

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pepaxti 20 mg pulver till koncentrat för infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller 20 mg melfalanflufenamid (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat för infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).  
Frystorkat vitt till benvitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Pepaxti är i kombination med dexametason avsett för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst tre tidigare behandlingslinjer, vars sjukdom är refraktär mot minst en proteasomhämmare, ett immunmodulerande läkemedel, samt en monoklonal antikropp mot CD38, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid eller efter den sista behandlingen.

För patienter med tidigare autolog stamcellstransplantation bör tiden till progression vara minst 3 år från transplantation (se avsnitt 4.4).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Pepaxti måste inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom.

#### Dosering

Den rekommenderade startdosen av Pepaxti är 40 mg på dag 1 av varje 28-dagars behandlingscykel. För patienter med en kroppsvikt på 60 kg eller mindre är den rekommenderade startdosen 30 mg på dag 1 av varje 28-dagarscykel. Det rekommenderas att behandlingen fortsätter fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt 5.1).

Den rekommenderade dosen dexametason är 40 mg oralt på dag 1, 8, 15 och 22 av varje 28-dagars behandlingscykel. För patienter som är 75 år och äldre är den rekommenderade dosen dexametason 20 mg. Mer information om administrering av dexametason finns i avsnitt 5.1 och i den motsvarande produktresumén.

#### *Dosanpassning vid biverkningar*

Pepaxti måste sättas ut om antalet neutrofiler är lägre än  $1 \times 10^9/l$  eller antalet trombocyter är lägre än  $50 \times 10^9/l$ .

Den rekommenderade dosminskningen och dosjusteringar vid biverkningar av Pepaxti presenteras i tabell 1 respektive tabell 2.

**Tabell 1: Rekommenderad dosminskning vid biverkningar av Pepaxti**

Dosminskning	Dos* till patienter med en kroppsvikt på över 60 kg	Dos* till patienter med en kroppsvikt på högst 60 kg
	40 mg	30 mg
Första	30 mg	20 mg
Andra	20 mg	15 mg
Tredje	15 mg	Sätt ut Pepaxti permanent hos patienter som inte tolererar 15 mg.
Efterföljande	Sätt ut Pepaxti permanent hos patienter som inte tolererar 15 mg.	-

\*Administreras intravenöst på dag 1 av varje 28-dagarscykel. För dosjusteringar, se tabell 2

**Tabell 2: Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar av Pepaxti (Gradering av biverkningar enligt CTCAE v 5.0)**

Biverkning	Allvarlighetsgrad	Dosjustering
Hematologisk biverkning (se avsnitt 4.4)	Trombocytantal under $50 \times 10^9/l$ på avsedd doseringsdag för Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sätt ut Pepaxti och övervaka antalet trombocyter varje vecka tills antalet uppgår till <math>50 \times 10^9/l</math> eller mer.</li> <li>Återuppta Pepaxti på en dosnivå som är en nivå lägre.</li> </ul>
	Absolut neutrofilantal under $1 \times 10^9/l$ på avsedd doseringsdag för Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sätt ut Pepaxti och övervaka neutrofilantalet varje vecka tills antalet neutrofiler är <math>1 \times 10^9/l</math> eller mer.</li> <li>Återuppta Pepaxti på en dosnivå som är en nivå lägre.</li> </ul>
Icke-hematologisk biverkning (se avsnitt 4.8)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Överväg att sätta ut Pepaxti tills det har återgått till minst grad 1 eller utgångsvärdet.</li> <li>Överväg att återuppta Pepaxti på en dosnivå som är en nivå lägre.</li> </ul>
	Grad 3 eller 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sätt ut Pepaxti tills det återgått till minst grad 1 eller utgångsvärdet.</li> <li>Överväg att återuppta Pepaxti på en dosnivå som är en nivå lägre.</li> </ul>

#### Rekommenderade samtidiga läkemedel

Försiktighet bör iaktas om profylaktisk samtidig behandling med antimikrobiella medel ska administreras för att minska risken för infektioner (se avsnitt 4.8).

Antiemetiska läkemedel ska administreras före och under behandlingen med Pepaxti enligt läkarens bedömning och i enlighet med lokal praxis (se avsnitt 4.4).

#### Särskilda populationer

##### Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter.

##### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Pepaxti krävs för patienter med uppskattad glomerulär filtreringshastighet (eGFR) över  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . En dos på 30 mg rekommenderas till patienter med eGFR  $30\text{--}45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Det finns inte tillräckliga data för patienter med eGFR under  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  som stöd för en dosrekommendation (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Pepaxti krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns inte tillräckliga data för patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion som stöd för en dosrekommendation.

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Pepaxti för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

Pepaxti är avsett för intravenös användning.

Pepaxti ska ges som en 30-minuters infusion via perifer venös administrering eller en enhet för tillträde till central ven såsom en perifert inlagd central kateter (PICC) eller en tunnelerad central venkateter. Vid perifer administrering rekommenderas att alternera vener för infusion. Vid extravasering ska administreringen omedelbart avbrytas och en central venkateter användas.

Pepaxti måste beredas och spädas av hälso- och sjukvårdspersonal före administrering. Infusionen av den utspädda lösningen måste inledas inom 60 minuter från den första beredningens början eller ställas i kylskåp inom 30 minuter från den första beredningens början.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Melfalanflufenamid kan orsaka lokal vävnadsskada. Om extravasering uppkommer ska det inte administreras via en direkt infusion i en perifer ven (se avsnitt 4.2).

### Trombocytopeni

Pepaxti kan orsaka trombocytopeni. Trombocytopeni (inklusive minskat antal trombocyter) rapporterades ofta i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Eftersom trombocytopeni kan öka risken för allvarliga blödningshändelser bör patienter tillrådas att kontakta läkare om tecken eller symtom på blödning och blåmärken uppstår.

Trombocytantalet bör övervakas vid utgångsvärdet, under behandlingen och på klinisk indikation. Patienterna ska övervakas oftare under de två första månaderna av behandlingen. Pepaxti ska inte ges om antalet trombocyter är lägre än  $50 \times 10^9/l$ . Sätt ut behandlingen tills antalet trombocyter är  $50 \times 10^9/l$  eller högre (utan nyligen genomförda transfusioner) och återuppta behandlingen på en dosnivå som är en nivå lägre. Dosen och/eller doseringsschemat ska justeras baserat på tecken och symtom på blödning (se avsnitt 4.2). Behandling av trombocytopeni med transfusioner och/eller andra behandlingar ska övervägas på klinisk indikation.

### Neutropeni

Pepaxti kan orsaka neutropeni. Neutropeni (inklusive minskat antal neutrofiler) har ofta rapporterats i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Eftersom neutropeni kan öka infektionsrisken bör patienter tillrådas att kontakta läkare om tecken eller symtom på infektion uppstår.

