

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar PEPAXTO de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de PEPAXTO.

PEPAXTO® (melfalán flufenamida) inyectable, para uso intravenoso
Aprobación inicial de EE. UU.: 2021

INDICACIONES Y USO

PEPAXTO es un fármaco alquilante indicado en combinación con dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido al menos cuatro líneas de terapia previas y cuya enfermedad es refractaria a al menos un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal dirigido a CD38. (1)

Esta indicación está aprobada bajo un proceso de aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta. La aprobación continua de esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios. (1)

Limitaciones de Uso: PEPAXTO no está indicado y no se recomienda su uso como régimen de acondicionamiento para trasplantes fuera de los ensayos clínicos controlados. (1, 5.5)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada de PEPAXTO es de 40 mg por vía intravenosa durante 30 minutos el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 28 días, en combinación con dexametasona. (2.1)
- Consulte la Información de Prescripción Completa para obtener instrucciones sobre la preparación y administración. (2.4)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN

Para inyección: 20 mg de melfalán flufenamida como polvo liofilizado en viales de dosis única para reconstitución y dilución. (3)

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a melfalán flufenamida o melfalán. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Trombocitopenia:** Monitoree los recuentos de plaquetas al inicio del tratamiento, durante el tratamiento y según se indique clínicamente. Puede ser necesario retrasar o reducir la dosis para permitir la recuperación de las plaquetas. (2.3, 5.1)
- Neutropenia:** Monitoree los recuentos de neutrófilos al inicio del tratamiento, durante el tratamiento y según se indique clínicamente. Monitoree a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Puede ser necesario retrasar o reducir la dosis para permitir la recuperación de los neutrófilos. (2.3, 5.2)
- Anemia:** Monitoree los recuentos de glóbulos rojos al inicio del tratamiento, durante el tratamiento y según se indique clínicamente. (5.3)
- Infecciones:** Controle los signos/síntomas de infección y trátelos de inmediato. (5.4)
- Mayor Riesgo de Mortalidad con PEPAXTO en Dosis Superiores a la Dosis Recomendada:** Las dosis que exceden la dosis recomendada de PEPAXTO pueden estar asociadas con la mortalidad. (1, 5.5, 13.2)
- Neoplasias Secundarias:** Controlar a los pacientes a largo plazo para detectar el desarrollo de neoplasias malignas secundarias. (5.6)
- Toxicidad Embrifetal:** Puede causar daño fetal. Informe a las pacientes con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos eficaces. (5.7, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) son fatiga, náuseas, diarrea, piroxia e infección del tracto respiratorio. (6.1)
Las anomalías de laboratorio más comunes (≥50%) son la disminución de leucocitos, la disminución de plaquetas, la disminución de linfocitos, la disminución de neutrófilos, la disminución de hemoglobina y aumento de creatinina. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Oncopeptides Inc al 1-866-522-8894 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: Se aconseja no amamantar. (8.2)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 2/2021

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Dosis Recomendada
- Premedicación Recomendada y Medicación Concomitante
- Modificación de la Dosis por Reacciones Adversas
- Preparación y Administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Trombocitopenia
- Neutropenia
- Anemia
- Infecciones
- Mayor Riesgo de Mortalidad con PEPAXTO en Dosis Superiores a la Dosis Recomendada
- Neoplasias Secundarias
- Toxicidad Embrifetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en Ensayos Clínicos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo
- Uso Pediátrico
- Uso Geriátrico
- Insuficiencia Renal

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de Acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
- Toxicología y/o Farmacología Animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

15 REFERENCIAS

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

PEPAXTO es indicado en combinación con dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido al menos cuatro líneas de terapia previas y cuya enfermedad es refractaria a al menos un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal dirigido a CD38.

Esta indicación está aprobada bajo un proceso de aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta. La aprobación continua de esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos [consulte Estudios Clínicos (14)].

Limitaciones de Uso

PEPAXTO no está indicado y no se recomienda su uso como régimen de acondicionamiento para trasplantes fuera de los ensayos clínicos controlados [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis Recomendada

La dosis recomendada de PEPAXTO es de 40 mg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos el Día 1 de cada ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o hasta tener una toxicidad inaceptable. Administre dexametasona 40 mg por vía oral o intravenosa los Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. Para pacientes de 75 años o más, reduzca la dosis de dexametasona a 20 mg. Consulte la información de prescripción de la dexametasona para obtener información adicional sobre la dosificación [consulte Estudios Clínicos (14)].

2.2 Premedicación Recomendada y Medicación Concomitante

Considere proporcionar un antagonista del receptor de serotonina-3 (5-HT₃) u otros antieméticos antes y durante el tratamiento con PEPAXTO.

