

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pepaxti 20 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén flacon met poeder bevat 20 mg melfalanflufenamide (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).  
Wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Pepaxti, in combinatie met dexamethason, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die minstens drie eerdere therapielijnen hebben gekregen, bij wie de ziekte refractair is voor ten minste één proteasoomremmer, één immunomodulerend middel en één anti-CD38-monoklonaal antilichaam, en die tijdens of na hun laatste therapie ziekteprogressie vertoonden. Bij patiënten die eerder een autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan, moet er tussen die transplantatie en de progressie ten minste drie jaar zijn verstreken (zie rubriek 4.4).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met Pepaxti moet worden gestart door en onder toezicht staan van artsen die ervaring hebben met de behandeling van multipel myeloom.

#### Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis Pepaxti is 40 mg op dag 1 van elke behandelingscyclus van 28 dagen. Voor patiënten met een lichaamsgewicht van 60 kg of minder is de aanbevolen aanvangsdosis 30 mg op dag 1 van elke cyclus van 28 dagen. Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten tot er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt (zie rubriek 5.1).

De aanbevolen dosis dexamethason is 40 mg, oraal in te nemen op dag 1, 8, 15 en 22 van elke behandelingscyclus van 28 dagen. Voor patiënten van 75 jaar en ouder is de aanbevolen dosis dexamethason 20 mg. Aanvullende informatie over de toediening van dexamethason is te vinden in rubriek 5.1 en in de desbetreffende samenvatting van de productkenmerken.

#### *Dosisaanpassing in geval van bijwerkingen*

De behandeling met Pepaxti moet worden gestaakt als het aantal neutrofielen lager is dan  $1 \times 10^9/l$  of als het aantal bloedplaatjes lager is dan  $50 \times 10^9/l$ .

De aanbevolen verlaging dan wel aanpassing van de dosis Pepaxti in geval van bijwerkingen is weergegeven in respectievelijk tabel 1 en tabel 2.

**Tabel 1: Aanbevolen dosisverlaging bij bijwerkingen van Pepaxti**

Dosisverlaging	Dosis* bij patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 60 kg	Dosis* bij patiënten met een lichaamsgewicht van 60 kg of minder
	40 mg	30 mg
Eerste	30 mg	20 mg
Tweede	20 mg	15 mg
Derde	15 mg	Staak de behandeling met Pepaxti permanent bij patiënten die 15 mg niet kunnen verdragen.
Volgende	Staak de behandeling met Pepaxti permanent bij patiënten die 15 mg niet kunnen verdragen.	-

\* Intraveneus toegediend op dag 1 van elke cyclus van 28 dagen. Voor dosisaanpassingen, zie tabel 2.

**Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen bij bijwerkingen van Pepaxti (indeling van bijwerkingen volgens CTCAE v 5.0)**

Bijwerking	Ernst	Dosisaanpassing
Hematologische bijwerking (zie rubriek 4.4)	Aantal bloedplaatjes van minder dan $50 \times 10^9/l$ op een geplande doseringsdag voor Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staak de toediening van Pepaxti en controleer het aantal bloedplaatjes wekelijks tot het <math>50 \times 10^9/l</math> of hoger is.</li> <li>• Hervat de toediening van Pepaxti op één dosisniveau lager.</li> </ul>
	Absoluut aantal neutrofielen van minder dan $1 \times 10^9/l$ op een geplande doseringsdag voor Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staak de toediening van Pepaxti en controleer het aantal neutrofielen wekelijks tot die <math>1 \times 10^9/l</math> of hoger is.</li> <li>• Hervat de toediening van Pepaxti op één dosisniveau lager.</li> </ul>
Niet-hematologische bijwerking (zie rubriek 4.8)	Graad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overweeg de toediening van Pepaxti te staken tot de bijwerking is afgenomen tot graad 1 of lager, dan wel tot de baseline.</li> <li>• Overweeg de toediening van Pepaxti te hervatten op één dosisniveau lager.</li> </ul>
	Graad 3 of 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staak de toediening van Pepaxti tot de bijwerking is afgenomen tot graad 1 of lager, dan wel tot de baseline.</li> <li>• Overweeg de toediening van Pepaxti te hervatten op één dosisniveau lager.</li> </ul>

#### *Aanbevolen geneesmiddelen voor gelijktijdige toediening*

Voorzichtigheid is geboden als een gelijktijdige profylactische behandeling met antimicrobiële middelen moet worden toegediend om het risico op infecties te verminderen (zie rubriek 4.8). Voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Pepaxti moeten naar inzicht van de arts en in overeenstemming met de lokale praktijk anti-emetica worden toegediend (zie rubriek 4.4).

#### Bijzondere populaties

##### *Ouderen*

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten.

##### *Nierinsufficiëntie*

Voor patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van meer dan  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  is geen dosisaanpassing voor Pepaxti nodig. Voor patiënten met een eGFR van  $30\text{--}45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  wordt een dosis van 30 mg aanbevolen. Er zijn onvoldoende gegevens met

betrekking tot patiënten met een eGFR van minder dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> om een dosisaanbeveling te ondersteunen (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

De dosis Pepaxti hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Er zijn onvoldoende gegevens met betrekking tot patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie om een dosisaanbeveling te ondersteunen.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Pepaxti bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Pepaxti is bedoeld voor intraveneus gebruik.

Pepaxti moet worden toegediend door een dertig minuten durende infusie via een centraal-veneus toegangsmiddel, zoals een perifeer ingebrachte centrale katheter (PICC) of een getunnelde centraal-veneuze katheter.

Pepaxti moet vóór toediening door een professionele zorgverlener worden gereconstitueerd en verdund. De infusie van de verdunde oplossing moet binnen zestig minuten na aanvang van de eerste reconstitutie worden gestart of de verdunde oplossing moet binnen dertig minuten na aanvang van de eerste reconstitutie in de koelkast worden geplaatst.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Trombocytopenie

Pepaxti kan trombocytopenie veroorzaken. In klinische onderzoeken werd vaak melding gemaakt van trombocytopenie (waaronder een verlaagd aantal bloedplaatjes) (zie rubriek 4.8). Aangezien trombocytopenie het risico op ernstige bloedingen kan verhogen, moet patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met een arts als zich tekenen of symptomen van bloedingen of bloeditstoringen voordoen.

Het aantal bloedplaatjes moet bij de baseline, tijdens de behandeling en op klinische indicatie worden gecontroleerd. Tijdens de eerste twee maanden van de behandeling moeten patiënten vaker worden gecontroleerd. Pepaxti mag niet worden toegediend als het aantal bloedplaatjes lager is dan  $50 \times 10^9/l$ . De behandeling moet worden gestaakt tot het aantal bloedplaatjes  $50 \times 10^9/l$  of hoger is (zonder recente transfusies) en vervolgens moet de behandeling op één dosisniveau lager worden hervat. De dosis en/of het doseringsschema moet(en) worden aangepast op basis van tekenen en symptomen van bloeding (zie rubriek 4.2). Behandeling van trombocytopenie met transfusies en/of andere behandelingen moet op klinische indicatie worden overwogen.

#### Neutropenie

Pepaxti kan neutropenie veroorzaken. In klinische onderzoeken werd vaak melding gemaakt van neutropenie (waaronder een verlaagd aantal neutrofielen) (zie rubriek 4.8). Aangezien neutropenie het risico op infecties kan verhogen, moet patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met een arts als zich tekenen of symptomen van infectie voordoen.