Neutrofilantalet ska övervakas vid utgångsvärdet, under behandlingen och på klinisk indikation. Patienterna ska övervakas oftare under de två första månaderna av behandlingen. Pepaxti ska inte administreras om det absoluta antalet neutrofiler understiger  $1 \times 10^9/l$ . Sätt ut behandlingen tills det absoluta neutrofilantalet är  $1 \times 10^9/l$  eller högre, och återuppta behandlingen på en dosnivå som är en nivå lägre. Dosen och/eller doseringsschemat ska justeras baserat på tecken och symtom på infektion (se avsnitt 4.2). Behandling av neutropena patienter med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller profylaktiska antimikrobiella medel bör övervägas på klinisk indikation (se avsnitt 4.2).

## Anemi

Anemi har ofta rapporterats i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Antalet röda blodkroppar ska övervakas vid utgångsvärdet, under behandling och på klinisk indikation. Patienterna ska övervakas oftare under de två första månaderna av behandlingen. Behandling av anemi med transfusioner och/eller erytropoietin bör övervägas på klinisk indikation.

## Infektioner

Pepaxti kan orsaka infektioner, bland annat infektioner av grad  $\geq 3$  såsom pneumoni och övre luftvägsinfektion (se avsnitt 4.8). Patienterna ska noga övervakas avseende tecken på infektion. Behandling av infektioner med antimikrobiella medel bör övervägas på klinisk indikation.

## Gastrointestinala händelser

Illamående och diarré är mycket vanligt och kräkningar är vanliga under behandling med Pepaxti (se avsnitt 4.8). Profylax med antiemetiska läkemedel ska övervägas före och under infusion med melfalanflufenamid (se avsnitt 4.2).

## Tromboemboliska händelser

Venösa tromboemboliska händelser har setts hos patienter som får Pepaxti i kombination med dexametason (se avsnitt 4.8). Patienter med kända riskfaktorer för tromboemboli, inklusive tidigare trombos, bör noga övervakas. Ett beslut om att vidta förebyggande åtgärder bör fattas efter en noggrann bedömning av den enskilda patientens underliggande riskfaktorer, däribland förekomsten av trombocytopeni. Hos högriskpatienter kan antitrombotisk profylax övervägas.

## Mutagenicitet

Melfalan, en metabolit av melfalanflufenamid, är mutagent hos djur och kromosomavvikelser har observerats hos patienter som behandlats med melfalan.

## Karcinogenicitet

### *Akut myeloisk leukemi (AML) och myelodysplastiska syndrom (MDS)*

AML och MDS har inträffat hos patienter med multipelt myelom som har fått Pepaxti (se avsnitt 4.8). Risken för leukemi måste vägas mot den potentiella nyttan med behandlingen när man överväger att använda melfalanflufenamid. Patienterna ska övervakas noga före och under behandlingen avseende förekomst av AML och MDS.

### *Andra primära maligniteter (SPM)*

Användning av alkylerande medel har kopplats till utveckling av en andra primär malignitet (SPM) och andra primära maligniteter har också rapporterats efter användning av Pepaxti, se avsnitt 4.8. När melfalanflufenamid-metaboliten melfalan används i kombination med lenalidomid och prednison, och i mindre utsträckning i kombination med talidomid och prednison, har den kopplats till en ökad risk för solida andra primära maligniteter hos äldre patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom. Melfalanflufenamid är inte avsett för behandling i kombination med lenalidomid eller talidomid. Patienterna ska övervakas noga före och under behandlingen avseende förekomsten av andra primära maligniteter.

## Tidigare autolog stamcellstransplantation

Pepaxti rekommenderas inte för användning till patienter som har progredierat inom 36 månader efter en ASCT (se avsnitt 4.1). Detta baseras på resultaten från studie OP-103 (OCEAN), en randomiserad fas 3-prövning hos patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom efter 2–4 tidigare behandlingslinjer och refraktärt mot lenalidomid och den sista behandlingslinjen. Post-hocanalyser visade att patienter på melfalanflufenamid/dexametason som hade progredierat mindre än 36 månader efter en ASCT hade lägre överlevnad jämfört med jämförelsearmen pomalidomid/dexametason, med

ett medianvärde för progressionsfri överlevnad på 15,7 månader (95-procentigt KI: 11,9, 20,5, n = 101) jämfört med 28,7 månader (95-procentigt KI: 20,2 respektive 34,1; n = 101). Hos patienter utan tidigare ASCT eller som progredierade mer än 36 månader efter en ASCT var medianvärdet för progressionsfri överlevnad 23,6 månader (95-procentigt KI: 18,9, 28,0; n = 145) på melfalanflufenamid/dexametason jämfört med 19,8 månader (95-procentigt KI: 12,6, 26,5; n = 148) i armen för pomalidomid/dexametason.

#### Myeloablativ konditioneringsbehandling

Effekten och säkerheten av Pepaxti vid de doser som krävs för myeloablation har inte studerats hos människa. Pepaxti ska inte användas som konditioneringsbehandling före stamcellstransplantation.

#### Nedsatt njurfunktion

Eftersom patienter med nedsatt njurfunktion kan ha en betydande benmärgssuppression ska dessa patienter övervakas noga. Det finns inte tillräckliga data för patienter med eGFR under 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> som stöd för en dosrekommendation (se avsnitt 4.2).

#### Försvagade levande vacciner

En risk för allvarlig sjukdom som kan leda till dödlig utgång har beskrivits med metaboliten melfalan hos patienter som får försvagade levande vacciner. Risken är högre hos patienter som redan har nedsatt immunförsvar på grund av sin underliggande sjukdom. Ett inaktiverat mRNA-baserat vaccin ska användas när ett sådant vaccin finns.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts med melfalanflufenamid. Baserat på tillgängliga *in vitro*-data och kliniska data finns det en låg risk för farmakokinetiska eller farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner för melfalanflufenamid (se avsnitt 5.2).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Liksom vid all cytotoxisk behandling ska manliga och kvinnliga patienter som använder melfalanflufenamid använda effektiva och tillförlitliga preventivmetoder fram till sex månader efter avslutad behandling.

#### Graviditet

Det finns inga data från användning av melfalanflufenamid hos gravida kvinnor. Djurstudier med melfalanflufenamid-metaboliten melfalan har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av de genotoxiska egenskaperna och den strukturella likheten mellan melfalanflufenamid och kända teratogena föreningar finns det en risk för att melfalanflufenamid kan framkalla medfödda missbildningar hos barn till behandlade patienter. Melfalanflufenamid ska inte användas under graviditeten om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med melfalanflufenamid.

