

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pepaxti 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass pulver inneholder 20 mg melfalanflufenamid (som hydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).
Lyofilisert hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Pepaxti er indisert, i kombinasjon med deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst tre tidligere behandlingslinjer, hvor sykdommen er refraktær overfor minst én proteasomhemmer, ett immunmodulerende middel og ett anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon på eller etter siste behandling.

For pasienter med tidligere autolog stamcelletransplantasjon bør tiden til progresjon være minst 3 år etter transplantasjon (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Pepaxti må initieres og overvåkes av leger med erfaring i behandling av myelomatose.

Dosering

Den anbefalte startdosen av Pepaxti er 40 mg på dag 1 i hver 28-dagers behandlingssyklus. Hos pasienter med en kroppsvekt på 60 kg eller mindre er den anbefalte startdosen 30 mg på dag 1 i hver 28-dagers syklus. Det anbefales at behandlingen fortsettes til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet (se pkt. 5.1).

Den anbefalte startdosen av deksametason er 40 mg peroralt på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dagers behandlingssyklus. For pasienter 75 år og eldre er den anbefalte dosen deksametason 20 mg. For ytterligere informasjon angående administrering av deksametason, se pkt. 5.1 og den tilhørende preparatomtalen.

Doseendring ved bivirkninger

Pepaxti må holdes tilbake hvis nøytrofiltallet er mindre enn $1 \times 10^9/l$ eller blodplattetallet er mindre enn $50 \times 10^9/l$.

Den anbefalte dosereduksjonen og doseendringene ved bivirkninger av Pepaxti er presentert i henholdsvis tabell 1 og tabell 2.

Tabell 1: Anbefalt dosereduksjon ved bivirkninger av Pepaxti

Dosereduksjon	Dose* hos pasienter med kroppsvekt over 60 kg	Dose* hos pasienter med kroppsvekt under 60 kg
	40 mg	30 mg
Første	30 mg	20 mg
Andre	20 mg	15 mg
Tredje	15 mg	Seponer Pepaxti permanent hos pasienter som ikke tåler 15 mg
Senere	Seponer Pepaxti permanent hos pasienter som ikke tåler 15 mg	-

*Administreres intravenøst på dag 1 i hver 28-dagers syklus. For doseendringer, se tabell 2.

Tabell 2: Anbefalte doseendringer ved bivirkninger av Pepaxti (bivirkning gradert i henhold til CTCAE v 5.0)

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Doseendring
Hematologisk bivirkning (se pkt. 4.4)	Blodplateantall mindre enn $50 \times 10^9/l$ på en tiltenkt doseringsdag for Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> Hold tilbake Pepaxti og overvåk antall blodplater ukentlig til antall blodplater er $50 \times 10^9/l$ eller mer. Gjenoppta Pepaxti med 1 lavere dosenivå.
	Absolutt nøytrofiltall mindre enn $1 \times 10^9/l$ på en tiltenkt doseringsdag for Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> Hold tilbake Pepaxti og overvåk nøytrofiltallet ukentlig til nøytrofiltallet er $1 \times 10^9/l$ eller mer. Gjenoppta Pepaxti med 1 lavere dosenivå.
Ikke-hematologisk bivirkning (se pkt. 4.8)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> Vurder å holde tilbake Pepaxti til det er returnert til minst grad 1 eller baseline. Vurder å gjenoppta Pepaxti med 1 lavere dosenivå.
	Grad 3 eller 4	<ul style="list-style-type: none"> Hold tilbake Pepaxti til det er returnert til minst grad 1 eller baseline. Vurder å gjenoppta Pepaxti med 1 dosenivå lavere.

Anbefalte samtidige legemidler

Det bør vurderes om samtidig profylaktisk behandling med antimikrobielle midler bør gis for å redusere risikoen for infeksjoner (se pkt. 4.8).

Antiemetika bør administreres før og under behandlingen med Pepaxti etter legens skjønn og i samsvar med lokal praksis (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering anbefales hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Pepaxti er nødvendig hos pasienter med estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) over $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. En dose på 30 mg anbefales til pasienter med eGFR 30-45 ml/min/1,73 m^2 . Det finnes ikke nok data hos pasienter med eGFR under $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ til å støtte en doseanbefaling (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Pepaxti kreves hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Det finnes ikke nok data hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon til å støtte en doseanbefaling.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Pepaxti hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Pepaxti er til intravenøs bruk.

Pepaxti skal administreres som en 30-minutters infusjon via en perifer venøs tilførselsvei eller en sentral venøs tilgangsanordning som et perifert innlagt sentralkateter (PICC) eller et tunnelert sentralt venekateter. Ved perifer administrasjon anbefales det å bytte vener for infusjon. Ved ekstravasasjon skal administreringen avbrytes umiddelbart og en sentral venøs slange skal brukes.

Pepaxti må rekonstitueres og fortynnes av helsepersonell før administrering. Infusjon av den fortynnete oppløsningen må starte innen 60 minutter etter start av første rekonstituering eller plasseres i kjøleskap innen 30 minutter fra start av første rekonstituering.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Melfalanflufenamid kan forårsake lokal vevsskade. Dersom ekstravasasjon forekommer, skal det ikke gis ved direkte infusjon i en perifer vene (se pkt. 4.2).

Trombocytopeni

Pepaxti kan forårsake trombocytopeni. Trombocytopeni (inkludert redusert antall blodplater) ble ofte rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Ettersom trombocytopeni kan øke risikoen for alvorlige blødningshendelser, bør pasienter rådes til å kontakte lege dersom tegn eller symptomer på blødning og blåmerker oppstår.

Blodplateantallet bør overvåkes ved baseline, under behandling og som klinisk indisert. Pasienter bør overvåkes oftere i løpet av de to første månedene av behandlingen. Pepaxti bør ikke administreres hvis blodplatetallet er mindre enn $50 \times 10^9/l$. Behandling bør holdes tilbake til blodplatetallet er $50 \times 10^9/l$ eller høyere (uten nylige transfusjoner) og behandlingen gjenopptas deretter med 1 dosenivå lavere. Dosen og/eller doseplanen bør justeres basert på tegn og symptomer på blødning (se pkt. 4.2). Behandling av trombocytopeni med transfusjoner og/eller annen behandling bør vurderes som klinisk indisert.

Nøytropeni

Pepaxti kan forårsake nøytropeni. Nøytropeni (inkludert redusert nøytrofiltall) ble ofte rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Ettersom nøytropeni kan øke risikoen for infeksjoner, bør pasienter rådes til å kontakte lege dersom tegn eller symptomer på infeksjon oppstår.

