial ou ser colocada no frigorífico no prazo de 30 minutos após o início da reconstituição inicial. Para instruções sobre a reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Amamentação (ver a secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O melfalano flufenamida pode causar lesões tecidulares locais. Caso ocorra extravasamento, deve ser administrado através de perfusão direta numa veia periférica (ver secção 4.2).

Trombocitopenia

Pepaxti pode causar trombocitopenia. Foi frequentemente notificada trombocitopenia (incluindo número de plaquetas diminuído) em estudos clínicos (ver secção 4.8). Uma vez que a trombocitopenia pode aumentar o risco de acontecimentos hemorrágicos graves, os doentes devem ser aconselhados a procurar um médico se ocorrerem sinais ou sintomas de hemorragia e hematomas.

As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas antes do início do tratamento, durante o tratamento e segundo indicação médica. Os doentes devem ser monitorizados com mais frequência durante os primeiros dois meses de tratamento. Pepaxti não deve ser administrado se a contagem de plaquetas for inferior a $50 \times 10^9/l$. O tratamento deve ser interrompido até que a contagem de plaquetas seja igual ou superior a $50 \times 10^9/l$ (sem transfusões recentes) e reiniciado no nível posológico imediatamente abaixo. A dose e/ou o esquema posológico devem ser ajustados de acordo com os sinais e sintomas de hemorragia (ver secção 4.2). O tratamento da trombocitopenia com transfusões e/ou outros tratamentos deve ser considerado, segundo indicação médica.

Neutropenia

Pepaxti pode causar neutropenia. Foi frequentemente notificada neutropenia (incluindo número de neutrófilos diminuído) em estudos clínicos (ver secção 4.8). Uma vez que a neutropenia pode aumentar o risco de infeções, os doentes devem ser aconselhados a procurar um médico se ocorrerem sinais ou sintomas de infeção.

As contagens de neutrófilos devem ser monitorizadas antes do início do tratamento, durante o tratamento e segundo indicação médica. Os doentes devem ser monitorizados com mais frequência durante os primeiros dois meses de tratamento. Pepaxti não deve ser administrado se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a $1 \times 10^9/l$. O tratamento deve ser interrompido até que a contagem absoluta de neutrófilos seja igual ou superior a $1 \times 10^9/l$ e reiniciado no nível posológico imediatamente abaixo. A dose e/ou o esquema posológico devem ser ajustados de acordo com os sinais e sintomas de infeção (ver secção 4.2). O tratamento de doentes neutropénicos com fatores de crescimento hematopoéticos e/ou agentes antimicrobianos profiláticos deve ser considerado segundo indicação médica (ver secção 4.2).

Anemia

A anemia foi frequentemente notificada em estudos clínicos (ver secção 4.8). As contagens de glóbulos vermelhos devem ser monitorizadas antes do início do tratamento, durante o tratamento e segundo indicação médica. Os doentes devem ser monitorizados com mais frequência durante os primeiros dois meses de tratamento. O tratamento da anemia com transfusões e/ou eritropoietina deve ser considerado segundo indicação médica.

Infeções

Pepaxti pode causar infeções, incluindo infeções de grau ≥ 3 , como pneumonia e infeções do trato respiratório superior (ver secção 4.8). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para a deteção de sinais de infeção. O tratamento de infeções com agentes antimicrobianos deve ser considerado segundo indicação médica.

Acontecimentos gastrointestinais

As náuseas e a diarreia são muito frequentes e os vómitos são frequentes durante o tratamento com Pepaxti (ver secção 4.8). Deve considerar-se a profilaxia com agentes antieméticos antes e durante a perfusão com melfalano flufenamida (ver secção 4.2).

Acontecimentos tromboembólicos

Foram observados acontecimentos tromboembólicos venosos em doentes que receberam Pepaxti em associação com dexametasona (ver secção 4.8). Os doentes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo, incluindo trombose prévia, devem ser cuidadosamente monitorizados. A decisão de tomar medidas profiláticas deve ser tomada após uma avaliação cuidadosa dos fatores de risco subjacentes de cada doente, incluindo a ocorrência de trombocitopenia. Em doentes de alto risco, a profilaxia antitrombótica pode ser considerada.

Mutagenicidade

O melfalano, um metabolito de melfalano flufenamida, é mutagénico nos animais, tendo sido observadas aberrações cromossómicas em doentes tratados com melfalano.

Carcinogenicidade

Leucemia mieloide aguda (LMA) e síndromes mielodisplásicas (SMD)

A LMA e as SMD ocorreram em doentes com mieloma múltiplo que receberam Pepaxti (ver secção 4.8). O risco leucemogénico deve ser ponderado face ao potencial benefício terapêutico ao

considerar a utilização de melfalano flufenamida. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados antes e durante o tratamento relativamente à ocorrência de LMA e SMD.

Segunda doença maligna primária

A utilização de agentes alquilantes foi associada ao desenvolvimento de uma segunda doença maligna primária, sendo também notificadas segundas doenças malignas primárias após a utilização de Pepaxti, ver secção 4.8. Quando o metabolito melfalano flufenamida é utilizado em associação com lenalidomida e prednisona e, em menor grau, em associação com talidomida e prednisona, foi associado a um risco aumentado de segundas doenças malignas primárias sólidas em doentes idosos com mieloma múltiplo recentemente diagnosticado. O melfalano flufenamida não é indicado em associação com lenalidomida ou talidomida. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados antes e durante o tratamento relativamente à ocorrência de segunda doença maligna primária.

Transplante autólogo de células estaminais

Pepaxti não é recomendado em doentes que tenham progredido nos 36 meses seguintes a um transplante autólogo de células estaminais (ver secção 4.1). Esta decisão baseia-se nos resultados do estudo OP-103 (OCEAN), um ensaio aleatorizado de fase 3 realizado em doentes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário após 2 a 4 linhas de terapêutica prévia e refratário à lenalidomida e à última linha da terapêutica. As análises post-hoc demonstraram que os doentes tratados com melfalano flufenamida/dexametasona que progrediram menos de 36 meses após um transplante autólogo de células estaminais apresentaram uma sobrevida inferior em comparação com o braço de controlo da pomalidomida/dexametasona, com uma taxa de sobrevida global mediana de 15,7 meses (IC de 95 %: 11,9, 20,5, N = 101) em comparação com 28,7 meses (IC 95%: 20,2, 34,1; N=101),-respetivamente. No caso dos doentes sem transplante autólogo de células estaminais prévio ou que progrediram mais de 36 meses após um transplante autólogo de células estaminais, a mediana da sobrevida global foi de 23,6 meses (IC de 95 %: 18,9, 28,0; N = 145) no grupo de melfalano flufenamida/dexametasona *versus* 19,8 meses (IC de 95 %: 12,6, 26,5; N = 148) no braço da pomalidomida/dexametasona.