2.3 Modificaciones de la Dosis por Reacciones Adversas

Suspenda PEPAXTO si el recuento de neutrófilos es inferior a $1 \times 10^9/L$ o si el recuento de plaquetas es inferior a $50 \times 10^9/L$.

Las reducciones de dosis recomendadas y las modificaciones de dosis para las reacciones adversas de PEPAXTO se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2, respectivamente.

Tabla 1: Reducciones de Dosis Recomendadas para Reacciones Adversas de PEPAXTO

Reducción de Dosis	Dosis*
Primera	30 mg
Segunda	20 mg
Subsecuente	Suspenda permanentemente PEPAXTO en pacientes que no pueden tolerar 20 mg.

*Administrado por vía intravenosa el Día 1 de cada ciclo de 28 días. Para modificaciones de dosis, consulte la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de Dosis Recomendadas para Reacciones Adversas de PEPAXTO

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de Dosis
Mielosupresión [consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)]	Recuento de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/L$ en un día de administración de PEPAXTO previsto	<ul style="list-style-type: none">Suspenda PEPAXTO y controle el recuento de plaquetas semanalmente hasta que el recuento sea de $50 \times 10^9/L$ o más.Reanude PEPAXTO<ul style="list-style-type: none">a la misma dosis si el retraso es de 2 semanas o menos.a 1 nivel de dosis más bajo si el retraso es de más de 2 semanas.

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de Dosis
	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/L$ en un día de dosificación de PEPAXTO previsto	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda PEPAXTO y controle el recuento de neutrófilos semanalmente hasta que el recuento de neutrófilos sea de $1 \times 10^9/L$ o más. Reanude PEPAXTO <ul style="list-style-type: none"> a la misma dosis si el retraso es de 2 semanas o menos. a 1 nivel de dosis más bajo si el retraso es de más de 2 semanas.
	Reacción adversa hematológica de Grado 4 en un día de dosificación previsto de PEPAXTO en 2 ciclos consecutivos	<ul style="list-style-type: none"> Reanuda PEPAXTO a 1 nivel de dosis más bajo.
Reacción Adversa no Hematológica [consulte Reacciones Adversas (6.1)]	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Considere suspender PEPAXTO hasta que se resuelva al menos al Grado 1 o al inicio. Considere reanudar PEPAXTO a 1 nivel de dosis menor.
	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda PEPAXTO hasta que se resuelva al menos el Grado 1 o al inicio. Reanude PEPAXTO a 1 nivel de dosis más bajo según sea clínicamente apropiado.

2.4 Preparación y Administración

PEPAXTO es un medicamento peligroso. Siga los procedimientos especiales de manipulación y eliminación correspondientes.¹

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No utilizar si se observan partículas visiblemente opacas, decoloración o partículas extrañas.

Reconstituya y diluya PEPAXTO antes de la infusión.

Agentes adicionales necesarios para la preparación:

- Inyección de Dextrosa al 5%, USP (temperatura ambiente)
- Bolsa de 250 mL de Inyección de cloruro de sodio al 0,9% fría (2°C a 8°C/36°F a 46°F), USP (refrigerar durante al menos 4 horas)

Pasos de Preparación:

Lea las instrucciones completas antes de comenzar la preparación.

Los pasos 3 a 5 deben completarse en 30 minutos.

Pasos de reconstitución y dilución
<p>Paso 1</p> <p>Determine la dosis, el volumen total de solución de PEPAXTO reconstituida necesaria y la cantidad de viales de PEPAXTO necesarios. Es posible que se necesite más de un vial para obtener una dosis completa. Coloque los vial(es) de PEPAXTO a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos.</p>
<p>Paso 2</p> <p>Agite los vial(es) vigorosamente o agítelos en un vórtex para desintegrar la torta de polvo de PEPAXTO liofilizado en un polvo suelto.</p>

Los pasos 3 a 5 deben completarse en 30 minutos**Paso 3**

Reconstituya asépticamente cada vial con 40 mL de Dextrosa Inyectable al 5%, USP para obtener una concentración final de 0,5 mg/mL. Asegúrese de que la inyección de dextrosa al 5%, USP esté a temperatura ambiente (20°C a 25°C/68°F a 77°F). Agite los vial(es) vigorosamente hasta que la solución sea transparente. Deje reposar los vial(es) para que las burbujas de aire se disipen y confirmen una solución transparente.

Paso 4

Extraiga 80 mL de una bolsa de infusión de 250 mL refrigerada (2°C a 8°C/36°F a 46°F) de inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP. Desechar los 80 mL extraídos.