#### Amning

Det är inte känt om melfalanflufenamid eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. På grund av dess genotoxiska egenskaper är melfalanflufenamid kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

#### Fertilitet

Liksom andra läkemedel med alkylterande egenskaper förväntas melfalanflufenamid hämma äggstockarnas funktion hos premenopausala kvinnor, vilket ger amenorré hos ett stort antal patienter. Djurstudier har visat att melfalanflufenamid kan ha biverkningar på spermatogenesisen (se avsnitt 5.3). Det är därför möjligt att melfalanflufenamid kan orsaka tillfälliga eller permanenta biverkningar på den manliga fertiliteten. Frysförvaring av spermier före behandling rekommenderas.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pepaxti har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det är möjligt att vissa biverkningar av melfalanflufenamid, såsom yrsel och illamående, kan påverka denna förmåga.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Pepaxti i kombination med dexametason har utvärderats hos 491 patienter med multipelt myelom, inklusive 147 patienter med refraktär sjukdom av trippelklass som har fått minst tre tidigare behandlingslinjer. De vanligaste biverkningarna är trombocytopeni (83 procent), neutropeni (72 procent), anemi (66 procent), illamående (21 procent), diarré (19 procent) och pyrexia (19 procent). De vanligaste allvarliga biverkningarna är pneumoni (11 procent), trombocytopeni (5 procent) och luftvägsinfektion (4 procent).

##### Biverkningslista i tabellform

I tabell 3 sammanfattas de biverkningar som rapporterats hos patienter som fått Pepaxti. Uppgifterna återspeglar exponering av Pepaxti hos 13 patienter som monoterapi och hos 478 patienter i kombination med dexametason.

Biverkningar beskrivs med MedDRA-termer.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna redovisas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 3: Biverkningar som rapporterats hos patienter med multipelt myelom som behandlats med Pepaxti i kliniska studier**

Organsystemklass	Biverkningar	Total frekvens	Frekvensgrad 3/4
Infektioner och infestationer	Septisk chock.	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Sepsis <sup>1</sup>	Vanliga	Vanliga
	Pneumoni <sup>2</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
	Luftvägsinfektion <sup>3</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Myelodysplastiskt syndrom (MDS)	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Akut myeloisk leukemi (AML)	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet	Febril neutropeni	Vanliga	Vanliga
	Trombocytopeni <sup>4</sup>	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Neutropeni <sup>5</sup>	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Anemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Leukopeni	Vanliga	Vanliga
	Lymfopeni	Vanliga	Vanliga
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit	Vanliga	Mindre vanliga
	Hypokalemi	Vanliga	Vanliga
	Hyperurikemi	Vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga	Mindre vanliga
	Yrsel	Vanliga	Mindre vanliga
Blodkärl	Djup ventrombos	Vanliga	Mindre vanliga
	Hematom	Vanliga	-
Andningsvägar,	Lungemboli	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Organsystemklass	Biverkningar	Total frekvens	Frekvensgrad 3/4
bröstkorg och mediastinum	Dyspné	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Ansträngningsdyspné	Vanliga	-
	Hosta	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Epistaxis	Vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga	Vanliga
	Illamående	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Kräkningar	Vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber	Mycket vanliga	Vanliga
	Trötthet	Mycket vanliga	Vanliga
	Asteni	Mycket vanliga	Vanliga

<sup>1</sup> Sepsis omfattar händelserna sepsis, escherichia sepsis, bakteriell sepsis och urosepsis

<sup>2</sup> Pneumoni omfattar händelserna pneumoni, pneumocystis jirovecii-pneumoni, covid-19-pneumoni, influensapneumoni och viruspneumoni.

<sup>3</sup> Luftvägsinfektioner omfattar bland annat luftvägsinfektion, viral luftvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, viral övre luftvägsinfektion, bronkit, virusbronkit och nedre luftvägsinfektion

<sup>4</sup> Trombocytopeni omfattar händelserna trombocytopeni och minskat antal trombocyter.

<sup>5</sup> Neutropeni omfattar händelserna neutropeni och minskat antal neutrofiler.

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Trombocytopeni

Trombocytopeni rapporterades hos 83 procent av patienterna. Trombocytopeni av grad 3/4 rapporterades hos 74 procent av patienterna som behandlades med Pepaxti. Under den första behandlingscykeln upplevde 33 procent av patienterna trombocytopeni av grad 3/4. Mediantiden till utveckling av trombocytopeni av grad 3 eller 4 var 43 dagar från första dosen. Trombocytopeni av grad 3/4 resulterade i fördröjd dos, dosminskning och utsättning av Pepaxti hos 41 procent, 23 procent respektive 12 procent.

### Blödning

Blödning av alla grader rapporterades hos 21 procent av patienterna. Blödningar av grad 3 rapporterades hos 2 procent och blödningar av grad 4 rapporterades hos < 1 procent av patienterna. De vanligast rapporterade blödningarna var epistaxis, som drabbade 6 procent av patienterna, samt ospecificerat hematom hos 2 procent av patienterna. Blödningar som startade i cykel samtidigt med trombocytopeni av grad 3/4 rapporterades hos 14 procent av patienterna.

### Neutropeni

Neutropeni rapporterades hos 72 procent av patienterna, neutropeni av grad 3/4 rapporterades hos 66 procent av patienterna som behandlades med Pepaxti. Under den första behandlingscykeln fick 38 procent av patienterna neutropeni av grad 3/4. Mediantiden till debuterande neutropeni av grad 3 eller 4 var 22 dagar från första dosen.

Neutropeni av grad 3/4 resulterade i fördröjd dos, dosminskning och utsättning av Pepaxti hos 26 procent, 9 procent respektive 4 procent.

Infektioner inträffade i cykel vid samtidig neutropeni av grad 3/4 hos 21 procent av patienterna. Kliniskt signifikanta infektioner (grad 3 eller högre) rapporterades hos 8 procent av patienterna med samtidig neutropeni av grad 3–4. Febril neutropeni rapporterades hos 4 procent av patienterna.



### Infektioner

Alla patienter i målpopulationen löper risk för infektioner på grund av nedsatt immunstatus. Benmärgssuppression och immunsuppressiva effekter som induceras av melfalanflufenamid kan underlätta utvecklingen av infektioner, som kan ha dödlig utgång vid allvarligare symtom. Profylaktiska åtgärder, t.ex. administrering av antimikrobiella medel, kan vara av värde (se avsnitt 4.2).

Hos patienter som fick Pepaxti upplevde 52 procent av patienterna någon typ av infektion. Pneumoni och andra luftvägsinfektioner är de vanligaste typerna av infektioner.

### Anemi

Anemi rapporterades hos 66 procent av patienterna, anemi av grad 3 hos 41 procent av patienterna, och anemi av grad 4 hos 1 procent av patienterna som behandlades med Pepaxti.

