

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pepaxti 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hætteglas med pulver indeholder 20 mg melphalanflufenamid (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).
Frysetørret hvidt til offwhite pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pepaxti er i kombination med dexamethason indiceret til behandling af voksne patienter med myelomatose, som tidligere har fået mindst tre behandlingslinjer, og hvis sygdom er refraktær over for mindst én proteasomhæmmer, ét immunmodulerende stof og ét monoklonalt anti-CD38-antistof, og som har vist sygdomsprogression under eller efter den sidste behandling. Hos patienter, der har fået en autolog stamcelletransplantation, bør tiden til progression være mindst 3 år fra tidspunktet for transplantationen (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Pepaxti skal indledes og overvåges af læger, der har erfaring med behandling af myelomatose.

Dosering

Den anbefalede startdosis af Pepaxti er 40 mg på dag 1 i hver 28-dages behandlingscyklus. Til patienter med en legemsvægt på 60 kg eller derunder er den anbefalede startdosis 30 mg på dag 1 i hver 28-dages cyklus. Det anbefales at fortsætte behandlingen indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se pkt. 5.1).

Den anbefalede dosis dexamethason er 40 mg oralt på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages behandlingscyklus. Til patienter på 75 år og derover er den anbefalede dosis dexamethason 20 mg. Yderligere oplysninger om administration af dexamethason findes i pkt. 5.1 og det tilhørende produktresumé.

Dosisjustering i tilfælde af bivirkninger

Pepaxti skal seponeres, hvis neutrofil-tallet er under $1 \times 10^9/l$ eller trombocyt-tallet er under $50 \times 10^9/l$.

Den anbefalede dosisreduktion og de anbefalede dosisændringer for bivirkninger ved Pepaxti fremgår af henholdsvis tabel 1 og tabel 2.

Tabel 1: Anbefalet dosisreduktion ved bivirkninger af Pepaxti

| Dosisreduktion: | Dosis* til patienter med en legemsvægt på over 60 kg | Dosis* til patienter med en legemsvægt på 60 kg eller derunder |
|-----------------|--|--|
| | 40 mg | 30 mg |
| Første | 30 mg | 20 mg |
| Anden | 20 mg | 15 mg |
| Tredje | 15 mg | Seponér Pepaxti permanent hos patienter, der ikke kan tåle 15 mg |
| Efterfølgende | Seponér Pepaxti permanent hos patienter, der ikke kan tåle 15 mg | - |

*Administreret intravenøst på dag 1 i hver 28-dages cyklus. Vedrørende dosisændringer, se tabel 2

Tabel 2: Anbefalede dosisændringer for bivirkninger ved Pepaxti (klassificering af bivirkninger i henhold til CTCAE v 5.0)

| Bivirkning | Alvorlighed <input type="checkbox"/> | Dosisændring |
|--|---|--|
| Ikke-hæmatologisk bivirkning (se pkt. 4.4) | Trombocytaltal under $50 \times 10^9/l$ på en planlagt doseringsdag for Pepaxti | <ul style="list-style-type: none"> Seponér Pepaxti og overvåg trombocytallet ugentligt, indtil trombocytallet er $50 \times 10^9/l$ eller derover. Genoptag Pepaxti på ét dosisniveau, der er et niveau lavere. |
| | Absolut neutrofilantal under $1 \times 10^9/l$ på en planlagt doseringsdag for Pepaxti. | <ul style="list-style-type: none"> Seponér Pepaxti og overvåg neutrofilantal ugentligt, indtil neutrofilantallet er $1 \times 10^9/l$ eller derover. Genoptag Pepaxti på ét dosisniveau, der er et niveau lavere. |
| Ikke-hæmatologisk bivirkning (se pkt. 4.8) | Grad 2 | <ul style="list-style-type: none"> Overvej at seponere Pepaxti indtil nedsat til mindst grad 1 eller baseline. Overvej at genoptage behandlingen med Pepaxti på ét dosisniveau, der er et niveau lavere. |
| | Grad 3 eller 4 | <ul style="list-style-type: none"> Seponér Pepaxti indtil nedsat til mindst grad 1 eller baseline. Overvej at genoptage behandlingen med Pepaxti på ét dosisniveau, der er et niveau lavere. |

Anbefalede samtidigt anvendte lægemidler

Der bør udvises forsigtighed, hvis profylaktisk samtidig behandling med antimikrobielle stoffer skal administreres for at mindske risikoen for infektioner (se pkt. 4.8).

Antiemetiske midler bør administreres før og under behandlingen med Pepaxti efter lægens skøn og i overensstemmelse med lokal praksis (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Det anbefales ikke at justere dosis hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Pepaxti hos patienter med en estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) på over $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. En dosis på 30 mg anbefales hos patienter med eGFR $30\text{--}45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at give en anbefaling vedrørende dosering hos patienter med eGFR under $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Pepaxti hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at give en anbefaling vedrørende dosering hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Pepaxtis sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Pepaxti er til intravenøs anvendelse.

Pepaxti bør administreres som en 30-minutters infusion via et centralt venekateter som f.eks. et perifert indsat centralt kateter (PICC) eller et tunnelleret centralt venekateter.

Pepaxti skal rekonstitueres og fortyndes af en sundhedsperson inden administration. Infusionen af den fortyndede opløsning skal påbegyndes senest 60 minutter efter påbegyndelsen af den første rekonstitution eller anbringes i køleskab senest 30 minutter efter påbegyndelsen af den første rekonstitution.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Trombocytopeni

Pepaxti kan forårsage trombocytopeni. Trombocytopeni (herunder nedsat trombocytaltal) blev hyppigt rapporteret i kliniske studier (se pkt. 4.8). Da trombocytopeni kan øge risikoen for alvorlige blødningshændelser, bør patienterne rådes til at kontakte lægen, hvis der opstår tegn eller symptomer på blødning og blå mærker.

Blodpladetallet bør overvåges ved baseline, under behandlingen og ved klinisk indikation. Patienterne bør overvåges hyppigere under de første to måneders behandling. Pepaxti bør ikke administreres, hvis blodpladetallet er under $50 \times 10^9/l$. Behandlingen bør seponeres, indtil trombocytaltallet er $50 \times 10^9/l$ eller derover (uden nylige transfusioner), og behandlingen genoptages reduceret med ét dosisniveau. Dosis og/eller doseringsplan bør tilpasses ved tegn og symptomer på blødning (se pkt. 4.2).

Behandling af trombocytopeni med transfusioner og/eller andre behandlinger bør anses for klinisk indiceret.

Neutropeni

Pepaxti kan forårsage neutropeni. Neutropeni (herunder nedsat neutrofilantal) blev hyppigt rapporteret i kliniske studier (se pkt. 4.8). Da neutropeni kan øge risikoen for infektioner, bør patienterne rådes til at kontakte en læge, hvis der opstår tegn eller symptomer på infektion.