Het aantal neutrofielen moet bij de baseline, tijdens de behandeling en op klinische indicatie worden gecontroleerd. Tijdens de eerste twee maanden van de behandeling moeten patiënten vaker worden gecontroleerd. Pepaxti mag niet worden toegediend als het absolute aantal neutrofielen lager is dan  $1 \times 10^9/l$ . De behandeling moet worden gestaakt tot het absolute aantal neutrofielen  $1 \times 10^9/l$  of hoger is en vervolgens moet de behandeling op één dosisniveau lager worden hervat. De dosis en/of het doseringsschema moet(en) worden aangepast op basis van tekenen en symptomen van infectie (zie rubriek 4.2). Behandeling van neutropenische patiënten met hematopoëtische groeifactoren en/of profylactische antimicrobiële middelen moet op klinische indicatie worden overwogen (zie rubriek 4.2).

### Anemie

In klinische onderzoeken werd vaak melding gemaakt van anemie (zie rubriek 4.8). Het aantal rode bloedcellen moet bij de baseline, tijdens de behandeling en op klinische indicatie worden gecontroleerd. Tijdens de eerste twee maanden van de behandeling moeten patiënten vaker worden gecontroleerd. Behandeling van anemie met transfusies en/of erytropoëtine moet op klinische indicatie worden overwogen.

### Infecties

Pepaxti kan infecties veroorzaken, waaronder infecties van graad  $\geq 3$  zoals pneumonie en bovensteluchtweginfectie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van infectie. Behandeling van infecties met antimicrobiële middelen moet op klinische indicatie worden overwogen.

### Gastro-intestinale voorvallen

Misselijkheid en diarree komen zeer vaak voor en braken komt vaak voor tijdens de behandeling met Pepaxti (zie rubriek 4.8). Profylaxe met anti-emetica voorafgaand aan en tijdens infusies met melfalanflufenamide moet worden overwogen (zie rubriek 4.2).

### Trombo-embolische voorvallen

Er zijn veneuze trombo-embolische voorvallen waargenomen bij patiënten die Pepaxti kregen toegediend in combinatie met dexamethason (zie rubriek 4.8). Patiënten met bekende risicofactoren voor trombo-embolie, waaronder eerdere trombose, moeten nauwlettend worden gecontroleerd. De beslissing om profylactische maatregelen te nemen moet worden genomen na een zorgvuldige beoordeling van de onderliggende risicofactoren van de individuele patiënt, waaronder het optreden van trombocytopenie. Bij patiënten met een hoog risico kan antitrombotische profylaxe worden overwogen.

### Mutageniteit

Melfalan, een metaboliet van melfalanflufenamide, is mutageen bij dieren en er zijn chromosoomaberraties waargenomen bij patiënten die met melfalan werden behandeld.

### Carcinogeniteit

#### *Acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplastisch syndroom (MDS)*

Bij sommige patiënten met multipel myeloom die met Pepaxti werden behandeld zijn AML en MDS opgetreden (zie rubriek 4.8). Wanneer het gebruik van melfalanflufenamide wordt overwogen, moet het leukemogene risico worden afgewogen tegen het potentiële therapeutische voordeel. Patiënten moeten vóór en tijdens de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd op het optreden van AML en MDS.

### *Tweede primaire maligniteiten (SPM's)*

Het gebruik van alkylerende middelen is in verband gebracht met de ontwikkeling van SPM's en er zijn ook SPM's gemeld na gebruik van Pepaxti (zie rubriek 4.8). Het gebruik van de metaboliet melfalan van melfalanflufenamide in combinatie met lenalidomide en prednison, alsook in mindere mate in combinatie met thalidomide en prednison, is in verband gebracht met een verhoogd risico op solide SPM's bij oudere patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom.

Melfalanflufenamide is niet geïndiceerd in combinatie met lenalidomide of thalidomide. Patiënten moeten vóór en tijdens de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd op de ontwikkeling van SPM's.

### Eerdere autologe stamceltransplantatie (ASCT)

Het gebruik van Pepaxti wordt niet aanbevolen bij patiënten die binnen 36 maanden na een ASCT ziekteprogressie vertoonden (zie rubriek 4.1.). Dit oordeel is gebaseerd op de resultaten van onderzoek OP-103 (OCEAN), een gerandomiseerd fase 3-onderzoek onder patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom die twee tot vier eerdere therapielijnen hebben gekregen en bij wie de ziekte refractair is voor zowel lenalidomide als de meest recente therapielijijn. Uit post-hocanalysen bleek dat patiënten die met melfalanflufenamide/dexamethason werden behandeld en die binnen 36 maanden na een ASCT ziekteprogressie hadden vertoond, minder lang overleefden dan de patiënten in de vergelijkingsarm die pomalidomide/dexamethason kregen: de respectieve mediane OS was 15,7 maanden (95 %-BI: 11,9, 20,5; n = 101) ten opzichte van 28,7 maanden (95 %-BI: 20,2, 34,1; n = 101). Bij patiënten die geen eerdere ASCT hadden ondergaan of meer dan 36 maanden na een ASCT ziekteprogressie vertoonden, was er sprake van een mediane OS van 23,6 maanden (95 %-BI: 18,9, 28,0; n = 145) bij behandeling met melfalanflufenamide/dexamethason, ten opzichte van 19,8 maanden (95 %-BI: 12,6, 26,5; n = 148) in de arm met pomalidomide/dexamethason.

### Myeloablatieve conditionering

De werkzaamheid en veiligheid van Pepaxti in de nodige doses voor myeloablatie zijn niet onderzocht bij mensen. Pepaxti mag niet worden gebruikt als conditionerende behandeling voorafgaand aan stamceltransplantatie.

### Nierinsufficiëntie

Aangezien bij patiënten met nierinsufficiëntie duidelijke beenmergsuppressie kan optreden, moeten deze patiënten nauwlettend worden gecontroleerd. Er zijn onvoldoende gegevens met betrekking tot patiënten met een eGFR van minder dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> om een dosisaanbeveling te ondersteunen (zie rubriek 4.2).

### Verzwakte levende vaccins

Er is een risico op ernstige ziekte met een mogelijk dodelijke afloop beschreven in samenhang met de metaboliet melfalan bij patiënten die verzwakte levende vaccins kregen. Dit risico is verhoogd bij patiënten die door hun onderliggende ziekte reeds een verminderde immuniteit hebben. Wanneer er een geïnactiveerd of mRNA-gebaseerd vaccin bestaat, dient dit te worden gebruikt.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met melfalanflufenamide. Op basis van de beschikbare in-vitrogegevens en klinische gegevens bestaat er een laag risico op farmacokinetische of farmacodynamische geneesmiddelinteracties met melfalanflufenamide (zie rubriek 5.2).

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Zoals bij alle cytotoxische behandelingen moeten mannelijke en vrouwelijke patiënten die melfalanflufenamide gebruiken, tot en met zes maanden na stopzetting van de behandeling effectieve en betrouwbare anticonceptiemethoden gebruiken.

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van melfalanflufenamide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met melfalan, een metaboliet van melfalanflufenamide, is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Vanwege de genotoxische eigenschappen en de structurele overeenkomsten tussen melfalanflufenamide en bekende teratogene verbindingen is het mogelijk dat melfalanflufenamide aangeboren afwijkingen kan veroorzaken bij nakomelingen van behandelde patiënten. Melfalanflufenamide mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met melfalanflufenamide vereist.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of melfalanflufenamide of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege de genotoxische eigenschappen van melfalanflufenamide is het middel gecontra-indiceerd tijdens het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

### Vruchtbaarheid

Verwacht wordt dat melfalanflufenamide, net als andere middelen met alkylerende eigenschappen, de ovariële functie bij premenopauzale vrouwen onderdrukt, wat bij een groot aantal patiënten tot amenorroe kan leiden.