### Andra primära maligniteter

Alkylerande medel har förknippats med utveckling av MDS, AML och andra primära maligniteter. Det var mindre vanligt att patienter som fick Pepaxti i kliniska studier utvecklade MDS och AML. Ett litet antal andra primära maligniteter har också rapporterats, varav de vanligaste är basalcells cancer och skivepitelcancer.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Vid överdosering inträffar troligen gastrointestinala händelser såsom illamående och kräkningar samt hematologiska händelser till följd av benmärgssuppression. Patienten ska övervakas avseende alla tecken eller symtom på biverkningar, inklusive tagning av fullständig blodstatus varje vecka i minst 4 veckor och, vid behov, insättning av lämplig stödjande behandling, såsom blodtransfusion, antimikrobiella medel och/eller hematopoetiska tillväxtfaktorer. Det finns inget känt specifikt antidot mot melfalanflufenamid.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, kvävesenapsgasanaloger, ATC-kod: L01AA10

#### Verkningsmekanism

Melfalanflufenamid är ett peptidkonjugerat alkylerande läkemedel. Läkemedlet består av en dipeptid och en alkylerande del av gruppen kvävesenapsgasanaloger. Det lipofila intakta peptidkonjugatet distribueras snabbt via passiv transport till celler där det binds till och katalyseras av esteraser och peptidaser till metaboliten melfalan. I likhet med andra kvävesenapsgasläkemedel är korskopplingen av DNA involverad i antitumöraktiviteten hos melfalanflufenamid. Melfalanflufenamid hämmade hematopoietiska tumörcellers proliferation och inducerade apoptos i cellanalyser. Bibehållen cytotoxisk aktivitet påvisades i multipla myelomceller med obefintlig eller nedsatt p53-funktion. Melfalanflufenamid uppvisade synergistisk cytotoxicitet med dexametason i melfalan-resistenta och icke-resistenta multipelt myelom-cellinjer.

#### Farmakodynamiska effekter

##### *Hjärtats elektrofysiologi*

Vid godkänd dos påverkar melfalanflufenamid inte EKG-parametrarna PR-intervall, QRS-intervall eller QTc-intervall i någon kliniskt relevant utsträckning.

### Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet av melfalanflufenamid i kombination med dexametason utvärderades i HORIZON, en enkelarmad multicenterstudie med 157 patienter med recidiverande-refraktärt multipelt myelom. Totalt 157 patienter fick melfalanflufenamid 40 mg på dag 1 och dexametason 40 mg (20 mg för patienter  $\geq 75$  år) på dag 1, 8, 15 och 22 av varje 28-dagarscykel. Patienterna behandlades fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Av patienterna hade 110 multipelt myelom som var refraktärt mot minst en proteasomhämmare, minst ett immunmodulerande läkemedel samt en monoklonal antikropp mot CD38, dvs. var trippelklassrefraktärt (TCR) och hade fått minst tre tidigare behandlingslinjer. Primärt refraktära patienter uteslöts från studien.

Mediandurationen av behandlingen med melfalanflufenamid i TCR-patientpopulationen (n = 110) var 3,0 månader (intervall 1,0 till 28,0 månader).

Av de 110  $\geq 3$ :e linjens TCR-patienter i HORIZON-studien hade 52 patienter ingen ASCT eller progredierade längre än 36 månader efter en ASCT och 58 patienter hade progredierat inom 36 månader efter en ASCT. Sjukdomskaraktistika och effektresultat hos TCR-patienter som fått minst tre tidigare behandlingslinjer och som hade antingen ingen ASCT eller progredierat mer än 36 månader efter en ASCT sammanfattas i tabell 4 och tabell 5.

Det huvudsakliga effektmåttet var total responsfrekvens (ORR) bedömt av prövarna enligt IMWG-kriterierna.

**Tabell 4: Sjukdomskaraktistika hos trippelklassrefraktära patienter som fått minst tre tidigare behandlingslinjer och som antingen hade ingen ASCT eller progredierat mer än 36 månader efter en ASCT i HORIZON-studien**

Parameter	HORIZON-studien (n = 52)
Medianår från diagnos till behandlingsstart (intervall)	7,4 (0,7–24,6)
Tidigare behandlingar, median (intervall)	5 (3–10)
Ålder, median (intervall)	70 (42–10)
Patienter $\leq 65$ år, n (%)	18 (35 %)
Patienter 65–74 år, n (%)	18 (35 %)
Patienter $\geq 75$ år, n (%)	16 (31 %)
Dokumenterad refraktär status, n (%)	
Lenalidomid	47 (90 %)
Pomalidomid	49 (94 %)
Bortezomib	37 (71 %)
Karfilzomib	26 (50 %)
Daratumumab	49 (94 %)
Alkylatorrefraktär	32 (62 %)
Melfalanexponering	30 (58 %)
Melfalanrefraktär	11 (21 %)
Tidigare stamcellstransplantation, n (%)	19 (37 %)
ECOG vid utgångsvärdet, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/ 8 (2 %)
International Staging System at Baseline, n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III	19 (37 %)
Saknas/Okänt	3 (6 %)
Högriskcytogenetik <sup>a</sup> , n (%)	21 (40 %)
Extramedullär sjukdom (EMD), n (%)	22 (42 %)

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

**Tabell 5: Effekteresultat för trippelklassrefraktära patienter som tidigare fått minst tre behandlingslinjer och som antingen hade ingen ASCT eller som hade progredierat mer än 36 månader efter en ASCT i HORIZON-studien**

	<b>HORIZON-studien n = 52</b>
<b>Svar</b>	<b>Bedömda av prövaren</b>
Total responsfrekvens (ORR) <sup>a</sup> , 95-procentigt KI (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Stringent fullständig respons (sCR)	0
Fullständig respons (CR)	0
Mycket god partiell respons (VGPR)	5 (9,6 %)
Partiell respons (PR)	10 (19,2 %)
<b>Responsduration (DOR)</b>	
Median, 95-procentigt KI (månader)	7.6 (3,0–12,3)
Tid till respons, medianintervall (månader)	2,3 (1,0–10,5)

<sup>a</sup> Inkluderar sCR + CR + VGPR + PR.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Pepaxti för alla grupper av den pediatrika populationen vid behandlingen för multipelt myelom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter Pepaxti 40 mg uppnåddes maximala plasmakoncentrationer av melfalanflufenamid på i genomsnitt 159 ng/ml (CV-procent 39) under den 30 minuter långa infusionen. Maximala plasmakoncentrationer av den aktiva metaboliten melfalan uppnåddes 4–15 minuter efter avslutad infusion av Pepaxti 40 mg. Efter Pepaxti 40 mg var genomsnittligt (CV-procent)  $C_{max}$  432 ng/ml (30 procent) och  $AUC_{0-INF}$  873 ng/ml·timme (28 procent) för metaboliten melfalan efter en enkeldos. Medelvärde (CV-procent) för  $C_{max}$  var 419 ng/ml (33 procent) och  $AUC_{0-INF}$  var 815 ng/ml·timme (29 procent) för metaboliten melfalan vid steady-state. Jämförelse mellan farmakokinetiska parametrar för metaboliten melfalan visade att 90 % KI för den justerade geometriska medelvärdeskvoten för perifer och central intravenös infusion var inom 0,8 och 1,25 för  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  och  $AUC_{(0-\infty)}$ , vilket visar bioekvivalens för perifer och central infusion av melfalanflufenamid.

AUC för melfalanflufenamid och metaboliten melfalan ökar ungefär dosproportionellt inom dosintervallet 25 till 130 mg.

### Distribution

*In vivo* är elimineringen av melfalanflufenamid från plasma snabb och kan tillskrivas distributionen till perifera vävnader.