Paso 5

Extraiga el volumen requerido de solución reconstituida de los vial(es) de PEPAXTO y transfíralo a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio inyectable al 0,9%, USP para obtener una concentración final de 0,1 mg/mL a 0,16 mg/mL. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en los vial(es). Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. No sacudir. Compruebe que la solución de PEPAXTO sea transparente y de incolora a amarillo pálido. No utilizar si se observan partículas o decoloración de la solución.

Plazos de almacenamiento:

PEPAXTO se degrada en solución, especialmente a temperatura ambiente, y no se deben exceder los plazos de almacenamiento de la solución diluida:

Para administración inmediata:

La infusión de la solución de PEPAXTO diluida debe comenzar dentro **de los 60 minutos** posteriores al inicio de la reconstitución (paso 3).

Para administración retrasada:

Si no se usa para la administración inmediata, la solución de PEPAXTO diluida debe colocarse en el refrigerador (2°C a 8°C/36°F a 46°F) dentro de los 30 minutos posteriores a la reconstitución inicial (paso 3) y almacenar **hasta por 6 horas**.

Administración:

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No utilizar si se observan partículas visiblemente opacas, decoloración o partículas extrañas.

Pasos de administración**Paso 6**

Administre PEPAXTO como una infusión intravenosa de 30 minutos a través de un dispositivo de acceso venoso central, por ejemplo, mediport, PICC o catéter venoso central de túnel. Si la bolsa de perfusión se ha guardado en un refrigerador, deje que alcance la temperatura ambiente (20°C a 25°C/68°F a 77°F). Inicie la infusión dentro de los 30 minutos posteriores a la extracción de la solución de PEPAXTO diluida del refrigerador.

Paso 7

Administre PEPAXTO como infusión intravenosa a través de un catéter central durante 30 minutos.

Paso 8

Una vez completada la infusión de PEPAXTO, enjuague el catéter central según las pautas institucionales individuales.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 20 mg de melfalán flufenamida como un polvo estéril liofilizado de color blanco a blanquecino en un vial de dosis única para reconstitución y posterior dilución.

4 CONTRAINDICACIONES

PEPAXTO está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave al melfalán flufenamida o melfalán [consulte Reacciones Adversas (6.1)] .

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Trombocitopenia

Se informó trombocitopenia en el 99% de 157 pacientes que recibieron PEPAXTO con dexametasona. Se notificó trombocitopenia de Grado 3 en el 26% y trombocitopenia de Grado 4 en el 54% de los pacientes [consulte Reacciones Adversas (6.1)] . La trombocitopenia puede provocar hemorragia. Se informó hemorragia de Cualquier Grado en el 28% de 157 pacientes. Se notificó hemorragia de Grado 3 en el 3,2% y se notificó hemorragia de Grado 4 en <1% de los pacientes [consulte Reacciones Adversas (6.1)] .

Se produjo trombocitopenia de Grado 3 o 4 en el 43% de los pacientes durante el primer ciclo, con una mediana de tiempo hasta el inicio de 15 días desde la primera dosis.

Monitoree las plaquetas al inicio del tratamiento, durante el tratamiento y según se indique clínicamente. Monitoree con más frecuencia durante los dos primeros meses de tratamiento con PEPAXTO. No administre PEPAXTO si el recuento de plaquetas es inferior a $50 \times 10^9/L$. Suspenda PEPAXTO hasta que el recuento de plaquetas sea de $50 \times 10^9/L$ o más y reanude con la misma dosis o una dosis reducida según la duración de la interrupción. Ajuste la dosis y/o el programa de dosis según los signos y síntomas de hemorragia [consulte Dosis y Administración (2.3)] .

5.2 Neutropenia

Se informó neutropenia en el 95% de 157 pacientes que recibieron PEPAXTO con dexametasona. Se informó neutropenia de Grado 3 en el 41% y neutropenia de Grado 4 en el 40% de los pacientes . Se informó neutropenia febril en el 6% de los pacientes [consulte Reacciones Adversas (6.1)] . La neutropenia puede provocar una infección.

Se produjo neutropenia de Grado 3 o 4 en el 50% durante el primer ciclo, con una mediana de tiempo hasta el inicio de 15 días desde la primera dosis.

Monitoree los recuentos de neutrófilos al inicio del tratamiento, durante el tratamiento y según se indique clínicamente. Monitoree con más frecuencia durante los dos primeros meses de tratamiento con PEPAXTO. No administre PEPAXTO si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a $1 \times 10^9/L$. Suspenda PEPAXTO hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de $1 \times 10^9/L$ o más y reanude a la misma dosis o a una dosis reducida según la duración de la interrupción [consulte Dosis y Administración (2.3)] . Considere el factor de crecimiento de leucocitos según sea clínicamente apropiado.