Tratamento de condicionamento mieloablativo

A eficácia e a segurança de Pepaxti em doses necessárias para a mieloablação não foram estudadas em seres humanos. Pepaxti não deve ser utilizado para o tratamento de condicionamento antes do transplante de células estaminais.

Compromisso renal

Como os doentes com compromisso renal podem apresentar uma supressão acentuada da medula óssea, estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. Não existem dados suficientes em doentes com TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m² que sustentem uma recomendação posológica (ver secção 4.2).

Vacinas vivas atenuadas

Foi descrito um risco de doença grave que pode ter um desfecho fatal com o metabolito melfalano em doentes que receberam vacinas vivas atenuadas. Este risco aumenta em doentes que já se encontram imunossuprimidos pela sua doença subjacente. Quando existe uma vacina inativada ou de ARNm, esta deve ser utilizada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com o melfalano flufenamida. Com base nos dados clínicos e *in vitro* disponíveis, existe um risco baixo de interação medicamentosa farmacocinética ou farmacodinâmica para o melfalano flufenamida (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Tal como acontece com todos os tratamentos citotóxicos, os doentes do sexo masculino e feminino que utilizam melfalano flufenamida devem utilizar métodos contraceptivos fiáveis até seis meses após a cessação do tratamento.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de melfalano flufenamida em mulheres grávidas. Os estudos em animais com o metabolito melfalano flufenamida revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido às propriedades genotóxicas e à semelhança estrutural do melfalano flufenamida com compostos teratogénicos conhecidos, é possível que o melfalano flufenamida possa induzir malformações congénitas na descendência de doentes tratados. O melfalano flufenamida não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com melfalano flufenamida.

Amamentação

Desconhece-se se o melfalano flufenamida ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Devido às suas propriedades genotóxicas, o melfalano flufenamida está contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Espera-se que melfalano flufenamida, como outros agentes com propriedades alquilantes, suprima a função dos ovários em mulheres pré-menopáusicas, o que resulta em amenorreia num grande número de doentes.

Estudos em animais demonstraram que o melfalano flufenamida pode ter efeitos adversos na espermatogénese (ver secção 5.3). Por conseguinte, é possível que o melfalano flufenamida possa causar efeitos adversos temporários ou permanentes na fertilidade masculina. Aconselha-se a criopreservação de sêmen antes do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Pepaxti sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. É provável que determinadas reações adversas do melfalano flufenamida, como tonturas e náuseas, possam afetar esta capacidade.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Pepaxti em associação com dexametasona foi avaliada em 491 doentes com mieloma múltiplo, incluindo 147 doentes com doença refratária de classe tripla que receberam, pelo menos, três linhas de terapêuticas anteriores. As reações adversas mais frequentes são trombocitopenia (83 %), neutropenia (72 %), anemia (66 %), náuseas (21 %), diarreia (19 %) e pirexia (19 %). As reações adversas graves mais frequentes são pneumonia (11 %), trombocitopenia (5 %) e infeção do trato respiratório (4 %).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 3 resume as reações adversas que foram notificadas nos doentes que receberam Pepaxti. Os dados refletem a exposição de Pepaxti como agente único em 13 doentes e em associação com dexametasona em 478 doentes.

As reações adversas são descritas utilizando os termos MedDRA.

As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\,000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3: Reações adversas notificadas em doentes com mieloma múltiplo tratados com Pepaxti durante os estudos clínicos

Classe de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência global	Grau de frequência 3/4
Infecções e infestações	Choque séptico	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Sépsis ¹	Comum	Comum
	Pneumonia ²	Muito frequentes	Comum
	Infeção do trato respiratório ³	Muito frequentes	Comum
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Síndrome mielodisplásica (SMD)	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Leucemia mieloide aguda (LMA)	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril	Comum	Comum
	Trombocitopenia ⁴	Muito frequentes	Muito frequentes
	Neutropenia ⁵	Muito frequentes	Muito frequentes
	Anemia	Muito frequentes	Muito frequentes
	Leucopenia	Comum	Comum
	Linfopenia	Comum	Comum
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Comum	Pouco frequentes
	Hipocaliemia	Comum	Comum
	Hiperuricemia	Comum	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Comum	Pouco frequentes
	Tonturas	Comum	Pouco frequentes
Vasculopatias	Trombose venosa profunda	Comum	Pouco frequentes
	Hematoma	Comum	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Embolia pulmonar	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Dispneia	Muito frequentes	Pouco frequentes
	Dispneia de esforço	Comum	-
	Tosse	Muito frequentes	Pouco frequentes
	Epistaxe	Comum	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes	Comum
	Náuseas	Muito frequentes	Pouco frequentes
	Vômitos	Comum	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Muito frequentes	Comum
	Fadiga	Muito frequentes	Comum
	Astenia	Muito frequentes	Comum

¹ A sépsis inclui os acontecimentos de sépsis, sépsis por *Escherichia*, sépsis bacteriana e urossépsis

² A pneumonia inclui os acontecimentos de pneumonia, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia por COVID-19, pneumonia por *Influenza* e pneumonia viral

³ A infeção do trato respiratório inclui os acontecimentos de infeção do trato respiratório, infeção viral do trato respiratório, infeção do trato respiratório superior, infeção viral do trato respiratório superior, bronquite, bronquite viral e infeção do trato respiratório inferior

⁴ A trombocitopenia inclui os acontecimentos de trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas

⁵ A neutropenia inclui os acontecimentos de neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos

Descrição de reações adversas selecionadas

Trombocitopenia

Foi notificada trombocitopenia em 83 % dos doentes, trombocitopenia de grau 3/4 em 74 % dos doentes tratados com Pepaxti. 33 % dos doentes apresentaram trombocitopenia de grau 3/4 durante o primeiro ciclo de tratamento. O tempo médio até ao início da trombocitopenia de grau 3 ou 4 foi de 43 dias a partir da primeira dose. A trombocitopenia de grau 3/4 resultou no atraso na dose, redução da dose e descontinuação da dose de Pepaxti em 41 %, 23 % e 12 %, respetivamente.