Medelvärde (CV-procent) för distributionsvolymen var 35 l (71 procent) för melfalanflufenamid och medelvärdet för skenbar distributionsvolym är 76 l (32 procent) för metaboliten melfalan efter en enstaka dos melfalanflufenamid.

### Metabolism

Melfalanflufenamid metaboliseras i vävnaderna till metaboliten desetyl-melfalanflufenamid och till metaboliten melfalan. Det finns ingen märkbar metabolism av melfalanflufenamid till metaboliten melfalan i plasma. Melfalan metaboliseras främst genom spontan hydrolys till monohydroxi-melfalan och dihydroxi-melfalan.

### Eliminering

Efter avslutad infusion av Pepaxti 40 mg är den genomsnittliga (CV-procent) elimineringshalveringstiden för melfalanflufenamid 2,1 minuter (34 procent). Medelvärdet (CV-

procent) för halveringstiden för eliminering av metaboliten melfalan är 70 minuter (21 procent). Medelvärdet (CV-procent) för clearance av melfalanflufenamid och metaboliten melfalan är 692 l/timme (49 procent) respektive 23 l/timme (23 procent) vid den rekommenderade dosen Pepaxti 40 mg.

Utsöndringen i levern och njurarna av oförändrat melfalanflufenamid bedöms vara försumbar eftersom total plasmaclearance av melfalanflufenamid kraftigt överskrider renal glomerulär filtrationshastighet (GFR) och hepatiskt blodflöde.

#### Särskilda populationer

##### Äldre patienter (> 65 år)

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys observerades inga skillnader i farmakokinetiken för metaboliten melfalan baserat på ålder eller kön.

##### Nedsatt njurfunktion

Melfalanflufenamid-metaboliten melfalan elimineras delvis genom utsöndring i njurarna. Hos melfalanflufenamid-behandlade patienter i studie OP-103 hade 58 patienter normal njurfunktion, 103 patienter lätt nedsatt njurfunktion och 117 patienter måttligt nedsatt njurfunktion.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var melfalans AUC i genomsnitt 6 procent högre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion, 18 procent högre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med eGFR 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och 32 procent högre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med eGFR 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> jämfört med patienter med normal njurfunktion. En större effekt av Pepaxti på trombocyterna observerades hos patienter med lägre eGFR. En Pepaxti-dos på 30 mg rekommenderas till patienter med eGFR 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Det finns inte tillräckliga data för patienter med eGFR under 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> som stöd för en dosrekommendation.

##### Nedsatt leverfunktion

Inga skillnader i farmakokinetiken för metaboliten melfalan observerades hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin ≤ ULN och AST > ULN, eller totalt bilirubin 1–1,5 × ULN och eventuellt AST). Effekten av måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1,5 × ULN och eventuellt AST) på farmakokinetiken är inte känd.

##### Kroppsvikt

Högre exponering för metaboliten melfalan observerades hos patienter med lägre kroppsvikt. Vid en kroppsvikt på 60 kg var C<sub>max</sub> i genomsnitt 36 procent högre och AUC i genomsnitt 31 procent högre än vid en kroppsvikt på 95 kg. Högre incidens av trombocytopeni och neutropeni observerades hos patienter med lägre kroppsvikt. En Pepaxti-dos på 30 mg rekommenderas till patienter som väger högst 60 kg.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Karcinogenicitet och mutagenicitet

Pepaxti är genotoxiskt. Mekanistiska *in vitro*-studier visade att melfalanflufenamid orsakade irreversibla DNA-skador.

Inga karcinogenicitets- eller mutagenicitetsstudier har utförts med melfalanflufenamid.

#### Reproduktionstoxikologi

I toxicitetsstudier med upprepad dosering gavs melfalanflufenamid intravenöst till råttor vid 20, 40 eller 55 mg/m<sup>2</sup>, och till hundar vid 0,45 eller 0,90 mg/kg (9 eller 18 mg/m<sup>2</sup>) var 21:e dag i två eller tre doser. Minskad testikelvikt och förlust av könsceller sågs hos båda arterna, och epididymal oligospermi sågs hos hundar. Biverkningar på manliga fortplantningsorgan sågs hos hundar vid exponering under den rekommenderade kliniska dosen på 40 mg. Inga reversibla biverkningar på manliga fortplantningsorgan bedömdes.

Inga reproduktionstoxicitetsstudier har utförts med melfalanflufenamid. Melfalanflufenamid-metaboliten melfalan var teratogen hos råttor efter engångsdos. I studier av reproduktionstoxicitet vid upprepad dosering resulterade melfalanexponering i maternell toxicitet och medfödda missbildningar. I en studie på möss sågs en minskning av antalet ungar per kull.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Sackaros

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom dem som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnad injektionsflaska

4 år

#### Utspädd lösning

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den utspädda lösningen inte används omedelbart kan den förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i upp till 6 timmar före administrering. Får ej frysas. Vid förvaring i kylskåp, låt den utspädda lösningen anta rumstemperatur (20 °C-25 °C) under högst 30 minuter före administrering.

Den utspädda infusionslösningen kan förvaras i rumstemperatur i upp till 1,5 timmar (inklusive infusionstiden).

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar efter beredning och spädning av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

50 ml typ 1-injektionsflaska av glas, förseglad med en klorobutylgummipropp och aluminiumförsegling med ett avtagbart plastlock innehållande 20 mg pulver. Förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Pepaxti ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med hjälp av aseptisk teknik så att den beredda lösningen förblir steril.

#### Ytterligare lösningsmedel som krävs för beredning

5-procentig glukoslösning för injektion/infusion (rumstemperatur).

250 ml påse med kall (2 °C-8 °C) natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning (i kylskåp i minst 4 timmar).

**Tabell 6 Spädningsvolymer per Pepaxti-dos**

Beskrivning av volym	Pepaxti-dos			
	40 mg (2 injektionsflaskor)	30 mg (1,5 injektionsflaskor)	20 mg (1 injektionsflaska)	15 mg (0,75 injektionsflaska)
Volym beredd Pepaxti-lösning som krävs för slutprodukten	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Slutlig total volym i infusionspåsen efter spädning	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Koncentration av Pepaxti efter spädning	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Förberedelsesteg

Läs hela bruksanvisningen innan beredningen påbörjas.

Steg 3–5 måste slutföras inom 30 minuter.

Berednings- och spädningssteg*Steg 1*

Bestäm det antal injektionsflaskor som behövs för dosen enligt tabell 6 ”Spädningsvolymer per Pepaxti-dos”. Låt injektionsflaskan (flaskorna) stå i rumstemperatur i minst 30 minuter.

*Steg 2*

Skaka injektionsflaskan (flaskorna) kraftigt eller virvla för att lösa upp den frystorkade pulverkakan till ett löst pulver.