5.3 Anemia

Se informó anemia en el 84% de 157 pacientes que recibieron PEPAXTO con dexametasona. Se notificó anemia de Grado 3 en el 50% de 157 pacientes [consulte Reacciones Adversas (6.1)] .

Monitoree los recuentos de glóbulos rojos al inicio del tratamiento, durante el tratamiento y según se indique clínicamente. Monitoree con más frecuencia durante los dos primeros meses de tratamiento con PEPAXTO. Trate la anemia según esté clínicamente indicado y según las pautas estándar. Puede ser necesario modificar la dosis y retrasar la dosis de PEPAXTO para permitir la recuperación de los glóbulos rojos.

5.4 Infecciones

Se notificaron infecciones mortales en <1% de 157 pacientes que recibieron PEPAXTO con dexametasona. Se notificó infección de cualquier grado en el 58% de 157 pacientes que recibieron PEPAXTO y dexametasona. Se notificaron infecciones de Grado 3 en el 20% y se notificó infección de Grado 4 en el 1,9% de los pacientes. Se produjo infección del tracto respiratorio en el 24% (Grado ≥ 3 en el 5%), neumonía en el 13% (Grado ≥ 3 en el 11 %) y sepsis en el 3,8% (Grado ≥ 3 en el 3,2%) de los pacientes [consulte Reacciones Adversas (6.1)] . Considere los antimicrobianos como clínicamente apropiados.

5.5 Mayor Riesgo de Mortalidad con PEPAXTO en Dosis Superiores a la Dosis Recomendada

Un estudio de seguridad no clínico en perros con melfalán flufenamida en dosis que exceden lo recomendado para el mieloma múltiple en recaída o refractario se asoció con la mortalidad [consulte Toxicología No Clínica (13.2)] . Existe una experiencia clínica limitada de PEPAXTO en dosis superiores a las recomendadas. No se ha establecido la

seguridad y eficacia de PEPAXTO para su uso como régimen de acondicionamiento en pacientes que reciben un trasplante.

5.6 Neoplasias secundarias

Se han producido neoplasias secundarias, como síndromes mielodisplásicos o leucemia aguda, en pacientes con mieloma múltiple que han recibido PEPAXTO. Controlar a los pacientes a largo plazo para detectar el desarrollo de neoplasias malignas secundarias.

5.7 Toxicidad Embrifetal

Según su mecanismo de acción, PEPAXTO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada porque es genotóxico y se dirige a las células en división activa. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PEPAXTO y durante 6 meses después de la última dosis. Aconseje a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PEPAXTO y durante 3 meses después de la última dosis [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:

- Trombocitopenia [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Neutropenia [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*].
- Anemia [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3)*].
- Infecciones [*consulte Advertencias y Precauciones (5.4)*].

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Mieloma Múltiple Refractario Recidivante (RRMM)

La seguridad de PEPAXTO se evaluó en HORIZON [*consulte Estudios Clínicos (14)*]. Los pacientes recibieron PEPAXTO 40 mg por vía intravenosa el Día 1 de cada ciclo de 28 días, en combinación con dexametasona 40 mg por vía oral (o 20 mg para pacientes de 75 años o más) los Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo (N= 157). Se registraron los pacientes si tenían un recuento absoluto de neutrófilos de $1 \times 10^9/L$ o más y un recuento de plaquetas de $75 \times 10^9/L$ o más. Entre los pacientes que recibieron PEPAXTO, el 29% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 6% estuvo expuesto durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 49% de los pacientes que recibieron PEPAXTO. Las reacciones adversas graves en >3% de los pacientes incluyeron neumonía (10%), infección del tracto respiratorio (6%), trombocitopenia (5%), neutropenia febril (5%) y sepsis (3,2%). Las reacciones adversas mortales ocurrieron en 10 pacientes (6%) que recibieron PEPAXTO, donde el deterioro de la salud física general (1,9%) y la insuficiencia respiratoria (1,3%) representaron más del 1%.

La interrupción permanente de PEPAXTO debido a una reacción adversa ocurrió en el 22% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión permanente de PEPAXTO en >3% de los pacientes incluyeron trombocitopenia (11%).

En el 62% de los pacientes se produjeron interrupciones de la dosis de PEPAXTO debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción de la dosis de PEPAXTO en >3% de los pacientes incluyeron trombocitopenia (43%), neutropenia (29%), anemia (10%), infección del tracto respiratorio (7%), leucopenia (6%) y pirexia (4,5%).