Uit dieronderzoek is gebleken dat melfalanflufenamide nadelige effecten kan hebben op de spermatogenese (zie rubriek 5.3). Het is daarom mogelijk dat melfalanflufenamide tijdelijke of blijvende nadelige effecten op de mannelijke vruchtbaarheid heeft.

Cryopreservatie van het sperma vóór de behandeling wordt geadviseerd.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pepaxti heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het is mogelijk dat bepaalde bijwerkingen van melfalanflufenamide, zoals duizeligheid en misselijkheid, dit vermogen beïnvloeden.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Pepaxti in combinatie met dexamethason is beoordeeld bij 491 patiënten met multipel myeloom, onder wie 147 patiënten met een 'triple-class'-refractaire vorm van de ziekte, die minstens drie eerdere therapielijnen hadden gekregen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn trombocytopenie (83 %), neutropenie (72 %), anemie (66 %), misselijkheid (21 %), diarree (19 %) en pyrexie (19 %). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn pneumonie (11 %), trombocytopenie (5 %) en luchtweginfecties (4 %).

### Tabel met de lijst van bijwerkingen

Tabel 3 geeft een overzicht van de bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die met Pepaxti werden behandeld. De gegevens hebben betrekking op blootstelling aan Pepaxti als monotherapie of in combinatie met dexamethason bij 491 patiënten met multipel myeloom.

De bijwerkingen worden beschreven aan de hand van MedDRA-termen.

De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 3: In klinische onderzoeken gemelde bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom die met Pepaxti werden behandeld**

Stelsel/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie algemeen	Frequentie graad 3/4
Infecties en parasitaire aandoeningen	Septische shock	Soms	Soms
	Sepsis <sup>5</sup>	Vaak	Vaak
	Pneumonie <sup>2</sup>	Zeer vaak	Vaak
	Luchtweginfectie <sup>1</sup>	Zeer vaak	Vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Myelodysplastisch syndroom (MDS)	Soms	Soms
	Acute myeloïde leukemie (AML)	Soms	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Febriele neutropenie	Vaak	Vaak
	Trombocytopenie <sup>3</sup>	Zeer vaak	Zeer vaak
	Neutropenie <sup>4</sup>	Zeer vaak	Zeer vaak
	Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak
	Leukopenie	Vaak	Vaak
	Lymfopenie	Vaak	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Vaak	Soms
	Hypokaliëmie	Vaak	Vaak
	Hyperurikemie	Vaak	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak	Soms
	Duizeligheid	Vaak	Soms
Bloedvataandoeningen	Diepe veneuze trombose	Vaak	Soms
	Hematoom	Vaak	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Longembolie	Soms	Soms
	Dyspneu	Zeer vaak	Soms
	Dyspneu bij inspanning	Vaak	-
	Hoesten	Zeer vaak	Soms
	Bloedneus	Vaak	Soms
Maag-darmstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak	Vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak	Soms
	Braken	Vaak	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Zeer vaak	Vaak
	Vermoeidheid	Zeer vaak	Vaak
	Asthenie	Zeer vaak	Vaak

<sup>1</sup> Luchtweginfecties omvatten de voorvallen luchtweginfectie, virale luchtweginfectie, bovensteluchtweginfectie, virale bovensteluchtweginfectie, bronchitis, virale bronchitis en ondersteluchtweginfectie.

<sup>2</sup> Pneumonie omvat de voorvallen pneumonie, Pneumocystis jirovecii-pneumonie, COVID-19-pneumonie, influenzapneumonie en virale pneumonie.

<sup>3</sup> Trombocytopenie omvat de voorvallen trombocytopenie en een verlaagd aantal bloedplaatjes.

<sup>4</sup> Neutropenie omvat de voorvallen neutropenie en verlaagd aantal neutrofielen.

<sup>5</sup> Sepsis omvat de voorvallen sepsis, escherichiasepsis, bacteriële sepsis en urosepsis.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Trombocytopenie

Trombocytopenie werd gemeld bij 83 % van de patiënten die met Pepaxti werden behandeld, en trombocytopenie van graad 3/4 bij 74 %. Bij 33 % van de patiënten trad tijdens de eerste



behandelingscyclus trombocytopenie van graad 3/4 op. De mediane tijd tot het optreden van trombocytopenie van graad 3/4 was 43 dagen na de eerste dosis. Trombocytopenie van graad 3/4 leidde bij 41 %, 23 % en 12 % van de patiënten tot respectievelijk dosisuitstel, dosisverlaging en stopzetting van de toediening van Pepaxti.

#### Bloeding

Bloeding – ongeacht de graad – werd gemeld bij 21 % van de patiënten. Bloedingen van graad 3 werden gemeld bij 2 % van de patiënten en bloedingen van graad 4 bij < 1 %. De vaakst gemelde bloedingen waren epistaxis (bij 6 % van de patiënten) en niet-gespecificeerd hematoom (bij 2 % van de patiënten). Bij 14 % van de patiënten werden bloedingen gemeld die tijdens de cyclus gelijktijdig met trombocytopenie van graad 3/4 optraden.

#### Neutropenie

Neutropenie werd gemeld bij 72 % van de patiënten die met Pepaxti werden behandeld, en neutropenie van graad 3/4 bij 66 %. Bij 38 % van de patiënten trad tijdens de eerste behandelingscyclus neutropenie van graad 3/4 op. De mediane tijd tot het optreden van neutropenie van graad 3/4 was 22 dagen na de eerste dosis.

Neutropenie van graad 3/4 leidde bij 26 %, 9 % en 4 % van de patiënten tot respectievelijk dosisuitstel, dosisverlaging en stopzetting van de toediening van Pepaxti.

Bij 21 % van de patiënten traden tijdens de cyclus gelijktijdig met neutropenie van graad 3/4 infecties op. Van klinisch significante infecties (van graad 3 of hoger) werd melding gemaakt bij 8 % van de patiënten met gelijktijdige neutropenie van graad 3/4. Febriele neutropenie werd gemeld bij 4 % van de patiënten.

#### Infecties

Alle patiënten in de doelpopulatie lopen een risico op infecties vanwege hun immunodeficiëntiestatus. Door melfalanflufenamide geïnduceerde myelosuppressie en immunosuppressieve effecten kunnen de ontwikkeling van infecties bevorderen, die in de ernstigste gevallen een fatale afloop kunnen hebben. Het kan nuttig zijn om profylactische maatregelen te nemen, zoals de toediening van antimicrobiële middelen (zie rubriek 4.2).

52 % van de patiënten die Pepaxti kregen, ondervond een bepaalde infectie. Pneumonie en andere luchtweginfecties waren de meest voorkomende soorten infecties.

#### Anemie

Anemie werd gemeld bij 66 % van de patiënten die met Pepaxti werden behandeld, anemie van graad 3 bij 41 % van de patiënten en anemie van graad 4 bij 1 %.