Steg 3–5 måste slutföras inom 30 minuter

*Steg 3*

För en Pepaxti-dos på 40 mg	För en Pepaxti-dos på 30 mg	För en Pepaxti-dos på 20 mg	För en Pepaxti-dos på 15 mg
Bered var och en av de 2 injektionsflaskorna aseptiskt med 40 ml 5-procentig glukoslösning för infusion för att uppnå en slutlig koncentration på 0,5 mg/ml.	Bered var och en av de 2 injektionsflaskorna aseptiskt med 40 ml 5-procentig glukoslösning för infusion för att uppnå en slutlig koncentration på 0,5 mg/ml.	Bered 1 injektionsflaska aseptiskt med 40 ml 5-procentig glukoslösning för infusion för att uppnå en slutlig koncentration på 0,5 mg/ml.	Bered 1 injektionsflaska aseptiskt med 40 ml 5-procentig glukoslösning för infusion för att uppnå en slutlig koncentration på 0,5 mg/ml.

Kontrollera att den 5-procentiga glukoslösningen för infusion håller rumstemperatur (20 °C-25 °C).

Skaka injektionsflaskan (flaskorna) kraftigt tills lösningen är klar.

Låt injektionsflaskan (flaskorna) stå så att luftbubblor tillåts försvinna och en klar lösning bekräftas.

#### Steg 4

Dra upp 80 ml från en kyld (2 °C-8 °C) påse med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning. Kassera de 80 ml som dragits upp.

#### Steg 5

För en Pepaxti-dos på 40 mg	För en Pepaxti-dos på 30 mg	För en Pepaxti-dos på 20 mg	För en Pepaxti-dos på 15 mg
Dra upp 80 ml beredd lösning från Pepaxti-injektionsflaskorna och för över till en intravenös (i.v.) injektionsvätska, lösning innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) för att få en slutlig koncentration på 0,16 mg/ml.	Dra upp 60 ml beredd lösning från Pepaxti-injektionsflaskorna och för över till en intravenös (i.v.) injektionsvätska, lösning innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) för att få en slutlig koncentration på 0,13 mg/ml.	Dra upp 40 ml beredd lösning från Pepaxti-injektionsflaskan och för över till en intravenös (i.v.) injektionsvätska, lösning innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) för att få en slutlig koncentration på 0,10 mg/ml.	Dra upp 30 ml beredd lösning från Pepaxti-injektionsflaskan och för över till en intravenös (i.v.) injektionsvätska, lösning innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) för att få en slutlig koncentration på 0,08 mg/ml.

Kassera allt oanvänt som finns kvar i injektionsflaskan (flaskorna).

Vänd påsen försiktigt upp och ner för att blanda lösningen. Skaka ej. Kontrollera att lösningen är klar och färglös till svagt gul. Använd inte lösningen om missfärgning eller partiklar observeras.

#### Tidslinjer för lagring

Pepaxti bryts ned i lösning, särskilt vid rumstemperatur, och förvaringstiden för utspädd lösning ska inte överskridas.

#### För omedelbar administrering

Infusionen av den utspädda lösningen måste inledas **inom 60 minuter** efter att beredningen påbörjats (steg 3).

#### För försenad administrering

Om den utspädda lösningen inte används för omedelbar administrering ska den ställas i kylskåp (2 °C-8 °C) inom 30 minuter efter den första beredningen (steg 3) och kan förvaras på detta sätt i **upp till 6 timmar**.

#### Administrering

Före administreringen ska parenterala läkemedel inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Använd inte lösningen om synliga, grumliga partiklar, missfärgning eller främmande partiklar observeras.

#### Administreringssteg

##### Steg 6

Administrera Pepaxti som en 30 minuters intravenös infusion via perifer venös administrering eller en enhet för tillgång till central ven, t.ex. PICC eller tunnelerad central venkateter. Om infusionspåsen har förvarats i kylskåp, låt den uppnå rumstemperatur (20 °C-25 °C). Inled infusionen inom 30 minuter efter att den utspädda lösningen tagits ut ur kylskåpet.

##### Steg 7

Efter avslutad infusion med Pepaxti ska katetern spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning.

### Kassering

Pepaxti är ett cytotoxiskt läkemedel som endast är avsett för engångsbruk. Förfarandet för säker hantering och kassering av kvävesenapsgasaloger måste följas av hälso- och sjukvårdspersonal och ska överensstämma med gällande rekommendationer för cytotoxiska läkemedel. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Oncopeptides AB (publ)  
Luntmakargatan 46  
111 37 Stockholm  
Sverige

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1669/001

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17 Augusti 2022

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Eumetica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
7170 Manage  
Belgien

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggörs på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pepaxti 20 mg pulver till koncentrat för infusionsvätska, lösning  
melfalanflufenamid

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 20 mg melfalanflufenamid (som hydroklorid)

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

och sackaros.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat för infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Intravenös användning efter beredning och spädning.

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**Cytotoxiskt: hanteras varsamt.**

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Oncopeptides AB (publ)  
111 37 Stockholm  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1669/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**Etikett till injektionsflaska**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pepaxti 20 mg pulver till koncentrat  
melfalanflufenamid

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

i.v. användning efter beredning och spädning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

0,5 mg/ml efter beredning

**6. ÖVRIGT**

Cytotoxiskt: hanteras varsamt.  
Läs bipacksedeln före användning.

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Pepaxti 20 mg pulver till koncentrat för infusionsvätska, lösning melfalanflufenamid**

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Pepaxti är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Pepaxti
3. Hur Pepaxti ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pepaxti ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Pepaxti är och vad det används för**

Pepaxti tillhör en grupp cancerläkemedel som kallas alkylerande medel. Det verkar genom att binda till DNA (den genetiska instruktion som cellerna behöver för att överleva och föröka) och skada den, och hjälper på så sätt till att hindra cancercellerna från att växa.

Pepaxti ges tillsammans med steroiden dexametason för att behandla vuxna med blodcancer multipelt myelom. Det används när sjukdomen inte svarar på minst tre typer av cancerläkemedel. Om du har behandlats med en blodstamcellstransplantation (ett förfarande där de celler som ditt blod består av avlägsnas och ersätts) ska tiden till när multipelt myelom kom tillbaka efter transplantationen vara minst 3 år.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Pepaxti**

##### **Använd inte Pepaxti**

- om du är allergisk mot melfalanflufenamid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du ammar.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Pepaxti.

##### Onormal blödning och blåmärken samt lågt antal blodplättar (blodkroppar)

Pepaxti kan minska antalet blodkroppar som kallas blodplättar (trombocyter) som hjälper till att koagulera blodet. Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du börjar blöda, t.ex. näsblod eller får blåmärken på huden.

##### Feber och lågt antal vita blodkroppar

Pepaxti kan minska antalet vita blodkroppar, som är viktiga för kroppens försvar mot infektioner. Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du har symptom på infektion såsom feber, frossa eller hosta.

### Lågt antal röda blodkroppar

Pepaxti kan minska antalet röda blodkroppar, som transporterar syre till cellerna i kroppen. Din läkare kommer regelbundet att ta blodprov för att kontrollera dina blodkroppar. Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du känner dig svag eller trött, om du ser blek ut eller om du känner dig andfådd.