Hemorragia

Foi notificada hemorragia de qualquer grau em 21 % dos doentes. Foram notificadas hemorragias de grau 3 em 2 % e hemorragias de grau 4 em <1 % dos doentes. As hemorragias mais frequentemente notificadas foram epistaxe, que afetou 6 % dos doentes, e hematoma não especificado, que afetou 2 % dos doentes. Foram notificadas hemorragias com início em ciclo concomitante com a trombocitopenia de grau 3/4 em 14 % dos doentes.

Neutropenia

Foi notificada neutropenia em 72 % dos doentes, foi notificada neutropenia de grau 3/4 em 66 % dos doentes tratados com Pepaxti. 38 % dos doentes apresentaram neutropenia de grau 3/4 durante o primeiro ciclo de tratamento. O tempo médio até ao início da neutropenia de grau 3 ou 4 foi de 22 dias após a primeira dose.

A neutropenia de grau 3/4 resultou no atraso da dose, na redução da dose e na descontinuação da dose de Pepaxti em 26 %, 9 % e 4 %, respetivamente.

Ocorreram infeções em ciclo concomitante com a neutropenia de grau 3/4 em 21 % dos doentes. Foram notificadas infeções clinicamente significativas (grau 3 ou superior) em 8 % dos doentes com neutropenia concomitante de grau 3-4. Foi notificada neutropenia febril em 4 % dos doentes.

Infeções

Todos os doentes na população-alvo apresentam risco de infeções devido ao seu estado imunodeficiente. A mielossupressão e os efeitos imunossupressores induzidos pelo melfalano flufenamida podem facilitar o desenvolvimento de infeções, as quais podem ter um desfecho fatal nas suas manifestações mais graves. A adoção de medidas profiláticas, como a administração de agentes antimicrobianos, pode ser útil (ver secção 4.2).

Nos doentes que receberam Pepaxti, 52 % dos doentes apresentaram qualquer tipo de infeção. A pneumonia e outras infeções do trato respiratório são os tipos de infeções mais frequentes.

Anemia

Foi notificada anemia em 66 % dos doentes, foi notificada anemia de grau 3 em 41 % dos doentes e foi notificada anemia de grau 4 em 1 % dos doentes tratados com Pepaxti.

Segunda doença maligna primária

Os agentes alquilantes foram associados ao desenvolvimento de SMD, LMA e outras segundas doenças malignas primárias. O desenvolvimento de SDM e LMA em doentes que receberam Pepaxti em estudos clínicos foi pouco frequente. Foi também notificado um número reduzido de outras segundas doenças malignas primárias, sendo as mais frequentes o carcinoma basocelular e o carcinoma de células escamosas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em caso de overdosagem, é provável que ocorram acontecimentos gastrointestinais, como náuseas e vômitos, e eventos hematológicos devido à supressão da medula óssea. O doente deve ser monitorizado para detecção de quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas, incluindo hemogramas semanais durante, pelo menos, 4 semanas, devendo ser instituído tratamento de apoio adequado, como a transfusão de sangue, agentes antimicrobianos e/ou fatores de crescimento hematopoiéticos, se necessário. Não existe um antídoto específico conhecido para o melfalano flufenamida.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, análogos da mostarda nitrogenada, código ATC: L01AA10

Mecanismo de ação

O melfalano flufenamida é um fármaco alquilante conjugado com um péptido. O medicamento é composto por um dipéptido e uma fração alquilante do grupo dos análogos da mostarda nitrogenada. O conjugado peptídico lipofílico intacto é rapidamente distribuído através do transporte passivo nas células onde se liga e é catalisado pelas esterases e peptidases ao metabolito melfalano. À semelhança de outros medicamentos à base de mostarda nitrogenada, a ligação cruzada do ADN está envolvida na atividade antitumoral do melfalano flufenamida. Em ensaios celulares, o melfalano flufenamida inibiu a proliferação e induziu a apoptose de células tumorais hematopoiéticas. A atividade citotóxica retida foi demonstrada em células do mieloma múltiplo com a funcionalidade p53 ausente ou comprometida. O melfalano flufenamida demonstrou citotoxicidade sinérgica com dexametasona nas linhas celulares de mieloma múltiplo resistentes e não resistentes ao melfalano.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Na dose aprovada, o melfalano flufenamida não afeta os parâmetros ECG do intervalo PR, intervalo QRS ou intervalo QTc em qualquer medida clinicamente relevante.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança do melfalano flufenamida em associação com dexametasona foram avaliadas no HORIZON, um estudo multicêntrico, de braço único, em 157 doentes com mieloma múltiplo refratário/em recidiva. Um total de 157 doentes recebeu melfalano flufenamida 40 mg no Dia 1 e dexametasona 40 mg (20 mg para doentes com ≥ 75 anos de idade) nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. Os doentes foram tratados até à progressão da doença ou até ocorrer toxicidade inaceitável. 110 dos doentes tinham mieloma múltiplo refratário a, pelo menos, um inibidor do proteassoma, a, pelo menos, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38, ou seja, eram refratários de classe tripla e tinham recebido, pelo menos, 3 linhas de terapêuticas anteriores. Os doentes refratários primários foram excluídos do estudo.

A duração média do tratamento com melfalano flufenamida na população de doentes refratários de classe tripla (n = 110) foi de 3,0 meses (intervalo de 1,0 a 28,0 meses).

Dos 110 $\geq$ doentes refratários de classe tripla no estudo HORIZON, 52 doentes não tinham recebido um transplante autólogo de células estaminais ou progrediram mais de 36 meses após um transplante autólogo de células estaminais e 58 doentes tinham progredido no prazo de 36 meses após um transplante autólogo de células estaminais. As características da doença e os resultados de eficácia em doentes refratários de classe tripla que receberam, pelo menos, 3 linhas de terapêuticas anteriores e que não tinham recebido um transplante autólogo de células estaminais ou progrediram mais de 36 meses após um transplante autólogo de células estaminais encontram-se resumidos na Tabela 4 e na Tabela 5.

O parâmetro principal de eficácia foi a taxa de resposta global (ORR - overall response rate) avaliada pelos investigadores de acordo com os critérios do IMWG.

