

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pepaxti 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre contient 20 mg de melphalan flufénamide (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution).

Poudre lyophilisée blanche à blanchâtre

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pepaxti est indiqué, en association avec la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et qui ont présenté une progression de la maladie pendant ou depuis le dernier traitement.

Pour les patients ayant déjà reçu une autogreffe de cellules souches, l'intervalle avant la progression doit être d'au moins 3 ans à compter de la greffe (voir la rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Pepaxti doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge du myélome multiple.

Posologie

La dose initiale recommandée de Pepaxti est de 40 mg au premier jour (jour 1) de chaque cycle de traitement de 28 jours. Pour les patients dont le poids corporel est inférieur ou égal à 60 kg, la dose initiale recommandée est de 30 mg au jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (voir rubrique 5.1).

La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg par voie orale aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de traitement de 28 jours. Pour les patients âgés de 75 ans et plus, la dose recommandée de dexaméthasone est de 20 mg. Pour les informations supplémentaires concernant l'administration de dexaméthasone, voir la rubrique 5.1 et le résumé des caractéristiques du produit correspondant.

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

Le traitement par Pepaxti doit être suspendu si la numération des neutrophiles est inférieure à $1 \times 10^9/l$ ou si la numération plaquettaire est inférieure à $50 \times 10^9/l$.

La réduction de dose recommandée et les ajustements posologiques en cas d'effets indésirables de Pepaxti sont présentés respectivement dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1: Réduction de dose recommandée en cas d'effets indésirables de Pepaxti

Réduction de dose	Dose* chez les patients dont le poids corporel est supérieur à 60 kg	Dose* chez les patients dont le poids corporel est inférieur ou égal à 60 kg
	40 mg	30 mg
Première	30 mg	20 mg
Deuxième	20 mg	15 mg
Troisième	15 mg	Arrêter définitivement Pepaxti chez les patients ne tolérant pas la dose de 15 mg
Consécutives	Arrêter définitivement Pepaxti chez les patients ne tolérant pas la dose de 15 mg	-

Administré par voie intraveineuse premier jour de chaque cycle de 28 jours. Pour les ajustements posologiques, voir le tableau 2

Tableau 2: Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables de Pepaxti (classification de l'effet indésirable conformément au CTCAE v. 5.0)

Effet indésirable	Sévérité	Ajustement posologique
Effet indésirable hématologique (voir rubrique 4.4)	Numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/l$ le jour prévu pour l'administration de Pepaxti	- Suspendre le traitement par Pepaxti et contrôler chaque semaine la numération plaquettaire jusqu'à ce qu'elle soit supérieure ou égale à $50 \times 10^9/l$. - Reprendre Pepaxti au niveau de dose inférieur.
	Numération absolue de neutrophiles inférieure à $1 \times 10^9/l$ le jour prévu pour l'administration de Pepaxti	- Suspendre le traitement par Pepaxti et contrôler chaque semaine la numération des neutrophiles jusqu'à ce qu'elle soit égale ou supérieure à $1 \times 10^9/l$. - Reprendre Pepaxti au niveau de dose inférieur.
Effet indésirable non hématologique (voir rubrique 4.8)	Grade 2	- Envisager de suspendre le traitement par Pepaxti jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou se soit atténué au grade 1 ou à la valeur de référence. - Envisager la reprise de Pepaxti au niveau de dose inférieur.
	Grade 3 ou 4	- Suspendre le traitement par Pepaxti jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou se soit atténué au grade 1 ou à la valeur de référence. - Envisager la reprise de Pepaxti au niveau de dose inférieur.

Traitements concomitants recommandés

Il convient d'envisager un traitement prophylactique concomitant par des antimicrobiens afin de réduire le risque d'infections (voir la rubrique 4.8).

Des agents antiémétiques doivent être administrés avant et pendant le traitement par Pepaxti à la discrétion du médecin et conformément aux pratiques locales (voir la rubrique 4.4).

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients âgés.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de Pepaxti n'est nécessaire chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est supérieur à 45 mL/min/1,73 m². Une dose de 30 mg est recommandée chez les patients dont le DFGe est de 30-45 mL/min/1,73 m². Les données chez les patients dont le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m² sont insuffisantes pour étayer une recommandation de dose (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de Pepaxti n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir la rubrique 5.2). Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère sont insuffisantes pour étayer une recommandation de dose.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Pepaxti chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Pepaxti est destiné à une utilisation par voie intraveineuse.

Pepaxti doit être administré sous la forme de perfusion de 30 minutes par l'intermédiaire d'un dispositif d'accès veineux périphérique ou central, tel qu'un cathéter veineux central (PICC) inséré par voie périphérique ou un cathéter veineux central tunnélisé. En cas d'administration par voie périphérique, il est recommandé d'alterner les veines lors des perfusions. En cas d'extravasation, l'administration doit être interrompue immédiatement et un accès veineux central doit être utilisé.

Pepaxti doit être reconstitué et dilué par un professionnel de santé avant son administration. Une fois diluée, la perfusion de solution doit commencer dans les 60 minutes suivant le début de sa première reconstitution ou être réfrigérée dans les 30 minutes suivant le début de sa première reconstitution. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Allaitement (voir la rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le melphalan flufénamide peut provoquer des lésions tissulaires locales. En cas d'extravasation, il ne doit pas être administré par perfusion directe dans une veine périphérique (voir rubrique 4.2).

Thrombocytopénie

Pepaxti peut provoquer une thrombocytopénie. La thrombocytopénie (avec diminution de la numération plaquettaire) a été fréquemment signalée dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). La thrombocytopénie peut augmenter le risque d'événements hémorragiques graves, c'est pourquoi il faut conseiller aux patients de contacter un médecin si des signes ou symptômes de saignements et d'ecchymoses apparaissent.