### Infektioner

Infektioner såsom lunginfektion (pneumoni) och övre luftvägsinfektion (som orsakar förkylningsliknande symtom) är mycket vanliga med Pepaxti. Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du får feber eller andra tecken på infektion. Din läkare kan rekommendera förebyggande antibiotika för att minska risken att utveckla infektioner.

### Risk för diarré, illamående eller kräkningar

Tala om för din läkare om du får diarré, upplever illamående eller kräkningar.

### Risk för utveckling av blodproppar

Användningen av Pepaxti i kombination med dexametason kan öka risken för att utveckla blodproppar. Tala om för läkare eller sjuksköterska om du någonsin haft en blodpropp i en ven (trombos). Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du får en svullnad i ett ben eller en arm, om du tycker det är svårare att andas eller får bröstsmärtor.

### Ytterligare risk för cancer

Det är viktigt att notera att patienter med multipelt myelom som behandlas med Pepaxti kan utveckla ytterligare typer av cancer. Därför bör din läkare noga utvärdera nytta-riskförhållandet för dig när du ordineras detta läkemedel.

### Njursjukdom

Om du har nedsatt njurfunktion kan biverkningarna av Pepaxti på dina blodkroppar förvärras. Det finns för lite tillgänglig information om användning av läkemedlet hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion för att kunna rekommendera en säker och effektiv dos.

### Vaccinationer

Vacciner som innehåller levande men försvagade organismer, så kallade levande försvagade vacciner (t.ex. vacciner mot mässling, påssjuka och röda hund) ska inte användas medan du behandlas med Pepaxti, eftersom de kan leda till infektion. Vissa andra typer av vacciner som kallas inaktiverade vacciner eller mRNA-baserade vacciner kan dock användas. Informera din vårdgivare om att du behandlas med Pepaxti innan du blir vaccinerad.

### **Barn och ungdomar**

Pepaxti är inte avsett för användning till barn eller ungdomar under 18 år.

### **Andra läkemedel och Pepaxti**

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du får detta läkemedel.

### Graviditet

Detta läkemedel rekommenderas inte för användning under graviditeten såvida det inte är absolut nödvändigt. Undvik att bli gravid medan du behandlas med detta läkemedel, eftersom det kan skada ditt ofödda barn. Din läkare kommer att diskutera de potentiella riskerna med att använda Pepaxti under graviditeten med dig.

Om du är en fertil kvinna:

- Din läkare kommer att be dig ta ett graviditetstest innan du börjar behandlingen med Pepaxti.
- Du måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 6 månader efter din sista dos av Pepaxti. Tala med din läkare om effektiva preventivmetoder som kan vara lämpliga för dig.

Om du är en fertil man:

- Du måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 6 månader efter din sista dos av Pepaxti.

#### Amning

Du ska inte amma under behandling med Pepaxti eftersom det kan vara skadligt för ditt barn.

#### Fertilitet

Pepaxti kan påverka äggstockar och sperma, vilket kan leda till infertilitet (oförmåga att få barn). Hos kvinnor kan menstruationen upphöra. Hos män kan oförmåga att avla barn (sterilitet) på grund av avsaknad av spermieproduktion vara permanent. Rådfråga din läkare om spermakonsivering före behandlingen.

#### **Körförmåga och användning av maskiner**

Pepaxti kan orsaka illamående och yrsel, vilket kan minska din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

### **3. Hur Pepaxti ges**

Pepaxti bereds till en lösning och ges av din läkare eller sjuksköterska som dropp i en ven (intravenös infusion) under 30 minuter. Din läkare kommer att bestämma rätt dos av Pepaxti. Den rekommenderade startdosen är 40 mg en gång var fjärde vecka. Om du har en kroppsvikt på högst 60 kg är den rekommenderade startdosen 30 mg en gång var fjärde vecka. Behandlingen fortsätter så länge du har nytta av den och inte får oacceptabla biverkningar. Som del av din behandling kommer du också att ta ett annat läkemedel, dexametason, genom munnen.

#### **Om du har fått för stor mängd av Pepaxti**

Detta läkemedel kommer att ges av din läkare eller sjuksköterska. I det osannolika fallet att du får för mycket (en överdos) kommer din läkare att kontrollera dig, däribland genom att ta blodprov för att övervaka dina blodkroppar.

#### **Om en dos av Pepaxti missas**

Det är mycket viktigt att du går på alla dina bokade läkartider för att din behandling ska verka. Om du missar en läkartid, kontakta din läkare eller sjukhuset så snart som möjligt.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Kontakta genast läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva omedelbar läkarvård:**

- Feber, frossa, halsont, hosta eller andra tecken på infektion (på grund av brist på vita blodkroppar som kallas neutrofiler, som bekämpar infektioner).
- Snabb andning, snabb puls, feber och frossa, mycket lite till ingen urin, illamående och kräkningar, förvirring, medvetslöshet (på grund av allvarlig bakterieinfektion i blodet som kallas sepsis eller septisk chock).
- Blödning eller blåmärken utan orsak, inklusive näsblod (på grund av lågt antal blodplättar [trombocytopeni]).

- Andfåddhet (på grund av allvarlig bröstinfektion, lunginflammation eller blodpropp i lungorna).
- Smärta och svullnad i ben eller armar, särskilt i underben eller vader (till följd av blodproppar).

### Andra biverkningar som kan inträffa

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- Minskat antal av en typ av vita blodkroppar som kallas neutrofiler (neutropeni)
- Minskat antal röda blodkroppar, som transporterar syre i blodet (anemi), med svaghet och trötthet som följd
- Lunginflammation (pneumoni)
- Luftvägsinfektioner med t.ex. feber, hosta och förkylningsliknande symtom
- Diarré
- Illamående
- Feber
- Hosta
- Andnöd
- Extrem trötthet (utmattning)
- Svaghet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Allvarlig bakteriell infektion i blodet (sepsis)
- Feber tillsammans med minskat antal vita blodkroppar (neutropeni)
- Minskat antal av en typ av vita blodkroppar som kallas lymfocyter (lymfopeni), som också hjälper till att bekämpa infektioner
- Totalt sett lägre antal vita blodkroppar
- Nedsatt aptit
- Låg kaliumnivå (kan orsaka muskelsvaghet och oregelbundna hjärtslag)
- Hög halt av urinsyra i blodet (kan orsaka gikt och njurproblem)
- Huvudvärk
- Yrsel
- Andfåddhet när personen är aktiv
- Näsblod
- Kräkningar
- Djup ventrombos (blodpropp i en ven)
- Blåmärken

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Allvarlig bakterieinfektion i blodet med farligt lågt blodtryck (septisk chock) som kan vara livshotande eller till och med dödlig
- Blodpropp i lungorna
- En typ av blodcancer som kallas myelodysplastiskt syndrom (MDS)
- En typ av blodcancer som kallas akut myeloisk leukemi (AML)