Neutrofilantallet bør overvåges ved baseline, under behandlingen og ved klinisk indikation. Patienterne bør overvåges hyppigere under de første to måneders behandling. Pepaxti bør ikke administreres, hvis det absolutte neutrofilantal er under $1 \times 10^9/l$. Behandlingen bør seponeres, indtil det absolutte neutrofilantal er $1 \times 10^9/l$ eller derover, og behandlingen genoptages på ét dosisniveau, der er et niveau lavere. Dosis og/eller doseringsplan bør tilpasses ved tegn og symptomer på infektion (se pkt. 4.2). Behandling af neutropeniske patienter med hæmatopoietiske vækstfaktorer og/eller profylaktiske antimikrobielle stoffer bør overvejes ved klinisk indikation (se pkt. 4.2).

Anæmi

Anæmi blev hyppigt rapporteret i kliniske studier (se pkt. 4.8). Antallet af røde blodlegemer skal overvåges ved baseline, under behandlingen og ved klinisk indikation. Patienterne bør overvåges hyppigere under de første to måneders behandling. Behandling af anæmi med transfusioner og/eller erythropoietin bør anses som klinisk indiceret.

Infektioner

Pepaxti kan forårsage infektioner, herunder infektioner af grad ≥ 3 såsom lungebetændelse og infektioner i de øvre luftveje (se pkt. 4.8). Patienterne bør overvåges nøje for tegn på infektion. Behandling af infektioner med antimikrobielle stoffer bør anses som klinisk indiceret.

Gastrointestinale hændelser

Kvalme og diarré er meget almindeligt, og opkastning er almindeligt under behandling med Pepaxti (se pkt. 4.8). Profylakse med antiemetiske midler bør overvejes før og under infusion med melphalanflufenamid (se pkt. 4.2).

Tromboemboliske hændelser

Der er observeret venøse tromboemboliske hændelser hos patienter, der fik Pepaxti i kombination med dexamethason (se pkt. 4.8). Patienter med kendte risikofaktorer for tromboemboli, herunder tidligere trombose, bør overvåges tæt. En beslutning om forebyggende foranstaltninger bør træffes efter en omhyggelig vurdering af den enkelte patients underliggende risikofaktorer, herunder forekomst af trombocytopeni. Hos højrisikopatienter kan antitrombotisk profylakse overvejes.

Mutagenicitet

Melphalan, der er en metabolit af melphalanflufenamid, er mutagent hos dyr, og der er observeret kromosomafvigelser hos patienter i behandling med melphalan.

Karcinogenicitet

Akut myeloid leukæmi (AML) og myelodysplastiske syndromer (MDS)

AML og MDS er forekommet hos patienter med myelomatose, som har fået Pepaxti (se pkt. 4.8). Den leukæmogene risiko skal afvejes mod den potentielle terapeutiske fordel, når anvendelse af melphalanflufenamid overvejes. Patienterne bør overvåges nøje før og under behandlingen for forekomst af AML og MDS.

Sekundære primære maligniteter

Brug af alkylerende stoffer har været forbundet med udvikling af sekundære primære maligniteter, og der er også efter brug af Pepaxti rapporteret om andre sekundære primære maligniteter, se pkt. 4.8. Når metabolitten af melphalanflufenamid, melphalan, anvendes i kombination med lenalidomid og prednison, og i mindre omfang i kombination med thalidomid og prednison, har det været forbundet med en øget risiko for solide sekundære primære maligniteter hos ældre patienter med nydiagnosticeret myelomatose. Melphalanflufenamid er ikke indiceret i kombination med lenalidomid eller thalidomid. Patienterne bør overvåges nøje før og under behandlingen for forekomst af sekundære primære maligniteter.

Tidligere autolog stamcelletransplantation

Pepaxti anbefales ikke til patienter, der er progredieret inden for 36 måneder efter en ASCT (se pkt. 4.1). Dette er baseret på resultater fra studiet OP-103 (OCEAN), et randomiseret fase 3-studie hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose efter 2-4 tidligere behandlingslinjer og refraktære over for lenalidomid og ved sidste behandlingslinje. Post hoc-analyserne viste, at patienter på melphalanflufenamid/dexamethason, som var progredieret mindre end 36 måneder efter en ASCT, havde en lavere overlevelsesrate end patienter i sammenligningsgruppen pomalidomid/dexamethason,

og havde en median samlet overlevelse på 15,7 måneder (95 % SI: 11,9, 20,5, n=101) sammenlignet med 28,7 måneder (95 % KI: hhv. 20,2, 34,1; n=101),-. Hos patienter, der ikke tidligere havde fået ASCT, eller som var progredieret mere end 36 måneder efter ASCT, var medianen (OS) 23, 6 måneder (95 % KI: 18,9, 28,0; n=145) på melphalanflufenamid /dexamethason mod 19,8 måneder (95 % KI: 12,6; 26,5; n=148) i pomalidomid/dexamethason-gruppen.

Myeloablativ konditioneringsbehandling

Virkingen og sikkerheden af Pepaxti ved de doser, der kræves til myeloablation, er ikke undersøgt hos mennesker. Pepaxti bør ikke anvendes til konditioneringsbehandling forud for stamcelletransplantation.

Nedsat nyrefunktion

Da der hos patienter med nedsat nyrefunktion kan ses udtalt knoglemarvsdepression, bør disse patienter overvåges nøje. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at give en anbefaling vedrørende dosering hos patienter med eGFR under 30 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.2).

Levende svækkede vacciner

Risikoen for alvorlig sygdom, der kan have dødelig udgang, er beskrevet med metabolitten melphalan hos patienter, der får svækkede levende vacciner. Denne risiko er øget hos patienter, der allerede er immunsupprimerede på grund af deres underliggende sygdom. En inaktiveret eller mRNA-baseret vaccine bør anvendes, når en sådan findes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med melphalanflufenamid. Baseret på tilgængelige *in vitro*-data og kliniske data er der lav risiko for farmakokinetiske eller farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner for melphalanflufenamid (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder, der kan få børn/prævention til mænd og kvinder

Som ved alle cytotoxiske behandlinger skal mænd og kvinder, der får melphalanflufenamid, anvende effektiv og pålidelig prævention indtil seks måneder efter ophør af behandlingen.

Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af melphalanflufenamid hos gravide kvinder. Dyreforsøg med metabolitten af melphalanflufenamid, melphalan, har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). På grund af de genotoksiske egenskaber og den strukturelle lighed mellem melphalanflufenamid og kendte teratogene stoffer er det muligt, at melphalanflufenamid kan inducere medfødte misdannelser hos afkommet fra behandlede patienter. Melphalanflufenamid bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med melphalanflufenamid.

Amning

Det vides ikke, om melphalanflufenamid eller dets metabolitter udskilles i modermælk. På grund af de genotoksiske egenskaber er melphalanflufenamid kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Som andre midler med alkylerende egenskaber forventes melphalanflufenamid at undertrykke ovarierens funktion hos præmenopausale kvinder, hvilket resulterer i amenorré hos et stort antal patienter.

Dyrestudier har vist, at melphalanflufenamid kan have negativ indvirkning på spermatogenesis (se pkt. 5.3). Det er derfor muligt, at melphalanflufenamid kan forårsage midlertidige eller permanente negative virkninger på mandlig fertilitet.