Nøytrofiltallet bør overvåkes ved baseline, under behandling og som klinisk indisert. Pasienter bør overvåkes oftere i løpet av de to første månedene av behandlingen. Pepaxti bør ikke administreres hvis absolutt nøytrofiltall er mindre enn $1 \times 10^9/l$. Behandling bør holdes tilbake til nøytrofiltallet er $1 \times 10^9/l$ eller høyere (uten nylige transfusjoner) og behandlingen gjenopptas deretter 1 dosenivå lavere. Dosen og/eller doseplanen bør justeres basert på tegn og symptomer på infeksjon (se pkt. 4.2). Behandling av nøytropene pasienter med hematopoietiske vekstfaktorer og/eller profylaktiske antimikrobielle midler bør vurderes som klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Anemi

Anemi ble ofte rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Antallet røde blodceller bør overvåkes ved baseline, under behandling og som klinisk indisert. Pasienter bør overvåkes oftere i løpet av de to første månedene av behandlingen. Behandling av anemi med transfusjoner og/eller erythropoietin bør vurderes som klinisk indisert.

Infeksjoner

Pepaxti kan forårsake infeksjoner, inkludert grad ≥ 3 -infeksjoner som lungebetennelse og øvre luftveisinfeksjon (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes nøye for tegn på infeksjon. Behandling av infeksjoner med antimikrobielle midler bør vurderes som klinisk indisert.

Gastrointestinale hendelser

Kvalme og diaré er svært vanlig og oppkast er vanlig under behandling med Pepaxti (se pkt. 4.8). Profylakse med antiemetika bør vurderes før og under infusjon med melfalanflufenamid (se pkt. 4.2).

Tromboemboliske hendelser

Venøse tromboemboliske hendelser er observert hos pasienter som får Pepaxti i kombinasjon med deksametason (se pkt. 4.8). Pasienter med kjente risikofaktorer for tromboemboli, inkludert tidligere trombose, skal overvåkes nøye. En beslutning om å ta profylaktiske tiltak bør gjøres etter en nøye vurdering av den enkelte pasients underliggende risikofaktorer, inkludert forekomst av trombocytopeni. Hos høyrisikopasienter kan antitrombotisk profylakse vurderes.

Mutagenitet

Melfalan, en metabolitt av melfalanflufenamid, er mutagent hos dyr og kromosomavvik er observert hos pasienter som behandles med melfalan.

Karsinogenitet

Akutt myeloid leukemi (AML) og myelodysplastiske syndromer (MDS)

AML og MDS har forekommet hos pasienter med myelomatose som har fått Pepaxti (se pkt. 4.8). Den leukemogene risikoen må avveies mot den forventede terapeutiske nytten når man vurderer bruk av melfalanflufenamid. Pasienter skal overvåkes nøye før og under behandling for forekomst av AML og MDS.

Andre primære maligniteter (SPM)

Bruken av alkylerende midler har vært knyttet til utviklingen av en SPM og SPM-er er rapportert også etter bruk av Pepaxti, se pkt. 4.8. Når melfalanflufenamid-metabolitten melfalan brukes i kombinasjon med lenalidomid og prednison, og i mindre grad i kombinasjon med thalidomid og prednison, har det vært knyttet til økt risiko for solide SPM-er for eldre pasienter med nylig diagnostisert myelomatose. Melfalanflufenamid er ikke indisert i kombinasjon med lenalidomid eller thalidomid. Pasienter skal overvåkes nøye før og under behandling for forekomst av SPM-er.

Tidligere autolog stamcelletransplantasjon

Pepaxti anbefales ikke til pasienter som har progrediert innen 36 måneder etter en ASCT (se pkt. 4.1.). Dette er basert på resultater fra studie OP-103 (OCEAN), en randomisert fase 3-studie hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose etter 2 til 4 linjer med tidligere behandling og som er refraktær overfor lenalidomid og siste behandlingslinje. Post-hoc analyser viste at pasienter på melfalanflufenamid/deksametason som hadde progrediert mindre enn 36 måneder etter en ASCT hadde lavere overlevelse sammenlignet med pomalidomid/deksametason komparatorarmen, med en median OS på 15,7 måneder (95 % KI: 11,9, 20,5), n=101 sammenlignet med henholdsvis 28,7 måneder (95 % KI: 20,2, 34,1; n=101). For pasienter som ikke hadde tidligere ASCT eller hadde progrediert mer enn 36 måneder etter en ASCT, var median OS 23,6 måneder (95 % KI: 18,9, 28,0;

n=145) på melfalanflufenamid/deksametason vs. 19,8 måneder (95 % KI: 12,6, 26,5; n=148) i pomalidomid/deksametason-armen.

Myeloablativ kondisjoneringsbehandling

Effekten og sikkerheten av Pepaxti ved doser som kreves for myeloablasjon er ikke undersøkt hos mennesker. Pepaxti skal ikke brukes som kondisjoneringsbehandling før stamcelletransplantasjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan ha markert benmargssuppresjon, skal disse pasientene overvåkes nøye. Det er finnes ikke nok data hos pasienter med eGFR under 30 ml/min/1,73 m² til å støtte en doseanbefaling (se pkt. 4.2).

Svekkede levende vaksiner

En risiko for alvorlig sykdom som kan føre til dødelig utfall er beskrevet med metabolitten melfalan hos pasienter som får svekkede levende vaksiner. Denne risikoen er økt hos pasienter som allerede er immunosupprimerte pga. underliggende sykdom. En inaktivert eller mRNA-basert vaksine bør brukes når en slik vaksine finnes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med melfalanflufenamid. Basert på tilgjengelige *in vitro* og kliniske data, er det lav risiko for farmakokinetiske eller farmakodynamiske legemiddelinteraksjoner for melfalanflufenamid (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

Som med alle cellegiftbehandlinger bør mannlige og kvinnelige pasienter som bruker melfalanflufenamid bruke sikre og pålitelige prevensjonsmetoder i inntil seks måneder etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av melfalanflufenamid hos gravide kvinner. Studier på dyr med melfalanflufenamid har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). På grunn av de gentoksiske egenskapene og den strukturelle likheten mellom melfalanflufenamid og kjente teratogene forbindelser, er det mulig at melfalanflufenamid kan indusere medfødte misdannelser hos avkom etter behandlede pasienter. Melfalanflufenamid skal ikke brukes under graviditet hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med melfalanflufenamid nødvendig.

Amming

Det er ukjent om melfalanflufenamid og dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av de gentoksiske egenskapene er melfalanflufenamid kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Melfalanflufenamid, som andre midler med alkylerende egenskaper, forventes å undertrykke ovariefunksjonen hos premenopausale kvinner, noe som resulterer i amenoré hos et stort antall pasienter.