La numération plaquettaire doit être surveillée à l'inclusion, pendant le traitement et conformément aux indications cliniques. Les patients doivent être surveillés plus fréquemment au cours des deux premiers mois de traitement. Pepaxti ne doit pas être administré si la numération plaquettaire est inférieure à $50 \times 10^9/l$. Il convient de suspendre le traitement jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit égale ou supérieure à $50 \times 10^9/l$ (sans transfusions récentes) et de reprendre le traitement à une dose inférieure. La dose et/ou le schéma posologique doivent être ajustés en fonction des signes et symptômes de saignements (voir rubrique 4.2). Le traitement de la thrombocytopénie par transfusions et/ou par d'autres traitements sera envisagé en fonction du tableau clinique.

Neutropénie

Pepaxti peut provoquer une neutropénie. La neutropénie (avec diminution de la numération des neutrophiles) a été fréquemment signalée dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Étant donné que la neutropénie peut augmenter le risque d'infections, il convient de conseiller aux patients de contacter un médecin en cas de signes ou symptômes d'infection.

La numération des neutrophiles doit être surveillée à l'inclusion, pendant le traitement et selon les indications cliniques. Les patients doivent être surveillés plus fréquemment au cours des deux premiers mois de traitement. Pepaxti ne doit pas être administré si la numération absolue des neutrophiles est inférieure à $1 \times 10^9/l$. Le traitement doit être suspendu jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles soit égale ou supérieure à $1 \times 10^9/l$ pour alors reprendre le traitement à une dose plus faible. La dose et/ou le schéma posologique doivent être ajustés en fonction des signes et symptômes d'infection (voir la rubrique 4.2). Le traitement de patients neutropéniques présentant des facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou des antimicrobiens prophylactiques sera envisagé en fonction du tableau clinique (voir la rubrique 4.2).

Anémie

L'anémie a été fréquemment signalée dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). La numération des hématies doit être surveillée à l'inclusion, pendant le traitement et conformément aux indications cliniques. Les patients doivent être surveillés plus fréquemment au cours des deux premiers mois de traitement. Le traitement de l'anémie par transfusions et/ou érythropoïétine sera envisagé en fonction du tableau clinique.

Infections

Pepaxti peut provoquer des infections, notamment des infections de grade ≥ 3 telles que des pneumonies et des infections des voies respiratoires supérieures (voir la rubrique 4.8). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe d'infection. Le traitement d'infections par des antimicrobiens doit être considéré comme cliniquement indiqué.

Événements gastro-intestinaux

Les nausées et les diarrhées sont très fréquentes et les vomissements fréquents pendant le traitement par Pepaxti (voir la rubrique 4.8). La prophylaxie par des agents antiémétiques doit être envisagée avant et pendant la perfusion de melphalan flufénamide (voir la rubrique 4.2).

Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques veineux ont été observés chez les patients recevant Pepaxti en association avec la dexaméthasone (voir la rubrique 4.8). Les patients présentant des facteurs de risque connus de thromboembolie, y compris de thrombose préalable, doivent faire l'objet d'un suivi étroit. La prise éventuelle de mesures prophylactiques doit être décidée après une évaluation minutieuse des facteurs de risque sous-jacents de chaque patient, comme notamment l'apparition d'une thrombocytopénie. Chez les patients à haut risque, une prophylaxie antithrombotique peut être envisagée.

Mutagénicité

Le melphalan, un métabolite du melphalan flufénamide, est mutagène chez les animaux, et des aberrations chromosomiques ont été observées chez les patients traités au melphalan.

Carcinogénicité

Leucémie myéloïde aiguë (LMA) et syndromes myélodysplasiques (SMD)

Une LMA et des SMD sont survenus chez des patients atteints de myélome multiple ayant été traités avec Pepaxti (voir la rubrique 4.8). Le risque leucémogène doit être mis en balance avec le bénéfice thérapeutique potentiel lorsque l'utilisation du melphalan flufénamide est envisagée. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite avant et pendant le traitement pour détecter la survenue d'une LMA et d'un SMD.

Seconds cancers primitifs (SCP)

L'utilisation d'agents alkylants a été liée au développement de seconds cancers primitifs et des seconds cancers primitifs ont également été signalés après l'utilisation de Pepaxti, voir la rubrique 4.8. Lorsque le métabolite de melphalan flufénamide, le melphalan, est utilisé en association avec le lénalidomide et la prednisone, et dans une moindre mesure en association avec le thalidomide et la prednisone, il a été associé à un risque accru de SCP sous forme de tumeur solide pour les patients âgés présentant un myélome multiple récemment diagnostiqué. Le traitement au melphalan flufénamide n'est pas indiqué en association avec le lénalidomide ou le thalidomide. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite avant et pendant le traitement pour détecter l'apparition de SCP.

Autogreffe de cellules souches

Pepaxti n'est pas recommandé chez les patients dont la maladie a progressé dans les 36 mois après une AGCS (voir rubrique 4.1). Cette recommandation est basée sur les résultats de l'étude OP-103 (OCEAN), une étude randomisée de phase 3 menée chez des patients présentant un myélome multiple en rechute ou réfractaire après 2 à 4 lignes de traitement antérieur et réfractaires au lénalidomide et à la dernière ligne de traitement. Des analyses post-hoc ont montré que les patients sous melphalan flufénamide/dexaméthasone dont la maladie avait progressé moins de 36 mois après une AGCS avaient une survie inférieure à celle observée dans le bras pomalidomide/dexaméthasone, avec une SG médiane de 15,7 mois (IC à 95 %: 11,9, 20,5, N = 101) contre 28,7 mois (IC à 95 %: 20,2, 34,1; N = 101), respectivement. Pour les patients qui n'avaient pas eu d'AGCS préalable ou dont la maladie avait progressé de plus de 36 mois après une AGCS, la SG médiane était de 23,6 mois (IC à 95 %: 18,9, 28,0; N = 145) sous melphalan flufénamide/dexaméthasone contre 19,8 mois (IC à 95 %: 12,6, 26,5; N = 148) dans le groupe pomalidomide/dexaméthasone.