Kryopræserving af sæd inden behandling anbefales.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pepaxti påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det er muligt, at visse bivirkninger ved melphalanflufenamid, f.eks. svimmelhed og kvalme, kan påvirke denne evne.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden ved Pepaxti i kombination med dexamethason er blevet vurderet hos 491 patienter med myelomatose, herunder 147 patienter med triple-class refraktær sygdom, som tidligere har fået mindst tre behandlingslinjer. De hyppigste bivirkninger er trombocytopeni (83 %), neutropeni (72 %), anæmi (66 %), kvalme (21 %), diarré (19 %) og pyreksi (19 %). De hyppigste alvorlige bivirkninger er lungebetændelse (11 %), trombocytopeni (5 %) og luftvejsinfektioner (4 %).

Oversigt over bivirkninger

Tabel 3 giver en oversigt over indberettede bivirkninger hos patienter, der har fået Pepaxti. Dataene afspejler eksponeringen for Pepaxti som enkeltstof eller i kombination med dexamethason hos 491 patienter med myelomatose.

Bivirkningerne er beskrevet ved brug af MedDRA-termer.

meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

Tabel 3: Bivirkninger indberettet hos patienter med myelomatose, som blev behandlet med Pepaxti i kliniske studier

| Systemorganklasse | Bivirkninger | Samlet hyppighed | Hyppighed Grad 3/4 |
|---|--|------------------|--------------------|
| Infektioner og parasitære sygdomme | Septisk chok | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| | Sepsis ⁵ | Almindelig | Almindelig |
| | Lungebetændelse ² | Meget almindelig | Almindelig |
| | Infektion i de nedre luftveje ¹ | Meget almindelig | Almindelig |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | Myelodysplastisk syndrom (MDS) | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| | Akut myeloid leukæmi (AML). | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Blod og lymfesystem | Febril neutropeni | Almindelig | Almindelig |
| | Trombocytopeni ³ | Meget almindelig | Meget almindelig |
| | Neutropeni ⁴ | Meget almindelig | Meget almindelig |
| | Anæmi | Meget almindelig | Meget almindelig |
| | Leukopeni | Almindelig | Almindelig |
| | Lymfopeni | Almindelig | Almindelig |
| Metabolisme og ernæring | Nedsat appetit | Almindelig | Ikke almindelig |
| | Hypokaliæmi | Almindelig | Almindelig |
| | Hyperurikæmi | Almindelig | Ikke almindelig |

| Systemorganklasse | Bivirkninger | Samlet hyppighed | Hyppighed Grad 3/4 |
|--|-------------------|------------------|--------------------|
| Nervesystemet | Hovedpine | Almindelig | Ikke almindelig |
| | Svimmelhed | Almindelig | Ikke almindelig |
| Vaskulære sygdomme | Dyb venetrombose | Almindelig | Ikke almindelig |
| | Hæmatom | Almindelig | - |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Lungeemboli | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| | Dyspnø | Meget almindelig | Ikke almindelig |
| | Belastningsdyspnø | Almindelig | - |
| | Hoste | Meget almindelig | Ikke almindelig |
| | Epistaxis | Almindelig | Ikke almindelig |
| Mave-tarmkanalen | Diarré | Meget almindelig | Almindelig |
| | Kvalme | Meget almindelig | Ikke almindelig |
| | Opkastning | Almindelig | Ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationen | Pyreksi | Meget almindelig | Almindelig |
| | Træthed | Meget almindelig | Almindelig |
| | Asteni | Meget almindelig | Almindelig |

¹ Luftvejsinfektion omfatter følgende tilfælde af luftvejsinfektion, viral luftvejsinfektion, infektion i de øvre luftveje, viral infektion i de øvre luftveje, bronkitis, viral bronkitis og infektion i de nedre luftveje

² Lungebetændelse omfatter tilfælde af lungebetændelse, pneumocystis jirovecii-pneumoni, covid-19-lungebetændelse, pneumoni influenzae og viral pneumoni

³ Trombocytopeni omfatter tilfælde af trombocytopeni og nedsat trombocytal

⁴ Neutropeni omfatter tilfælde af neutropeni og nedsat neutrofilal

⁵ Sepsis omfatter tilfælde af sepsis, escherichia sepsis, bakteriel sepsis og urosepsis

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Trombocytopeni

Trombocytopeni blev rapporteret hos 83 % af de patienter, der blev behandlet med Pepaxti, og trombocytopeni af grad 3/4 blev rapporteret hos 74 %, 33 % af patienterne oplevede trombocytopeni af grad 3/4 i den første behandlingscyklus. Den mediane tid til debut af trombocytopeni af grad 3 eller 4 var 43 dage efter første dosis. Trombocytopeni af grad 3/4 medførte dosisforsinkelse, dosisreduktion og seponering af Pepaxti hos henholdsvis 41 %, 23 % og 12 %.

Blødning

Tilfælde af blødning (af enhver grad) blev rapporteret hos 21 % af patienterne. Grad 3-blødning blev rapporteret hos 2 %, og grad 4-blødning blev rapporteret hos <1 % af patienterne. De hyppigst rapporterede blødninger var epistaxis hos 6 % af patienterne og uspecificeret hæmatom hos 2 % af patienterne. Blødninger, der starter i cyklus samtidig med trombocytopeni af grad 3/4, blev rapporteret hos 14 % af patienterne.

Neutropeni

Neutropeni blev rapporteret hos 72 % af de patienter, der blev behandlet med Pepaxti, mens neutropeni af grad 3/4 blev rapporteret hos 66 %, 38 % af patienterne oplevede neutropeni af grad 3/4 i den første behandlingscyklus. Den mediane tid til debut af neutropeni af grad 3 eller 4 var 22 dage fra den første dosis.

Neutropeni af grad 3/4 medførte dosisforsinkelse, dosisreduktion og seponering af Pepaxti hos hhv. 26 %, 9 % og 4 %.

Infektioner forekom i cyklus samtidig med neutropeni af grad 3/4 hos 21 % af patienterne. Klinisk signifikante infektioner (grad 3 eller højere) blev rapporteret hos 8 % af patienter med samtidig neutropeni af grad 3-4. Febril neutropeni blev rapporteret hos 4 % af patienterne.

Infektioner

Alle patienter i målpopulationen har risiko for at få infektioner på grund af deres nedsatte immunforsvar. Melphalanflufenamids myelosuppressive og immunsuppressive effekt kan føre til udvikling af infektioner, der i de sværeste tilfælde kan have dødelig udgang. Det kan være gavnligt at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. administration af antimikrobielle stoffer (se pkt. 4.2). Hos patienter, der fik Pepaxti, oplevede 52 % af patienterne en eller anden type infektion. Lungebetændelse og andre luftvejsinfektioner er de mest almindelige typer infektioner.

Anæmi

Der blev rapporteret anæmi hos 66 % af de patienter, der blev behandlet med Pepaxti, grad 3-anæmi hos 41 % af patienterne og grad 4-anæmi hos 1 % af patienterne.