Se produjeron reducciones de dosis de PEPAXTO debido a una reacción adversa en el 27% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a reducciones de la dosis de PEPAXTO en >3% de los pacientes incluyeron trombocitopenia (22%) y neutropenia (6%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, náuseas, diarrea, pirexia e infección del tracto respiratorio. Las anomalías de laboratorio más comunes ($\geq 50\%$) fueron disminución de leucocitos, disminución de plaquetas, disminución de linfocitos, disminución de neutrófilos, disminución de hemoglobina y aumento de creatinina.

La Tabla 3 resume las reacciones adversas en HORIZON.

Tabla 3: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con RRMM Que Recibieron PEPAXTO con Dexametasona en HORIZON

Reacciones Adversas	PEPAXTO con Dexametasona (N=157)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
<i>Trastornos generales y trastornos en el lugar de administración</i>	55	6
Fatiga ¹	24	1,9
Pirexia ²	14	1,3
Edema periférico ²		
<i>Desórdenes gastrointestinales</i>		
Náuseas ²	32	0,6
Diarrea	27	0
Constipación ²	15	0,6
Vómitos	13	0
<i>Infecciones</i>		
Infección del tracto respiratorio ^{2,3}	24	5
Neumonía ⁴	13	11
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>		
Tos ²	17	0
Disnea ²	11	1,3
Disnea de esfuerzo	10	0
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>		
Disminución del apetito ²	14	0,6
Hipopotasemia ²	14	1,3
Hipocalcemia ²	10	0,6
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Dolor de cabeza	13	0
Mareos	11	0
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Dolor de huesos ²	13	1,9
Dolor en una extremidades ²	13	1,9
Dolor de espalda ²	12	0,6
Artralgia	10	0
<i>Desórdenes psiquiátricos</i>		
Insomnio ²	11	0,6

¹ La fatiga incluye fatiga y astenia

² No se produjeron reacciones adversas de Grado 4

³ La infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio e infección del tracto respiratorio viral

⁴ La neumonía incluye neumonía, neumonía por pneumocistis jirovecii y neumonía viral

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron PEPAXTO en combinación con dexametasona (N=157) incluyeron:

Condiciones alérgicas: reacción de hipersensibilidad (7%)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril (6%)

Infecciones: sepsis (3,8%)

Hemorragias: Hemorragias de Grado 3 o 4 (3,8%)

La Tabla 4 resume las anomalías de laboratorio en HORIZON.

Tabla 4: Anormalidades de Laboratorio (≥50%) Que Empeoraron Desde el Inicio en Pacientes en HORIZON

Anormalidad de Laboratorio	PEPAXTO con Dexametasona ¹	
	Todos los Grados ² (%)	Grado 3-4 ³ (%)
Disminución de leucocitos	99	88
Disminución de plaquetas	99	80
Disminución de linfocitos	97	95
Disminución de neutrófilos	95	82
Disminución de la hemoglobina	84	50
Aumento de creatinina	68	1 ⁴

¹ Los denominadores de los porcentajes son el número de pacientes con evaluaciones al inicio y después del inicio (N= 157 para todas las anomalías)

² Pacientes con cualquier grado de empeoramiento

³ Pacientes con empeoramiento a Grado 3 o 4, respectivamente

⁴ No se produjo ninguna anomalía de laboratorio de Grado 4

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de Riesgo

Según su mecanismo de acción [*consulte Farmacología Clínica (12.1)*], PEPAXTO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de PEPAXTO en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado con el fármaco. PEPAXTO es un fármaco genotóxico [*consulte Toxicología no clínica (13.1)*]. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Datos

Datos de Animales

No se realizaron estudios de toxicidad para la reproducción o el desarrollo en animales con PEPAXTO. Melfalán flufenamida es genotóxico y fue tóxico para células en división activa en estudios con animales y, por lo tanto, tiene el potencial de causar teratogenicidad y letalidad embriofetal.

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgo

No hay datos sobre la presencia de melfalán flufenamida o sus metabolitos en la leche materna humana, ni los efectos sobre el niño amamantado o sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en el niño amamantado, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con PEPAXTO y durante 1 semana después de la última dosis.

8.3 Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

PEPAXTO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Prueba de Embarazo

Verifique el estado de embarazo en mujeres en edad reproductiva antes de iniciar PEPAXTO.

Anticoncepción

Mujeres

12.1 Mecanismo de Acción

Melfalán flufenamida es un fármaco alquilante conjugado con péptidos. Debido a su lipofilidad, melfalán flufenamida se distribuye pasivamente en las células y luego se hidroliza enzimáticamente a melfalán. Al igual que otros fármacos de mostaza nitrogenada, el entrecruzamiento del ADN está implicado en la actividad antitumoral de melfalán flufenamida. En los ensayos celulares, el melfalán flufenamida inhibió la proliferación e indujo la apoptosis de las células tumorales hematopoyéticas y sólidas. Además, melfalán flufenamida mostró citotoxicidad sinérgica con dexametasona en líneas celulares de mieloma múltiple resistentes y no resistentes al melfalán.