Traitement de conditionnement myéloablatif

L'efficacité et la sécurité de Pepaxti aux doses nécessaires à la myéloablation n'ont pas été étudiées chez l'homme. Pepaxti ne doit pas être utilisé pour le traitement de conditionnement avant une greffe de cellules souches.

Insuffisance rénale

Les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent présenter une myélosuppression marquée et doivent être, par conséquent, étroitement surveillés. Les données chez les patients dont le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m² sont insuffisantes pour étayer une recommandation de dose (voir la rubrique 4.2).

Vaccins vivants atténués

Un risque de maladie grave susceptible d'entraîner une issue fatale a été décrit avec le métabolite melphalan chez les patients recevant des vaccins vivants atténués. Ce risque est accru chez les patients qui sont déjà immunodéprimés par leur maladie sous-jacente. Un vaccin inactivé ou à ARNm doit être utilisé lorsqu'un tel vaccin existe.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec le melphalan flufénamide. D'après les données cliniques et *in vitro* disponibles, il existe un faible risque d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques pour le melphalan flufénamide (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Comme pour tous les traitements cytotoxiques, les patients de sexe masculin et féminin qui utilisent le melphalan flufénamide doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces et fiables jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du melphalan flufénamide chez les femmes enceintes. Des études effectuées chez l'animal avec le métabolite de melphalan flufénamide, le melphalan, ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En raison des propriétés génotoxiques et de la similitude structurale du melphalan flufénamide avec des composés tératogènes connus, il est possible que le melphalan flufénamide puisse induire des malformations congénitales chez les enfants des patients traités. Le melphalan flufénamide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que l'état clinique de la femme ne nécessite qu'elle suive un traitement par cette molécule.

Allaitement

On ignore si le melphalan flufénamide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison de ses propriétés génotoxiques, le melphalan flufénamide est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir la rubrique 4.3).

Fertilité

À l'instar d'autres agents possédant des propriétés alkylantes, il est attendu que le melphalan flufénamide supprime la fonction ovarienne chez les femmes pré-ménopausées, entraînant une aménorrhée chez un grand nombre de patientes.

Des études effectuées chez l'animal ont montré que le melphalan flufénamide peut avoir des effets indésirables sur la spermatogenèse (voir la rubrique 5.3). Par conséquent, il est possible que le melphalan flufénamide puisse entraîner des effets indésirables temporaires ou permanents sur la fertilité masculine. Il est conseillé de recourir à la cryoconservation du sperme avant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pepaxti a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est possible que certains effets indésirables du melphalan flufénamide, tels que les vertiges et les nausées, puissent l'altérer.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Pepaxti en association avec la dexaméthasone a été évaluée chez 491 patients atteints de myélome multiple, dont 147 patients atteints de maladie réfractaire triple classe ayant reçu au moins trois lignes de thérapies antérieures. Les effets indésirables les plus fréquents sont la thrombocytopénie (83 %), la neutropénie (72 %), l'anémie (66 %), les nausées (21 %), la diarrhée (19 %) et la pyrexie (19 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents sont la pneumonie (11 %), la thrombocytopénie (5 %) et l'infection des voies respiratoires (4 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 3 récapitule les effets indésirables signalés chez les patients recevant Pepaxti. Les données reflètent l'exposition de Pepaxti en monothérapie chez 13 patients et en association avec la dexaméthasone chez 478 patients.

Les effets indésirables sont décrits en utilisant les termes MedDRA.

très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Tableau 3: Effets indésirables signalés chez des patients atteints de myélome multiple traités par Pepaxti dans le cadre d'études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence globale	Fréquence Grade 3/4
Infections et infestations	Choc septique	Peu fréquent	Peu fréquent
	Septicémie ¹	Fréquent	Fréquent
	Pneumonie ²	Très fréquent	Fréquent
	Infection des voies respiratoires ³	Très fréquent	Fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes).	Syndrome myélodysplasique (SMD)	Peu fréquent	Peu fréquent
	Leucémie myéloïde aiguë (LMA)	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile	Fréquent	Fréquent
	Thrombocytopénie ⁴	Très fréquent	Très fréquent
	Neutropénie ⁵	Très fréquent	Très fréquent
	Anémie	Très fréquent	Très fréquent
	Leucopénie	Fréquent	Fréquent
	Lymphopénie	Fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	Fréquent	Peu fréquent
	Hypokaliémie	Fréquent	Fréquent
	Hyperuricémie	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Maux de tête	Fréquent	Peu fréquent
	Étourdissements	Fréquent	Peu fréquent
Affections vasculaires	Thrombose veineuse profonde	Fréquent	Peu fréquent
	Hématome	Fréquent	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire	Peu fréquent	Peu fréquent
	Dyspnée	Très fréquent	Peu fréquent
	Dyspnée d'effort	Fréquent	
	Toux	Très fréquent	Peu fréquent
	Épistaxis	Fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent	Fréquent
	Nausées	Très fréquent	Peu fréquent
	Vomissements	Fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Très fréquent	Fréquent
	Fatigue	Très fréquent	Fréquent
	Asthénie	Très fréquent	Fréquent

¹ La septicémie inclut les événements suivants : septicémie, septicémie à l'Escherichia, septicémie bactérienne et urosepticémie.