Andre primære maligniteter

Alkylerende midler er blevet forbundet med udvikling af MDS, AML og andre sekundære maligniteter. Udvikling af MDS og AML hos patienter, der fik Pepaxti i kliniske studier, var ikke almindelig. Der er også rapporteret lavt antal andre primære maligniteter, hvoraf de mest almindelige er basalcellekarcinom og pladecellekarcinom.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering er der sandsynlighed for gastrointestinale hændelser som kvalme og opkastning og hæmatologiske hændelser som følge af knoglemarvsdepression. Patienten bør overvåges for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger, herunder komplet blodtælling en gang om ugen i mindst 4 uger, og der bør om nødvendigt iværksættes passende understøttende behandling såsom blodtransfusion, behandling med antimikrobielle stoffer og/eller hæmatopoietiske vækstfaktorer. Der er ingen kendt specifik antidot mod melphalanflufenamid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, kvælstofsennepsgas-analoger, ATC-kode: L01AA10

Virkningsmekanisme

Melphalanflufenamid er et peptidkonjugeret alkylerende stof. Lægemidlet består af et di-peptid og en alkyleringskomponent i gruppen af kvælstofsennepsgas-analoger. Det intakte peptidkonjugat fordeles hurtigt via passiv transport til celler, hvor det bindes til og katalyseres af esteraser og peptidaser til metabolitten melphalan. Ligesom andre lægemidler med kvælstofsennepsgas er tværbinding af DNA involveret i melphalanflufenamids antitumoraktivitet. I cellulære analyser hæmmede melphalanflufenamid proliferationen og inducerede apoptose af hæmatopoietiske tumorceller. Bevaret cytotoxisk aktivitet blev påvist i myelomatoseceller med manglende eller nedsat p53-funktionalitet. Melphalanflufenamid udviste synergistisk cytotoxicitet med dexamethason i melphalanresistente og ikke-melphalanresistente myelomatosecellelinjer.

Farmakodynamisk virkning

Hjertets elektrofysiologi

Ved den godkendte dosis påvirker melphalanflufenamid ikke EKG-parametrene PR-interval, QRS-interval eller QTc-interval i klinisk relevant omfang.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virksomheden og sikkerheden af melphalanflufenamid i kombination med dexamethason blev vurderet i et HORIZON-multicenterstudie med én gruppe af 157 patienter med recidiverende refraktær myelomatose (RRMM). I alt 157 patienter fik melphalanflufenamid 40 mg på dag 1 og dexamethason 40 mg (20 mg for patienter ≥ 75 år) på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages cyklus. Patienterne blev behandlet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. 110 af patienterne havde myelomatose, der var refraktær over for mindst én proteasomhæmmer, mindst ét immunmodulerende stof og et anti-CD38 monoklonalt antistof, dvs. at de var triple-class refraktære (TCR) og tidligere havde fået mindst tre behandlingslinjer. Primære refraktære patienter blev udelukket fra studiet.

Den mediane varighed af behandling med melphalanflufenamid hos TCR-patientpopulationen (n=110) var 3,0 måneder (interval 1,0-28,0 måneder).

Ud af de 110 TCR-patienter, der havde fået mindst 3. linjebehandlinger i HORIZON-studiet, fik 52 patienter ikke ASCT eller var progredieret mere end 36 måneder efter ASCT, og 58 patienter var progredieret senest 36 måneder efter ASCT. Sygdomskaraktistikaene og resultaterne vedrørende den opnåede virkning for TCR-patienter, som tidligere har fået mindst tre behandlingslinjer, og som ikke havde fået ASCT eller var progredieret mere end 36 måneder efter ASCT, er opsummeret i tabel 4 og 5.

Hovedeffekt målet var den samlede responsrate (ORR), som investigatorene havde vurderet i henhold til IMWG-kriterierne.

Tabel 4: Sygdomskaraktistika hos triple-class refraktære patienter, som tidligere har fået mindst tre behandlingslinjer, og som ikke havde fået ASCT eller var progredieret mere end 36 måneder efter ASCT i HORIZON-studiet

| Parameter | HORIZON-studie (n = 52) |
|---|------------------------------------|
| Mediane år fra diagnose til påbegyndelse af studiebehandling (interval) | 7,4 (0,7 - 24,6) |
| Tidligere behandlingsregimer, median (interval) | 5 (3 - 10) |
| Alder, median (interval) | 70 (42 - 86) |
| Patienter < 65 år, n (%) | 18 (35 %) |
| Patienter i alderen 65-74 år, n (%) | 18 (35 %) |
| Patienter ≥ 75 år, n (%) | 16 (31 %) |
| Dokumenteret refraktær status, n (%) | |
| Lenalidomid | 47 (90 %) |
| Pomalidomid | 49 (94 %) |
| Bortezomib | 37 (71%) |
| Carfilzomib | 26 (50%) |
| Daratumumab | 49 (94%) |
| Refraktær over for alkylator | 32 (62%) |
| Eksporeret for melphalan | 30 (58%) |
| Refraktær over for melphalan | 11 (21%) |
| Tidligere stamcelletransplantation, n (%) | 19 (37%) |
| ECOG ved baseline, n (%) | |
| 0/1 | 9 (17 %)/34 (65 %) |
| 2/3 | 8 (15 %)/1 (2 %) |
| Internationalt system til stadietildeling ved baseline, n (%) | |
| I | 15 (29%) |
| I | 15 (29%) |

| Parameter | HORIZON-studie (n = 52) |
|--|----------------------------|
| II | 19 (37%) |
| III | 3 (6%) |
| Mangler/ukendt | |
| Højrisiko-cytogenetik ^a , n (%) | 21 (40%) |
| Ekstramedullær sygdom (EMD), n (%) | 22 (42%) |

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

Tabel 5: Resultater vedrørende den opnåede virkning for triple-class refraktære patienter, som tidligere har fået mindst tre behandlingslinjer, og som ikke havde fået ASCT eller var progredieret mere end 36 måneder efter ASCT i HORIZON-studiet

| | HORIZON-studie n = 52 |
|---|---------------------------------|
| Respons | Vurderet af investigator |
| Samlet responsrate (ORR) ^a , 95 % KI (%) | 28,8 % (17,1 %, 43,1 %) |
| Stringent komplet respons (sCR) | 0 |
| Komplet respons (CR) | 0 |
| Meget god delvis respons (VGPR) | 5 (9,6%) |
| Delvis respons (PR) | 10 (19,2%) |
| Responsvarighed (DOR) | |
| Median, 95 % KI (måneder) | 7,6 (3,0-12,3) |
| Tid til respons, median-interval (måneder) | 2,3 (1,0-10,5) |

^a Omfatter sCR + CR + VGPR + PR.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Pepaxti i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter Pepaxti 40 mg blev der ved 30-minutters infusionen nået maksimale plasmakoncentrationer af melphalanflufenamid på gennemsnitligt 159 ng/ml (CV%: 39 %). De maksimale plasmakoncentrationer af den aktive metabolit melphalan blev nået 4-15 minutter efter afslutningen af infusionen af Pepaxti 40 mg. Efter Pepaxti 40 mg var den gennemsnitlige (CV%) c_{\max} 432 ng/ml (30 %), og $AUC_{0-\infty}$ var 3 143 mikrog/ml·t (28 %) for metabolitten melphalan efter en enkeltdosis. Den gennemsnitlige (CV%) C_{\max} var 419 ng/ml (33 %), og $AUC_{0-\infty}$ var 2 933 mikrog/ml·t (29 %) for metabolitten melphalan ved steady-state.

Melphalanflufenamid og metabolitten melphalan AUC stiger tilnærmelsesvist proportionalt med dosis i dosisintervallet 25-130 mg.

Fordeling

In vivo-forsvinden af melphalanflufenamid fra plasma er hurtig og tilskrives fordeling til perifere væv.

