

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pepaxti 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 20 mg di melfalan flufenamide (come cloridrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere liofilizzata bianca o biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pepaxti è indicato, in associazione con desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno tre linee di terapia precedenti, la cui malattia è refrattaria a d' almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale antiCD38, e che hanno mostrato progressione della malattia durante o dopo l'ultima terapia.

Per i pazienti sottoposti in precedenza a trapianto autologo di cellule staminali, il tempo intercorso fino alla progressione deve essere di almeno 3 anni dal trapianto (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Pepaxti deve essere iniziata e condotta sotto la supervisione di medici esperti nel trattamento del mieloma multiplo.

Posologia

La dose iniziale raccomandata di Pepaxti è di 40 mg il giorno 1 di ciascun ciclo di trattamento di 28 giorni. Per i pazienti con peso corporeo pari o inferiore a 60 kg, la dose iniziale raccomandata è di 30 mg il giorno 1 di ciascun ciclo di 28 giorni. Si raccomanda di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 5.1).

La dose raccomandata di desametasone è di 40 mg per via orale nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ciascun ciclo di trattamento di 28 giorni. Per i pazienti di età pari o superiore a 75 anni, la dose raccomandata di desametasone è di 20 mg. Per ulteriori informazioni sulla somministrazione di desametasone, vedere paragrafo 5.1 e il riassunto delle caratteristiche del prodotto corrispondente.

Modifica della dose in caso di reazioni avverse

Pepaxti deve essere sospeso se la conta dei neutrofili è inferiore a $1 \times 10^9/L$ o la conta piastrinica è inferiore a $50 \times 10^9/L$.

La riduzione della dose raccomandata e le modifiche della dose in caso di reazioni avverse di Pepaxti sono presentate rispettivamente nella tabella 1 e nella tabella 2.

Tabella 1. Riduzione della dose raccomandata di Pepaxti in caso di reazioni avverse

| Riduzione della dose | Dose* in pazienti con peso corporeo superiore a 60 kg | Dose* in pazienti con peso corporeo pari o inferiore a 60 kg |
|----------------------|---|---|
| | 40 mg | 30 mg |
| Prima | 30 mg | 20 mg |
| Seconda | 20 mg | 15 mg |
| Terza | 15 mg | Interrompere definitivamente la somministrazione di Pepaxti nei pazienti che non sono in grado di tollerare 15 mg |
| Successiva | Interrompere definitivamente la somministrazione di Pepaxti nei pazienti che non sono in grado di tollerare 15 mg | - |

Somministrato per via endovenosa il giorno 1 di ciascun ciclo di 28 giorni. Per le modifiche della dose, vedere la tabella 2.

Tabella 2. Modifiche della dose raccomandate in caso di reazioni avverse di Pepaxti (classificazione delle reazioni avverse secondo la versione 5.0 del CTCAE)

| Reazione avversa | Severità | Modifica della dose |
|--|---|---|
| Reazione avversa ematologica (vedere paragrafo 4.4) | Conta piastrinica inferiore a $50 \times 10^9/L$ in un giorno in cui è prevista la somministrazione di Pepaxti | <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Pepaxti e monitorare settimanalmente la conta piastrinica fino a quando non è pari o superiore a $50 \times 10^9/L$. Riprendere Pepaxti al livello di dosaggio inferiore successivo. |
| | Conta assoluta dei neutrofili inferiore a $1 \times 10^9/L$ in un giorno in cui è prevista la somministrazione di Pepaxti | <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Pepaxti e monitorare settimanalmente la conta dei neutrofili fino a quando non è pari o superiore a $1 \times 10^9/L$. Riprendere Pepaxti al livello di dosaggio inferiore successivo. |
| Reazione avversa non ematologica (vedere paragrafo 4.8) | Grado 2 | <ul style="list-style-type: none"> Valutare la sospensione del trattamento con Pepaxti fino alla risoluzione almeno al grado 1 o al basale. Valutare la possibilità di riprendere Pepaxti al livello di dosaggio inferiore successivo. |
| | Grado 3 o 4 | <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Pepaxti fino alla risoluzione almeno al grado 1 o al basale. Valutare la possibilità di riprendere Pepaxti al livello di dosaggio inferiore successivo. |

Medicinali concomitanti raccomandati

Valutare l'eventualità di somministrare un trattamento profilattico concomitante con antimicrobici per ridurre il rischio di infezioni (vedere paragrafo 4.8).

A discrezione del medico e in conformità con la prassi locale, prima e durante il trattamento con Pepaxti devono essere somministrati agenti antiemetici (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali**Anziani**

Non si raccomanda nessuna modifica della dose nei pazienti anziani.

Compromissione renale

Non è necessaria alcuna modifica della dose di Pepaxti nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) stimata superiore a $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Nei pazienti con eGFR $30\text{-}45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ si raccomanda una dose di 30 mg. Non ci sono dati sufficienti nei pazienti con

eGFR inferiore a 30 mL/min/1,73 m² per formulare una raccomandazione posologica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessaria alcuna modifica della dose di Pepaxti nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati sufficienti nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa per formulare una raccomandazione posologica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Pepaxti nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Pepaxti è per uso endovenoso.