Din läkare eller sjuksköterska kan ge dig ytterligare läkemedel för att behandla dina symtom och/eller förebygga biverkningar.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Pepaxti ska förvaras

Pepaxti förvaras på sjukhuset eller kliniken, varför dessa instruktioner riktar sig till hälso- och sjukvårdspersonalen.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum, som anges på injektionsflaskans etikett och kartong efter ”Utg.dat.” eller ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är melfalanflufenamid. En injektionsflaska innehåller 20 mg melfalanflufenamid (som hydroklorid).
- Övrigt innehållsämne är sackaros (socker).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pepaxti är ett vitt till benvitt pulver i en injektionsflaska av glas.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Oncopeptides AB (publ)  
Luntmakargatan 46  
111 37 Stockholm  
Sverige

### Tillverkare

Eumédica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
7170 Manage  
Belgien

Kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Oncopeptides AB (publ)  
e-post: [medinfo@oncopeptides.com](mailto:medinfo@oncopeptides.com)

**Denna bipacksedel ändrades senast**

### Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

---

## Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### Steg för steg-anvisningar för användning och hantering, beredning och administrering

Pepaxti ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med hjälp av aseptisk teknik så att den beredda lösningen förblir steril.

#### Ytterligare lösningsmedel som krävs för beredning

5-procentig glukoslösning för injektion/infusion (rumstemperatur).

250 ml påse med kall (2 °C-8 °C) natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning (i kylskåp i minst 4 timmar).

**Tabell 1 Spädningsvolym per Pepaxti-dos**

Beskrivning av volym	Pepaxti-dos			
	40 mg (2 injektions- flaskor)	30 mg (1,5 injektions- flaskor)	20 mg (1 injektions- flaska)	15 mg (0,75 injektions- flaska)
Volym beredd Pepaxti-lösning som krävs för slutprodukten	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Slutlig total volym i infusionspåsen efter spädning	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Koncentration av Pepaxti efter spädning	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

#### Förberedelsesteg

Läs hela bruksanvisningen innan beredningen påbörjas.

Steg 3–5 måste slutföras inom 30 minuter.

<u>Berednings- och spädningssteg</u>				
<i>Steg 1</i> Bestäm det antal injektionsflaskor som behövs för dosen enligt tabell 1 "Spädningsvolym per Pepaxti-dos". Låt injektionsflaskan (injektionsflaskorna) stå i rumstemperatur i minst 30 minuter.				
<i>Steg 2</i> Skaka injektionsflaskan (injektionsflaskorna) kraftigt eller virvla för att lösa upp den frystorkade pulverkakan till ett löst pulver.				
Steg 3–5 måste slutföras inom 30 minuter				
<i>Steg 3</i>				
För en Pepaxti-dos på 40 mg	För en Pepaxti-dos på 30 mg	För en Pepaxti-dos på 20 mg	För en Pepaxti-dos på 15 mg	
Bered var och en av de 2 injektionsflaskorna aseptiskt med 40 ml 5-procentig glukoslösning för infusion för att uppnå en slutlig koncentration på 0,5 mg/ml.	Bered var och en av de 2 injektionsflaskorna aseptiskt med 40 ml 5-procentig glukoslösning för infusion för att uppnå en slutlig koncentration på 0,5 mg/ml.	Bered 1 injektionsflaska aseptiskt med 40 ml 5-procentig glukoslösning för infusion för att uppnå en slutlig koncentration på 0,5 mg/ml.	Bered 1 injektionsflaska aseptiskt med 40 ml 5-procentig glukoslösning för infusion för att uppnå en slutlig koncentration på 0,5 mg/ml.	

Kontrollera att den 5-procentiga glukoslösningen för infusion håller rumstemperatur (20 °C-25 °C). Skaka injektionsflaskan (flaskorna) kraftigt tills lösningen är klar. Låt injektionsflaskan (flaskorna) stå så att luftbubblor tillåts försvinna och en klar lösning bekräftas.

*Steg 4*

Dra upp 80 ml från en kyld (2 °C-8 °C) påse med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning. Kassera de 80 ml som dragits upp.

*Steg 5*

För en Pepaxti-dos på 40 mg	För en Pepaxti-dos på 30 mg	För en Pepaxti-dos på 20 mg	För en Pepaxti-dos på 15 mg
Dra upp 80 ml beredd lösning från Pepaxti-injektionsflaskorna och för över till en intravenös (i.v.) injektionsvätska, lösning innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) för att få en slutlig koncentration på 0,16 mg/ml.	Dra upp 60 ml beredd lösning från Pepaxti-injektionsflaskorna och för över till en intravenös (i.v.) injektionsvätska, lösning innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) för att få en slutlig koncentration på 0,13 mg/ml.	Dra upp 40 ml beredd lösning från Pepaxti-injektionsflaskan och för över till en intravenös (i.v.) injektionsvätska, lösning innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) för att få en slutlig koncentration på 0,10 mg/ml.	Dra upp 30 ml beredd lösning från Pepaxti-injektionsflaskan och för över till en intravenös (i.v.) injektionsvätska, lösning innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) för att få en slutlig koncentration på 0,08 mg/ml.

Kassera allt oanvänt som finns kvar i injektionsflaskan (flaskorna).

Vänd påsen försiktigt upp och ner för att blanda lösningen. Skaka ej. Kontrollera att lösningen är klar och färglös till svagt gul. Använd inte lösningen om missfärgning eller partiklar observeras.

Tidslinjer för lagring

Pepaxti bryts ned i lösning, särskilt vid rumstemperatur, och förvaringstiden för utspädd lösning ska inte överskridas.

*För omedelbar administrering*

Infusionen av den utspädda lösningen måste inledas **inom 60 minuter** efter att beredningen påbörjats (steg 3).

*För försenad administrering*

Om den utspädda lösningen inte används för omedelbar administrering ska den ställas i kylskåp (2 °C-8 °C) inom 30 minuter efter den första beredningen (steg 3) och förvaras i **upp till 6 timmar**.

Administrering

Före administreringen ska parenterala läkemedel inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Använd inte lösningen om synliga, grumliga partiklar, missfärgning eller främmande partiklar observeras.

### Administreringssteg

#### *Steg 6*

Administrera Pepaxti som en 30-minuters intravenös infusion via perifer venös administrering eller en enhet för tillträde till central ven, t.ex. PICC eller tunnelerad central venkateter. Om infusionspåsen har förvarats i kylskåp, låt den uppnå rumstemperatur (20 °C-25 °C). Inled infusionen inom 30 minuter efter att den utspädda lösningen tagits ut ur kylskåpet.

#### *Steg 7*

Efter avslutad infusion med Pepaxti ska katetern spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning.

### Kassering

Pepaxti är ett cytotoxiskt läkemedel som endast är avsett för engångsbruk. Förfarandet för säker hantering och kassering av kvävesenapsgasanaloger måste följas av hälso- och sjukvårdspersonal och ska överensstämma med gällande rekommendationer för cytotoxiska läkemedel. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.