Tabela 4: Características da doença em doentes refratários de classe tripla que receberam, pelo menos, 3 linhas de terapêuticas anteriores e que não tinham recebido um transplante autólogo de células estaminais ou progrediram mais de 36 meses após um transplante autólogo de células estaminais no estudo HORIZON

Parâmetro	Estudo HORIZON (n = 52)
Anos médios desde o diagnóstico até ao início do tratamento do estudo (intervalo)	7,4 (0,7-24,6)
Regimes de tratamento anteriores, mediana (intervalo)	5 (3 - 10)
Idade, mediana (intervalo)	70 (42 - 86)
Doentes <65 anos de idade, n (%)	18 (35 %)
Doentes com idades compreendidas entre os 65 e os 74 anos, n (%)	18 (35 %)
Doentes com ≥75 anos de idade, n (%)	16 (31 %)
Estado refratário documentado, n (%)	
Lenalidomida	47 (90 %)
Pomalidomida	49 (94 %)
Bortezomib	37 (71 %)
Carfilzomib	26 (50 %)
Daratumumab	49 (94 %)
Alquilador refratário	32 (62 %)
Melfalano exposto	30 (58 %)
Melfalano refratário	11 (21 %)
Transplante de células estaminais anterior, n (%)	19 (37 %)
ECOG no início do estudo, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)
Estadiamento de acordo com o International Staging System no início do estudo, n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III	19 (37 %)
Em falta/Desconhecido	3 (6 %)
Citogenética de alto risco ^a , n (%)	21 (40 %)
Doença extramedular, n (%)	22 (42 %)

^a del(17p), t(4;14), t(14;16), gain (1q) e t(14;20)

Tabela 5: Resultados de eficácia para doentes refratários de classe tripla que receberam, pelo menos, 3 linhas de terapêuticas anteriores e que não tinham recebido um transplante autólogo de células estaminais ou progrediram mais de 36 meses após um transplante autólogo de células estaminais no estudo HORIZON

	Estudo HORIZON, n = 52
Resposta	Avaliado pelo investigador
Taxa de resposta global (ORR) ^a , IC de 95 % (%)	28,8% (17,1 %, 43,1 %)
Resposta completa estrita (sCR)	0
Resposta completa (CR)	0
Resposta parcial muito boa (RPMB)	5 (9,6 %)
Resposta parcial (RP)	10 (19,2 %)

	Estudo HORIZON, n = 52
Resposta	Avaliado pelo investigador
Duração da resposta	
Mediana, IC de 95 % (meses)	7,6 (3,0-12,3)
Tempo até à resposta, intervalo médio (meses)	2,3 (1,0-10,5)

^a Inclui sCR + CR + RPMB + RP.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Pepaxti em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após 40 mg de Pepaxti, o melfalano flufenamida atingiu concentrações plasmáticas máximas de uma média de 159 ng/ml (CV % 39) durante a perfusão de 30 minutos. As concentrações plasmáticas máximas do metabolito melfalano ativo foram atingidas 4 a 15 minutos após o final da perfusão de Pepaxti 40 mg. Após Pepaxti 40 mg, a $C_{\text{máx}}$ média (CV %) foi de 432 ng/ml (30 %) e a $AUC_{0-\text{INF}}$ foi de 873 ng/ml·h (28 %) para o metabolito melfalano após uma dose única. A $C_{\text{máx}}$ média (CV %) foi de 419 ng/ml (33 %) e a $AUC_{0-\text{INF}}$ foi de 815 ng/ml·h (29 %) para o metabolito melfalano no estado estacionário. A comparação dos parâmetros FC do metabolito melfalano revelou que o IC de 90% para o rácio das médias geométricas para a perfusão intravenosa periférica e central se situava entre 0,8 e 1,25 para a $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-t)}$ e $AUC_{(0-\infty)}$, o que prova a bioequivalência para a perfusão intravenosa periférica e central do melfalano flufenamida.

A AUC do melfalano flufenamida e do metabolito melfalano aumenta de uma forma aproximadamente proporcional à dose no intervalo de doses de 25 a 130 mg.

Distribuição

In vivo, o desaparecimento do melfalano flufenamida a partir do plasma é rápido e é atribuído à distribuição nos tecidos periféricos.

O volume médio (CV %) de distribuição foi de 35 l (71 %) para o melfalano flufenamida e o volume médio aparente de distribuição é de 76 l (32 %) para o metabolito melfalano após uma dose única de melfalano flufenamida.

Biotransformação

O melfalano flufenamida é metabolizado nos tecidos no metabolito do desetil-melfalano flufenamida e no metabolito melfalano. Não existe um metabolismo significativo do melfalano flufenamida no metabolito melfalano no plasma. O melfalano é metabolizado principalmente por hidrólise espontânea em monohidroxi-melfalano e di-hidroxi-melfalano.

Eliminação

Após o final da perfusão de Pepaxti 40 mg, a semivida de eliminação média (CV %) do melfalano flufenamida é de 2,1 minutos (34 %). A semivida de eliminação média (CV %) do metabolito melfalano é de 70 minutos (21 %). A depuração média (CV %) do melfalano flufenamida e do metabolito melfalano é de 692 l/h (49 %) e 23 l/h (23 %), respetivamente, na dose recomendada de Pepaxti 40 mg.

A excreção renal e hepática do melfalano flufenamida inalterado é avaliada como sendo negligenciável, uma vez que a depuração plasmática total do melfalano flufenamida excede largamente a taxa de filtração glomerular (TFG) renal e o fluxo sanguíneo hepático.

Populações específicas

Doentes idosos (> 65 anos de idade)

Com base na análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças na farmacocinética do metabolito melfalano com base na idade ou género.

Compromisso renal

O metabolito melfalano flufenamida é parcialmente eliminado através da excreção renal. Nos doentes tratados com melfalano flufenamida no estudo OP-103, 72 doentes tinham função renal normal, 112 doentes tinham compromisso renal ligeiro e 43 doentes tinham compromisso renal moderado.