Pepaxti deve essere somministrato come infusione della durata di 30 minuti attraverso una vena periferica o tramite un dispositivo di accesso venoso centrale, come un catetere centrale a inserimento periferico (PICC) o un catetere venoso centrale tunnellizzato. Se somministrato per via periferica, si raccomanda di alternare le vene usate per l'infusione. In caso di stravasamento, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta e deve essere utilizzata una linea venosa centrale.

Pepaxti deve essere ricostituito e diluito da un operatore sanitario prima della somministrazione.

L'infusione della soluzione diluita deve iniziare entro 60 minuti dall'inizio della ricostituzione iniziale o essere posta in frigorifero entro 30 minuti dall'inizio della ricostituzione iniziale.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Melfalan flufenamide può causare danno tissutale locale. Se si verifica stravasamento, non deve essere somministrato per infusione diretta in una vena periferica (vedere paragrafo 4.2).

Trombocitopenia

Pepaxti può causare trombocitopenia. La trombocitopenia (compresa conta piastrinica diminuita) è stata segnalata frequentemente negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Poiché la trombocitopenia può aumentare il rischio di eventi emorragici gravi, si deve raccomandare ai pazienti di rivolgersi a un medico in caso di comparsa di segni o sintomi di sanguinamento e lividura.

La conta piastrinica deve essere monitorata al basale, durante il trattamento e se clinicamente indicato. I pazienti devono essere monitorati con maggiore frequenza durante i primi due mesi di trattamento. Pepaxti non deve essere somministrato se la conta piastrinica è inferiore a $50 \times 10^9/L$. Il trattamento deve essere sospeso fino a quando la conta piastrinica non è pari a $50 \times 10^9/L$ o superiore (in assenza di trasfusioni recenti). Il trattamento deve essere ripreso al livello di dosaggio inferiore successivo. La dose e/o lo schema posologico devono essere modificati in base ai segni e ai sintomi emorragici (vedere paragrafo 4.2). Valutare il trattamento della trombocitopenia con trasfusioni e/o altri trattamenti in base alle indicazioni cliniche.

Neutropenia

Pepaxti può causare neutropenia. La neutropenia (compresa conta dei neutrofili diminuita) è stata segnalata frequentemente negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Poiché la neutropenia può

aumentare il rischio di infezioni, si deve raccomandare ai pazienti di rivolgersi a un medico in caso di comparsa di segni o sintomi di infezione.

La conta dei neutrofili deve essere monitorata al basale, durante il trattamento e se clinicamente indicato. I pazienti devono essere monitorati con maggiore frequenza durante i primi due mesi di trattamento. Pepaxti non deve essere somministrato se la conta assoluta dei neutrofili è inferiore a $1 \times 10^9/L$. Il trattamento deve essere sospeso fino a quando la conta assoluta dei neutrofili non è pari a $1 \times 10^9/L$ o superiore. Il trattamento deve essere ripreso al livello di dosaggio inferiore successivo. Le dosi e/o lo schema posologico devono essere modificati in base ai segni e ai sintomi di infezione (vedere paragrafo 4.2). Valutare il trattamento dei pazienti neutropenici con fattori di crescita ematopoietici e/o antimicrobici profilattici in base alle indicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.2).

Anemia

L'anemia è stata segnalata frequentemente negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). La conta eritrocitaria deve essere monitorata al basale, durante il trattamento e se clinicamente indicato. I pazienti devono essere monitorati con maggiore frequenza durante i primi due mesi di trattamento. Valutare il trattamento dell'anemia con trasfusioni e/o eritropoietina in base alle indicazioni cliniche.

Infezioni

Pepaxti può causare infezioni, comprese infezioni di grado ≥ 3 come polmonite e infezioni delle vie respiratorie superiori (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni di infezione. Valutare il trattamento delle infezioni con antimicrobici in base alle indicazioni cliniche.

Eventi gastrointestinali

Nausea e diarrea sono molto comuni e il vomito è comune durante il trattamento con Pepaxti (vedere paragrafo 4.8). Valutare la profilassi con agenti antiemetici prima e durante l'infusione con melfalan flufenamide (vedere paragrafo 4.2).

Eventi tromboembolici

In pazienti trattati con Pepaxti in associazione con desametasone sono stati osservati eventi tromboembolici venosi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con fattori di rischio noti di tromboembolia, compresa la trombosi pregressa, devono essere attentamente monitorati. La decisione di adottare misure profilattiche deve essere presa dopo un'attenta valutazione dei fattori di rischio sottostanti del singolo paziente, tra cui l'insorgenza di trombocitopenia. Nei pazienti ad alto rischio può essere valutata la profilassi antitrombotica.

Mutagenicità

Melfalan, un metabolita di melfalan flufenamide, è mutageno negli animali e sono state osservate aberrazioni cromosomiche nei pazienti trattati con melfalan.

Cancerogenicità

Leucemia mieloide acuta (AML) e sindromi mielodisplastiche (MDS)

In pazienti affetti da mieloma multiplo a cui è stato somministrato Pepaxti si sono verificati casi di AML e MDS (vedere paragrafo 4.8). Quando si prende in considerazione l'uso di melfalan flufenamide, il rischio leucemogeno deve essere valutato in rapporto al potenziale beneficio terapeutico. I pazienti devono essere attentamente monitorati prima e durante il trattamento per rilevare l'insorgenza di AML e MDS.