Dyrestudier har vist at melfalanflufenamid kan ha negative effekter på spermatogenesisen (se pkt. 5.3). Derfor er det mulig at melfalanflufenamid kan forårsake midlertidige eller permanente bivirkninger på mannlig fertilitet. Kryokonservering av sperm før behandling anbefales.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pepaxti har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er mulig at visse bivirkninger av melfalanflufenamid, som svimmelhet og kvalme, kan påvirke denne evnen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av Pepaxti i kombinasjon med deksametason har blitt evaluert hos 491 pasienter med myelomatose, inkludert 147 pasienter med sykdom refraktær overfor tre klasser som har mottatt minst tre tidligere behandlingslinjer. De hyppigste bivirkningene er trombocytopeni (83 %), nøytropeni (72 %), anemi (66 %), kvalme (21 %), diaré (19 %) og pyreksi (19 %). De hyppigste alvorlige bivirkningene er pneumoni (11 %), trombocytopeni (5 %) og luftveisinfeksjon (4 %).

Bivirkningstabell

Tabell 3 oppsummerer bivirkninger som ble rapportert hos pasienter som fikk Pepaxti. Dataene gjenspeiler eksponering av Pepaxti hos 13 pasienter som enkeltmiddel og hos 478 pasienter i kombinasjon med deksametason.

Bivirkninger er beskrevet ved hjelp av MedDRA-terminologi.

Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger rapportert hos pasienter med myelomatose behandlet med Pepaxti i kliniske studier

Organklasser	Bivirkninger	Total frekvens	Frekvens grad 3/4
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Septisk sjokk	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Sepsis ¹	Vanlige	Vanlige
	Pneumoni ²	Svært vanlige	Vanlige
	Luftveisinfeksjon ³	Svært vanlige	Vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Myelodysplastisk syndrom (MDS)	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Akutt myeloid leukemi (AML)	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni	Vanlige	Vanlige
	Trombocytopeni ⁴	Svært vanlige	Svært vanlige
	Nøytropeni ⁵	Svært vanlige	Svært vanlige
	Anemi	Svært vanlige	Svært vanlige
	Leukopeni	Vanlige	Vanlige
	Lymfopeni	Vanlige	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	Vanlige	Mindre vanlige
	Hypokalemi	Vanlige	Vanlige
	Hyperurikemi	Vanlige	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige	Mindre vanlige
	Svimmelhet	Vanlige	Mindre vanlige
Karsykdommer	Dyp venetrombose	Vanlige	Mindre vanlige
	Hematom	Vanlige	-

Organklassesytem	Bivirkninger	Total frekvens	Frekvens grad 3/4
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Lungeembolisme	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Dyspné	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Anstrengelsesdyspné	Vanlige	-
	Hoste	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Epistakse	Vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige	Vanlige
	Kvalme	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Oppkast	Vanlige	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi	Svært vanlige	Vanlige
	Fatigue (utmattelse)	Svært vanlige	Vanlige
	Asteni	Svært vanlige	Vanlige

¹ Sepsis inkluderer hendelsene sepsis, escherichia sepsis, bakteriell sepsis og urosepsis

² Pneumoni inkluderer hendelsene pneumoni, pneumocystis jirovecii pneumoni, covid-19-pneumoni, influensa-pneumoni og viral pneumoni

³ Luftveisinfeksjon inkluderer hendelsene luftveisinfeksjon, viral luftveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, viral øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, viral bronkitt og nedre luftveisinfeksjon

⁴ Trombocytopeni inkluderer hendelsene trombocytopeni og reduserte blodplateverdier

⁵ Nøytropeni inkluderer hendelsene nøytropeni og reduserte nøytrofilverdier

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Trombocytopeni

Trombocytopeni ble rapportert hos 83 % av pasientene, grad 3/4 trombocytopeni ble rapportert hos 74 % av pasientene behandlet med Pepaxti. 33 % av pasientene opplevde grad 3/4 trombocytopeni i løpet av den første behandlingssyklusen. Median tid til forekomst av grad 3 eller 4 trombocytopeni var 43 dager fra første dose. Grad 3/4 trombocytopeni resulterte i doseforsinkelse, dosereduksjon og dosesepnering av Pepaxti hos henholdsvis 41 %, 23 % og 12 %.

Blødninger

Enhver blødning ble rapportert hos 21 % av pasientene. Grad 3 blødninger ble rapportert hos 2 % og grad 4 blødninger ble rapportert hos <1 % av pasientene. De hyppigst rapporterte blødningene var neseblødning, som rammet 6 % av pasientene, og uspesifisert hematom, som rammet 2 % av pasientene. Blødninger som startet i syklus samtidig med grad 3/4 trombocytopeni ble rapportert hos 14 % av pasientene.

Nøytropeni

Nøytropeni ble rapportert hos 72 % av pasientene, grad 3/4 nøytropeni ble rapportert hos 66 % av pasientene behandlet med Pepaxti. 38 % av pasientene opplevde grad 3/4 nøytropeni i løpet av den første behandlingssyklusen. Median tid til forekomst av grad 3 eller 4 nøytropeni var 22 dager fra første dose.

Grad 3/4 nøytropeni resulterte i doseforsinkelse, dosereduksjon og dosesepnering av Pepaxti hos henholdsvis 26 %, 9 % og 4 %.

Infeksjoner forekom i syklus samtidig med grad 3/4 nøytropeni hos 21 % av pasientene. Klinisk signifikante infeksjoner (grad 3 eller høyere) ble rapportert hos 8 % av pasientene med samtidig grad 3–4 nøytropeni. Febril nøytropeni ble rapportert hos 4 % av pasientene.

Infeksjoner

Alle pasienter i målpopulasjonen har risiko for infeksjoner på grunn av deres immundefekte status. Myelosuppresjon og immunsuppressive effekter induert av melfalanflufenamid kan fremme utviklingen av infeksjoner som kan ha fatalt utfall i de mest alvorlige manifestasjonene. Bruk av profylaktiske tiltak som administrering av antimikrobielle midler kan være nyttig (se pkt. 4.2). Hos pasienter som fikk Pepaxti opplevde 52 % av pasientene en form for infeksjon. Pneumoni og andre luftveisinfeksjoner er de vanligste formene for infeksjon.

Anemi

Anemi ble rapportert hos 66 % av pasientene, og grad 3 anemi ble rapportert hos 41 % av pasientene og grad 4 anemi ble rapportert hos 1 % av pasientene behandlet med Pepaxti.