Com base na análise farmacocinética populacional, a AUC do melfalano foi, em média, 6 % mais elevada no compromisso ligeiro, 18 % mais elevada em doentes com compromisso renal moderado com TFG_e 45-60 ml/min/1,73 m² e 32 % mais elevada em doentes com compromisso renal moderado com TFG_e 30-45 ml/min/1,73 m² em comparação com doentes com função renal normal. Foi observado um efeito maior de Pepaxti nos níveis de trombócitos em doentes com uma TFG_e mais baixa. Recomenda-se uma dose de Pepaxti de 30 mg em doentes com TFG_e de 30-45 ml/min/1,73 m². Não existem dados suficientes em doentes com TFG_e inferior a 30 ml/min/1,73 m² que sustentem uma recomendação posológica.

Compromisso hepático

Não foram observadas diferenças na farmacocinética do metabolito melfalano em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total ≤ LSN e AST > LSN, ou bilirrubina total 1 a 1,5 × LSN e qualquer AST). Desconhece-se o efeito do compromisso hepático moderado a grave (bilirrubina total > 1,5 × LSN e qualquer AST) na farmacocinética.

Peso corporal

Foram observadas exposições mais elevadas do metabolito melfalano em doentes com peso corporal mais baixo. Com um peso corporal de 60 kg, a C_{máx} foi, em média, 36 % mais elevada e a AUC foi, em média, 31 % mais elevada em comparação com um peso corporal de 95 kg. Foi observada uma maior incidência de trombocitopenia e neutropenia em doentes com peso corporal mais baixo. Recomenda-se uma dose de Pepaxti de 30 mg em doentes com peso corporal igual ou inferior a 60 kg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Pepaxti é genotóxico. Estudos mecanísticos *in vitro* demonstraram que o melfalano flufenamida causou danos irreversíveis no ADN.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade ou mutagenicidade com o melfalano flufenamida.

Toxicologia reprodutiva

Em estudos toxicológicos de dose repetida, o melfalano flufenamida foi administrado por via intravenosa em ratos na dose de 20, 40 ou 55 mg/m², e em cães na dose de 0,45 ou 0,90 mg/kg (9 ou 18 mg/m²) a cada 21 dias, durante duas ou três doses. Foram observados a diminuição do peso dos testículos e a depleção de células germinativas em ambas as espécies, e foi observada oligospermia epididimal em cães. Foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos em cães com exposições abaixo da dose clínica recomendada de 40 mg. A reversibilidade dos efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos não foi avaliada.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva com o melfalano flufenamida. O metabolito melfalano flufenamida foi teratogénico em ratos após exposição a uma dose única. Em estudos de toxicidade reprodutiva de dose repetida, a exposição ao melfalano resultou em toxicidade materna e malformações congénitas induzidas. Num estudo em ratinhos, observou-se uma redução do número de crias por ninhada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Antes da abertura

4 anos

Solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, a solução diluída pode ser conservada no frigorífico (2 °C – 8 °C) antes da administração por um período máximo de 6 horas. Não congelar. Se refrigerada, deixar a solução diluída estabilizar à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) durante um máximo de 30 minutos antes da administração.

A solução diluída para perfusão pode ser mantida à temperatura ambiente até 1,5 horas (incluindo o tempo de perfusão).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo 1 de 50 ml, selado com rolha de borracha de clorobutilo e selo de alumínio com uma cápsula amovível de plástico contendo 20 mg de pó. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Pepaxti deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando uma técnica assética para garantir a esterilidade da solução preparada.

Solventes adicionais necessários para a preparação:

5 % de solução de glicose para injeção/perfusão (temperatura ambiente).

Saco de 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %) fria (2 °C – 8 °C) (refrigerar durante, pelo menos, 4 horas).

Tabela 6 Volumes de diluição por dose de Pepaxti

Descrição do volume	Dose de Pepaxti			
	40 mg (2 frascos para injetáveis)	30 mg (1,5 frascos para injetáveis)	20 mg (1 frasco para injetáveis)	15 mg (0,75 frascos para injetáveis)
Volume de solução de Pepaxti reconstituída necessário para o medicamento final	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml

Descrição do volume	Dose de Pepaxti			
	40 mg (2 frascos para injetáveis)	30 mg (1,5 frascos para injetáveis)	20 mg (1 frasco para injetáveis)	15 mg (0,75 frascos para injetáveis)
Volume total final do saco de perfusão após a diluição	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Concentração de Pepaxti após diluição	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Etapas de preparação

Leia as instruções completas antes de iniciar a preparação.

Os passos 3 a 5 devem ser concluídos no prazo de 30 minutos.

<u>Passos de reconstituição e diluição</u>
<i>Passo 1</i> Determine o número de frascos para injetáveis necessários para a dose de acordo com a Tabela 6 «Volumes de diluição por dose de Pepaxti». Coloque o(s) frasco(s) para injetáveis à temperatura ambiente durante, pelo menos, 30 minutos.
<i>Passo 2</i> Agite vigorosamente o(s) frasco(s) para injetáveis para desintegrar o pó aglomerado liofilizado num pó solto.

Os passos 3 a 5 devem ser concluídos no prazo de 30 minutos.

Passo 3

Para uma dose de Pepaxti de 40 mg	Para uma dose de Pepaxti de 30 mg	Para uma dose de Pepaxti de 20 mg	Para uma dose de Pepaxti de 15 mg
Reconstitua aseticamente cada um dos 2 frascos para injetáveis com 40 ml de solução de glicose de 5 % para perfusão para obter uma concentração final de 0,5 mg/ml.	Reconstitua aseticamente cada um dos 2 frascos para injetáveis com 40 ml de solução de glicose de 5 % para perfusão para obter uma concentração final de 0,5 mg/ml.	Reconstitua aseticamente 1 frasco para injetáveis com 40 ml de solução de glicose de 5 % para perfusão para obter uma concentração final de 0,5 mg/ml.	Reconstitua aseticamente 1 frasco para injetáveis com 40 ml de solução de glicose de 5 % para perfusão para obter uma concentração final de 0,5 mg/ml.

Certifique-se de que a solução de glicose de 5 % para perfusão está à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C). Agite vigorosamente o(s) frasco(s) para injetáveis até a solução estar límpida. Deixe o(s) frasco(s) para injetáveis repousar para permitir a dissipação de bolhas de ar e confirmar uma solução transparente.

Passo 4

Retire 80 ml de um saco de solução para injeção de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %) refrigerada (2 °C – 8 °C). Elimine os 80 ml retirados.