Secondi tumori maligni primari (SPM)

L'uso di agenti alchilanti è stato collegato allo sviluppo di un secondo tumore maligno primario (SPM) e sono stati segnalati SPM anche dopo l'uso di Pepaxti, vedere paragrafo 4.8. Quando il metabolita melfalan di melfalan flufenamide è usato in associazione a lenalidomide e prednisone, e in misura minore in associazione a talidomide e prednisone, è stato collegato a un aumento del rischio di SPM solidi in pazienti anziani con mieloma multiplo di nuova diagnosi. Melfalan flufenamide non è indicato in associazione a lenalidomide o talidomide. I pazienti devono essere attentamente monitorati prima e durante il trattamento per rilevare l'insorgenza di un secondo tumore maligno primario.

Precedente trapianto autologo di cellule staminali

Pepaxti non è raccomandato in pazienti che hanno avuto una progressione entro 36 mesi dopo un ASCT (vedere paragrafo 4.1.). Ciò si basa sui risultati dello studio OP-103 (OCEAN), uno studio di fase 3 randomizzato in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario dopo 2-4 linee di terapia precedente e refrattario a lenalidomide e all'ultima linea di terapia. Analisi post-hoc hanno dimostrato che i pazienti trattati con melfalan flufenamide/desametasone che avevano avuto una progressione meno di 36 mesi dopo un ASCT avevano una sopravvivenza inferiore rispetto al braccio di confronto pomalidomide/desametasone, con una OS mediana di 15,7 mesi (IC 95%: 11,9; 20,5, n=101) rispetto a 28,7 mesi (IC 95%: 20,2; 34,1; n=101), rispettivamente. Per i pazienti che non avevano avuto un ASCT in precedenza o che avevano avuto una progressione più di 36 mesi dopo un ASCT, l'OS mediana era di 23,6 mesi (IC 95%: 18,9; 28,0; n=145) con melfalan flufenamide/desametasone rispetto a 19,8 mesi (IC 95%: 12,6; 26,5; n=148) nel braccio con pomalidomide/desametasone.

Regime di condizionamento mieloablativo

L'efficacia e la sicurezza di Pepaxti alle dosi necessarie per la mieloablazione non sono state studiate nell'uomo. Pepaxti non deve essere usato per il regime di condizionamento prima del trapianto di cellule staminali.

Compromissione renale

I pazienti con compromissione renale devono essere attentamente monitorati, dal momento che possono presentare una marcata soppressione del midollo osseo. Non ci sono dati sufficienti nei pazienti con eGFR inferiore a 30 mL/min/1,73 m² per formulare una raccomandazione posologica (vedere paragrafo 4.2).

Vaccini vivi attenuati

È stato descritto un rischio di malattia severa che può portare a un esito fatale con il metabolita melfalan in pazienti che ricevono vaccini vivi attenuati. Questo rischio è maggiore nei pazienti già immunosoppressi a causa della malattia preesistente. È opportuno utilizzare un vaccino inattivato o a mRNA, qualora esista.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con melfalan flufenamide. Sulla base dei dati *in vitro* e clinici disponibili, per melfalan flufenamide esiste un basso rischio di interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione per uomini e donne

Come per tutti i trattamenti citotossici, i pazienti di sesso maschile e femminile che utilizzano melfalan flufenamide devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci e affidabili fino a sei mesi dopo la cessazione del trattamento.

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di melfalan flufenamide nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali con il metabolita di melfalan flufenamide melfalan hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A causa delle proprietà genotossiche e della somiglianza strutturale di melfalan flufenamide con composti teratogeni noti, è possibile che melfalan flufenamide possa indurre malformazioni congenite nella prole dei pazienti trattati. Melfalan flufenamide non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della paziente non richiedano il trattamento con melfalan flufenamide.

Allattamento

Non è noto se melfalan flufenamide o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. A causa delle sue proprietà genotossiche, melfalan flufenamide è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Si prevede che melfalan flufenamide, come altri agenti con proprietà alchilanti, sopprima la funzione ovarica nelle donne in premenopausa, con conseguente amenorrea in un ampio numero di pazienti. Studi condotti su animali hanno dimostrato che melfalan flufenamide può avere effetti avversi sulla spermatogenesi (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, è possibile che melfalan flufenamide possa causare effetti avversi temporanei o permanenti sulla fertilità maschile. Si consiglia la crioconservazione del liquido seminale prima del trattamento.

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

Pepaxti altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È possibile che determinate reazioni avverse di melfalan flufenamide, quali capogiro e nausea, possano influire su tale capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Pepaxti in associazione con desametasone è stata valutata in 491 pazienti con mieloma multiplo, tra cui 147 pazienti con malattia refrattaria alla tripla classe che hanno ricevuto almeno tre linee di terapia precedenti. Le reazioni avverse più frequenti sono trombocitopenia (83%), neutropenia (72%), anemia (66%), nausea (21%), diarrea (19%) e piressia (19%). Le reazioni avverse gravi più frequenti sono polmonite (11%), trombocitopenia (5%) e infezione delle vie respiratorie (4%).

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 3 sintetizza le reazioni avverse segnalate nei pazienti trattati con Pepaxti. I dati si riferiscono all'esposizione a Pepaxti in 13 pazienti come agente singolo e in 478 pazienti in associazione con desametasone.