Andre primære maligniteter

Alkylerende midler har vært assosiert med utvikling av MDS, AML og andre andre primære maligniteter. Utvikling av MDS og AML hos pasienter som fikk Pepaxti i kliniske studier var mindre vanlig. Også et lavt antall andre primære maligniteter er rapportert, de vanligste er basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering er det sannsynlig at gastrointestinale hendelser som kvalme og oppkast og hematologiske hendelser på grunn av benmargssuppresjon vil oppstå. Pasienten bør overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger, inkludert komplette blodtelling ukentlig i minst 4 uker, og passende støttebehandling, som blodoverføring, antimikrobielle midler og/eller hematopoietiske vekstfaktorer bør settes i gang om nødvendig. Det er ingen kjent spesifikk antidot mot melfalanflufenamid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, sennepsgassanaloger, ATC-kode: L01AA10

Virkningsmekanisme

Melfalanflufenamid er et peptidkonjugert alkylerende legemiddel. Legemidlet er sammensatt av et di-peptid og en alkylerende del av gruppen nitrogensennepsanaloger. Det lipofile intakte peptidkonjugatet distribueres raskt via passiv transport inn i celler hvor det bindes til og katalyseres av esteraser og peptidaser til metabolitten melfalan. I likhet med andre nitrogensennepslegemidler er tverrbinding av DNA involvert i antitumoraktiviteten til melfalanflufenamid. I cellulære analyser hemmet melfalanflufenamid proliferasjon og induerte apoptose av hematopoietiske tumorceller. Retensjon av cytotoxisk aktivitet ble påvist i myelomatoseceller med fraværende eller svekket p53-funksjonalitet. Melfalanflufenamid viste synergistisk cytotoxiskitet med deksametason i melfalanresistente og ikke-resistente myelomatosecellelinjer.

Farmakodynamiske effekter

Hjerteelektrofysiologi

Ved godkjent dose påvirker ikke melfalanflufenamid EKG-parametrene PR-intervall, QRS-intervall eller QTc-intervall i noen klinisk relevant grad.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til melfalanflufenamid i kombinasjon med deksametason ble evaluert i HORIZON, en enarmet multisenterstudie med 157 pasienter med residiverende-refraktær myelomatose (RRMM). Totalt 157 pasienter fikk melfalanflufenamid 40 mg på dag 1 og deksametason 40 mg (20 mg for pasienter ≥ 75 år) på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28 dagers syklus. Pasienter ble behandlet inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. 110 av pasientene hadde myelomatose som var refraktær overfor minst én proteasomhemmer, minst ett immunmodulerende middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, dvs. var refraktær overfor tre klasser (TCR) og hadde mottatt minst 3 tidligere behandlingslinjer. Primært refraktære pasienter ble ekskludert fra studien.

Median varighet av behandling med melfalanflufenamid i TCR-pasientpopulasjonen (n=110) var 3,0 måneder (variasjonsbredde 1,0 til 28,0 måneder).

Av de 110 \geq tredjelinje TCR-pasientene i HORIZON-studien hadde 52 pasienter ingen ASCT eller hadde progrediert mer enn 36 måneder etter en ASCT og 58 pasienter hadde progrediert innen 36 måneder etter en ASCT. Sykdomskarakteristikkene og effektresultatene hos TCR-pasienter som hadde mottatt minst 3 tidligere behandlingslinjer og som ikke hadde noen ASCT eller progrediert mer enn 36 måneder etter en ASCT er oppsummert i tabell 4 og tabell 5.

Det viktigste effektmålet var total responsrate (ORR) vurdert i henhold til IMWG-kriteriene av etterforskere.

Tabell 4: Sykdomskarakteristika hos pasienter refraktære overfor 3 klasser som har mottatt minst 3 tidligere behandlingslinjer og som ikke hadde ASCT eller hadde progrediert mer enn 36 måneder etter en ASCT i HORIZON-studien

Parameter	HORIZON-studien (n=52)
Median år fra diagnose til start av studiebehandling (variasjonsbredde)	7,4 (0,7–24,6)
Tidligere behandlingsregimer, median (variasjonsbredde)	5 (3–10)
Alder, median (variasjonsbredde)	70 (42–86)
Pasienter <65 år, n (%)	18 (35 %)
Pasienter 65–74 år, n (%)	18 (35 %)
Pasienter ≥ 75 år, n (%)	16 (31 %)
Dokumentert refraktær status, n (%)	
Lenalidomid	47 (90 %)
Pomalidomid	49 (94 %)
Bortezomib	37 (71 %)
Carfilzomib	26 (50 %)
Daratumumab	49 (94 %)
Alkylator-refraktær	32 (62 %)
Melfalan-eksponert	30 (58 %)
Melfalan-refraktær	11 (21 %)
Tidligere stamcelletransplantat, n (%)	19 (37 %)
ECOG ved baseline, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)
Internasjonalt stadiesystem ved baseline, n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III	19 (37 %)
Mangler/Ukjent	3 (6 %)
Høyrisiko cytogenetikk ^a , n (%)	21 (40 %)
Ekstramedullær sykdom (EMD), n (%)	22 (42 %)

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

Tabell 5: Effektresultater for pasienter refraktære overfor 3 klasser som har mottatt minst 3 tidligere behandlingslinjer og som ikke hadde ASCT eller hadde progrediert mer enn 36 måneder etter en ASCT i HORIZON-studien

	HORIZON-studien n=52
Respons	Vurdert av etterforsker
Total responsrate (ORR) ^a , 95 % KI (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Stringent fullstendig respons (sCR)	0
Fullstendig respons (CR)	0
Svært god partiell respons (VGPR)	5 (9,6 %)
Partiell respons (PR)	10 (19,2 %)
Responsvarighet (DOR)	
Median 95 % KI (måneder)	7,6 (3,0–12,3)
Tid til respons, median variasjonsbredde (måneder)	2,3 (1,0–10,5)

^a Inkluderer sCR + CR + VGPR + PR.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pepaxti i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter Pepaxti 40 mg ble maksimal plasmakonsentrasjon av melfalanflufenamid på gjennomsnittlig 159 ng/ml (CV % 39) nådd i løpet av den 30 minutter lange infusjonen. Maksimal plasmakonsentrasjon av den aktive metabolitten melfalan ble nådd 4 til 15 minutter etter avsluttet infusjon med Pepaxti 40 mg. Etter Pepaxti 40 mg var gjennomsnittlig (CV %) C_{max} 432 ng/ml (30 %) og AUC_{0-INF} var 873 ng/ml·time (28 %) for metabolitten melfalan etter en enkeltdose. Gjennomsnittlig (CV %) C_{max} var 419 ng/ml (33 %) og AUC_{0-INF} var 815 ng/ml·time (29 %) for metabolitten melfalan ved steady-state. Sammenligning av farmakokinetiske parametere for melfalanmetabolitten viste at 90 % KI for det justerte geometriske gjennomsnittsforholdet for perifer og sentral intravenøs infusjon var innenfor 0,8 og 1,25 for C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ og $AUC_{(0-\infty)}$, som konkluderer med bioekvivalens for perifer og sentral venøs infusjon av melfalanflufenamid.