#### Tweede primaire maligniteiten

Alkylerende middelen zijn in verband gebracht met de ontwikkeling van MDS, AML en andere tweede maligniteiten. MDS en AML kwamen soms voor bij patiënten die in klinische onderzoeken met Pepaxti werden behandeld. Ook is melding gemaakt van een gering aantal andere tweede primaire maligniteiten, waarvan basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom de meest voorkomende waren.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

In geval van overdosering zullen er waarschijnlijk gastro-intestinale voorvallen – zoals misselijkheid en braken – en hematologische voorvallen als gevolg van beenmergsuppressie optreden. De patiënt moet gedurende ten minste vier weken wekelijks worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen, onder meer aan de hand van een volledig bloedbeeld, en indien nodig moet een

passende ondersteunende behandeling worden ingesteld, bijvoorbeeld met behulp van bloedtransfusies, antimicrobiële middelen en/of hematopoëtische groeifactoren. Er is geen bekend specifiek antidotum voor melfalanflufenamide.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, stikstofmosterdanalogen, ATC-code: L01AA10.

#### Werkingsmechanisme

Melfalanflufenamide is een peptide-geconjugeerd alkylarend geneesmiddel. Het bestaat uit een dipeptide en een alkylarend deel uit de groep van stikstofmosterdanalogen. Het lipofiele intacte peptideconjugaat wordt via passief transport snel gedistribueerd naar de cellen, waar het zich bindt aan esterasen en peptidasen en daardoor wordt gekatalyseerd tot de metaboliet melfalan. Net als bij andere stikstofmosterdmiddelen speelt crosslinking van DNA een rol bij de antitumoractiviteit van melfalanflufenamide. Uit cellulaire analyse is gebleken dat melfalanflufenamide de proliferatie en geïnduceerde apoptose van hematopoëtische tumorcellen remt. De behouden cytotoxische activiteit is aangetoond in multipelmyeloomcellen met een ontbrekende of verminderde p53-werking. Melfalanflufenamide vertoonde synergistische cytotoxiciteit met dexamethason in al dan niet melfalanresistente multipelmyeloomcellijnen.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Cardiale elektrofysiologie*

Bij de goedgekeurde dosis heeft melfalanflufenamide geen klinisch relevant effect op de ECG-parameters PR-interval, QRS-interval of QTc-interval.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en de veiligheid van melfalanflufenamide in combinatie met dexamethason zijn beoordeeld in het kader van HORIZON, een multicentrisch, eenarmig onderzoek onder 157 patiënten met recidiverend/refractair multipel myeloom (RRMM). In totaal kregen 157 patiënten 40 mg melfalanflufenamide op dag 1 en 40 mg dexamethason (20 mg voor patiënten  $\geq$  75 jaar oud) op dag 1, 8, 15 en 22 van elke cyclus van 28 dagen. De patiënten werden behandeld totdat er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad. 110 patiënten hadden multipel myeloom dat refractair was voor ten minste één proteasoomremmer, ten minste één immunomodulerend middel en een monoklonaal anti-CD38-antilichaam – d.w.z. ‘triple-class’-refractair (TCR) – en hadden al minstens drie eerdere therapielijnen gekregen. Primaire refractaire patiënten werden van het onderzoek uitgesloten.

De mediane duur van de behandeling met melfalanflufenamide in de TCR-patiëntenpopulatie (n = 110) was 3,0 maanden (bereik: 1,0 tot 28,0 maanden).

Van de 110 TCR-patiënten die al drie of meer therapielijnen hadden gekregen in het HORIZON-onderzoek, hadden er 52 geen ASCT ondergaan of meer dan 36 maanden na een ASCT progressie vertoond, en hadden er 58 binnen 36 maanden na een ASCT progressie vertoond. De ziektekenmerken en werkzaamheidsresultaten bij TCR-patiënten die minstens drie eerdere therapielijnen hadden gekregen en geen ASCT hadden ondergaan of meer dan 36 maanden na een ASCT progressie vertoonden, worden samengevat in tabel 4 en tabel 5.

Als belangrijkste graadmeter voor de werkzaamheid gold het totale responspercentage (ORR), dat door de onderzoekers werd beoordeeld overeenkomstig de IMWG-criteria.

**Tabel 4: Ziektekenmerken bij ‘triple-class’-refractaire patiënten die minstens drie eerdere therapielijnen hadden gekregen en geen ASCT hadden ondergaan of meer dan 36 maanden na een ASCT ziekteprogressie vertoonden in het HORIZON-onderzoek**

Parameter	HORIZON-onderzoek (n = 52)
Mediaan aantal jaren vanaf diagnose tot aanvang van de onderzoeksbehandeling (bereik)	7,4 (0,7-24,6)
Eerdere behandelingsregimes, mediaan (bereik)	5 (3-10)
Leeftijd, mediaan (bereik)	70 (42-86)
Patiënten van < 65 jaar oud, n (%)	18 (35 %)
Patiënten van 65-74 jaar oud, n (%)	18 (35 %)
Patiënten van ≥ 75 jaar oud, n (%)	16 (31 %)
Gedocumenteerde refractaire status, n (%)	
Lenalidomide	47 (90 %)
Pomalidomide	49 (94 %)
Bortezomib	37 (71 %)
Carfilzomib	26 (50 %)
Daratumumab	49 (94 %)
Refractair voor alkylerende middelen	32 (62 %)
Blootgesteld aan melfalan	30 (58 %)
Refractair voor melfalan	11 (21 %)
Eerdere stamceltransplantatie, n (%)	19 (37 %)
ECOG bij baseline, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)
Internationale stadiëring bij baseline, n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III	19 (37 %)
Ontbreekt/onbekend	3 (6 %)
Hoogrisicocytogenetica <sup>a</sup> , n (%)	21 (40 %)
Extramedullaire ziekte (EMD), n (%)	22 (42 %)

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

**Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten bij ‘triple-class’-refractaire patiënten die minstens drie eerdere therapielijnen hadden gekregen en geen ASCT hadden ondergaan of meer dan 36 maanden na een ASCT ziekteprogressie vertoonden in het HORIZON-onderzoek**

	HORIZON-onderzoek, n = 52
<b>Respons</b>	<b>Beoordeeld door onderzoeker</b>
Totale responspercentage (ORR) <sup>a</sup> , 95 %-BI (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Stringente volledige respons (sCR)	0
Volledige respons (CR)	0
Zeer goede gedeeltelijke respons (VGPR)	5 (9,6 %)
Gedeeltelijke respons (PR)	10 (19,2 %)
<b>Responsduur (DOR)</b>	
Mediaan, 95 %-BI (maanden)	7,6 (3,0-12,3)
Tijd tot respons, mediaan bereik (maanden)	2,3 (1,0-10,5)

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

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pepaxti in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Bij toediening van Pepaxti 40 mg werden tijdens de dertig minuten durende infusie piekplasmaconcentraties van melfalanflufenamide bereikt van gemiddeld 159 ng/ml (CV-%: 39). De piekplasmaconcentraties van de actieve metaboliet melfalan werden 4 tot 15 minuten na afloop van de infusie met Pepaxti 40 mg bereikt. Na toediening van een enkelvoudige dosis Pepaxti 40 mg was de gemiddelde (CV-%)  $C_{\max}$  432 ng/ml (30 %) en de  $AUC_{0-12\text{h}}$  3,143 mcg/ml uur (28 %) voor de metaboliet melfalan. Bij steady state was de gemiddelde (CV-%)  $C_{\max}$  419 ng/ml (33 %) en de  $AUC_{0-12\text{h}}$  2,933 mcg/ml uur (29 %) voor de metaboliet melfalan.

De AUC van melfalanflufenamide en de metaboliet melfalan neemt binnen het dosisbereik van 25 tot 130 mg min of meer evenredig aan de dosis toe.