Le reazioni avverse sono descritte utilizzando i termini MedDRA.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3. Reazioni avverse segnalate in pazienti con mieloma multiplo trattati con Pepaxti negli studi clinici

| Classificazione per sistemi e organi | Reazioni avverse | Frequenza complessiva | Frequenza grado 3/4 |
|--|---|------------------------------|----------------------------|
| Infezioni ed infestazioni | Shock settico | Non comune | Non comune |
| | Sepsi ¹ | Comune | Comune |
| | Infezione polmonare ² | Molto comune | Comune |
| | Infezione delle vie respiratorie ³ | Molto comune | Comune |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi) | Sindrome mielodisplastica (MDS) | Non comune | Non comune |
| | Leucemia mieloide acuta (AML) | Non comune | Non comune |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Neutropenia febbrile | Comune | Comune |
| | Trombocitopenia ⁴ | Molto comune | Molto comune |
| | Neutropenia ⁵ | Molto comune | Molto comune |
| | Anemia | Molto comune | Molto comune |
| | Leucopenia | Comune | Comune |
| | Linfopenia | Comune | Comune |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Appetito ridotto | Comune | Non comune |
| | Ipokaliemia | Comune | Comune |
| | Iperuricemia | Comune | Non comune |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Comune | Non comune |
| | Capogiro | Comune | Non comune |
| Patologie vascolari | Trombosi venosa profonda | Comune | Non comune |
| | Ematoma | Comune | - |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Embolia polmonare | Non comune | Non comune |
| | Dispnea | Molto comune | Non comune |
| | Dispnea da sforzo | Comune | - |
| | Tosse | Molto comune | Non comune |
| | Epistassi | Comune | Non comune |
| Patologie gastrointestinali | Diarrea | Molto comune | Comune |
| | Nausea | Molto comune | Non comune |
| | Vomito | Comune | Non comune |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Piressia | Molto comune | Comune |
| | Stanchezza | Molto comune | Comune |
| | Astenia | Molto comune | Comune |

¹ La sepsi comprende gli eventi di sepsi, sepsi da Escherichia, sepsi batterica e urosepsi.

² L'infezione polmonare comprende gli eventi di infezione polmonare, polmonite da Pneumocystis jirovecii, polmonite da COVID-19, polmonite influenzale e polmonite virale.

³ L'infezione delle vie respiratorie comprende gli eventi di infezione delle vie respiratorie, infezione virale delle vie respiratorie, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori, bronchite, bronchite virale e infezione delle vie respiratorie inferiori.

⁴ La trombocitopenia comprende gli eventi di trombocitopenia e conta piastrinica diminuita.

⁵ La neutropenia comprende gli eventi di neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Trombocitopenia

La trombocitopenia è stata segnalata nell'83% dei pazienti e la trombocitopenia di grado 3/4 è stata segnalata nel 74% dei pazienti trattati con Pepaxti. Il 33% dei pazienti ha manifestato trombocitopenia di grado 3/4 durante il primo ciclo di trattamento. Il tempo mediano all'insorgenza di trombocitopenia di grado 3 o 4 è stato di 43 giorni dalla prima dose. La trombocitopenia di grado 3/4 ha determinato un ritardo nella somministrazione, una riduzione della dose e la sospensione della somministrazione di Pepaxti nel 41%, 23% e 12% dei pazienti, rispettivamente.

Sanguinamento

Un sanguinamento di qualsiasi grado è stato segnalato nel 21% dei pazienti. Un sanguinamento di grado 3 è stato segnalato nel 2% dei pazienti e un sanguinamento di grado 4 è stato segnalato in <1% dei pazienti. I sanguinamenti più comunemente riferiti sono epistassi, che ha interessato il 6% dei pazienti, ed ematoma non specificato, che ha interessato il 2% dei pazienti. Sono stati segnalati sanguinamenti iniziati durante il ciclo in concomitanza con trombocitopenia di grado 3/4 nel 14% dei pazienti.

Neutropenia

La neutropenia è stata segnalata nel 72% dei pazienti, mentre la neutropenia di grado 3/4 è stata segnalata nel 66% dei pazienti trattati con Pepaxti. Il 38% dei pazienti ha manifestato neutropenia di grado 3/4 durante il primo ciclo di trattamento. Il tempo mediano all'insorgenza di neutropenia di grado 3 o 4 è stato di 22 giorni dalla prima dose.

La neutropenia di grado 3/4 ha determinato un ritardo nella somministrazione, una riduzione della dose e la sospensione della somministrazione di Pepaxti nel 26%, 9% e 4% dei pazienti, rispettivamente.

Si sono verificate infezioni durante il ciclo in concomitanza con neutropenia di grado 3/4 nel 21% dei pazienti. Sono state segnalate infezioni clinicamente significative (grado 3 o superiore) nell'8% dei pazienti con neutropenia concomitante di grado 3/4. La neutropenia febbrile è stata segnalata nel 4% dei pazienti.

Infezioni

Tutti i pazienti della popolazione bersaglio sono a rischio di infezioni a causa del loro stato di immunodeficienza. Esiste la possibilità che la mielosoppressione e gli effetti immunosoppressivi indotti da melfalan flufenamide facilitino lo sviluppo di infezioni che possono avere esito fatale nelle manifestazioni più severe. Può essere utile adottare misure profilattiche come la somministrazione di antimicrobici (vedere paragrafo 4.2).