Melfalanflufenamid og metabolitten melfalan AUC øker på en omtrentlig doseproporsjonal måte over doseområdet 25 til 130 mg.

Distribusjon

In vivo forsvinner melfalanflufenamid fra plasma raskt noe som tilskrives distribusjon til perifert vev.

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (CV %) var 35 l (71 %) for melfalanflufenamid og gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum er 76 l (32 %) for metabolitten melfalan etter en enkelt dose melfalanflufenamid.

Biotransformasjon

Melfalanflufenamid metaboliseres i vev til metabolitten desetyl-melfalanflufenamid og til metabolitten melfalan. Det er ingen merkbar metabolisme av melfalanflufenamid til metabolitten melfalan i plasma. Melfalan metaboliseres primært ved spontan hydrolyse til monohydroksymelfalan og dihydroksymelfalan.

Eliminasjon

Etter at infusjonen med Pepaxti 40 mg er ferdig, er gjennomsnittlig (CV%) eliminasjonshalveringstid for melfalanflufenamid 2,1 minutter (34 %). Gjennomsnittlig (CV %) eliminasjonshalveringstid for metabolitten melfalan er 70 minutter (21 %). Ved anbefalt dose av Pepaxti 40 mg er gjennomsnittlig

(CV %) clearance av melfalanflufenamid og metabolitten melfalan henholdsvis 692 l/time (49 %) og 23 l/time (23 %).

Renal og hepatisk utskillelse av uendret melfalanflufenamid vurderes å være ubetydelig da total plasmaclearance av melfalanflufenamid i stor grad overstiger renal glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) og hepatisk blodflyt.

Spesifikke populasjoner

Eldre pasienter (>65 år)

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det ikke observert noen forskjeller i farmakokinetikken til metabolitten melfalan basert på alder eller kjønn.

Nedsatt nyrefunksjon

Melfalanflufenamid-metabolitten melfalan elimineres delvis gjennom renal utskillelse. Hos pasienter behandlet med melfalanflufenamid i studie OP-103 hadde 58 pasienter normal nyrefunksjon, 103 pasienter hadde lett nedsatt nyrefunksjon og 117 pasienter hadde moderat nedsatt nyrefunksjon.

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse var AUC for melfalan i gjennomsnitt 6 % høyere ved lett nedsatt funksjon, 18 % høyere hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon med eGFR 45-60 ml/min/1,73 m² og 32 % høyere hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon med eGFR 30-45 ml/min/1,73 m² sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. En større effekt av Pepaxti på trombocyttnivåer ble observert hos pasienter med lavere eGFR. En Pepaxti-dose på 30 mg anbefales til pasienter med eGFR 30-45 ml/min/1,73 m². Det finnes ikke nok data hos pasienter med eGFR under 30 ml/min/1,73 m² til å støtte en doseanbefaling.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen forskjeller i farmakokinetikken til metabolitten melfalan ble observert hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin \leq ULN og ASAT $>$ ULN, eller total bilirubin 1 til 1,5 \times ULN og enhver ASAT). Effekten av moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $>$ 1,5 \times ULN og enhver ASAT) på farmakokinetikken er ikke kjent.

Kroppsvekt

Høyere eksponeringer av metabolitten melfalan ble observert hos pasienter med lavere kroppsvekt. Ved en kroppsvekt på 60 kg var C_{max} i gjennomsnitt 36 % høyere og AUC i gjennomsnitt 31 % høyere sammenlignet med en kroppsvekt på 95 kg. Høyere forekomst av trombocytopeni og nøytropeni ble observert hos pasienter med lavere kroppsvekt. En Pepaxti-dose på 30 mg anbefales hos pasienter med en kroppsvekt på 60 kg eller mindre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet og mutagenitet

Pepaxti er gentoksisk. Mekanistiske *in vitro*-studier viste at melfalanflufenamid forårsaket irreversibel DNA-skade.

Ingen karsinogenitet- eller mutagenitetsstudier er utført med melfalanflufenamid.

Reproduksjonstoksikologi

I toksikologiske studier med gjentatte doser ble melfalanflufenamid administrert intravenøst til rotter ved 20, 40 eller 55 mg/m², og til hunder ved 0,45 eller 0,90 mg/kg (9 eller 18 mg/m²) hver 21. dag i to eller tre doser. Redusert testikkelvekt og reduksjon av kjønnseller ble observert hos begge artene, og epididymal oligospermi ble observert hos hunder. Bivirkninger på mannlige reproduksjonsorganer ble observert hos hunder ved eksponeringer under den anbefalte kliniske dosen på 40 mg. Reversibiliteten av bivirkninger på mannlige reproduksjonsorganer ble ikke vurdert.

Det er ikke utført studier på reproduksjonstoksitet med melfalanflufenamid.

Melfalanflufenamid-metabolitten melfalan var teratogent hos rotter etter eksponering av enkeltdoser. I studier av reproduksjonstoksitet med gjentatt dosering resulterte melfalaneksponering i maternell

toksisitet og induerte medfødte misdannelser. I en studie på mus ble det observert en reduksjon i antall avkom per kull.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sukrose

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år

Fortynnet oppløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, kan den fortynnede løsningen oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C) i inntil 6 timer før administrering. Skal ikke fryses. Hvis den er nedkjølt, la den fortynnede løsningen nå romtemperatur (20 °C-25 °C) i maksimalt 30 minutter før administrering.

Den fortynnede infusjonsvæsken kan oppbevares i romtemperatur i inntil 1,5 timer (inkludert infusjonstid).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser av legemidlet etter rekonstituering og fortynning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 ml type 1 hetteglass forseglet med klorbutylgummipropp og aluminiumsforsegling med et avtagbart plastlokk som inneholder 20 mg pulver. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pepaxti skal tilberedes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten til den tilberedte oppløsningen.

Ytterligere væsker som kreves for tilberedning

5 % glukose injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (romtemperatur).

250 ml pose med kald (2 °C-8 °C) natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (oppbevart i kjøleskap i minst 4 timer).

Tabell 6 Fortynningsvolum per dose

Volumbeskrivelse	Pepaxti-dose			
	40 mg (2 hetteglass)	30 mg (1,5 hetteglass)	20 mg (1 hetteglass)	15 mg (0,75 hetteglass)
Volum av rekonstituert Pepaxti-oppløsning nødvendig for sluttproduktet	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Endelig totalvolum av	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml

Volumbeskrivelse	Pepaxti-dose			
	40 mg (2 hetteglass)	30 mg (1,5 hetteglass)	20 mg (1 hetteglass)	15 mg (0,75 hetteglass)
infusjonspose etter fortynning				
Konsentrasjon av Pepaxti etter fortynning	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Tilberedningstrinn

Les hele instruksjonen før du starter tilberedningen.

Trinn 3 til 5 må fullføres innen 30 minutter.