Passo 5

Para uma dose de Pepaxti de 40 mg	Para uma dose de Pepaxti de 30 mg	Para uma dose de Pepaxti de 20 mg	Para uma dose de Pepaxti de 15 mg
Retire 80 ml de solução reconstituída dos frascos para injetáveis de Pepaxti e transfira para uma solução injetável intravenosa (IV) contendo cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %) para obter uma concentração final de 0,16 mg/ml.	Retire 60 ml de solução reconstituída dos frascos para injetáveis de Pepaxti e transfira para uma solução injetável intravenosa (IV) contendo cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %) para obter uma concentração final de 0,13 mg/ml.	Retire 40 ml de solução reconstituída do frasco para injetáveis de Pepaxti e transfira para uma solução injetável intravenosa (IV) contendo cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %) para obter uma concentração final de 0,10 mg/ml.	Retire 30 ml de solução reconstituída do frasco para injetáveis de Pepaxti e transfira para uma solução injetável intravenosa (IV) contendo cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %) para obter uma concentração final de 0,08 mg/ml.

Rejeite qualquer porção não utilizada no(s) frasco(s) para injetáveis. Inverta cuidadosamente o saco para misturar a solução. Não agitar. Verifique se a solução é transparente e incolor a amarelo-pálido. Não utilizar se for observada descoloração da solução ou partículas.

Prazos de conservação

Pepaxti degrada-se na solução, especialmente à temperatura ambiente, e os prazos de conservação da solução diluída não devem ser excedidos.

Para administração imediata

A perfusão da solução diluída deve ter início **no prazo de 60 minutos** a contar do início da reconstituição (passo 3).

Para atraso na administração

Se não for utilizado para administração imediata, a solução diluída deve ser colocada no frigorífico (2 °C – 8 °C) no prazo de 30 minutos após a reconstituição inicial (passo 3) e pode ser conservada durante **até 6 horas**.

Administração

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente para deteção de matéria particulada e descoloração antes da administração. Não utilizar se forem observadas partículas visivelmente opacas, descoloração ou partículas estranhas.

Passos de administração

Passo 6

Administre Pepaxti como perfusão intravenosa de 30 minutos através de uma via venosa periférica ou de um dispositivo de acesso venoso central, por exemplo PICC ou cateter venoso central tunelizado. Se o saco de perfusão tiver sido conservado no frigorífico, deixe atingir a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C). Inicie a perfusão no prazo de 30 minutos após a remoção da solução diluída do frigorífico.

Passo 7

Após a conclusão da perfusão de Pepaxti, lave o cateter com uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %).

Eliminação

Pepaxti é um medicamento citotóxico de utilização única. O procedimento seguro de manuseamento e eliminação de análogos de mostarda nitrogenada deve ser seguido pelos profissionais de saúde ou pessoal médico e deve estar em conformidade com as recomendações atuais para medicamentos citotóxicos. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Suécia

8. NÚMERO DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1669/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 17 de agosto de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Eumédica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pepaxti 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão
melfalano flufenamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de melfalano flufenamida (na forma de cloridrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

e sacarose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para uma única utilização.

Via intravenosa após reconstituição e diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Stockholm
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1669/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pepaxti 20 mg pó para concentrado
melfalano flufenamida

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização IV após reconstituição e diluição.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 mg/ml após reconstituição.

6. OUTROS

Citotóxico: manusear com cuidado.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Pepaxti 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão melfalano flufenamida

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Pepaxti e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Pepaxti
3. Como é administrado Pepaxti
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Pepaxti
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Pepaxti e para que é utilizado

Pepaxti pertence a um grupo de medicamentos contra o cancro denominados agentes alquilantes. Funciona ligando-se ao ADN (a instrução genética necessária para que as células sobrevivam e se multipliquem) e danificando-o, ajudando assim a impedir o crescimento das células cancerosas.

Pepaxti é administrado com o esteroide dexametasona, para o tratamento de adultos com cancro do sangue (mieloma múltiplo). É utilizado quando a doença não responde a, pelo menos, três tipos de medicamentos contra o cancro. Se tiver sido tratado com um transplante de células estaminais (um procedimento em que as células que produzem o seu sangue são eliminadas e substituídas), o período de tempo decorrido até ao reaparecimento do mieloma múltiplo após o transplante deve ser de, pelo menos, 3 anos.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Pepaxti

Não utilize Pepaxti

- se tem alergia ao melfalano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a amamentar.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Pepaxti.

Sangramento e formação de nódos negros anormais e baixo número de plaquetas (células sanguíneas)
Pepaxti pode reduzir o número de células sanguíneas denominadas plaquetas que ajudam a coagular o seu sangue. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sangrar, por exemplo, do nariz ou se observar nódos negros na sua pele.

Febre e número de glóbulos brancos diminuído

Pepaxti pode reduzir o número de glóbulos brancos que são importantes no combate às infeções. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver sintomas de infeção, tais como febre, arrepios ou tosse.

Número de glóbulos vermelhos diminuído

Pepaxti pode reduzir o número de glóbulos vermelhos, que transportam oxigénio para as células do seu organismo. O seu médico irá colher regularmente amostras de sangue para monitorizar as suas células sanguíneas. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se se sentir fraco ou cansado, se parecer pálido ou se sentir falta de ar.

Infeções

Infeções como infeção pulmonar (pneumonia) e infeção do trato respiratório superior (que causam sintomas de constipação) são muito frequentes com Pepaxti. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se desenvolver febre ou outros sinais de infeção. O seu médico poderá recomendar antibióticos preventivos para reduzir o risco de desenvolvimento de infeções.

Risco de diarreia, náuseas ou vómitos

Deve informar o seu médico se tiver diarreia, náuseas ou vómitos.

Risco de desenvolvimento de coágulos de sangue

A utilização de Pepaxti em associação com dexametasona pode aumentar o risco de desenvolvimento de coágulos de sangue. Informe o seu médico ou enfermeiro se alguma vez teve um coágulo de sangue numa veia (trombose). Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se desenvolver um inchaço numa perna ou num braço, se tiver dificuldades a respirar ou se sentir dor no peito.

Risco adicional de cancro

É importante ter em atenção que os doentes com mieloma múltiplo tratados com Pepaxti podem desenvolver tipos adicionais de cancro, pelo que o seu médico deve avaliar cuidadosamente o benefício e o risco quando lhe receitar este medicamento.

Doença renal

Se tiver função renal reduzida, os efeitos secundários de Pepaxti nas suas células sanguíneas podem ser mais graves. Existe pouca informação disponível sobre a utilização do medicamento em doentes com função renal gravemente reduzida para poder recomendar uma dose segura e eficaz.