Il 52% dei pazienti trattati con Pepaxti ha sviluppato un'infezione di qualsiasi tipo. L'infezione polmonare e altre infezioni delle vie respiratorie sono i tipi di infezioni più comuni.

Anemia

L'anemia è stata segnalata nel 66% dei pazienti, l'anemia di grado 3 è stata segnalata nel 41% dei pazienti e l'anemia di grado 4 è stata segnalata nell'1% dei pazienti trattati con Pepaxti.

Secondi tumori maligni primari

Gli agenti alchilanti sono stati associati allo sviluppo di MDS, AML e secondi tumori maligni primari di altro tipo. Lo sviluppo di MDS e AML nei pazienti che hanno ricevuto Pepaxti negli studi clinici è stato non comune. È stato segnalato anche un basso numero di secondi tumori maligni primari di altro tipo, i più comuni dei quali sono il carcinoma basocellulare e il carcinoma a cellule squamose.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, è probabile che si verifichino eventi gastrointestinali quali nausea e vomito ed eventi ematologici dovuti alla soppressione del midollo osseo. Il paziente deve essere monitorato per individuare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse, compreso un esame emocromocitometrico completo a cadenza settimanale per almeno 4 settimane e, se necessario, deve essere istituito un adeguato trattamento di supporto, come trasfusioni di sangue, antimicrobici e/o fattori di crescita ematopoietici. Non esiste un antidoto specifico noto per melfalan flufenamide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, analoghi della mostarda azotata, codice ATC: L01AA10

Meccanismo d'azione

Melfalan flufenamide è un farmaco alchilante coniugato peptidico. Il farmaco è costituito da un dipeptide e da una frazione alchilante del gruppo degli analoghi della mostarda azotata. Il coniugato peptidico intatto lipofilo si distribuisce rapidamente tramite trasporto passivo nelle cellule, dove è legato e catalizzato dalle esterasi e dalle peptidasi nel metabolita melfalan. Come avviene per altri farmaci del gruppo delle mostarde azotate, la formazione di legami incrociati (cross-linking) del DNA è coinvolta nell'attività antitumorale di melfalan flufenamide. In saggi cellulari, melfalan flufenamide ha inibito la proliferazione e ha indotto l'apoptosi delle cellule tumorali ematopoietiche. La conservazione dell'attività citotossica è stata dimostrata in cellule di mieloma multiplo con funzionalità p53 assente o compromessa. Melfalan flufenamide ha mostrato citotossicità sinergica con desametasone in linee cellulari di mieloma multiplo resistenti e non resistenti a melfalan.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

Alla dose approvata, melfalan flufenamide non incide in misura clinicamente rilevante su parametri ECG quali intervallo PR, intervallo QRS o intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di melfalan flufenamide in associazione con desametasone sono state valutate in HORIZON, uno studio multicentrico a braccio singolo condotto su 157 pazienti con mieloma multiplo recidivante-refrattario (RRMM). Un totale di 157 pazienti ha ricevuto melfalan flufenamide 40 mg il giorno 1 e desametasone 40 mg (20 mg per pazienti di età ≥ 75 anni) il giorno 1, 8, 15 e 22 di ciascun ciclo di 28 giorni. I pazienti sono stati trattati fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di tossicità inaccettabile. Centodieci di questi pazienti erano affetti da mieloma multiplo refrattario ad almeno un inibitore del proteasoma, almeno un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale antiCD38, ossia erano refrattari alla tripla classe (TCR) e avevano ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti. I pazienti con malattia refrattaria primaria sono stati esclusi dallo studio.

La durata mediana del trattamento con melfalan flufenamide nella popolazione di pazienti TCR (n=110) è stata di 3,0 mesi (intervallo da 1,0 a 28,0 mesi).

Dei 110 pazienti TCR che hanno ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti nello studio HORIZON, 52 pazienti non sono stati sottoposti ad ASCT o hanno avuto una progressione più di 36 mesi dopo un ASCT e 58 pazienti hanno mostrato progressione entro 36 mesi da un ASCT. Le caratteristiche della malattia e i risultati relativi all'efficacia nei pazienti TCR che hanno ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti e non sono stati sottoposti ad ASCT o hanno mostrato progressione più di 36 mesi dopo un ASCT sono presentati in sintesi nella tabella 4 e nella tabella 5.

La misura principale degli esiti di efficacia era il tasso di risposta complessiva (ORR, Overall Response Rate) valutato dagli sperimentatori in base ai criteri IMWG.