### Distributie

In vivo verdwijnt melfalanflufenamide snel uit het plasma, wat wordt toegeschreven aan de distributie ervan naar perifere weefsels.

Het gemiddelde (CV-%) distributievolume voor melfalanflufenamide was 35 l (71 %) en het gemiddelde schijnbare distributievolume voor de metaboliet melfalan is 76 l (32 %) na een enkelvoudige dosis melfalanflufenamide.

### Biotransformatie

Melfalanflufenamide wordt in weefsels gemetaboliseerd tot de metaboliet desethylmelfalanflufenamide en tot de metaboliet melfalan. Er vindt geen merkbaar metabolisme van melfalanflufenamide tot de metaboliet melfalan plaats in plasma. Melfalan wordt voornamelijk door spontane hydrolyse gemetaboliseerd tot monohydroxymelfalan en dihydroxymelfalan.

### Eliminatie

Na afloop van de infusie met Pepaxti 40 mg is de gemiddelde (CV-%) eliminatiehalfwaardetijd van melfalanflufenamide 2,1 minuten (34 %). De gemiddelde (CV-%) eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet melfalan is 70 minuten (21 %). De gemiddelde (CV-%) klaring van melfalanflufenamide en de metaboliet melfalan is respectievelijk 692 l/uur (49 %) en 23 l/uur (23 %) bij de aanbevolen dosis Pepaxti van 40 mg.

De renale en hepatische uitscheiding van onveranderd melfalanflufenamide worden verwaarloosbaar geacht, aangezien de totale plasmaklaring van melfalanflufenamide aanzienlijk hoger ligt dan de renale glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) en de leverbloedstroom.

### Specifieke populaties

#### Oudere patiënten (> 65 jaar oud)

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse werden geen farmacokinetische verschillen in de metaboliet melfalan waargenomen afhankelijk van leeftijd of geslacht.

#### Nierinsufficiëntie

De metaboliet melfalan van melfalanflufenamide wordt gedeeltelijk geklaard door renale uitscheiding. Van de met melfalanflufenamide behandelde patiënten in onderzoek OP-103 hadden er 58 een normale nierfunctie, 103 lichte nierinsufficiëntie en 117 matige nierinsufficiëntie.

Volgens de farmacokinetische populatieanalyse lag de AUC van melfalan gemiddeld 6 % hoger bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie, 18 % hoger bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en een eGFR van 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en 32 % hoger bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en een

eGFR van 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een lagere eGFR werd een groter effect van Pepaxti op de trombocytenpiegels waargenomen. Voor patiënten met een eGFR van 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wordt een dosis Pepaxti van 30 mg aanbevolen. Er zijn onvoldoende gegevens met betrekking tot patiënten met een eGFR van minder dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> om een dosisaanbeveling te ondersteunen.

#### Leverinsufficiëntie

Er werden geen farmacokinetische verschillen in de metaboliet melfalan waargenomen bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (totaal bilirubine  $\leq$  ULN en ASAT  $>$  ULN, of totaal bilirubine 1 tot  $1,5 \times$  ULN en elke willekeurige ASAT). Het effect van matige tot ernstige leverinsufficiëntie (totaal bilirubine  $>$   $1,5 \times$  ULN en elke willekeurige ASAT) op de farmacokinetiek is niet bekend.

#### Lichaamsgewicht

Bij patiënten met een lager lichaamsgewicht werd een hogere blootstelling aan de metaboliet melfalan waargenomen. Bij een lichaamsgewicht van 60 kg lag de C<sub>max</sub> gemiddeld 36 % hoger en de AUC gemiddeld 31 % hoger dan bij een lichaamsgewicht van 95 kg. Bij patiënten met een lager lichaamsgewicht werd een hogere incidentie van trombocytopenie en neutropenie waargenomen. Bij patiënten met een lichaamsgewicht van 60 kg of minder wordt een dosis van 30 mg Pepaxti aanbevolen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Carcinogeniteit en mutageniteit

Pepaxti is genotoxisch. Uit mechanistische in-vitro-onderzoeken is gebleken dat melfalanflufenamide onomkeerbare DNA-schade veroorzaakt.

Er zijn geen carcinogeniteits- of mutageniteitsonderzoeken uitgevoerd met melfalanflufenamide.

#### Reproductietoxicologie

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses werden om de 21 dagen 2 of 3 doses intraveneus melfalanflufenamide toegediend aan ratten (in een dosering van 20, 40 of 55 mg/m<sup>2</sup>) en aan honden (in een dosering van 0,45 of 0,90 mg/kg, d.w.z. 9 of 18 mg/m<sup>2</sup>). Bij beide diersoorten werden een verminderd testesgewicht en kiemceldepletie waargenomen en bij honden was er sprake van epididymale oligospermie. De honden ondervonden nadelige effecten op de mannelijke voortplantingsorganen bij blootstellingen onder de aanbevolen klinische dosis van 40 mg. De omkeerbaarheid van deze effecten is niet beoordeeld.

Er zijn geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met melfalanflufenamide. De metaboliet melfalan van melfalanflufenamide was bij ratten teratogeen na blootstelling aan een enkelvoudige dosis. In onderzoeken naar reproductietoxiciteit met herhaalde dosering leidde blootstelling aan melfalan tot maternale toxiciteit en induceerde het aangeboren afwijkingen. In een onderzoek bij muizen werd een afname van het aantal jongen per worp waargenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sacharose

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### 6.3 Houdbaarheid

#### Ongeopende flacon

3 jaar

#### Verdunde oplossing

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan deze vóór toediening gedurende maximaal zes uur in de koelkast (bij 2 °C tot 8 °C) worden bewaard. Niet in de vriezer bewaren. Indien de verdunde oplossing gekoeld wordt bewaard, dient deze vóór toediening gedurende maximaal dertig minuten op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) te worden gebracht.

De verdunde oplossing voor infusie mag maximaal 1,5 uur (inclusief infusietijd) bij kamertemperatuur worden bewaard.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flacon (type 1) van 50 ml, afgesloten met een stop van chloorbutylrubber en een aluminium verzegeling met een plastic verwijderbaar dopje, met 20 mg poeder. Eén flacon per verpakking.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Pepaxti moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg op aseptische wijze worden bereid om de steriliteit van de bereide oplossing te garanderen.

#### Aanvullende oplosmiddelen die nodig zijn voor de bereiding

5 %-glucoseoplossing voor injectie/infusie (kamertemperatuur).

Zak met 250 ml koude (2 °C tot 8 °C) natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %), oplossing voor injectie (minimaal vier uur in de koelkast leggen).

**Tabel 6: Verdunningsvolumes per dosis Pepaxti**

Beschrijving van het volume	Dosis Pepaxti			
	40 mg (2 flacons)	30 mg (1,5 flacon)	20 mg (1 flacon)	15 mg (0,75 flacon)
Volume gereconstitueerde Pepaxti-oplossing dat nodig is voor het eindproduct	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Uiteindelijke totale volume van de infuuszak na verdunning	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Concentratie Pepaxti na verdunning	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

#### Vorbereidende stappen

Lees vóór het bereiden de volledige instructies.

De stappen 3 tot en met 5 moeten binnen dertig minuten worden voltooid.

#### Stappen voor reconstitutie en verdunning

##### *Stap 1*

Bereken het aantal flacons dat u nodig heeft voor de beoogde dosis volgens tabel 6, 'Verdunningsvolumes per dosis Pepaxti'. Laat de flacon(s) met Pepaxti gedurende ten minste dertig minuten op kamertemperatuur komen.