Vacinas

As vacinas que contenham organismos vivos, mas enfraquecidos, conhecidos como vacinas vivas atenuadas (como as vacinas contra o sarampo, a papeira e a rubéola), não devem ser utilizadas enquanto estiver a ser tratado com Pepaxti, uma vez que podem conduzir a uma infeção. No entanto, podem ser utilizados outros tipos de vacinas conhecidas como vacinas inativadas ou vacinas de ARNm. Informe o seu prestador de cuidados de saúde de que está a ser tratado com Pepaxti antes de ser vacinado.

Crianças e adolescentes

Pepaxti não se destina a ser utilizado em crianças ou adolescentes menores de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Pepaxti

Informe o seu médico se estiver a tomar, se tiver tomado recentemente, ou se é possível que venha a tomar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Gravidez

Este medicamento não é recomendado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário. Evite engravidar enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, uma vez que pode prejudicar o feto. O seu médico irá discutir consigo os potenciais riscos da utilização de Pepaxti durante a gravidez.

Se é uma mulher que pode engravidar:

- O seu médico pedir-lhe-á para fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Pepaxti.
- Deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante 6 meses após a última dose de Pepaxti. Fale com o seu médico sobre métodos contraceptivos eficazes que possam ser adequados para si.

Se é um homem que pode ser pai de uma criança:

- Deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante 6 meses após a última dose de Pepaxti.

Amamentação

Não deve amamentar durante o tratamento com Pepaxti, uma vez que pode ser nocivo para o seu bebé.

Fertilidade

Pepaxti pode afetar os ovários ou os espermatozoides, o que pode causar infertilidade (incapacidade de ter um bebé). Nas mulheres, a menstruação pode desaparecer. Nos homens, a incapacidade de ser pai de uma criança (esterilidade) devido à falta de esperma poder ser permanente. Consulte o seu médico relativamente à preservação do esperma antes de iniciar o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pepaxti pode causar náuseas e tonturas, o que pode reduzir a sua capacidade de condução de veículos ou utilização de máquinas.

3. Como é administrado Pepaxti

Pepaxti é reconstituído numa solução e administrado gota a gota numa veia (perfusão intravenosa) pelo seu médico ou enfermeiro durante 30 minutos. O seu médico decidirá qual a dose correta de Pepaxti. A dose inicial recomendada é de 40 mg a cada 4 semanas. Se tiver um peso corporal igual ou inferior a 60 kg, a dose inicial recomendada é de 30 mg a cada 4 semanas. O tratamento manter-se-á enquanto tiver benefícios e não apresentar efeitos secundários inaceitáveis. Como parte do seu tratamento, também tomará outro medicamento, a dexametasona, por via oral.

Se lhe for administrado mais Pepaxti do que deveria

Este medicamento será administrado pelo seu médico ou enfermeiro. No acontecimento improvável de lhe ser administrado demasiado (uma sobredosagem), o seu médico irá examiná-lo, incluindo a colheita de amostras de sangue para monitorizar as suas células sanguíneas.

Em caso de falhar uma dose de Pepaxti

É muito importante ir a todas as consultas para garantir que o seu tratamento funciona. Se faltar a uma consulta, contacte o seu médico ou hospital o mais rapidamente possível.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte imediatamente um médico caso note um dos seguintes efeitos secundários graves – pode necessitar de tratamento médico urgente:

- Febre, arrepios, dor de garganta, tosse ou quaisquer outros sinais de infeção (devido à falta de glóbulos brancos denominados neutrófilos, que combatem as infeções).
- Respiração rápida, pulsação acelerada, febre e arrepios, urinar pouco ou nada, náuseas e vômitos, confusão, perda de consciência (devido a uma infeção bacteriana do sangue grave designada sépsis ou choque séptico).

- Sangramento ou formação de nódos negros sem haver uma causa, incluindo sangrar do nariz (devido ao número de plaquetas diminuído [trombocitopenia]).
- Falta de ar (devido a uma infecção grave no peito, inflamação dos pulmões ou a um coágulo de sangue nos pulmões).
- Dor e inchaço nas pernas ou nos braços, especialmente na parte inferior da perna ou na barriga da perna (causados por coágulos de sangue).

Outros efeitos secundários que podem ocorrer

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Número diminuído de plaquetas no sangue (trombocitopenia)
- Número diminuído de um tipo de glóbulos brancos denominados neutrófilos (neutropenia)
- Número diminuído de glóbulos vermelhos que transportam oxigénio no sangue (anemia), causando fraqueza e fadiga
- Infecção pulmonar (pneumonia)
- Infecção das vias respiratórias que se apresentam, por exemplo, com febre, tosse e sintomas de constipação
- Diarreia
- Náuseas
- Febre
- Tosse
- Falta de ar
- Cansaço extremo (fadiga)
- Fraqueza

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Infecção bacteriana grave do sangue (sépsis)
- Febre associada a um número reduzido de alguns glóbulos brancos (neutropenia)
- Número diminuído de um tipo de glóbulos brancos denominados linfócitos (linfopenia), que também ajudam a combater as infeções
- Número total diminuído de glóbulos brancos
- Diminuição do apetite
- Nível baixo de potássio (pode causar fraqueza muscular e batimentos cardíacos irregulares)
- Níveis elevados de ácido úrico no sangue (podem causar gota e problemas nos rins)
- Dor de cabeça
- Tonturas
- Falta de ar quando em atividade
- Hemorragia nasal
- Vómitos
- Trombose venosa profunda (coágulo de sangue numa veia)
- Hematomas

Pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas):

- Infecção bacteriana grave do sangue com tensão arterial perigosamente baixa (choque séptico) que pode colocar em risco a sua vida ou mesmo ser fatal
- Coágulo de sangue nos pulmões
- Um tipo de cancro do sangue denominado síndrome mielodisplásica (SMD)
- Um tipo de cancro do sangue designado leucemia mieloide aguda (LMA)

O seu médico ou enfermeiro podem receitar-lhe medicamentos adicionais para tratar os seus sintomas e/ou prevenir efeitos secundários.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos

indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Pepaxti

Pepaxti será armazenado no hospital ou na clínica, pelo que estas instruções são para os profissionais de saúde.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso nos rótulos dos frascos para injetáveis e na embalagem exterior, após «VAL.». O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pepaxti

- A substância ativa é o melfalano flufenamida. Um frasco para injetáveis contém 20 mg de melfalano flufenamida (na forma de cloridrato).
- O outro componente é a sacarose (açúcar).