Tabella 4. Caratteristiche della malattia in pazienti refrattari alla tripla classe che hanno ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti e non sono stati sottoposti ad ASCT o hanno mostrato progressione più di 36 mesi dopo un ASCT nello studio HORIZON

| Parametro | Studio HORIZON (n=52) |
|--|--------------------------|
| Tempo mediano in anni dalla diagnosi all'inizio del trattamento in studio (intervallo) | 7,4 (0,7-24,6) |
| Regimi di trattamento precedenti, numero mediano (intervallo) | 5 (3-10) |
| Età, mediana (intervallo) | 70 (42-86) |
| Pazienti <65 anni di età, n (%) | 18 (35%) |
| Pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni, n (%) | 18 (35%) |
| Pazienti di età ≥ 75 anni, n (%) | 16 (31%) |
| Stato refrattario documentato, n (%) | |
| Lenalidomide | 47 (90%) |
| Pomalidomide | 49 (94%) |
| Bortezomib | 37 (71%) |
| Carfilzomib | 26 (50%) |
| Daratumumab | 49 (94%) |
| Refrattari agli alchilanti | 32 (62%) |
| Esposti a melfalan | 30 (58%) |
| Refrattari a melfalan | 11 (21%) |
| Trapianto di cellule staminali precedente, n (%) | 19 (37%) |
| ECOG al basale, n (%) | |
| 0/1 | 9 (17%)/34 (65%) |
| 2/3 | 8 (15%)/1 (2%) |
| Sistema internazionale di stadiazione al basale, n (%) | |
| I | 15 (29%) |
| II | 15 (29%) |
| III | 19 (37%) |
| Mancante/non noto | 3 (6%) |
| Citogenetica ad alto rischio ^a , n (%) | 21 (40%) |
| Malattia extramidollare (EMD), n (%) | 22 (42%) |

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

Tabella 5. Risultati in termini di efficacia in pazienti refrattari alla tripla classe che hanno ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti e non sono stati sottoposti ad ASCT o hanno mostrato progressione più di 36 mesi dopo un ASCT nello studio HORIZON

| | Studio HORIZON, n=52 |
|---|--------------------------------------|
| Risposta | Valutata dallo sperimentatore |
| Tasso di risposta complessiva (ORR) ^a , IC 95% (%) | 28,8% (17,1%, 43,1%) |
| Risposta completa stringente (sCR) | 0 |
| Risposta completa (CR) | 0 |
| Risposta parziale molto buona (VGPR) | 5 (9,6%) |
| Risposta parziale (PR) | 10 (19,2%) |
| Durata della risposta (DOR) | |
| Mediana, IC 95% (mesi) | 7,6 (3,0-12,3) |
| Tempo alla risposta, intervallo mediano (mesi) | 2,3 (1,0-10,5) |

^a Comprende sCR + CR + VGPR + PR.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pepaxti in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione di Pepaxti 40 mg, durante l'infusione di 30 minuti sono state raggiunte concentrazioni plasmatiche di picco di melfalan flufenamide pari in media a 159 ng/mL (CV% 39). Le concentrazioni plasmatiche di picco del metabolita attivo melfalan sono state raggiunte da 4 a 15 minuti dopo la fine dell'infusione di Pepaxti 40 mg. In seguito alla somministrazione di Pepaxti 40 mg, la C_{max} media (CV%) è stata di 432 ng/mL (30%) e l'AUC_{0-INF} è stata di 873 ng/mL/h (28%) per il metabolita melfalan a seguito di una dose singola. La C_{max} media (CV%) è stata di 419 ng/mL (33%) e l'AUC_{0-INF} è stata di 815 ng/mL/h (29%) per il metabolita melfalan allo stato stazionario. Dal confronto dei parametri farmacocinetici per il metabolita melfalan è emerso che l'IC 90% del rapporto della media geometrica aggiustata per l'infusione endovenosa periferica e centrale era compreso tra 0,8 e 1,25 per C_{max} , AUC_(0-t) e AUC_(0-∞), il che dimostra la bioequivalenza dell'infusione per via venosa periferica e centrale di melfalan flufenamide.

L'AUC di melfalan flufenamide e del metabolita melfalan aumenta approssimativamente in modo proporzionale alla dose nell'intervallo di dosaggio da 25 a 130 mg.

Distribuzione

In vivo la scomparsa di melfalan flufenamide dal plasma è rapida ed è attribuita alla distribuzione nei tessuti periferici.

Il volume di distribuzione medio (CV%) è stato di 35 L (71%) per melfalan flufenamide e il volume apparente di distribuzione medio è stato di 76 L (32%) per il metabolita melfalan a seguito di una dose singola di melfalan flufenamide.

Biotrasformazione

Melfalan flufenamide viene metabolizzato nei tessuti nel metabolita desetil-melfalan flufenamide e nel metabolita melfalan. Non si osserva un metabolismo apprezzabile di melfalan flufenamide nel metabolita melfalan nel plasma. Melfalan viene metabolizzato principalmente tramite idrolisi spontanea in monoidrossimelfalan e diidrossimelfalan.

Eliminazione

Dopo la fine dell'infusione di Pepaxti 40 mg, l'emivita di eliminazione media (CV%) di melfalan flufenamide è di 2,1 minuti (34%). L'emivita di eliminazione media (CV%) del metabolita melfalan è di 70 minuti (21%). La clearance media (CV%) di melfalan flufenamide e del metabolita melfalan è di 692 L/h (49%) e 23 L/h (23%), rispettivamente, alla dose raccomandata di Pepaxti di 40 mg.

Si ritiene che l'escrezione renale ed epatica di melfalan flufenamide invariato sia trascurabile, in quanto la clearance plasmatica totale di melfalan flufenamide supera di gran lunga la velocità di filtrazione glomerulare renale (GFR) e il flusso ematico epatico.