Det gennemsnitlige (CV%) fordelingsvolumen var 35 l (71 %) for melphalanflufenamid, og det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen er 76 l (32 %) for metabolitten melphalan efter en enkeltdosis melphalanflufenamid.

Biotransformation

Melphalanflufenamid metaboliseres i væv til metabolitten desethylmelphalanflufenamid og til metabolitten melphalan. Der er ingen væsentlig metabolisering af melphalanflufenamid til metabolitten melphalan i plasma. Melphalan metaboliseres primært ved spontan hydrolyse til monohydroxymelphalan og dihydroxymelphalan.

Elimination

Efter afslutningen af infusionen af Pepaxti 40 mg er den gennemsnitlige (CV%) eliminationshalveringstid for melphalanflufenamid 2,1 minutter (34 %). Den gennemsnitlige (CV%) eliminationshalveringstid for metabolitten melphalan er 70 minutter (21 %). Den gennemsnitlige (CV%) clearance af melphalanflufenamid og metabolitten melphalan er henholdsvis 692 l/t (49 %) og 23 l/t (23 %) ved den anbefalede dosis af Pepaxti 40 mg.

Den renale og hepatiske udskillelse af uomdannet melphalanflufenamid vurderes at være ubetydelig, da den totale plasmaclearance af melphalanflufenamid langt overstiger den renale glomerulære filtrationshastighed (GFR) og den hepatiske blodgennemstrømning.

Specifikke populationer

Ældre patienter (> 65 år)

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse blev der ikke observeret forskelle i farmakokinetikken for metabolitten melphalan på baggrund af alder eller køn.

Nedsat nyrefunktion

Melphalanflufenamidmetabolitten melphalan elimineres delvist gennem renal udskillelse. I OP-103-studiet havde 58 patienter behandlet med melphalanflufenamid normal nyrefunktion, 103 patienter havde let nedsat nyrefunktion, og 117 patienter havde moderat nedsat nyrefunktion.

Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse var melphalan AUC i gennemsnit 6 % højere hos patienter med let nedsat nyrefunktion, 18 % højere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion med eGFR 30-45 ml/min/1,73 m², og 32 % højere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion med eGFR 30-45 ml/min/1,73 m² sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Der blev observeret en større effekt af Pepaxti på trombocyt niveauerne hos patienter med lavere eGFR. En dosis Pepaxti på 30 mg anbefales hos patienter med eGFR 30-45 ml/min/1,73 m². Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at give en anbefaling vedrørende dosering hos patienter med eGFR under 30 ml/min/1,73 m².

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke observeret nogen forskelle i farmakokinetikken for metabolitten melphalan hos patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin \leq ULN og ASAT $>$ ULN eller total bilirubin 1 til $1,5 \times$ ULN og en AST). Virkningen af moderat til svært nedsat leverfunktion (total bilirubin $>$ $1,5 \times$ ULN og en AST) på farmakokinetikken kendes ikke.

Legemsvægt

Der blev observeret højere eksponering for metabolitten melphalan hos patienter med lavere legemsvægt. Ved en legemsvægt på 60 kg var C_{max} i gennemsnit 36 % højere og AUC i gennemsnit 31 % højere sammenlignet med en legemsvægt på 95 kg. Der blev observeret højere forekomst af trombocytopeni og neutropeni hos patienter med lavere legemsvægt. En Pepaxti-dosis på 30 mg anbefales til patienter med en legemsvægt på 60 kg eller derunder.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Pepaxti er genotoksisk. Mekanistiske *in vitro*-studier har vist, at melphalanflufenamid forårsagede irreversible DNA-skader.

Der er ikke udført karcinogenicitets- eller mutagenicitetsstudier med melphalanflufenamid.

Reproduktionstoksikologi

I toksikologistudier med gentagne doser blev melphalanflufenamid administreret intravenøst til rotter i doser på 20, 40 eller 55 mg/m² og til hunde i doser på 0,45 eller 0,90 mg/kg (9 eller 18 mg/m²) hver 21. dag i to eller tre doser. Hos begge arter sås nedsat testikelvægt og tab af kimceller, og hos hunde sås epididymal oligospermi. Der blev observeret bivirkninger på de mandlige kønsorganer hos hunde ved eksponeringer under den anbefalede kliniske dosis på 40 mg. Reversibiliteten af bivirkninger på de mandlige kønsorganer blev ikke vurderet.

Der er ikke udført studier af reproduktionstoksicitet med melphalanflufenamid.

Melphalanflufenamidmetabolitten melphalan var teratogent hos rotter efter eksponering for en enkelt dosis. I reproduktionstoksicitetsstudier med gentagne doser medførte eksponering for melphalan maternal toksicitet og inducerede medfødte misdannelser. I et studie med mus sås en reduktion i antallet af unger pr. kuld.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år

Fortyndet opløsning

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme. Hvis den fortyndede opløsning ikke anvendes med det samme, kan den opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C) inden administration i op til 6 timer. Må ikke nedfryses. Hvis den fortyndede opløsning er nedkølet, skal den bringes til stuetemperatur (20 °C til 25 °C) højst 30 minutter inden administration.

Den fortyndede infusionsvæske, opløsning, kan opbevares ved stuetemperatur i op til 1,5 timer (infusionstid medregnet).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 ml type 1-hætteglas forsejlet med chlorbutylgummiprop og aluminiumsforsegling med en aftagelig plasthætte indeholdende 20 mg pulver. Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Pepaxti skal klargøres af en sundhedsperson ved brug af aseptisk teknik for at sikre, at den tilberedte opløsning er steril.

Andre nødvendige opløsningsmidler til brug for klargøring:

5 %-glukoseopløsning til injektion/infusion (stuetemperatur).

250 ml pose med nedkølet (2 °C til 8 °C) natriumchlorid, 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (nedkøles i mindst 4 timer).

Tabel 6 Fortyndingsvolumen pr. dosis Pepaxti

| Beskrivelse af volumen | Dosis af Pepaxti | | | |
|--|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| | 40 mg (2 hætteglas) | 30 mg (1,5 hætteglas) | 20 mg (1 hætteglas) | 15 mg (0,75 hætteglas) |
| Volumen af rekonstitueret Pepaxti-opløsning, der er nødvendig til det endelige produkt | 80 ml | 60 ml | 40 ml | 30 ml |
| Endeligt samlet volumen af infusionspose efter fortynding | 250 ml | 230 ml | 210 ml | 200 ml |
| Pepaxti-koncentration efter fortynding | 0,16 mg/ml | 0,13 mg/ml | 0,10 mg/ml | 0,08 mg/ml |

Klargøringstrin

Læs alle anvisningerne, inden du begynder at klarføre produktet.