² La pneumonie inclut les événements suivants : pneumonie, pneumonie à pneumocystis jirovecii, pneumonie COVID-19, pneumonie grippale, pneumonie virale

³ L'infection des voies respiratoires inclut les événements suivants: infection des voies respiratoires, infection virale des voies respiratoires, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires supérieures, bronchite, bronchite virale et infection des voies respiratoires inférieures

⁴ La thrombocytopénie inclut les événements suivants: thrombocytopénie et diminution de la numération plaquettaire.

⁵ La neutropénie inclut les événements suivants: neutropénie et diminution de la numération des neutrophiles

Description de certains effets indésirables

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie a été signalée chez 83 % des patients, et une thrombocytopénie de grade 3/4 a été signalée chez 74 % des patients traités par Pepaxti. 33 % des patients ont présenté une thrombocytopénie de grade 3/4 au cours du premier cycle de traitement. Le délai médian d'apparition d'une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 était de 43 jours à compter de la première dose. La thrombocytopénie de grade 3/4 a entraîné un retard de dose, une réduction de la dose et un arrêt du traitement par Pepaxti chez 41 %, 23 % et 12 % des patients, respectivement.

Saignement

Des saignements, tous grades confondus, ont été signalés chez 21 % des patients. Des saignements de grade 3 ont été signalés chez 2 % des patients et des saignements de grade 4 ont été signalés chez moins de 1 % des patients. Les saignements les plus fréquemment rapportés étaient les épistaxis, pour 6 % des patients, et l'hématome non spécifié, pour 2 % des patients. Des saignements en cours d'un cycle concomitants avec une thrombocytopénie de grade 3/4 ont été signalés chez 14 % des patients.

Neutropénie

Une neutropénie a été signalée chez 72 % des patients, et une neutropénie de grade 3/4 a été signalée chez 66 % des patients traités par Pepaxti. 38 % des patients ont présenté une neutropénie de grade 3/4 au cours du premier cycle de traitement. Le délai médian d'apparition d'une neutropénie de grade 3 ou 4 était de 22 jours à compter de la première dose.

La neutropénie de grade 3/4 a entraîné un retard de dose, une réduction de la dose et un arrêt du traitement par Pepaxti chez 26 %, 9 % et 4 % des patients, respectivement.

Des infections sont apparues en cours de cycle concomitantes avec une neutropénie de grade 3/4 chez 21 % des patients. Des infections cliniquement significatives (grade 3 ou supérieures) ont été signalées chez 8 % des patients atteints d'une neutropénie concomitante de grade 3-4. Une neutropénie fébrile a été signalée chez 4 % des patients.

Infections

Tous les patients de la population cible sont exposés au risque d'infection en raison de leur état immunodéficitaire. La myélosuppression et les effets immunosuppresseurs induits par le melphalan flufénamide peuvent favoriser le développement d'infections qui peuvent avoir une issue fatale dans les manifestations les plus graves. L'adoption de mesures prophylactiques telles que l'administration d'antimicrobiens peut être utile (voir la rubrique 4.2).

Parmi les patients ayant reçu Pepaxti, 52 % ont présenté une infection, tous types d'infection confondus. La pneumonie et d'autres infections des voies respiratoires sont les types d'infections les plus courants.

Anémie

Une anémie a été signalée chez 66 % des patients, une anémie de grade 3 a été signalée chez 41 % des patients et une anémie de grade 4 a été rapportée chez 1 % des patients traités par Pepaxti.

Seconds cancers primitifs

Des agents alkylants ont été associés au développement de SMD, de LMA et d'autres seconds cancers primitifs. L'apparition de SMD et de LMA chez les patients recevant Pepaxti dans les études cliniques était peu fréquente. Un petit nombre d'autres seconds cancers primitifs a également été rapporté, les plus courants étant le carcinome basocellulaire et le carcinome épidermoïde.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, des événements gastro-intestinaux, tels que nausées et vomissements, et des événements hématologiques dus à une aplasie médullaire, sont susceptibles de survenir. Le patient doit être surveillé afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables, y compris une numération de la formule sanguine complète hebdomadaire pendant au moins 4 semaines, et un traitement de support approprié, tel que transfusion sanguine, prise d'antimicrobiens et/ou de facteurs de croissance hématopoïétique, doit être instauré selon les besoins. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu au melphalan flufénamide.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, analogues des moutardes azotées, code ATC: L01AA10

Mécanisme d'action

Le melphalan flufénamide est un médicament alkylant conjugué à un peptide. Le médicament est composé d'un dipeptide et d'une fraction alkylante du groupe des analogues des moutardes azotées. Le conjugué peptidique intact lipophile est rapidement distribué par transport passif dans des cellules où il est lié et catalysé par des estérases et des peptidases en son métabolite le melphalan. À l'instar d'autres médicaments à base de moutardes azotées, la réticulation de l'ADN joue un rôle dans l'activité antitumorale du melphalan flufénamide. Dans les essais cellulaires, le melphalan flufénamide a inhibé la prolifération et induit l'apoptose des cellules tumorales hématopoïétiques. L'activité cytotoxique contrôlée a été démontrée dans les cellules de myélome multiple dont la fonction p53 est absente ou altérée. Le melphalan flufénamide a montré une cytotoxicité synergique avec la dexaméthasone dans les lignées cellulaires de myélome multiple résistantes et non résistantes au melphalan.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

À la dose approuvée, le melphalan flufénamide n'affecte pas de façon cliniquement significative les paramètres d'ECG de l'intervalle PR, de l'intervalle QRS ou de l'intervalle QTc.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du melphalan flufénamide en association avec la dexaméthasone ont été évaluées dans le cadre d'HORIZON, une étude multicentrique mono-bras menée auprès de 157 patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire (MMRR). Au total, 157 patients ont reçu 40 mg du melphalan flufénamide le jour 1, et 40 mg de dexaméthasone (20 mg pour les patients âgés de 75 ans ou plus) les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours. Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. 110 patients présentaient un myélome multiple réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, au moins un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, ce qui signifie qu'ils étaient réfractaires triple classe (TCR) et avaient reçu au moins 3 lignes de thérapies antérieures. Les patients primo-réfractaires ont été exclus de l'étude.