12.2 Farmacodinámica

La relación entre exposición y respuesta y el curso temporal de la respuesta farmacodinámica para la seguridad y eficacia de PEPAXTO no se han caracterizado por completo.

Electrofisiología cardíaca

El efecto de PEPAXTO sobre el intervalo QT no se ha caracterizado completamente.

12.3 Farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas máximas de melfalán flufenamida se alcanzaron durante la infusión de 30 minutos. Las concentraciones plasmáticas máximas del metabolito activo melfalán se alcanzaron de 4 a 15 minutos después de finalizar la infusión de PEPAXTO 40 mg. Después de PEPAXTO 40 mg, la $C_{máx}$ media (CV%) fue de 432 ng/mL (30%) y el $AUC_{0-∞}$ fue de 3143 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ (28%) para el melfalán después de una dosis única. La $C_{máx}$ media (CV%) fue de 419 ng/mL (33%) y el $AUC_{0-∞}$ fue de 2933 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ (29%) para el melfalán en estado estable.

Distribución

In vivo, la desaparición de melfalán flufenamida del plasma es rápida y se atribuye a la distribución a los tejidos periféricos sin una redistribución tardía de regreso al plasma.

El volumen de distribución medio (CV%) fue de 35 l (71%) para melfalán flufenamida y 76 L (32%) para melfalán después de una dosis única.

Eliminación

Una vez finalizada la infusión de PEPAXTO 40 mg, la vida media de eliminación media (CV%) de melfalán flufenamida es de 2,1 minutos (34%). La vida media de eliminación media (CV%) del melfalán es de 70 minutos (21%). El aclaramiento medio (CV%) de melfalán flufenamida y melfalán es de 692 L/h (49%) y 23 L/h (23%), respectivamente, a la dosis recomendada de PEPAXTO 40 mg.

Metabolismo

Melfalán flufenamida se metaboliza en los tejidos a desetil-melfalán flufenamida y melfalán. El melfalán se metaboliza principalmente por hidrólisis espontánea a monohidroxi-melfalán y dihidroxi-melfalán.

Poblaciones Específicas

Se observaron exposiciones más altas al melfalán en pacientes con una superficie corporal inferior. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la PK de melfalán según la edad (35 a 85 años), insuficiencia renal (CLcr 45 a 89 mL/min) e insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN, o bilirrubina total 1 a 1,5 \times ULN y cualquier AST).

Se desconoce el efecto del sexo, la raza/etnia, la insuficiencia hepática de moderada a grave (bilirrubina total $>$ 1,5 \times ULN y cualquier AST) y la insuficiencia renal (CLcr 15 a 44 mL/min) en melfalán flufenamida y melfalán PK.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con melfalán flufenamida.

PEPAXTO es genotóxico. En estudios realizados in vitro, melfalán flufenamida provocó daños irreversibles en el ADN. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas con melfalán flufenamida en animales mostraron efectos adversos en los órganos reproductores masculinos. Se administró melfalán flufenamida por vía intravenosa a ratas a 20, 40 o 55 mg/m², y a perros a 0,45 o 0,90 mg/kg (9 o 18 mg/m²) cada 21 días durante dos o tres dosis. Se observó disminución del peso de los testículos y agotamiento de las células germinales en ambas especies, también se observó oligospermia epididimaria

en perros. Se observaron efectos adversos en los órganos reproductores masculinos en perros a niveles de dosis inferiores a la dosis clínica recomendada de 40 mg. No se evaluó la reversibilidad de los efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos.

13.2 Toxicología y/o Farmacología Animal

A los perros se les administró por vía intravenosa una dosis única de melfalán flufenamida (17,5 mg/kg) o una dosis equimolar de melfalán; estos niveles de dosis eran representativos de las dosis necesarias para la mieloablación. Se observó un aumento de la mortalidad en perros a los que se les administró melfalán flufenamida a pesar de una exposición similar a melfalán en animales a los que se les administró melfalán flufenamida o melfalán.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de PEPAXTO en combinación con dexametasona se evaluó en HORIZON [NCT02963493], un ensayo multicéntrico de rama única. Se requería que los pacientes elegibles tuvieran mieloma múltiple en recaída o refractario. Los pacientes recibieron PEPAXTO 40 mg por vía intravenosa el día 1 y dexametasona 40 mg por vía oral (20 mg para pacientes ≥ 75 años de edad) los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se registró un total de 157 pacientes que aceptaron un catéter venoso central y con un aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft-Gaut ≥ 45 ml/min. Se excluyó a los pacientes con enfermedad refractaria primaria (es decir, que nunca respondieron con al menos una respuesta mínima a ningún tratamiento previo). Noventa y siete pacientes habían recibido cuatro o más líneas de terapias previas y eran refractarios a al menos un inhibidor del proteasoma, al menos un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal dirigido a CD38. La edad media fue de 65 años (rango: 35 a 86 años); el 58% eran hombres, el 87% eran blancos y el 6% eran Negros o Afroamericanos. Las características de la enfermedad en estos 97 pacientes se resumen en la Tabla 5.