Trin 3 til 5 skal afsluttes inden for 30 minutter.

| <u>Rekonstitutions- og fortyndingstrin</u> | | | |
|---|--|--|--|
| <i>Trin 1</i> | | | |
| Bestem det nødvendige antal hætteglas til dosen i henhold til tabel 6 "Fortyndingsvolumen pr. dosis Pepaxti". Anbring Pepaxti-hætteglasset/hætteglassene ved stuetemperatur i mindst 30 minutter. | | | |
| <i>Trin 2</i> | | | |
| Ryst hætteglasset/hætteglassene kraftigt eller ved hjælp af en vortex-mixer for at opløse den frysetørrede pulverkage til et løst pulver. | | | |
| Trin 3 til 5 skal afsluttes inden for 30 minutter | | | |
| <i>Trin 3</i> | | | |
| Til en Pepaxti-dosis på 40 mg | Til en Pepaxti-dosis på 30 mg | Til en Pepaxti-dosis på 20 mg | Til en Pepaxti-dosis på 15 mg |
| Hvert af de 2 hætteglas rekonstitueres aseptisk med 40 ml 5 %-glukoseopløsning til infusion for at opnå en endelig koncentration på 0,5 mg/ml. | Hvert af de 2 hætteglas rekonstitueres aseptisk med 40 ml 5 %-glukoseopløsning til infusion for at opnå en endelig koncentration på 0,5 mg/ml. | 1 hætteglas rekonstitueres aseptisk med 40 ml 5 %-glukoseopløsning til infusion for at opnå en endelig koncentration på 0,5 mg/ml. | 1 hætteglas rekonstitueres aseptisk med 40 ml 5 %-glukoseopløsning til infusion for at opnå en endelig koncentration på 0,5 mg/ml. |
| Sørg for, at 5 %-glukoseopløsningen til infusion har stuetemperatur (20 °C til 25 °C). Ryst hætteglasset/hætteglassene kraftigt, indtil opløsningen er klar. | | | |
| Lad hætteglasset/hætteglassene stå, så der spredes luftbobler som bekræftelse af en klar opløsning. | | | |

Trin 4

Udtag 80 ml fra en pose med 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) nedkølet (2 °C til 8 °C) natriumklorid-injektionsvæske. Kassér de udtagne 80 ml.

Trin 5

| Til en Pepaxti-dosis på 40 mg | Til en Pepaxti-dosis på 30 mg | Til en Pepaxti-dosis på 20 mg | Til en Pepaxti-dosis på 15 mg |
|--|--|---|--|
| Udtag 80 ml rekonstitueret opløsning fra Pepaxti-hætteglassene, og overfør den til en intravenøs (IV) injektionsvæske, der indeholder 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %), for at opnå en endelig koncentration på 0,16 mg/ml. | Udtag 60 ml rekonstitueret opløsning fra Pepaxti-hætteglassene, og overfør den til en intravenøs (IV) injektionsvæske, der indeholder 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, for at opnå en endelig koncentration på 0,13 mg/ml. | Udtag 40 ml rekonstitueret opløsning fra Pepaxti-hætteglassene, og overfør den til en intravenøs injektionsvæske, der indeholder 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, for at opnå en endelig koncentration på 0,10 mg/ml. | Udtag 30 ml rekonstitueret opløsning fra Pepaxti-hætteglassene, og overfør den til en intravenøs (IV) injektionsvæske, der indeholder 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, for at opnå en endelig koncentration på 0,08 mg/ml. |

Kassér eventuelt ikke anvendt lægemiddel i hætteglasset/hætteglassene.

Vend forsigtigt posen på hovedet for at blande opløsningen. Må ikke rystes. Kontrollér, at opløsningen er klar og farveløs til bleggul. Brug ikke opløsningen, hvis der observeres misfarvning eller partikler.

Tidsfrister for opbevaring

Pepaxti nedbrydes i opløsning, navnlig ved stuetemperatur, og opbevaringsfristerne for fortyndet opløsning må ikke overskrides.

Til øjeblikkelig administration

Infusion af den fortyndede opløsning skal påbegyndes **senest 60 minutter** efter påbegyndelse af rekonstitutionen (trin 3).

Til forsinket administration

Hvis den fortyndede opløsning ikke anvendes til øjeblikkelig administration, skal den anbringes i køleskab (2 °C til 8 °C) senest 30 minutter efter den første rekonstitution (trin 3), hvorefter den kan opbevares i **op til 6 timer**.

Administration

Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Må ikke anvendes, hvis der observeres synligt uigennemsigtige partikler, misfarvning eller fremmedlegemer.

Administrationstrin

Trin 6

Administrer Pepaxti som en 30-minutters intravenøs infusion via en central venøse adgangsanordning, f.eks. PICC eller tunnelleret centralt venekateter. Hvis infusionsposen har været opbevaret i køleskab, skal den kunne nå op på stuetemperatur (20 °C til 25 °C). Påbegynd infusion, senest 30 minutter efter at den fortyndede opløsning er taget ud af køleskabet.

Trin 7

Når infusionen med Pepaxti er afsluttet, skylles det centrale kateter med en 9 mg/ml (0,9 %)

natriumklorid-injektionsvæske.

Bortskaffelse

Pepaxti er et cytotoxisk lægemiddel til engangsbrug. Proceduren for sikker håndtering og bortskaffelse af kvælstofsennepgas-analoger skal følges af sundhedspersoner og medicinsk personale og skal følge de gældende anbefalinger for cytotoxiske lægemidler. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Oncopeptides AB (publ)
Västra Trädgårdsgatan 15
111 53 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1669/001

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. august 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Håndtering
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende den første PSUR for dette præparat senest 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP bør fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pepaxti 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
melphalanflufenamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 20 mg melphalanflufenamid (som hydrochlorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

og saccharose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.
Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk — håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Oncopeptides AB (publ)
111 53 Stockholm
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1669/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER

Etiket til hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pepaxti 20 mg pulver til koncentrat
melphalanflufenamid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 mg/ml efter rekonstitution

6. ANDET

Cytotoksisk — håndteres med forsigtighed.
Læs indlægssedlen inden brug.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Pepaxti 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning Melphalanflufenamid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, Det gælder også bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Pepaxti
3. Sådan skal du bruge Pepaxti
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Pepaxti tilhører en gruppe kræftlægemidler, der kaldes alkyliserende midler. Det virker ved at binde sig til DNA (den genetiske information, der er nødvendig for, at cellerne kan overleve og formere sig) og beskadige det og medvirker derved til at forhindre kræftcellerne i at vokse.

Pepaxti gives sammen med steroiddexamethason til behandling af voksne med blodkræft af typen myelomatose. Det anvendes, når mindst tre typer kræftlægemidler ikke virker på sygdommen. Hvis du er blevet behandlet med en blodstamcelletransplantation (en procedure, hvor de celler, der danner blodet, fjernes og udskiftes), skal der gå mindst tre år mellem transplantationen og det tidspunkt, hvor myelomatose vender tilbage.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Pepaxti

Brug ikke Pepaxti

- hvis du er allergisk over for melphalanflufenamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du begynder at bruge Pepaxti.

Unormal blødning og blå mærker og lavt antal blodplader (blodlegemer)

Pepaxti kan sænke det antal blodplader, der medvirker til blodets størkning. Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du begynder at bløde, f.eks. får næseblod eller blå mærker på huden.

Feber og lavt antal hvide blodlegemer

Pepaxti kan sænke antallet af hvide blodlegemer, som er vigtige for at bekæmpe infektioner. Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du har symptomer på infektion såsom feber, kulderystelser eller hoste.

Lavt antal røde blodlegemer

Pepaxti kan sænke antallet af røde blodlegemer, der transporterer ilt til cellerne i kroppen. Lægen vil løbende tage blodprøver for at holde øje med dine blodceller. Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du føler dig svag eller træt, hvis du er bleg eller har åndenød.