Trinn for rekonstituering og fortynning

Trinn 1

Bestem antall hetteglass som trengs for dosen i henhold til tabell 6 «Fortynningsvolum per Pepaxti-dose». Plasser hetteglassene i romtemperatur i minst 30 minutter.

Trinn 2

Rist hetteglasset(ene) kraftig eller sentrifuger for å løse opp den lyofiliserte pulverkaken til et løst pulver.

Trinn 3 til 5 må fullføres innen 30 minutter.

Trinn 3

For en Pepaxti-dose på 40 mg	For en Pepaxti-dose på 30 mg	For en Pepaxti-dose på 20 mg	For en Pepaxti-dose på 15 mg
Rekonstituer hvert av de 2 hetteglassene aseptisk med 40 ml 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,5 mg/ml.	Rekonstituer hvert av de 2 hetteglassene aseptisk med 40 ml 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,5 mg/ml.	Rekonstituer 1 hetteglass aseptisk med 40 ml 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,5 mg/ml.	Rekonstituer 1 hetteglass aseptisk med 40 ml 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,5 mg/ml.

Sørg for at 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning har romtemperatur (20 °C-25 °C). Rist hetteglasset(ene) kraftig til oppløsningen er klar.

La hetteglasset(ene) stå slik at luftbobler forsvinner for å bekrefte at oppløsningen er klar.

Trinn 4

Trekk ut 80 ml fra en nedkjølt (2 °C-8 °C) 250 ml pose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Kast de uttrukne 80 ml.

Trinn 5

For en Pepaxti-dose på 40 mg	For en Pepaxti-dose på 30 mg	For en Pepaxti-dose på 20 mg	For en Pepaxti-dose på 15 mg
Trekk ut 80 ml rekonstituert oppløsning fra hetteglassene med Pepaxti og overfør til en intravenøs (i.v.) injeksjonsvæske, oppløsning som inneholder natriumklorid 9 mg/ml	Trekk ut 60 ml rekonstituert oppløsning fra hetteglassene med Pepaxti og overfør til en intravenøs (i.v.) injeksjonsvæske, oppløsning som inneholder natriumklorid 9 mg/ml	Trekk ut 40 ml rekonstituert oppløsning fra hetteglasset med Pepaxti og overfør til en intravenøs (i.v.) injeksjonsvæske, oppløsning som inneholder natriumklorid 9 mg/ml	Trekk ut 30 ml rekonstituert oppløsning fra hetteglasset med Pepaxti og overfør til en intravenøs (i.v.) injeksjonsvæske, oppløsning som inneholder natriumklorid 9 mg/ml

(0,9 %) for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,16 mg/ml.	(0,9 %) for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,13 mg/ml.	(0,9 %) for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,10 mg/ml.	(0,9 %) for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,08 mg/ml.
--	--	--	--

Kast eventuelt ubrukt legemiddel som er igjen i hetteglasset(ene).
Vend posen forsiktig for å blande oppløsningen. Skal ikke ristes. Kontroller at oppløsningen er klar og fargeløs til lysegul. Ikke bruk oppløsningen hvis den er misfarget eller inneholder partikler.

Oppbevaringstider

Pepaxti brytes ned i oppløsning, spesielt ved romtemperatur, og oppbevaringstidene for fortennet oppløsning bør ikke overskrides.

Til umiddelbar administrering

Infusjon av den fortynnede oppløsningen må starte **innen 60 minutter** etter start av rekonstituering (trinn 3).

Ved forsinket administrering

Hvis den ikke administreres umiddelbart skal den fortynnede oppløsningen plasseres i kjøleskap (2 °C -8 °C) innen 30 minutter etter første rekonstituering (trinn 3) og kan oppbevares i **inntil 6 timer**.

Administrering:

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk oppløsningen hvis den inneholder synlige ugjennomsiktige partikler, er misfarget eller inneholder fremmedlegemer.

Administreringstrinn

Trinn 6

Administrer Pepaxti som en 30-minutters intravenøs infusjon via perifer intravenøs tilførselsvei eller en sentral venøs tilgangsanordning, for eksempel PICC eller tunnelert sentralt venekateter. Hvis infusjonsposen har vært oppbevart i kjøleskap, la den nå romtemperatur (20 °C-25 °C). Start infusjonen innen 30 minutter etter at den fortynnede oppløsningen er tatt ut av kjøleskapet.

Trinn 7

Når Pepaxti-infusjonen er fullført, skylles kateteret med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Destruering

Pepaxti er et cytotoxisk legemiddel kun til engangsbruk. Prosedyren for sikker håndtering og destruering av nitrogensenepspanaloger må følges av helsepersonell eller medisinsk personell og skal følge gjeldende anbefalinger for cytotoxiske legemidler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1669/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. august 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Eumedita NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Yttereske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pepaxti 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
melfalanflufenamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 20 mg melfalanflufenamid (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

og sukrose

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: håndteres med forsiktighet.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Stockholm
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1669/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglassets etikett

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Pepaxti 20 mg pulver til konsentrat
melfalanflufenamid

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. bruk etter rekonstituering og fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 mg/ml etter rekonstituering

6. ANNET

Cytostatikum: håndteres med forsiktighet.
Les pakningsvedlegget før bruk.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Pepaxti 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning melfalanflufenamid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pepaxti er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pepaxti
3. Hvordan Pepaxti blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pepaxti
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pepaxti er og hva det brukes mot

Pepaxti hører til en gruppe kreftlegemidler som kalles alkyliserende midler. Det virker ved å feste seg til og skade DNA (den genetiske instruksjonen som trengs for at celler skal overleve og formere seg), og bidrar dermed til å hindre kreftcellenes vekst.

Pepaxti gis sammen med steroidet deksametason for å behandle voksne med blodkreften myelomatose. Den brukes når sykdommen ikke reagerer på minst tre typer legemidler mot kreft. Dersom du har blitt behandlet med en blodstamcelletransplantasjon (en prosedyre der cellene som lager blodet ditt blir tatt ut og erstattet), bør tiden til når myelomet kom tilbake etter transplantasjon være minst 3 år.

2. Hva du må vite før du bruker Pepaxti

Bruk ikke Pepaxti

- dersom du er allergisk overfor melfalanflufenamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du gis Pepaxti.

Unormale blødninger og blåmerker og lavt antall blodplater (blodceller)

Pepaxti kan redusere antallet blodceller kalt blodplater som hjelper til med å koagulere blodet ditt. Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du begynner å blø f.eks. neseblod eller får blåmerker på huden.

Feber og lavt antall hvite blodlegemer

Pepaxti kan redusere antall hvite blodlegemer som er viktige for å bekjempe infeksjoner. Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du har symptomer på infeksjon som feber, frysninger eller hoste.