La durée médiane du traitement par melphalan flufénamide dans la population de patients TCR (n = 110) était de 3,0 mois (intervalle de 1,0 à 28,0 mois).

Sur les 110 patients TCR ayant reçu au moins 3 lignes de thérapies antérieures dans l'étude HORIZON, 52 patients n'avaient pas eu d'AGCS ou présenté une progression de la maladie plus de 36 mois après leur AGCS et 58 patients présentaient une progression de la maladie dans les 36 mois suivant leur AGCS. Les caractéristiques de la maladie et les résultats d'efficacité chez les patients TCR qui ont reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures et qui n'ont pas eu d'AGCS ou dont la maladie a progressé plus de 36 mois après une AGCS sont récapitulés dans les tableaux 4 et 5.

Le principal critère d'évaluation des résultats d'efficacité était le taux de réponse global (ORR) évalué par les investigateurs selon les critères IMWG.

Tableau 4: Caractéristiques de la maladie chez les patients réfractaires triple classe ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures et n'ayant pas eu d'AGCS, ou dont la maladie a progressé plus de 36 mois après une AGCS, dans l'étude HORIZON

Paramètre	Étude HORIZON (n = 52)
Années médianes entre le diagnostic et le début du traitement de l'étude (intervalle)	7,4 (0,7 - 24,6)
Traitements antérieurs, médiane (intervalle)	5 (3 - 10)
Âge, médiane (intervalle)	70 (42 - 86)
Patients de moins de 65 ans, n (%)	18 (35 %)
Patients âgés de 65 à 74 ans, n (%)	18 (35 %)
Patients âgés de 75 ans ou plus, n (%)	16 (31 %)
Statut réfractaire documenté, n (%)	
Lénalidomide	47 (90 %)
Pomalidomide	49 (94 %)
Bortezomib	37 (71 %)
Carfilzomib	26 (50 %)
Daratumumab	49 (94 %)
Réfractaire à un alkylateur	32 (62 %)
Exposé au melphalan	30 (58 %)
Réfractaire au melphalan	11 (21 %)
Greffe antérieure de cellules souches, n (%)	19 (37 %)
Indice ECOG à l'inclusion, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)
Stade ISS à l'inclusion, n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III	19 (37 %)
Manquant/inconnu	3 (6 %)
Cytogénétique ^a de haut risque, n (%)	21 (40 %)
Maladie extramédullaire (EMD), n (%)	22 (42 %)

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

Tableau 5: Résultats d'efficacité pour les patients réfractaires triple classe ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures et n'ayant pas eu d'AGCS, ou dont la maladie avait progressé plus de 36 mois après une AGCS, dans l'étude HORIZON

	Étude HORIZON, n = 52
Réponse	Évaluée par l'investigateur
Taux de réponse objectif (ORR) ^a , IC à 95 % (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Réponse complète stricte (RCs)	0
Réponse complète (RC)	0
Très bonne réponse partielle (TBRP)	5 (9,6 %)
Réponse partielle (RP)	10 (19,2 %)
Durée de la réponse (DoR)	
Médiane, IC à 95 % (mois)	7,6 (3,0 - 12,3)
Délai de réponse, intervalle médian (mois)	2,3 (1,0 - 10,5)

^a Inclut RCs + RC + TBRP + PR.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pepaxti dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du myélome multiple (voir la rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après le traitement avec Pepaxti 40 mg, le melphalan flufénamide a atteint des concentrations plasmatiques maximales de 159 ng/mL en moyenne (CV % 39) au cours de la perfusion de 30 minutes. Les concentrations plasmatiques maximales du métabolite actif melphalan ont été atteintes 4 à 15 minutes après la fin de la perfusion de 40 mg de Pepaxti. Après la perfusion de 40 mg de Pepaxti, la valeur (CV%) $C_{\max}$ moyenne était de 432 ng/mL (30 %) et celle de l' ASC_{0-INF} était de 873 ng/mL·h (28 %) pour le métabolite melphalan après une dose unique. La $C_{\max}$ moyenne (CV%) était de 419 ng/mL (33 %) et l' ASC_{0-INF} de 815 ng/mL·h (29 %) pour le métabolite melphalan à l'état d'équilibre. La comparaison des paramètres PK du métabolite melphalan montre que l'IC à 90 % du rapport de moyenne géométrique ajustée pour la perfusion intraveineuse par voie périphérique et la perfusion intraveineuse par voie centrale était compris entre 0,8 et 1,25 pour la $C_{\max}$, l' $ASC_{(0-t)}$ et l' $ASC_{(0-\infty)}$, ce qui démontre la bioéquivalence des voies veineuses périphérique et centrale pour la perfusion de melphalan flufénamide.

L'ASC du melphalan flufénamide et du métabolite melphalan augmentent de manière approximativement proportionnelle à la dose, dans l'intervalle de doses de 25 à 130 mg.