*Stap 2*

Schud de flacon(s) krachtig of gebruik een vortexmixer om van het vastgekoekte gelyofiliseerde poeder een los poeder te maken.

De stappen 3 tot en met 5 moeten binnen dertig minuten worden voltooid.

*Stap 3*

Voor een dosis Pepaxti van 40 mg	Voor een dosis Pepaxti van 30 mg	Voor een dosis Pepaxti van 20 mg	Voor een dosis Pepaxti van 15 mg
Reconstitueer beide flacons met 40 ml 5 %-glucoseoplossing voor infusie op aseptische wijze om een uiteindelijke concentratie van 0,5 mg/ml te verkrijgen.	Reconstitueer beide flacons met 40 ml 5 %-glucoseoplossing voor infusie op aseptische wijze om een uiteindelijke concentratie van 0,5 mg/ml te verkrijgen.	Reconstitueer één flacon met 40 ml 5 %-glucoseoplossing voor infusie op aseptische wijze om een uiteindelijke concentratie van 0,5 mg/ml te verkrijgen.	Reconstitueer één flacon met 40 ml 5 %-glucoseoplossing voor infusie op aseptische wijze om een uiteindelijke concentratie van 0,5 mg/ml te verkrijgen.

Zorg ervoor dat de 5 %-glucoseoplossing voor infusie op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) is.

Schud de flacon(s) krachtig tot de oplossing helder is.

Laat de flacon(s) staan tot de luchtbelletjes verdwenen zijn en de oplossing onmiskenbaar helder is.

*Stap 4*

Zuig 80 ml op uit een zak met 250 ml gekoelde (2 °C tot 8 °C) natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %), oplossing voor injectie. Gooi de opgezogen 80 ml weg.

*Stap 5*

Voor een dosis Pepaxti van 40 mg	Voor een dosis Pepaxti van 30 mg	Voor een dosis Pepaxti van 20 mg	Voor een dosis Pepaxti van 15 mg
Zuig 80 ml van de gereconstitueerde oplossing op uit de Pepaxti-flacons en voeg deze toe aan een intraveneuze (iv) oplossing voor injectie met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) om een uiteindelijke concentratie van 0,16 mg/ml te verkrijgen.	Zuig 60 ml van de gereconstitueerde oplossing op uit de Pepaxti-flacons en voeg deze toe aan een intraveneuze (iv) oplossing voor injectie met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) om een uiteindelijke concentratie van 0,13 mg/ml te verkrijgen.	Zuig 40 ml van de gereconstitueerde oplossing op uit de Pepaxti-flacons en voeg deze toe aan een intraveneuze (iv) oplossing voor injectie met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) om een uiteindelijke concentratie van 0,10 mg/ml te verkrijgen.	Zuig 30 ml van de gereconstitueerde oplossing op uit de Pepaxti-flacons en voeg deze toe aan een intraveneuze (iv) oplossing voor injectie met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) om een uiteindelijke concentratie van 0,08 mg/ml te verkrijgen.

Gooi ongebruikt product dat in de flacon(s) achterblijft weg.

Draai de zak voorzichtig om om de oplossing te mengen. Niet schudden. Verifieer of de oplossing helder en kleurloos tot lichtgeel is. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd is of als er deeltjes in te zien zijn.

*Bewaartijden*

Eenmaal opgelost wordt Pepaxti afgebroken, vooral bij kamertemperatuur, en de bewaartijden voor verdunde oplossing mogen niet worden overschreden.

*Voor onmiddellijke toediening*

De infusie met de verdunde oplossing moet **binnen zestig minuten** na aanvang van de reconstitutie (stap 3) worden gestart.

*Voor vertraagde toediening*

Indien de verdunde oplossing niet voor onmiddellijke toediening wordt gebruikt, moet deze binnen dertig minuten na de eerste reconstitutie (stap 3) in de koelkast (bij 2 °C tot 8 °C) worden geplaatst. De oplossing kan zo gedurende **maximaal zes uur** worden bewaard.

Toediening

Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken als verkleuring, ondoorzichtige deeltjes of vreemde deeltjes zichtbaar zijn.

*Toedieningsstappen*

*Stap 6*

Dien Pepaxti toe als een dertig minuten durende intraveneuze infusie via een centraal-veneus toegangsmiddel, bijvoorbeeld een PICC of een getunnelde centraal-veneuse katheter. Indien de infuuszak in de koelkast is bewaard, moet u de oplossing eerst op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) laten komen. Start de infusie binnen dertig minuten nadat de verdunde oplossing uit de koelkast is gehaald.

*Stap 7*

Spoel na voltooiing van de Pepaxti-infusie de centrale katheter met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %), oplossing voor injectie.

Verwijdering

Pepaxti is een cytotoxisch geneesmiddel dat uitsluitend bedoeld is voor eenmalig gebruik. De procedure voor het veilig hanteren en verwijderen van stikstofmosterdanalogen moet door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg of medisch personeel in acht worden genomen en dient in overeenstemming te zijn met de huidige aanbevelingen voor cytotoxische geneesmiddelen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1669/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 augustus 2022



## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Eumedica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
7170 Manage  
België

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pepaxti 20 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
melfalanflufenamide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke flacon bevat 20 mg melfalanflufenamide (als hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstof: sacharose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

1 flacon.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Cytotoxisch: voorzichtig hanteren.**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Oncopeptides AB (publ)  
111 53 Stockholm  
Zweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1669/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket op de flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Pepaxti 20 mg poeder voor concentraat  
melfalanflufenamide

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Partij

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 mg/ml na reconstitutie

**6. OVERIGE**

Cytotoxisch: voorzichtig hanteren.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Pepaxti, 20 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie melfalanflufenamide**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Pepaxti en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Pepaxti en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Pepaxti behoort tot een groep geneesmiddelen tegen kanker die alkylerende middelen worden genoemd. Het middel werkt door zich aan DNA te hechten (de genetische instructies die cellen nodig hebben om te overleven en zich te vermenigvuldigen) en dit te beschadigen, zodat de groei van de kankercellen stopt.

Pepaxti wordt toegediend in combinatie met de steroïde dexamethason, voor de behandeling van volwassenen met multipel myeloom, een vorm van bloedkanker. Het wordt gebruikt wanneer de ziekte niet heeft gereageerd op minstens drie soorten geneesmiddelen tegen kanker. Als u bent behandeld met een bloedstamceltransplantatie (een ingreep waarbij de cellen die uw bloed aanmaken, worden verwijderd en vervangen), moet er minimaal drie jaar zijn verstreken tussen de transplantatie en het moment waarop het multipel myeloom terugkwam.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend.

##### **Abnormale bloedingen en bloeduitstorting en een laag aantal bloedplaatjes (een type bloedcellen)**

Pepaxti kan het aantal bloedcellen die helpen bij de bloedstolling ('bloedplaatjes') verlagen. Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u bloedingen – bijvoorbeeld een bloedneus – of blauwe plekken op uw huid krijgt.

### Koorts en een laag aantal witte bloedcellen

Gebruik van Pepaxti kan leiden tot een verlaagd aantal witte bloedcellen, die belangrijk zijn voor de bestrijding van infecties. Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u symptomen van infectie vertoont, zoals koorts, rillingen of hoesten.