Lavt antall røde blodceller

Pepaxti kan redusere antallet røde blodceller, som transporterer oksygen til cellene i kroppen din. Legen din vil regelmessig ta blodprøver for å overvåke blodcellene dine. Snakk med lege eller

sykepleier umiddelbart dersom du føler deg slapp eller trøtt, dersom du ser blek ut eller dersom du føler deg tungpustet.

Infeksjoner

Infeksjoner som lungeinfeksjon (lungebetennelse) og øvre luftveisinfeksjon (som forårsaker forkjølelseslignende symptomer) er svært vanlige med Pepaxti. Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du utvikler feber eller andre tegn på infeksjon. Legen din kan anbefale forebyggende antibiotika for å redusere risikoen for å utvikle infeksjoner.

Risiko for diaré, kvalme eller oppkast

Du bør snakke med lege dersom du får diaré, kvalme eller oppkast.

Risiko for å utvikle blodpropper

Bruk av Pepaxti i kombinasjon med deksametason kan øke risikoen for å utvikle blodpropp. Snakk med lege eller sykepleier dersom du noen gang har hatt blodpropp i en vene (trombose). Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du utvikler hevelse i et ben eller en arm, dersom du finner det vanskelig å puste eller opplever brystmerter.

Risiko for ytterligere kreft

Det er viktig å merke seg at pasienter med myelomatose behandlet med Pepaxti kan utvikle flere typer kreft, derfor bør legen din nøye vurdere fordelene og risikoen for deg når du får foreskrevet dette legemidlet.

Nyresykdom

Dersom du har nedsatt nyrefunksjon, kan bivirkningene av Pepaxti på blodcellene dine bli verre. Det er for lite informasjon tilgjengelig om bruk av legemidlet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon til å kunne anbefale en sikker og effektiv dose.

Vaksiner

Vaksiner som inneholder levende, men svekkede organismer, kjent som levende svekkede vaksiner (som vaksiner mot meslinger, kusma og røde hunder) bør ikke brukes mens du behandles med Pepaxti, da de kan føre til en infeksjon. Noen andre typer vaksiner kjent som inaktiverede vaksiner eller mRNA-baserte vaksiner kan imidlertid brukes. Fortell helsepersonell at du behandles med Pepaxti før du blir vaksinert.

Barn og ungdom

Pepaxti er ikke ment for bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Pepaxti

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du gis dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Dette legemidlet anbefales ikke til bruk under graviditet med mindre det er helt nødvendig. Unngå å bli gravid mens du behandles med dette legemidlet, da det kan skade det ufødte barnet. Legen vil diskutere med deg de potensielle risikoene ved bruk av Pepaxti under graviditet.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid:

- Legen vil be deg om å ta en graviditetstest før du starter behandling med Pepaxti.
- Du må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 6 måneder etter den siste dosen av Pepaxti. Snakk med lege om sikre prevensjonsmetoder som kan være riktige for deg.

Dersom du er en mann som kan bli far til et barn:

- Du må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 6 måneder etter den siste dosen av Pepaxti.

Amming

Du bør ikke amme under behandling med Pepaxti ettersom det kan være skadelig for barnet ditt.

Fertilitet

Pepaxti kan påvirke eggstokker eller sædceller, noe som kan forårsake infertilitet (manglende evne til å få barn). Menstruasjonen kan stoppe hos kvinner. Hos menn kan manglende evne til å få barn (sterilitet) på grunn av mangel på sæd være permanent. Spør legen din om råd om konservering av sæd før behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Pepaxti kan forårsake kvalme og svimmelhet, noe som kan redusere evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan Pepaxti blir gitt

Pepaxti tilberedes som en oppløsning og gis av lege eller sykepleier som et drypp i en vene (intravenøs infusjon) i løpet av 30 minutter. Legen vil avgjøre riktig dose av Pepaxti. Anbefalt startdose er 40 mg én gang hver 4. uke. Dersom du har en kroppsvekt på 60 kg eller mindre, er den anbefalte startdosen 30 mg én gang hver 4. uke. Behandlingen vil fortsette så lenge du har nytte av den og ikke har uakseptable bivirkninger. Som en del av behandlingen vil du også ta et annet legemiddel, deksametason, gjennom munnen.

Dersom du gis for mye av Pepaxti

Dette legemidlet vil bli gitt til deg av en lege eller sykepleier. I det usannsynlige tilfellet at du får for mye (en overdose) vil legen sjekke deg, inkludert å ta blodprøver for å overvåke blodcellene dine.

Dersom du går glipp av en dose med Pepaxti

Det er veldig viktig at du møter opp til alle timeavtalene dine, for å være sikker på at behandlingen fungerer. Dersom du går glipp av en timeavtale må du kontakte legen eller sykehuset så fort som mulig.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av disse alvorlige bivirkningene, ettersom du kan ha behov for øyeblikkelig medisinsk behandling:

- Feber, frysninger, sår hals, hoste eller andre tegn på infeksjon (på grunn av mangel på hvite blodlegemer kalt nøytrofiler, som bekjemper infeksjoner).
- Rask pust, rask puls, feber og frysninger, svært lite eller ingen urin, kvalme og oppkast, forvirring, bevisstløshet (på grunn av alvorlig bakteriell infeksjon i blodet kalt sepsis eller septisk sjokk).
- Blødning eller blåmerker uten årsak, inkludert neseblødning (på grunn av lavt antall blodplater [trombocytopeni]).
- Kortpustethet (fra alvorlig brystinfeksjon, lungebetennelse eller blodpropp i lungene).
- Smerter og hevelser i armer eller ben, spesielt i nedre del av benet eller leggene (forårsaket av blodpropper).

Andre bivirkninger som kan forekomme

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer):

- Redusert antall blodplater (trombocytopeni)
- Redusert antall av en type hvite blodlegemer som kalles nøytrofiler (nøytropeni)
- Redusert antall røde blodlegemer som frakter oksygen i blodet (anemi), som forårsaker svakhet og tretthet (fatigue)
- Lungebetennelse (pneumoni)
- Infeksjon i luftveiene med f.eks. feber, hoste og forkjølelleslignende symptomer
- Diaré
- Kvalme
- Feber
- Hoste
- Kortpustethet
- Ekstrem tretthet (utmattelse/ fatigue)
- Svakhet

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- Alvorlig bakteriell infeksjon i blodet (sepsis)
- Feber sammen med redusert antall hvite blodlegemer (nøytropeni)
- Redusert antall av en type hvite blodlegemer som kalles lymfocytter (lymfopeni), som også bidrar til å bekjempe infeksjoner
- Generelt redusert antall hvite blodlegemer
- Nedsatt appetitt
- Lavt kaliumnivå (kan forårsake muskelsvakhet og uregelmessig hjerterytme)
- Høyt urinsyrenivå i blodet (kan forårsake gikt og nyreproblemer)
- Hodepine
- Svimmelhet
- Kortpustethet ved aktivitet
- Neseblod
- Oppkast
- Dyp venetrombose (blodpropp i en vene)
- Blåmerker