Popolazioni specifiche

Pazienti anziani (> 65 anni)

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono state osservate differenze nella farmacocinetica del metabolita melfalan in base all'età o al sesso.

Compromissione renale

Il metabolita di melfalan flufenamide melfalan viene parzialmente eliminato tramite escrezione renale. Nello studio OP-103, 58 pazienti trattati con melfalan flufenamide presentavano una funzionalità

renale normale, 103 pazienti presentavano compromissione renale lieve e 117 pazienti presentavano compromissione renale moderata.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'AUC di melfalan è risultata in media superiore del 6% nei pazienti con insufficienza renale lieve, del 18% nei pazienti con insufficienza renale moderata con eGFR 45-60 mL/min/1,73 m² e del 32% nei pazienti con insufficienza renale moderata con eGFR 30-45 mL/min/1,73 m² rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. Nei pazienti con eGFR inferiore è stato osservato un effetto maggiore di Pepaxti sui livelli di trombociti. Nei pazienti con eGFR 30-45 mL/min/1,73 m² si raccomanda una dose di Pepaxti di 30 mg. Non ci sono dati sufficienti nei pazienti con eGFR inferiore a 30 mL/min/1,73 m² per formulare una raccomandazione posologica.

Compromissione epatica

Non sono state osservate differenze nella farmacocinetica del metabolita melfalan in pazienti con compromissione epatica lieve [bilirubina totale ≤ limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN) e aspartato aminotransferasi (AST) > ULN o bilirubina totale da 1 a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST]. L'effetto della compromissione epatica da moderata a severa (bilirubina totale > 1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) sulla farmacocinetica non è noto.

Peso corporeo

Nei pazienti con peso corporeo inferiore sono state osservate esposizioni più elevate al metabolita melfalan. A un peso corporeo di 60 kg, la C_{max} era in media superiore del 36% e l'AUC in media superiore del 31% rispetto a un peso corporeo di 95 kg. In pazienti con peso corporeo inferiore è stata osservata un'incidenza più elevata di trombocitopenia e neutropenia. Nei pazienti con peso corporeo pari o inferiore a 60 kg si raccomanda una dose di Pepaxti di 30 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità e mutagenicità

Pepaxti è genotossico. Studi meccanicistici *in vitro* hanno dimostrato che melfalan flufenamide causa danni irreversibili al DNA.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità o di mutagenicità con melfalan flufenamide.

Tossicologia riproduttiva

In studi di tossicologia a dosi ripetute, melfalan flufenamide è stato somministrato per via endovenosa nei ratti a 20, 40 o 55 mg/m² e nei cani a 0,45 o 0,90 mg/kg (9 o 18 mg/m²) ogni 21 giorni per due o tre dosi. In entrambe le specie sono state osservate diminuzione del peso dei testicoli e deplezione delle cellule germinali ed è stata osservata oligospermia epididimale nei cani. Nei cani sono stati osservati effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili a esposizioni inferiori alla dose clinica raccomandata di 40 mg. La reversibilità degli effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili non è stata valutata.

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva con melfalan flufenamide. Il metabolita di melfalan flufenamide melfalan è risultato teratogeno nei ratti dopo l'esposizione a una dose singola. In studi di tossicità riproduttiva a dose ripetuta, l'esposizione a melfalan ha portato a tossicità materna e ha indotto malformazioni congenite. In uno studio sui topi è stata osservata una riduzione del numero di piccoli per figliata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

4 anni

Soluzione diluita

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, la soluzione diluita può essere conservata in frigorifero (2 °C – 8 °C) per massimo 6 ore prima della somministrazione. Non congelare. Se conservata in frigorifero, attendere che la soluzione diluita raggiunga l'equilibrio a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) per massimo 30 minuti prima della somministrazione.

La soluzione per infusione diluita può essere conservata a temperatura ambiente per massimo 1,5 ore (incluso il tempo di infusione).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo 1 da 50 mL sigillato con tappo in gomma clorobutilica e sigillo in alluminio con capsula rimovibile in plastica contenente 20 mg di polvere. Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Pepaxti deve essere preparato da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica per garantire la sterilità della soluzione preparata.

Solventi aggiuntivi necessari per la preparazione

Soluzione di glucosio 5% per iniezione/infusione (temperatura ambiente).

Sacca da 250 mL di soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) fredda (2 °C – 8 °C, refrigerare per almeno 4 ore) per iniezione.

Tabella 6. Volumi di diluizione per dose di Pepaxti

| Descrizione del volume | Dose di Pepaxti | | | |
|--|-------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
| | 40 mg (2 flaconcini) | 30 mg (1,5 flaconcini) | 20 mg (1 flaconcino) | 15 mg (0,75 flaconcino) |
| Volume della soluzione ricostituita di Pepaxti necessario per il prodotto finale | 80 mL | 60 mL | 40 mL | 30 mL |
| Volume totale finale della sacca per infusione dopo la diluizione | 250 mL | 230 mL | 210 mL | 200 mL |
| Concentrazione di Pepaxti dopo la diluizione | 0,16 mg/mL | 0,13 mg/mL | 0,10 mg/mL | 0,08 mg/mL |

Fasi di preparazione

Leggere integralmente le istruzioni prima di iniziare la preparazione.

Le fasi da 3 a 5 devono essere completate entro 30 minuti.