Distribution

In vivo, la disparition du melphalan flufénamide du plasma est rapide et attribuée à sa distribution dans les tissus périphériques.

Le volume moyen de distribution (CV %) est de 35 l (71 %) pour le melphalan flufénamide et le volume apparent moyen de distribution est de 76 l (32 %) pour le métabolite melphalan après une dose unique de melphalan flufénamide.

Biotransformation

Le melphalan flufénamide est transformé dans les tissus en son métabolite, le deséthyl-melphalan flufénamide et en son métabolite, le melphalan. Il n'existe pas de métabolisme appréciable du melphalan flufénamide en métabolite melphalan dans le plasma. Le melphalan est métabolisé principalement par hydrolyse spontanée en monohydroxy-melphalan et dihydroxy-melphalan.

Élimination

Après la fin de la perfusion de Pepaxti 40 mg, la demi-vie d'élimination moyenne (CV %) du melphalan flufénamide est de 2,1 minutes (34 %). La demi-vie d'élimination moyenne (CV %) du métabolite melphalan est de 70 minutes (21 %). La clairance moyenne (CV%) du melphalan flufénamide et du métabolite melphalan est de 692 l/h (49 %) et de 23 l/h (23 %), respectivement, à la dose recommandée de 40 mg de Pepaxti.

L'excrétion rénale et hépatique du melphalan flufénamide inchangé est considérée comme négligeable, étant donné que la clairance plasmatique totale du melphalan flufénamide dépasse largement le débit de filtration glomérulaire (DFG) et le débit sanguin hépatique.

Populations spécifiques

Patients âgés (> 65 ans)

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence de pharmacocinétique du métabolite melphalan n'a été observée en fonction de l'âge ou du sexe.

Insuffisance rénale

Le métabolite du melphalan flufénamide, le melphalan, est partiellement éliminé par excrétion rénale. Dans l'étude OP-103, 72 patients traités par le melphalan flufénamide présentaient une fonction rénale normale, 112 patients présentaient une insuffisance rénale légère et 43 patients présentaient une insuffisance rénale modérée.

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, l'ASC du melphalan était en moyenne 6 % plus élevée en cas d'insuffisance rénale légère, 18 % plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avec un DFG de 45-60 mL/min/1,73 m² et 32 % plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avec un DFG de 30-45 mL/min/1,73 m² que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Un effet plus important de Pepaxti sur les taux de thrombocytes a été observé chez les patients dont le DFG est plus faible. Une dose de Pepaxti de 30 mg est recommandée chez les patients dont le DFG est de 30-45 mL/min/1,73 m². Les données chez les patients dont le DFG est inférieur à 30 mL/min/1,73 m² sont insuffisantes pour étayer une recommandation de dose.

Insuffisance hépatique

Aucune différence des propriétés pharmacocinétique du métabolite melphalan n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq$ LSN et AST $>$ LSN, ou bilirubine totale de 1 à 1,5 $\times$ LSN et taux quelconque d'AST). L'effet d'une insuffisance hépatique modérée à sévère (bilirubine totale $>$ 1,5 $\times$ LSN et taux quelconque d'AST) sur la pharmacocinétique n'est pas connu.

Poids corporel

Des expositions plus élevées du métabolite melphalan ont été observées chez les patients de faible poids corporel. Pour un poids corporel de 60 kg, la C_{max} était en moyenne 36 % plus élevée et l'ASC en moyenne 31 % plus élevée que pour un poids corporel de 95 kg. Une incidence plus élevée de thrombocytopénie et de neutropénie a été observée chez les patients de poids corporel inférieur. Une dose de Pepaxti de 30 mg est recommandée chez les patients dont le poids corporel est inférieur ou égal à 60 kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Cancérogénicité et mutagénicité

Pepaxti est génotoxique. Les études *in vitro* mécanistiques ont montré que le melphalan flufénamide entraînait des lésions irréversibles de l'ADN.

Aucune étude de carcinogénicité ou de mutagénicité n'a été réalisée avec le melphalan flufénamide.

Toxicité sur la reproduction

Dans des études de toxicologie en administration répétée, le melphalan flufénamide a été administré par voie intraveineuse à des rats à 20, 40 ou 55 mg/m², et à des chiens à 0,45 ou 0,90 mg/kg (9 ou 18 mg/m²) tous les 21 jours, pour deux ou trois doses. Une diminution du poids des testicules et une déplétion des cellules germinales ont été observées chez les deux espèces, et une oligospermie épидидymaire a été observée chez les chiens. Des effets indésirables sur les organes reproducteurs mâles ont été observés chez les chiens à des expositions inférieures à la dose clinique recommandée de 40 mg. La réversibilité des effets indésirables sur les organes reproducteurs mâles n'a pas été évaluée.

Aucune étude de toxicité pour la reproduction n'a été réalisée avec le melphalan flufénamide. Le métabolite de melphalan flufénamide, le melphalan, s'est avéré tératogène chez le rat après une exposition à une dose unique. Dans les études de toxicité pour la reproduction à doses répétées, l'exposition au melphalan s'est révélé toxique pour la mère et a induit des malformations congénitales. Dans une étude menée chez des souris, une réduction du nombre de petits par portée a été observée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

4 ans

Solution diluée

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution diluée peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) avant administration pendant une durée maximale de 6 heures. Ne pas congeler. Si elle a été réfrigérée, laisser la solution diluée s'équilibrer à température ambiante (20 °C à 25 °C) pendant un maximum de 30 minutes avant l'administration.