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

- Alvorlig bakterieinfeksjon i blodet med farlig lavt blodtrykk (septisk sjokk) som kan være livstruende eller til og med dødelig
- Blodpropp i lungene
- En type blodkreft kalt myelodysplastisk syndrom (MDS)
- En type blodkreft kalt akutt myeloid leukemi (AML)

Legen eller sykepleieren kan gi deg tilleggsmedisiner for å behandle symptomene dine og/eller forhindre bivirkninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pepaxti

Pepaxti vil bli oppbevart på sykehuset eller klinikken, så disse instruksjonene er for helsepersonell.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassets etikett og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pepaxti

- Virkestoffet er melfalanflufenamid. Ett hetteglass inneholder 20 mg melfalanflufenamid (som hydroklorid).
- Det andre innholdsstoffet er sukrose (sukker).

Hvordan Pepaxti ser ut og innholdet i pakningen

Pepaxti er et hvitt til off-white pulver i et hetteglass.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Sverige

Produsent

Eumedita NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Trinnvise instruksjoner for bruk og håndtering, rekonstituering og administrering

Pepaxti skal tilberedes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten til den tilberedte oppløsningen.

Ytterligere væsker som kreves for tilberedning

5 % glukose injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (romtemperatur).

250 ml pose med kald (2 °C-8 °C) natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (oppbevart i kjøleskap i minst 4 timer).

Tabell 1 Fortynningsvolum per dose

Volumbeskrivelse	Pepaxti-dose			
	40 mg (2 hetteglass)	30 mg (1,5 hetteglass)	20 mg (1 hetteglass)	15 mg (0,75 hetteglass)
Volum av rekonstituert Pepaxti-oppløsning nødvendig for sluttproduktet	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Endelig totalvolum av infusjonspose etter fortynning	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Konsentrasjon av Pepaxti etter fortynning	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/m

Tilberedningstrinn

Les hele instruksjonen før du starter tilberedningen.

Trinn 3 til 5 må fullføres innen 30 minutter.

<u>Trinn for rekonstituering og fortynning</u>			
<i>Trinn 1</i> Bestem antall hetteglass som trengs for dosen i henhold til tabell 1 «Fortynningsvolum per Pepaxti-dose». Plasser hetteglassene i romtemperatur i minst 30 minutter.			
<i>Trinn 2</i> Rist hetteglasset(ene) kraftig eller sentrifuger for å løse opp den lyofiliserte pulverkaken med Pepaxti til et løst pulver.			
Trinn 3 til 5 må fullføres innen 30 minutter.			
<i>Trinn 3</i>			
For en Pepaxti-dose på 40 mg	For en Pepaxti-dose på 30 mg	For en Pepaxti-dose på 20 mg	For en Pepaxti-dose på 15 mg
Rekonstituer hvert av de 2 hetteglassene aseptisk med 40 ml 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,5 mg/ml.	Rekonstituer hvert av de 2 hetteglassene aseptisk med 40 ml 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,5 mg/ml.	Rekonstituer 1 hetteglass aseptisk med 40 ml 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,5 mg/ml.	Rekonstituer 1 hetteglass aseptisk med 40 ml 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,5 mg/ml.
Sørg for at 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning har romtemperatur (20 °C-25 °C). Rist hetteglasset(ene) kraftig til oppløsningen er klar. La hetteglasset(ene) stå slik at luftbobler forsvinner for å bekrefte at oppløsningen er klar.			

Trinn 4

Trekk ut 80 ml fra en nedkjølt (2 °C-8 °C) 250 ml pose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Kast de uttrukne 80 ml.

Trinn 5

For en Pepaxti-dose på 40 mg	For en Pepaxti-dose på 30 mg	For en Pepaxti-dose på 20 mg	For en Pepaxti-dose på 15 mg
Trekk ut 80 ml rekonstituert oppløsning fra hetteglassene med Pepaxti og overfør til en intravenøs (i.v.) injeksjonsvæske, oppløsning som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,16 mg/ml.	Trekk ut 60 ml rekonstituert oppløsning fra hetteglassene med Pepaxti og overfør til en intravenøs (i.v.) injeksjonsvæske, oppløsning som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,13 mg/ml.	Trekk ut 40 ml rekonstituert oppløsning fra hetteglasset med Pepaxti og overfør til en intravenøs (i.v.) injeksjonsvæske, oppløsning som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,10 mg/ml.	Trekk ut 30 ml rekonstituert oppløsning fra hetteglasset med Pepaxti og overfør til en intravenøs (i.v.) injeksjonsvæske, oppløsning som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,08 mg/ml.

Kast eventuelt ubrukt legemiddel som er igjen i hetteglasset(ene).

Vend posen forsiktig for å blande oppløsningen. Skal ikke ristes. Kontroller at oppløsningen er klar og fargeløs til lysegul. Ikke bruk oppløsningen hvis den er misfarget eller inneholder partikler.

Oppbevaringstider

Pepaxti brytes ned i oppløsning, spesielt ved romtemperatur, og oppbevaringstidene for fortynnet oppløsning bør ikke overskrides.

Til umiddelbar administrering

Infusjon av den fortynnete oppløsningen må starte **innen 60 minutter** etter start av rekonstituering (trinn 3).

Ved forsinket administrering

Hvis den ikke administreres umiddelbart skal den fortynnete oppløsningen plasseres i kjøleskap (2 °C-8 °C) innen 30 minutter etter første rekonstituering (trinn 3) og oppbevares i **inntil 6 timer**.

Administrering:

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk oppløsningen hvis den inneholder synlige ugjenomsiktige partikler, er misfarget eller inneholder fremmedlegemer.

Administreringstrinn**Trinn 6**

Administrer Pepaxti som en 30-minutters intravenøs infusjon via perifer venøs tilførselsvei eller en sentral venøs tilgangsanordning, for eksempel PICC eller tunnelert sentralt venekateter. Hvis infusjonsposen har vært oppbevart i kjøleskap, la den nå romtemperatur (20 °C-25 °C). Start infusjonen innen 30 minutter etter at den fortynnete oppløsningen er tatt ut av kjøleskapet.

Trinn 7

Når Pepaxti-infusjonen er fullført, skylles kateteret med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Destruering

Pepaxti er et cytotoxisk legemiddel kun til engangsbruk. Prosedyren for sikker håndtering og destruering av nitrogensennepsanaloger må følges av helsepersonell eller medisinsk personell og skal følge gjeldende anbefalinger for cytotoxiske legemidler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.