### Laag aantal rode bloedcellen

Gebruik van Pepaxti kan leiden tot een verlaagd aantal rode bloedcellen, die zuurstof transporteren naar de cellen in uw lichaam. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om uw bloedcellen te controleren. Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u zich zwak of moe voelt, als u er bleek uitziet of als u kortademig bent.

### Infecties

Infecties zoals longontsteking (pneumonie) en bovensteluchtweginfectie (die verkoudheidachtige klachten veroorzaakt) komen zeer vaak voor bij Pepaxti. Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u koorts of andere tekenen van infectie krijgt. Uw arts kan preventieve antibiotica aanbevelen om het risico op het ontwikkelen van infecties te verkleinen.

### Risico op diarree, misselijkheid of overgeven

Neem contact op met uw arts als u last heeft van diarree, misselijkheid of overgeven.

### Risico op de vorming van bloedstolsels

Het gebruik van Pepaxti in combinatie met dexamethason kan het risico op de vorming van bloedstolsels verhogen. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u ooit een bloedstolsel in een ader (trombose) heeft gehad. Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u last krijgt van een zwelling in een been of arm, als u moeite heeft met ademen of als u pijn op de borst krijgt.

### Risico op bijkomende vormen van kanker

Er moet op worden gewezen dat patiënten met multipel myeloom die met Pepaxti worden behandeld, bijkomende vormen van kanker kunnen krijgen. Daarom dient uw arts bij het voorschrijven van dit geneesmiddel de voordelen en risico's voor u zorgvuldig af te wegen.

### Nierziekte

Als u last heeft van een verminderde nierfunctie, kunnen de nadelige effecten van Pepaxti op uw bloedcellen groter zijn. Er is te weinig informatie beschikbaar over het gebruik van het geneesmiddel bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie om een veilige en werkzame dosis te kunnen aanbevelen.

### Vaccinaties

Vaccins die levende maar verzwakte organismen bevatten, de 'levende verzwakte vaccins' (zoals de vaccins tegen mazelen, bof en rodehond), mogen niet worden gebruikt terwijl u met Pepaxti wordt behandeld, omdat ze tot infecties kunnen leiden. Er kunnen echter wel bepaalde andere soorten vaccins worden gebruikt, namelijk geïnactiveerde vaccins of vaccins op basis van mRNA. Vertel uw zorgverlener dat u met Pepaxti wordt behandeld voordat u wordt gevaccineerd.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Pepaxti is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Pepaxti nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

### Zwangerschap

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij dit echt noodzakelijk is. U dient te voorkomen dat u zwanger wordt terwijl u met dit geneesmiddel wordt behandeld, aangezien het schadelijk kan zijn voor uw ongeboren kind. Uw arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's zijn van het gebruik van Pepaxti tijdens de zwangerschap.

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden:

- Uw arts zal u vragen een zwangerschapstest te doen voordat uw behandeling met Pepaxti van start gaat.
- U moet tijdens de behandeling en in de zes maanden na uw laatste dosis Pepaxti effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken. Bespreek met uw arts welke effectieve voorbehoedsmiddelen geschikt voor u kunnen zijn.

Als u een man bent die een kind kan verwekken:

- U moet tijdens de behandeling en in de zes maanden na uw laatste dosis Pepaxti effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken.

### Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Pepaxti, aangezien het middel schadelijk kan zijn voor uw baby.

### Vruchtbaarheid

Pepaxti kan invloed hebben op de eierstokken of het sperma, wat onvruchtbaarheid (infertiliteit) kan veroorzaken. Bij vrouwen kan de menstruatie stoppen. Bij mannen kan het onvermogen om een kind te verwekken (steriliteit) door een gebrek aan sperma, blijvend zijn. Vraag uw arts om advies over het bewaren van sperma vóór de behandeling.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Pepaxti kan misselijkheid en duizeligheid veroorzaken, waardoor uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen kan afnemen.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

Pepaxti is een poeder waarmee een oplossing wordt gemaakt, die gedurende dertig minuten door uw arts of verpleegkundige wordt toegediend via indruppeling in een ader (intraveneuze infusie). Uw arts zal bepalen wat voor u de juiste dosis Pepaxti is. De aanbevolen startdosis is 40 mg eenmaal per vier weken. Als u 60 kg of minder weegt, is de aanbevolen startdosis 30 mg eenmaal per vier weken. De behandeling wordt voortgezet zolang u er baat bij heeft en geen onaanvaardbare bijwerkingen krijgt. Als onderdeel van uw behandeling gebruikt u ook een ander geneesmiddel, dexamethason, dat wordt ingenomen via de mond.

### **Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?**

Dit geneesmiddel wordt door uw arts of verpleegkundige toegediend. In het onwaarschijnlijke geval dat u te veel krijgt toegediend (een overdosis), zal uw arts u onderzoeken, onder andere door bloedmonsters af te nemen om uw bloedcellen te controleren.

### **Wat u moet doen wanneer u een dosis Pepaxti heeft overgeslagen?**

Het is heel belangrijk dat u naar alle afspraken gaat, om er zeker van te zijn dat uw behandeling aanslaat. Als u een afspraak mist, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts of ziekenhuis.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Neem onmiddellijk contact op met een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt. U heeft mogelijk dringend medische behandeling nodig:**

- koorts, rillingen, keelpijn, hoesten of andere tekenen van infectie (door een tekort aan neutrofielen, witte bloedcellen die infecties bestrijden);
- snelle ademhaling, snelle pols, koorts en rillingen, haast niet of helemaal niet moeten plassen, misselijkheid en overgeven, verwardheid, bewusteloosheid (door een ernstige bacteriële infectie in het bloed, sepsis of septische shock genoemd);
- bloedingen of blauwe plekken zonder oorzaak, waaronder bloedneus (door een laag aantal bloedplaatjes, trombocytopenie genoemd);
- kortademigheid (door een ernstige infectie op de borst, longontsteking of een bloedstolsel in de longen);
- pijn en zwelling in uw benen of armen, vooral in uw onderbenen of kuiten (door bloedstolsels).

Andere bijwerkingen die kunnen optreden

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verlaagd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie);
- verlaagd aantal neutrofielen, een soort witte bloedcellen (neutropenie);
- verlaagd aantal rode bloedcellen, die zuurstof in het bloed vervoeren (anemie), wat zwakte en vermoeidheid veroorzaakt;
- infectie van de longen (pneumonie);
- infectie van de luchtwegen met bijvoorbeeld koorts, hoesten en verkoudheidsklachten;
- diarree;
- misselijkheid;
- koorts;
- hoesten;
- kortademigheid;
- extreme vermoeidheid;
- zwakte.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- ernstige bacteriële infectie van het bloed (sepsis);
- koorts in combinatie met een verlaagd aantal witte bloedcellen (neutropenie);
- verlaagd aantal lymfocyten, een soort witte bloedcellen die ook infecties helpen bestrijden (lymfopenie);
- over het geheel genomen een verlaagd aantal witte bloedcellen;
- verminderde eetlust;
- lage kaliumspiegel (kan spierzwakte en een onregelmatige hartslag veroorzaken);
- hoog urinezuurgehalte in het bloed (kan jicht en nierproblemen veroorzaken);
- hoofdpijn;
- duizeligheid;
- kortademigheid bij inspanning;
- bloedneus;
- overgeven;
- diepe veneuze trombose (bloedstolsel in een ader);
- blauwe plekken.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- ernstige bacteriële infectie van het bloed met een gevaarlijk lage bloeddruk (septische shock), wat levensbedreigend of zelfs dodelijk kan zijn;
- bloedstolsel in de longen;
- een vorm van bloedkanker genaamd myelodysplastisch syndroom (MDS);
- een vorm van bloedkanker genaamd acute myeloïde leukemie (AML).