La solution diluée pour la perfusion peut être conservée à température ambiante jusqu'à 1,5 heure (temps de perfusion compris).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 50 mL en verre de type 1 scellé avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et un opercule en aluminium avec une capsule amovible en plastique contenant 20 mg de poudre. Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pepaxti doit être préparé par un professionnel de santé utilisant une technique aseptique pour garantir la stérilité de la solution préparée.

Solvants supplémentaires nécessaires pour la préparation

Solution de glucose à 5 % pour injection/perfusion (température ambiante)

Poche de 250 mL de solution froide (2 °C à 8 °C) de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection (réfrigérer pendant au moins 4 heures).

Tableau 6 Volumes de dilution par dose de Pepaxti

Description du volume	Dose de Pepaxti			
	40 mg (2 flacons)	30 mg (1,5 flacon)	20 mg (1 flacon)	15 mg (0,75 flacon)
Volume de solution de Pepaxti reconstituée nécessaire pour le produit final	80 mL	60 mL	40 mL	30 mL
Volume total final de la poche de perfusion après dilution	250 mL	230 mL	210 mL	200 mL

Description du volume	Dose de Pepaxti			
	40 mg (2 flacons)	30 mg (1,5 flacon)	20 mg (1 flacon)	15 mg (0,75 flacon)
Concentration de Pepaxti après dilution	0,16 mg/mL	0,13 mg/mL	0,10 mg/mL	0,08 mg/mL

Étapes de préparation

Lire les instructions complètes avant de commencer la préparation.

Les étapes 3 à 5 doivent être réalisées dans un délai de 30 minutes.

<u>Étapes de reconstitution et de dilution</u>
<i>Étape 1</i> Déterminer le nombre de flacons nécessaires pour la dose conformément au tableau 6 «Volumes de dilution par dose de Pepaxti». Placer le ou les flacons à température ambiante pendant au moins 30 minutes.
<i>Étape 2</i> Agiter vigoureusement le(s) flacon(s) ou le(s) centrifuger pour désagréger le bloc de poudre lyophilisé de manière à ce qu'il se présente sous forme de poudre libre.
Les étapes 3 à 5 doivent être réalisées dans un délai de 30 minutes.

Étape 3

Pour une dose de Pepaxti de 40 mg	Pour une dose de Pepaxti de 30 mg	Pour une dose de Pepaxti de 20 mg	Pour une dose de Pepaxti de 15 mg
Reconstituer aseptiquement chacun des 2 flacons avec 40 mL de solution de glucose à 5 % pour perfusion afin d'obtenir une concentration finale de 0,5 mg/mL.	Reconstituer aseptiquement chacun des 2 flacons avec 40 mL de solution de glucose à 5 % pour perfusion afin d'obtenir une concentration finale de 0,5 mg/mL.	Reconstituer aseptiquement un flacon avec 40 mL de solution de glucose à 5 % pour perfusion afin d'obtenir une concentration finale de 0,5 mg/mL.	Reconstituer aseptiquement un flacon avec 40 mL de solution de glucose à 5 % pour perfusion afin d'obtenir une concentration finale de 0,5 mg/mL.

S'assurer que la solution de glucose à 5 % pour perfusion est à température ambiante (20 °C à 25 °C). Agiter vigoureusement le(s) flacon(s) jusqu'à ce que la solution soit limpide. Laisser reposer le(s) flacon(s) pour laisser les bulles d'air se dissiper afin de vérifier la bonne limpidité de la solution.

Étape 4

Prélever 80 mL d'une poche réfrigérée (2 °C à 8 °C) de 250 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection. Jeter les 80 mL prélevés.

Étape 5

Pour une dose de Pepaxti de 40 mg	Pour une dose de Pepaxti de 30 mg	Pour une dose de Pepaxti de 20 mg	Pour une dose de Pepaxti de 15 mg
Prélever 80 mL de solution reconstituée des flacons de Pepaxti et les transférer dans une solution intraveineuse (IV) pour injection contenant 9 mg/mL (0,9 %) de chlorure de sodium pour obtenir une concentration finale de 0,16 mg/mL.	Prélever 60 mL de solution reconstituée des flacons de Pepaxti et les transférer dans une solution intraveineuse (IV) pour injection contenant 9 mg/mL (0,9 %) de chlorure de sodium pour obtenir une concentration finale de 0,13 mg/mL.	Prélever 40 mL de solution reconstituée du flacon de Pepaxti et les transférer dans une solution intraveineuse (IV) pour injection contenant 9 mg/mL (0,9 %) de chlorure de sodium pour obtenir une concentration finale de 0,10 mg/mL.	Prélever 30 mL de solution reconstituée du flacon de Pepaxti et les transférer dans une solution intraveineuse (IV) pour injection contenant 9 mg/mL (0,9 %) de chlorure de sodium pour obtenir une concentration finale de 0,08 mg/mL.

Jeter toute portion inutilisée restant dans le(s) flacon(s).
Retourner la poche en douceur pour mélanger la solution. Ne pas secouer. Vérifier que la solution est limpide et d'une teinte incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser si une décoloration de la solution ou des particules sont observées.

Délais de conservation

Pepaxti en solution se dégrade, particulièrement à température ambiante, et il ne faut pas dépasser les limites de conservation de la solution diluée.

Administration immédiate

La perfusion de la solution diluée doit commencer **dans les 60 minutes** suivant le début de sa reconstitution (étape 3).

Administration retardée

Si elle n'est pas administrée immédiatement, la solution diluée doit être placée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans les 30 minutes suivant sa reconstitution initiale (étape 3) et peut être conservée **jusqu'à 6 heures**.

Administration

Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement à la recherche d'éventuelles particules et décolorations avant leur administration. Ne pas utiliser si des particules opaques, une décoloration ou des particules étrangères sont observées.