Qual o aspeto de Pepaxti e conteúdo da embalagem

Pepaxti é um pó branco a esbranquiçado num frasco para injetáveis de vidro.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Suécia

Fabricante

Eumetica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Oncopeptides AB (publ)
e-mail: medinfo@oncopeptides.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções passo a passo para utilização e manuseamento, reconstituição e administração

Pepaxti deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando uma técnica assética para garantir a esterilidade da solução preparada.

Solventes adicionais necessários para a preparação:

5 % de solução de glicose para injeção/perfusão (temperatura ambiente).

Saco de 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %) fria (2 °C – 8 °C) (refrigerar durante, pelo menos, 4 horas).

Tabela 1 Volumes de diluição por dose de Pepaxti

Descrição do volume	Dose de Pepaxti			
	40 mg (2 frascos para injetáveis)	30 mg (1,5 frascos para injetáveis)	20 mg (1 frasco para injetáveis)	15 mg (0,75 frascos para injetáveis)
Volume de solução de Pepaxti reconstituída necessário para o medicamento final	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Volume total final do saco de perfusão após a diluição	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Concentração de Pepaxti após diluição	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Etapas de preparação

Leia as instruções completas antes de iniciar a preparação.

Os passos 3 a 5 devem ser concluídos no prazo de 30 minutos.

Passos de reconstituição e diluição

Passo 1

Determine o número de frascos para injetáveis necessários para a dose, de acordo com a Tabela 1 «Volumes de diluição por dose de Pepaxti». Coloque o(s) frasco(s) para injetáveis à temperatura ambiente durante, pelo menos, 30 minutos.

Passo 2

Agite vigorosamente o(s) frasco(s) para injetáveis para desintegrar o pó aglomerado liofilizado num pó solto.

Os passos 3 a 5 devem ser concluídos no prazo de 30 minutos.

Etapa 3

Para uma dose de Pepaxti de 40 mg	Para uma dose de Pepaxti de 30 mg	Para uma dose de Pepaxti de 20 mg	Para uma dose de Pepaxti de 15 mg
Reconstitua aseticamente cada um dos 2 frascos para injetáveis com 40 ml de solução de glicose de 5 % para perfusão para obter uma concentração final de 0,5 mg/ml.	Reconstitua aseticamente cada um dos 2 frascos para injetáveis com 40 ml de solução de glicose de 5 % para perfusão para obter uma concentração final de 0,5 mg/ml.	Reconstitua aseticamente 1 frasco para injetáveis com 40 ml de solução de glicose de 5 % para perfusão para obter uma concentração final de 0,5 mg/ml.	Reconstitua aseticamente 1 frasco para injetáveis com 40 ml de solução de glicose de 5 % para perfusão para obter uma concentração final de 0,5 mg/ml.

Certifique-se de que a solução de glicose de 5 % para perfusão está à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C). Agite vigorosamente o(s) frasco(s) para injetáveis até a solução estar límpida. Deixe o(s) frasco(s) para injetáveis repousar para permitir a dissipação de bolhas de ar e confirmar uma solução transparente.

Passo 4

Retire 80 ml de uma solução injetável refrigerada (2 °C – 8 °C) do saco de 250 ml de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %). Elimine os 80 ml retirados.

Passo 5

Para uma dose de Pepaxti de 40 mg	Para uma dose de Pepaxti de 30 mg	Para uma dose de Pepaxti de 20 mg	Para uma dose de Pepaxti de 15 mg
Retire 80 ml de solução reconstituída dos frascos para injetáveis de Pepaxti e transfira para uma solução injetável intravenosa (IV) contendo cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %) para obter uma concentração final de 0,16 mg/ml.	Retire 60 ml de solução reconstituída dos frascos para injetáveis de Pepaxti e transfira para uma solução injetável intravenosa (IV) contendo cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %) para obter uma concentração final de 0,13 mg/ml.	Retire 40 ml de solução reconstituída do frasco para injetáveis de Pepaxti e transfira para uma solução injetável intravenosa (IV) contendo cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %) para obter uma concentração final de 0,10 mg/ml.	Retire 30 ml de solução reconstituída do frasco para injetáveis de Pepaxti e transfira para uma solução injetável intravenosa (IV) contendo cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %) para obter uma concentração final de 0,08 mg/ml.

Rejeite qualquer porção não utilizada no(s) frasco(s) para injetáveis. Inverta cuidadosamente o saco para misturar a solução. Não agitar. Verifique se a solução é transparente e incolor a amarelo-pálido. Não utilizar se for observada descoloração da solução ou partículas.

Prazos de conservação

Pepaxti degrada-se na solução, especialmente à temperatura ambiente, e os prazos de conservação da solução diluída não devem ser excedidos.

Para administração imediata

A perfusão da solução diluída deve ter início **no prazo de 60 minutos** a contar do início da reconstituição (passo 3).

<i>Para atraso na administração</i>
--

Se não for utilizado para administração imediata, a solução diluída deve ser colocada no frigorífico (2 °C – 8 °C) no prazo de 30 minutos após a reconstituição inicial (passo 3) e conservada durante até 6 horas .

Administração

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente para deteção de matéria particulada e descoloração antes da administração. Não utilizar se forem observadas partículas visivelmente opacas, descoloração ou partículas estranhas.

<i>Passos de administração</i>

<i>Passo 6</i>

Administre Pepaxti como perfusão intravenosa de 30-minutos através de uma via venosa periférica ou de um dispositivo de acesso venoso central, por exemplo PICC ou cateter venoso central tunelizado. Se o saco de perfusão tiver sido conservado no frigorífico, deixe atingir a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C). Inicie a perfusão no prazo de 30 minutos após a remoção da solução diluída do frigorífico.
--

<i>Passo 7</i>

Após a conclusão da perfusão de Pepaxti, lave o cateter com uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %).

Eliminação

Pepaxti é um medicamento citotóxico de utilização única. O procedimento seguro de manuseamento e eliminação de análogos de mostarda nitrogenada deve ser seguido pelos profissionais de saúde ou pessoal médico e deve estar em conformidade com as recomendações atuais para medicamentos citotóxicos. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.