La principal medida de resultado de eficacia fue la tasa de respuesta global (ORR) y la duración de la respuesta (DoR) evaluada de acuerdo con los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG) por los investigadores. Los resultados de eficacia en los 97 pacientes se proporcionan en la Tabla 6. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera respuesta fue de 2,1 meses (rango: 1,0 a 6,1 meses).

Tabla 5: Características de la Enfermedad (HORIZON)

Parámetro	PEPAXTO con Dexametasona (N=97)
Años desde el diagnóstico hasta el inicio de PEPAXTO, mediana (rango)	6,4 (2,1 a 24,6)
Regímenes de tratamiento previo, mediana (rango)	6 (4 a 12)
Estado refractario documentado, (%)	
Lenalidomida	94
Pomalidomida	92
Bortezomib	74
Carfilzomib	63
Daratumumab	93
Alquilador refractario, (%)	75
Trasplante previo de células madre, (%)	70
Sistema de estadificación internacional al inicio del estudio, (%)	
I	30
II	32
III	34
Faltante/Desconocido	4
Citogenética de alto riesgo ¹ , (%)	33
Enfermedad extramedular (EMD), (%)	41

¹ del(17p), t(4;14),t(14;16), ganancia (1q) y t(14;20) al ingreso del estudio

Tabla 6: Resultados de Eficacia (HORIZON)

	PEPAXTO con Dexametasona (N=97)
Tasa de respuesta global (ORR), n (%) (95% CI)	23 (23,7) (15,7, 33,4)
Respuesta completa rigurosa (sCR)	0
Respuesta Completa (CR)	0
Muy buena respuesta parcial (VGPR), n (%)	9 (9,3)
Respuesta parcial (PR), n (%)	14 (14,4)
Duración media de la respuesta en meses (95% CI)	4.2 (3.2, 7.6)

15 REFERENCIAS

1. "OSHA Hazardous Drugs." OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cómo se Suministra

PEPAXTO es un polvo liofilizado de color blanco a blanquecino para reconstitución (después de la reconstitución, la solución es transparente e incolora a amarillo claro) que se suministra en un vial de dosis única de 50 mL que contiene 20 mg de melfalán flufenamida. Cada vial de 20 mg está empaquetado en una sola caja (NDC 73657-020-01).

El tapón del vial no está fabricado con látex de caucho natural.

Almacenamiento

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C (36°F a 46°F) y proteger de la luz. Conservar en la caja original hasta su uso.

Manipulación y Eliminación

PEPAXTO es un medicamento peligroso. Siga los procedimientos especiales de manipulación y eliminación.¹ Todos los materiales que se han utilizado para la dilución y administración, incluida cualquier solución reconstituida hecha más de 30 minutos antes, deben eliminarse de acuerdo con los procedimientos estándar para medicamentos peligrosos.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el Paciente).

Trombocitopenia, Neutropenia y Anemia

- Informe a los pacientes que PEPAXTO puede causar mielosupresión. Avise a los pacientes que informen inmediatamente signos o síntomas de trombocitopenia (sangrado y fácil aparición de hematomas), neutropenia (síntomas de infección, como fiebre, escalofríos, tos, dolor o ardor al orinar) y anemia (fatiga y dificultad para respirar) a su proveedor de atención médica.
- Avise a los pacientes que se controlarán los recuentos sanguíneos completos al inicio del tratamiento, durante el tratamiento y según se indique clínicamente [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2, 5.3)*].

Infecciones

Informe a los pacientes que PEPAXTO puede causar infecciones. Indique a los pacientes que notifiquen inmediatamente a su proveedor de atención médica los signos o síntomas nuevos o que empeoran (p. ej., escalofríos, fiebre) [*consulte Advertencias y Precauciones (5.4)*].

Neoplasias Secundarias

Informe a los pacientes sobre el riesgo de segundas neoplasias primarias [*consulte Advertencias y Precauciones (5.6)*].

Toxicidad Embrifetal

- Informe a las mujeres embarazadas y en edad fértil del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres en edad reproductiva que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado [*consulte Advertencias y Precauciones (5.7) y Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].
- Aconseje a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PEPAXTO y 6 meses después de la última dosis [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].
- Aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PEPAXTO y durante 3 meses después de la última dosis [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].

Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con PEPAXTO y durante 1 semana después de la última dosis [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.2)*].

Fabricado para: Oncopeptides AB (publ), Estocolmo, Suecia.

Distribuido por: Oncopeptides Inc. 200 Fifth Avenue, Suite #1030 Waltham, MA 02451, EE. UU.

PEPAXTO es una marca comercial registrada de Oncopeptides AB (publ)

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

PEPAXTO (peh-PAX-toe)
(melfalán flufenamida)
para inyección, para vía intravenosa

¿Qué es PEPAXTO?

PEPAXTO es un medicamento recetado que se usa en combinación con dexametasona para tratar a adultos con mieloma múltiple que no respondieron o dejaron de responder al menos a cuatro medicamentos anteriores, incluido al menos un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo dirigido al receptor CD38.

PEPAXTO no debe usarse para prepararse para un trasplante.

No se sabe si PEPAXTO es seguro y eficaz en niños.

No debe recibir PEPAXTO si tiene antecedentes de una reacción alérgica grave al melfalán flufenamida o melfalán.

Antes de recibir PEPAXTO, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:

- tiene una infección
- está embarazada o planea quedar embarazada. PEPAXTO puede dañar al feto.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su proveedor de atención médica verificará si está embarazada antes de comenzar el tratamiento con PEPAXTO.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de PEPAXTO.
- Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con PEPAXTO.

Hombres con parejas femeninas que pueden quedar embarazadas:

- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de PEPAXTO.
- Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos eficaces que puede usar durante este tiempo.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si PEPAXTO pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con y durante 1 semana después de la última dosis de PEPAXTO.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibiré PEPAXTO?

- Su proveedor de atención médica le administrará PEPAXTO en una vena a través de una infusión intravenosa (IV) durante 30 minutos.
- Por lo general, PEPAXTO se administra 1 vez cada 28 días.
- Su proveedor de atención médica decidirá cuántos tratamientos necesita.
- Su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre antes y durante su tratamiento con PEPAXTO para detectar efectos secundarios.
- Su proveedor de atención médica puede recetarle medicamentos para ayudar a prevenir las náuseas antes de la infusión y durante el tratamiento con PEPAXTO.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de PEPAXTO?

PEPAXTO puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

- **Los recuentos bajos de células sanguíneas** son comunes con PEPAXTO y pueden ser graves. Su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre según sea necesario para controlar su recuento de células sanguíneas durante su tratamiento con PEPAXTO.
 - **Recuento bajo de plaquetas:** Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene sangrado o hematomas debajo de la piel.
 - **Recuento bajo de glóbulos rojos:** Informe a su proveedor de atención médica si se siente débil, cansado o se cansa fácilmente, se ve pálido o si le falta el aire.

- **Recuento bajo de glóbulos blancos:** Un recuento bajo de glóbulos blancos aumenta el riesgo de infecciones.
- **Infecciones.** PEPAXTO puede provocar infecciones que han provocado la muerte. **Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta signos o síntomas de infección nuevos o que empeoran, como fiebre, escalofríos, tos, dolor o ardor al orinar durante el tratamiento con PEPAXTO.**
- **Cánceres secundarios.** Se han presentado nuevos cánceres, como los síndromes mielodisplásicos o la leucemia aguda, en personas con mieloma múltiple que recibieron PEPAXTO. Su proveedor de atención médica lo controlará para detectar nuevos cánceres.

Su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis de PEPAXTO, suspender su tratamiento por un período de tiempo o suspenderlo por completo si tiene ciertos efectos secundarios.

PEPAXTO puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres, lo que puede afectar su capacidad para tener hijos. Hable con su proveedor de atención médica si tiene inquietudes sobre la fertilidad.

Los efectos secundarios más comunes de PEPAXTO incluyen recuentos bajos de células sanguíneas, fatiga, náuseas, diarrea, fiebre y síntomas similares a los de un resfriado (infección del tracto respiratorio).

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de PEPAXTO.

Llame a su médico para recibir asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de PEPAXTO.

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos a los que se enumeran en un folleto de información para el paciente. Puede pedirle a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre PEPAXTO escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de PEPAXTO?

Ingrediente activo: melfalán flufenamida

Ingrediente inactivo: sacarosa

Fabricado para Oncopeptides AB (publ), Estocolmo, Suecia.

Comercializado y distribuido por Oncopeptides Inc., 200 Fifth Avenue, Suite # 1030 Waltham, MA 02451, EE. UU.

PEPAXTO es una marca comercial registrada de Oncopeptides AB (publ).

Para obtener más información, visite www.PEPAXTO.com o llame al 1-866-522-8894.