Infektioner

Infektioner som f.eks. lungebetændelse og infektioner i de øvre luftveje (med forkølelseslignende symptomer) er meget almindelige med Pepaxti. Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får feber eller andre tegn på infektion. Din læge kan anbefale forebyggende antibiotika for at mindske risikoen for infektioner.

Risiko for diarré, kvalme eller opkastning

Fortæl det til lægen, hvis du får diarré, kvalme eller opkastning.

Risiko for udvikling af blodpropper

Anvendelse af Pepaxti i kombination med dexamethason kan øge risikoen for at udvikle blodpropper. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du på et tidspunkt har haft en blodprop i en vene (trombose). Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får hævelse i et ben eller en arm, hvis du får vejrtrækningsbesvær eller brystmerter.

Risiko for andre typer kræft

Det er vigtigt at bemærke, at patienter med myelomatose, der behandles med Pepaxti, kan udvikle andre typer kræft. Din læge bør derfor nøje vurdere benefit/risk-forholdet for dig, når du får ordineret dette lægemiddel.

Nyresygdom

Hvis du har nedsat nyrefunktion, kan bivirkningerne ved Pepaxti på dine blodlegemer forværres. Der foreligger for få oplysninger om anvendelsen af lægemidlet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion til at kunne anbefale en sikker og effektiv dosis.

Vaccinationer

Vacciner, der indeholder levende, men svækkede organismer, kaldet levende, svækkede vacciner (såsom vacciner mod mæslinger, fåresyge og røde hunde), bør ikke anvendes, mens du er i behandling med Pepaxti, da de kan medføre infektion. Visse andre typer vacciner, der kaldes inaktiverede vacciner eller mRNA-baserede vacciner, kan dog anvendes. Fortæl lægen, at du er i behandling med Pepaxti, før du bliver vaccineret.

Børn og unge

Pepaxti er ikke beregnet til brug hos børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Pepaxti

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller for nylig har brugt anden medicin.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Graviditet

Dette lægemiddel anbefales ikke til brug under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Undgå at blive gravid under behandlingen med dette lægemiddel, da det kan skade det ufødte barn. Lægen vil tale med dig om de mulige risici ved at anvende Pepaxti under graviditet.

Hvis du er en kvinde og kan blive gravid:

- Lægen vil bede dig om at tage en graviditetstest, før du starter behandling med Pepaxti.
- Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og i 6 måneder efter din sidste dosis Pepaxti. Tal med din læge om effektive præventionsmetoder, der passer til dig.

Hvis du er en fertil mand:

- Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og i 6 måneder efter din sidste dosis Pepaxti.

Amning

Du må ikke amme under behandlingen med Pepaxti, da det kan være skadeligt for dit barn.

Fertilitet

Pepaxti kan påvirke æggestokke og sæd, hvilket kan medføre ufrugtbarhed (manglende evne til at få børn). Hos kvinder kan menstruation ophøre. Hos mænd kan manglende evne til at få et barn (sterilitet) på grund af manglende sæd være permanent. Spørg lægen til råds om sæddeponering før behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Pepaxti kan forårsage kvalme og svimmelhed, hvilket kan nedsætte din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du bruge Pepaxti

Pepaxti fremstilles som en opløsning og gives af lægen eller sygeplejersken som et drop i en vene (intravenøs infusion) i løbet af 30 minutter. Lægen vil fastsætte den korrekte dosis Pepaxti. Den anbefalede startdosis er 40 mg én gang hver fjerde uge. Hvis du har en legemsvægt på 60 kg eller derunder, er den anbefalede startdosis 30 mg én gang hver 4. uge. Behandlingen fortsættes, så længe du har gavn af den, og den ikke giver uacceptable bivirkninger. Som led i behandlingen skal du også tage et andet lægemiddel, dexamethason, gennem munden.

Hvis du har brugt for meget Pepaxti

Dette lægemiddel skal du have af lægen eller sygeplejersken. I det usandsynlige tilfælde, at du får for meget (en overdosis), vil lægen kontrollere dig, blandt andet tage blodprøver for at holde øje med dine blodlegemer.

Hvis du har glemt at bruge Pepaxti

Det er meget vigtigt, at du møder op til alle aftaler for at sikre, at behandlingen virker. Hvis du glemmer en aftale, skal du kontakte lægen eller hospitalet så hurtigt som muligt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks lægen, hvis du oplever nogen af følgende alvorlige bivirkninger – du kan have brug for omgående lægebehandling:

- Feber, kulderystelser, ondt i halsen, hoste eller andre tegn på infektion (på grund af mangel på hvide blodlegemer kaldet neutrofiler, som bekæmper infektioner).
- Hurtig vejrtrækning, hurtig puls, feber og kulderystelser, udskillelse af meget lidt eller ingen urin, kvalme og opkastning, forvirring, bevidstløshed (skyldes en alvorlig bakterieinfektion i blodet kaldet sepsis eller septisk chok)
- Blødning eller blå mærker uden årsag, herunder næseblod (skyldes lavt antal blodplader [trombocytopeni]).
- Åndenød (på grund af alvorlig infektion i brystet, lungebetændelse eller blodpropper i lungerne)
- Smerter og hævelse i ben eller arme, især nederst på benet eller i læggen (forårsaget af blodpropper).

Andre bivirkninger, der kan forekomme

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- Nedsat antal blodplader (trombocytopeni)
- Nedsat antal hvide blodlegemer af typen neutrofiler (neutropeni)
- Nedsat antal røde blodlegemer, som transporterer ilt i blodet (anæmi), hvilket medfører svaghed og træthed
- Lungebetændelse
- Luftvejsinfektion med f.eks. feber, hoste og forkølelseslignende symptomer
- Diarré
- Kvalme
- Feber
- Hoste
- Åndenød
- Ekstrem træthed
- Svaghed

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Alvorlig bakterieinfektion i blodet (sepsis)
- Feber sammen med nedsat antal af visse type hvide blodlegemer (neutropeni)
- Nedsat antal hvide blodlegemer af typen lymfocytter (lymfopeni), som også hjælper med at bekæmpe infektioner
- Generelt nedsat antal hvide blodlegemer
- Nedsat appetit
- Lavt kaliumindhold (kan medføre muskelsvaghed og uregelmæssig hjerterytme)
- Højt urinsyreindhold i blodet (kan medføre urinsyreigt og nyreproblemer)
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Åndenød ved aktivitet
- Næseblod
- Opkastning
- Dyb venetrombose (blodprop i en vene)
- Blå mærker

Ikke almindelig: (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Alvorlig bakterieinfektion i blodet med faretruende lavt blodtryk (septisk chok), som kan være livstruende eller endog dødelig
- Blodprop i lungerne
- En form for blodkræft kaldet myelodysplastisk syndrom (MDS)
- En form for blodkræft kaldet akut myeloid leukæmi (AML)

Lægen eller sygeplejersken kan give dig yderligere medicin til behandling af dine symptomer og/eller forebyggelse af bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Det gælder også bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Pepaxti vil blive opbevaret på hospitalet eller klinikken, og denne vejledning er derfor til brug for sundhedspersoner.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på hætteglasset eller æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Dette vil medvirke til at skåne miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pepaxti indeholder:

- Aktivt stof: melphalanflufenamid. Ét hætteglas indeholder 20 mg melphalanflufenamid (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose (sukker).