Uw arts of verpleegkundige kan u aanvullende geneesmiddelen geven om uw symptomen te behandelen en/of bijwerkingen te voorkomen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Pepaxti wordt bewaard in het ziekenhuis of de kliniek, dus deze instructies zijn bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de flacon en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (bij 2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is melfalanflufenamide. Eén flacon bevat 20 mg melfalanflufenamide (als hydrochloride).
- De andere stof in dit middel is sacharose (suiker).

### **Hoe ziet Pepaxti eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Pepaxti is een wit tot gebroken wit poeder in een glazen flacon.

Elke doos bevat één flacon.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

Eumedica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
7170 Manage  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Oncopeptides AB (publ)  
tel. +46 86152040

e-mail: info@oncopeptides.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

### Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

-----

### De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

#### Stapsgewijze instructies voor gebruik en hantering, reconstitutie en toediening

Pepaxti moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg op aseptische wijze worden bereid om de steriliteit van de bereide oplossing te garanderen.

#### Aanvullende oplosmiddelen die nodig zijn voor de bereiding

5 %-glucoseoplossing voor injectie/infusie (kamertemperatuur).

Zak met 250 ml koude (2 °C tot 8 °C) natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %), oplossing voor injectie (minimaal vier uur in de koelkast leggen).

**Tabel 1: Verdunningsvolumes per dosis Pepaxti**

Beschrijving van het volume	Dosis Pepaxti			
	40 mg (2 flacons)	30 mg (1,5 flacon)	20 mg (1 flacon)	15 mg (0,75 flacon)
Volume gereconstitueerde Pepaxti-oplossing dat nodig is voor het eindproduct	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Uiteindelijke totale volume van de infuuszak na verdunning	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Concentratie Pepaxti na verdunning	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

#### Voorbereidende stappen

Lees vóór het bereiden de volledige instructies.

De stappen 3 tot en met 5 moeten binnen dertig minuten worden voltooid.

<u>Stappen voor reconstitutie en verdunning</u>			
<i>Stap 1</i> Bereken het aantal flacons dat u nodig heeft voor de beoogde dosis volgens tabel 1, 'Verdunningsvolumes per dosis Pepaxti'. Laat de flacon(s) gedurende ten minste dertig minuten op kamertemperatuur komen.			
<i>Stap 2</i> Schud de flacon(s) krachtig of gebruik een vortexmixer om van het vastgekoekte gelyofiliseerde poeder een los poeder te maken.			
De stappen 3 tot en met 5 moeten binnen dertig minuten worden voltooid.			
<i>Stap 3</i>			
Voor een dosis Pepaxti van 40 mg	Voor een dosis Pepaxti van 30 mg	Voor een dosis Pepaxti van 20 mg	Voor een dosis Pepaxti van 15 mg

Reconstitueer beide flacons met 40 ml 5 %-glucoseoplossing voor infusie op aseptische wijze om een uiteindelijke concentratie van 0,5 mg/ml te verkrijgen.	Reconstitueer beide flacons met 40 ml 5 %-glucoseoplossing voor infusie op aseptische wijze om een uiteindelijke concentratie van 0,5 mg/ml te verkrijgen.	Reconstitueer één flacon met 40 ml 5 %-glucoseoplossing voor infusie op aseptische wijze om een uiteindelijke concentratie van 0,5 mg/ml te verkrijgen.	Reconstitueer één flacon met 40 ml 5 %-glucoseoplossing voor infusie op aseptische wijze om een uiteindelijke concentratie van 0,5 mg/ml te verkrijgen.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Zorg ervoor dat de 5 %-glucoseoplossing voor infusie op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) is. Schud de flacon(s) krachtig tot de oplossing helder is. Laat de flacon(s) staan tot de luchtbelletjes verdwenen zijn en de oplossing onmiskenbaar helder is.

#### Stap 4

Zuig 80 ml op uit een zak met 250 ml gekoelde (2 °C tot 8 °C) natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %), oplossing voor injectie. Gooi de opgezogen 80 ml weg.

#### Stap 5

Voor een dosis Pepaxti van 40 mg	Voor een dosis Pepaxti van 30 mg	Voor een dosis Pepaxti van 20 mg	Voor een dosis Pepaxti van 15 mg
Zuig 80 ml van de gereconstitueerde oplossing op uit de Pepaxti-flacons en voeg deze toe aan een intraveneuze (iv) oplossing voor injectie met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) om een uiteindelijke concentratie van 0,16 mg/ml te verkrijgen.	Zuig 60 ml van de gereconstitueerde oplossing op uit de Pepaxti-flacons en voeg deze toe aan een intraveneuze (iv) oplossing voor injectie met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) om een uiteindelijke concentratie van 0,13 mg/ml te verkrijgen.	Zuig 40 ml van de gereconstitueerde oplossing op uit de Pepaxti-flacons en voeg deze toe aan een intraveneuze (iv) oplossing voor injectie met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) om een uiteindelijke concentratie van 0,10 mg/ml te verkrijgen.	Zuig 30 ml van de gereconstitueerde oplossing op uit de Pepaxti-flacons en voeg deze toe aan een intraveneuze (iv) oplossing voor injectie met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) om een uiteindelijke concentratie van 0,08 mg/ml te verkrijgen.

Gooi ongebruikt product dat in de flacon(s) achterblijft weg.

Draai de zak voorzichtig om om de oplossing te mengen. Niet schudden. Verifieer of de oplossing helder en kleurloos tot lichtgeel is. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd is of als er deeltjes in te zien zijn.

#### Bewaartijden

Eenmaal opgelost wordt Pepaxti afgebroken, vooral bij kamertemperatuur, en de bewaartijden voor verdunde oplossing mogen niet worden overschreden.

#### Voor onmiddellijke toediening

De infusie met de verdunde oplossing moet **binnen zestig minuten** na aanvang van de reconstitutie (stap 3) worden gestart.

#### Voor vertraagde toediening

Indien de verdunde oplossing niet voor onmiddellijke toediening wordt gebruikt, moet deze binnen dertig minuten na de eerste reconstitutie (stap 3) in de koelkast (bij 2 °C tot 8 °C) worden geplaatst. De oplossing kan zo gedurende **maximaal zes uur** worden bewaard.



### Toediening

Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken als verkleuring, ondoorzichtige deeltjes of vreemde deeltjes zichtbaar zijn.

<i>Toedieningsstappen</i>
<p><i>Stap 6</i> Dien Pepaxti toe als een dertig minuten durende intraveneuze infusie via een centraal-veneus toegangsmiddel, bijvoorbeeld een PICC of een getunnelde centraal-veneuze katheter. Indien de infuuszak in de koelkast is bewaard, moet u de oplossing eerst op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) laten komen. Start de infusie binnen dertig minuten nadat de verdunde oplossing uit de koelkast is gehaald.</p>
<p><i>Stap 7</i> Spoel na voltooiing van de Pepaxti-infusie de centrale katheter met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %), oplossing voor injectie.</p>

### Verwijdering

Pepaxti is een cytotoxisch geneesmiddel dat uitsluitend bedoeld is voor eenmalig gebruik. De procedure voor het veilig hanteren en verwijderen van stikstofmosterdanalogen moet door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg of medisch personeel in acht worden genomen en dient in overeenstemming te zijn met de huidige aanbevelingen voor cytotoxische geneesmiddelen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.