Fasi di ricostituzione e diluizione

Fase 1

Determinare il numero di flaconcini necessari per la dose, come da tabella 6 “Volumi di diluizione per dose di Pepaxti”. Lasciare il flaconcino o i flaconcini a temperatura ambiente per almeno 30 minuti.

Fase 2

Agitare vigorosamente o agitare su vortex il flaconcino o i flaconcini per disintegrare l’agglomerato di polvere liofilizzata in polvere sfusa.

Le fasi da 3 a 5 devono essere completate entro 30 minuti.

Fase 3

| Per una dose di Pepaxti di 40 mg | Per una dose di Pepaxti di 30 mg | Per una dose di Pepaxti di 20 mg | Per una dose di Pepaxti di 15 mg |
|--|--|---|---|
| Ricostituire in condizioni asettiche ciascuno dei 2 flaconcini con 40 mL di soluzione di glucosio al 5% per infusione per ottenere una concentrazione finale di 0,5 mg/mL. | Ricostituire in condizioni asettiche ciascuno dei 2 flaconcini con 40 mL di soluzione di glucosio al 5% per infusione per ottenere una concentrazione finale di 0,5 mg/mL. | Ricostituire in condizioni asettiche 1 flaconcino con 40 mL di soluzione di glucosio al 5% per infusione per ottenere una concentrazione finale di 0,5 mg/mL. | Ricostituire in condizioni asettiche 1 flaconcino con 40 mL di soluzione di glucosio al 5% per infusione per ottenere una concentrazione finale di 0,5 mg/mL. |

Assicurarsi che la soluzione di glucosio al 5% per infusione sia a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C). Agitare vigorosamente il flaconcino o i flaconcini fino a ottenere una soluzione limpida.

Lasciare riposare il flaconcino o i flaconcini per consentire la dispersione delle bolle d’aria e verificare che la soluzione sia limpida.

Fase 4

Prelevare 80 mL da una sacca refrigerata (2 °C – 8 °C) da 250 mL di soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Eliminare gli 80 mL prelevati.

Fase 5

| Per una dose di Pepaxti di 40 mg | Per una dose di Pepaxti di 30 mg | Per una dose di Pepaxti di 20 mg | Per una dose di Pepaxti di 15 mg |
|---|---|---|---|
| Prelevare 80 mL di soluzione ricostituita dai flaconcini di Pepaxti e trasferirli in una soluzione per iniezione per via endovenosa (e.v.) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere una concentrazione finale di 0,16 mg/mL. | Prelevare 60 mL di soluzione ricostituita dai flaconcini di Pepaxti e trasferirli in una soluzione per iniezione per via endovenosa (e.v.) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere una concentrazione finale di 0,13 mg/mL. | Prelevare 40 mL di soluzione ricostituita dal flaconcino di Pepaxti e trasferirli in una soluzione per iniezione per via endovenosa (e.v.) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere una concentrazione finale di 0,10 mg/mL. | Prelevare 30 mL di soluzione ricostituita dal flaconcino di Pepaxti e trasferirli in una soluzione per iniezione per via endovenosa (e.v.) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere una concentrazione finale di 0,08 mg/mL. |

Eliminare eventuali porzioni non utilizzate rimanenti nel flaconcino o nei flaconcini. Capovolgere delicatamente la sacca per miscelare la soluzione. Non agitare. Controllare che la soluzione sia da limpida e incolore a giallo chiaro. Non utilizzarla se si osserva un'alterazione del colore della soluzione o la presenza di particelle.

Tempi di conservazione

Pepaxti si degrada in soluzione, soprattutto a temperatura ambiente. Non superare i tempi di conservazione prescritti della soluzione diluita.

Per la somministrazione immediata

L'infusione della soluzione diluita deve iniziare **entro 60 minuti** dall'inizio della ricostituzione (fase 3).

In caso di somministrazione ritardata

Se non viene utilizzata immediatamente per la somministrazione, la soluzione diluita deve essere posta in frigorifero (2 °C – 8 °C) entro 30 minuti dalla ricostituzione iniziale (fase 3) e può essere conservata **per massimo 6 ore**.

Somministrazione

I medicinali per via parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolato e alterazione del colore. Non utilizzare se si osservano particelle visibilmente opache, alterazione del colore o particelle estranee.

Fasi della somministrazione**Fase 6**

Somministrare Pepaxti mediante un'infusione endovenosa della durata di 30 minuti attraverso una vena periferica o tramite un dispositivo di accesso venoso centrale, ad esempio PICC o catetere venoso centrale tunnellizzato. Se la sacca per infusione è stata conservata in frigorifero, attendere che raggiunga la temperatura ambiente (20 °C – 25 °C). Iniziare l'infusione entro 30 minuti dal momento in cui la soluzione diluita viene prelevata dal frigorifero.

Fase 7

Al termine dell'infusione di Pepaxti, sciacquare il catetere con una soluzione per iniezione di

cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Smaltimento

Pepaxti è un medicinale citotossico esclusivamente monouso. Gli operatori sanitari o il personale medico devono seguire la procedura per la manipolazione e lo smaltimento sicuri degli analoghi della mostarda azotata, che deve essere conforme alle attuali raccomandazioni per i medicinali citotossici. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Svezia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1669/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 agosto 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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