Udseende og pakningsstørrelser

Pepaxti er et hvidt til offwhite pulver i et hætteglas.

Hver æske indeholder ét hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Oncopeptides AB (publ)
Västra Trädgårdsgatan 15
111 53 Stockholm
Sverige

Fremstiller

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Håndtering
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Oncopeptides AB (publ)
Tlf.:

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Trinvis vejledning i anvendelse og håndtering, rekonstitution og administration

Pepaxti skal klargøres af en sundhedsperson ved brug af aseptisk teknik for at sikre, at den tilberedte opløsning er steril.

Andre nødvendige opløsningsmidler til brug for klargøring:

5 %-glukoseopløsning til injektion/infusion (stuetemperatur).

250 ml pose med nedkølet (2 °C til 8 °C) natriumklorid, 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (nedkøles i mindst 4 timer).

Tabel 1 Fortyndingsvolumen pr. dosis Pepaxti

| Beskrivelse af volumen | Dosis af Pepaxti | | | |
|--|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| | 40 mg (2 hætteglas) | 30 mg (1,5 hætteglas) | 20 mg (1 hætteglas) | 15 mg (0,75 hætteglas) |
| Volumen af rekonstitueret Pepaxti-opløsning, der er nødvendig til det endelige produkt | 80 ml | 60 ml | 40 ml | 30 ml |
| Endeligt samlet volumen af infusionspose efter fortynding | 250 ml | 230 ml | 210 ml | 200 ml |
| Pepaxti-koncentration efter fortynding | 0,16 mg/ml | 0,13 mg/ml | 0,10 mg/ml | 0,08 mg/ml |

Klargøringstrin

Læs alle anvisningerne, inden du begynder at klargøre produktet.

Trin 3 til 5 skal afsluttes inden for 30 minutter.

| <u>Rekonstitutions- og fortyndingstrin</u> | | | |
|---|--|--|--|
| <i>Trin 1</i> Bestem det nødvendige antal hætteglas til dosen i henhold til tabel 1 "Fortyndingsvolumen pr. dosis Pepaxti". Anbring hætteglasset/hætteglassene ved stuetemperatur i mindst 30 minutter. | | | |
| <i>Trin 2</i> Ryst hætteglasset/hætteglassene kraftigt eller ved hjælp af en vortex-mixer for at opløse den frysetørrede pulverkage til et løst pulver. | | | |
| Trin 3 til 5 skal afsluttes inden for 30 minutter | | | |
| <i>Trin 3</i> | | | |
| Til en Pepaxti-dosis på 40 mg | Til en Pepaxti-dosis på 30 mg | Til en Pepaxti-dosis på 20 mg | Til en Pepaxti-dosis på 15 mg |
| Hvert af de 2 hætteglas rekonstitueres aseptisk med 40 ml 5 %-glukoseopløsning til infusion for at opnå en endelig koncentration på 0,5 mg/ml. | Hvert af de 2 hætteglas rekonstitueres aseptisk med 40 ml 5 %-glukoseopløsning til infusion for at opnå en endelig koncentration på 0,5 mg/ml. | 1 hætteglas rekonstitueres aseptisk med 40 ml 5 %-glukoseopløsning til infusion for at opnå en endelig koncentration på 0,5 mg/ml. | 1 hætteglas rekonstitueres aseptisk med 40 ml 5 %-glukoseopløsning til infusion for at opnå en endelig koncentration på 0,5 mg/ml. |
| Sørg for, at 5 %-glukoseopløsningen til infusion har stuetemperatur (20 °C til 25 °C). Ryst hætteglasset/hætteglassene kraftigt, indtil opløsningen er klar. Lad hætteglasset/hætteglassene stå, så der spredes luftbobler som bekræftelse af en klar opløsning. | | | |

Trin 4
 Udtag 80 ml af en nedkølet (2 °C til 8 °C) natriumkloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion.
 Kassér de udtagne 80 ml.

Trin 5

| Til en Pepaxti-dosis på 40 mg | Til en Pepaxti-dosis på 30 mg | Til en Pepaxti-dosis på 20 mg | Til en Pepaxti-dosis på 15 mg |
|--|--|---|--|
| Udtag 80 ml rekonstitueret opløsning fra Pepaxti-hætteglassene, og overfør den til en intravenøs (IV) injektionsvæske, der indeholder 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %), for at opnå en endelig koncentration på 0,16 mg/ml. | Udtag 60 ml rekonstitueret opløsning fra Pepaxti-hætteglassene, og overfør den til en intravenøs (IV) injektionsvæske, der indeholder 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, for at opnå en endelig koncentration på 0,13 mg/ml. | Udtag 40 ml rekonstitueret opløsning fra Pepaxti-hætteglassene, og overfør den til en intravenøs injektionsvæske, der indeholder 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, for at opnå en endelig koncentration på 0,10 mg/ml. | Udtag 30 ml rekonstitueret opløsning fra Pepaxti-hætteglassene, og overfør den til en intravenøs (IV) injektionsvæske, der indeholder 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, for at opnå en endelig koncentration på 0,08 mg/ml. |

Kassér eventuelt ikke anvendt lægemiddel i hætteglasset/hætteglassene.
 Vend forsigtigt posen på hovedet for at blande opløsningen. Må ikke rystes. Kontrollér, at Pepaxti-opløsningen er klar og farveløs til bleggul. Brug ikke opløsningen, hvis der observeres misfarvning eller partikler.

Tidsfrister for opbevaring

Pepaxti nedbrydes i opløsning, navnlig ved stuetemperatur, og opbevaringsfristerne for fortyndet opløsning må ikke overskrides.

Til øjeblikkelig administration

Infusion af den fortyndede opløsning skal påbegyndes **senest 60 minutter** efter påbegyndelse af rekonstitutionen (trin 3).

Til forsinket administration

Hvis den fortyndede Pepaxti opløsning ikke anvendes med det samme, skal den anbringes i køleskab (2 °C til 8 °C) senest 30 minutter efter den første rekonstitution (trin 3), hvorefter den kan opbevares i **op til 6 timer**.

Administration

Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Må ikke anvendes, hvis der observeres synligt uigennemsigtige partikler, misfarvning eller fremmedlegemer.

Administrationstrin

Trin 6
 Administrer Pepaxti som en 30-minutters intravenøs infusion via et centralt venekateter som f.eks. et perifert indsat centralt kateter (PICC) eller et tunnelleret centralt venekateter. Hvis infusionsposen har været opbevaret i køleskab, skal den kunne nå op på stuetemperatur (20 °C til 25 °C). Påbegynd infusion, senest 30 minutter efter at den fortyndede opløsning er taget ud af køleskabet.

Trin 7
 Når infusionen med Pepaxti er afsluttet, skylles det centrale kateter med en 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-injektionsvæske.



Bortskaffelse

Pepaxti er et cytotoxisk lægemiddel til engangsbrug. Proceduren for sikker håndtering og bortskaffelse af kvælstofsennepsgas-analoger skal følges af sundhedspersoner og medicinsk personale og skal følge de gældende anbefalinger for cytotoxiske lægemidler. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.