Étapes d'administration***Étape 6***

Administrer Pepaxti sous la forme d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes au moyen d'un dispositif d'accès veineux périphérique ou central, par exemple un cathéter veineux central ou un cathéter veineux central percé. Si la poche de perfusion a été conservée au réfrigérateur, lui laisser atteindre la température ambiante (entre 20 °C et 25 °C). Commencer la perfusion dans les 30 minutes après avoir sorti la solution diluée du réfrigérateur.

Étape 7

Une fois la perfusion de Pepaxti terminée, rincer le cathéter avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection.

Élimination

Pepaxti est un médicament cytotoxique à usage unique. Les professionnels de santé et le personnel médical doivent suivre la procédure de manipulation et d'élimination en toute sécurité des analogues de la moutarde à l'azote et se conformer aux recommandations en vigueur pour les médicaments cytotoxiques. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Suède

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1669/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 17 août 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et toutes ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte en carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pepaxti 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
melphalan flufénamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 20 mg de melphalan flufénamide (sous forme de chlorhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour usage unique exclusivement.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique: manipuler avec précaution.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

À conserver dans l’emballage d’origine à l’abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D’ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Stockholm
Suède

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1669/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D’UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l’information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette du flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pepaxti 20 mg, poudre à diluer
melphalan flufénamide

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie IV après reconstitution et dilution.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mg/mL après reconstitution.

6. AUTRE

Cytotoxique: manipuler avec précaution.
Lire la notice avant utilisation.

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Pepaxti 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion melphalan flufénamide

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Pepaxti et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Pepaxti ne vous soit administré
3. Comment utiliser Pepaxti
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Pepaxti
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Pepaxti et dans quels cas est-il utilisé

Pepaxti appartient à un groupe de médicaments anticancéreux appelés agents alkylants. Son mode d'action consiste à se fixer à l'ADN (le mode d'emploi génétique nécessaire à la survie et à la multiplication des cellules) et à l'endommager, inhibant ainsi la croissance des cellules cancéreuses.

Pepaxti est administré en association avec la dexaméthasone (corticoïde), pour le traitement des adultes atteints de la forme de cancer du sang qu'est le myélome multiple. Il est utilisé lorsqu'au moins trois types de médicaments anticancéreux n'ont pas eu d'effet sur la maladie. Si vous avez été traité par une greffe de cellules souches sanguines (procédure au cours de laquelle les cellules qui produisent votre sang sont éliminées et remplacées), il devra s'être écoulé au moins 3 ans entre la greffe et la réapparition du myélome multiple.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Pepaxti ne vous soit administré

N'utilisez jamais Pepaxti

- si vous êtes allergique au melphalan flufénamide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6);
- si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de prendre Pepaxti.

Saignements et ecchymoses anormaux et faible numération de vos plaquettes (cellules sanguines)

Pepaxti peut réduire le nombre de plaquettes, les cellules sanguines qui favorisent la coagulation de votre sang. Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous commencez à saigner, du nez par exemple, ou si des ecchymoses apparaissent sur votre peau.

Fièvre et faible numération de globules blancs

Pepaxti peut réduire le nombre de globules blancs, lesquels sont importants pour lutter contre les infections. Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez des symptômes d'infection tels que de la fièvre, des frissons ou une toux.

Faible numération de globules rouges

Pepaxti peut réduire le nombre de globules rouges, lesquels transportent l'oxygène dans les cellules de votre corps. Votre médecin prélèvera régulièrement des échantillons de sang pour surveiller vos cellules sanguines. Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère en cas de faiblesse ou de fatigue, si votre teint est particulièrement pâle ou si vous avez l'impression d'être essoufflé(e).

Infections

Des infections telles qu'une infection des poumons (pneumonie) et une infection des voies respiratoires supérieures (provoquant des symptômes apparentés au rhume) sont très fréquentes sous Pepaxti. Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous développez une fièvre ou d'autres signes d'infection. Votre médecin peut recommander des antibiotiques de prévention afin de réduire le risque de développer des infections.

Risque de diarrhée, de nausées ou de vomissements

Vous devez informer votre médecin en cas de diarrhée, de nausées ou de vomissements.

Risque de formation de caillots sanguins

L'utilisation de Pepaxti en association avec la dexaméthasone peut augmenter le risque de formation de caillots sanguins. Informez votre médecin ou votre infirmier/ère s'il vous est déjà arrivé d'avoir un caillot sanguin dans une veine (thrombose). Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez une jambe ou un bras qui enfle, si vous avez du mal à respirer ou si vous ressentez une douleur dans la poitrine.

Risque de cancer supplémentaire

Il est important de noter que les patients atteints de myélome multiple traités par Pepaxti peuvent développer d'autres types de cancer; par conséquent, votre médecin devra évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque qui vous est applicable lorsque ce médicament vous est prescrit.

Maladie rénale

Si vous présentez une insuffisance rénale, les effets indésirables de Pepaxti sur vos cellules sanguines peuvent se voir aggravés. Les informations disponibles sur l'utilisation du médicament chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont insuffisantes pour pouvoir recommander une dose sûre et efficace.

Vaccins

Les vaccins contenant des organismes vivants mais affaiblis, connus sous le nom de vaccins vivants atténués (tels que les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole) ne doivent pas être utilisés pendant le traitement par Pepaxti, car ils peuvent entraîner une infection. Certains autres types de vaccins, connus sous le nom de vaccins inactivés ou vaccins à ARNm, peuvent toutefois être utilisés. Informez votre médecin traitant que vous êtes traité par Pepaxti avant toute vaccination.

Enfants et adolescents

Pepaxti n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Pepaxti

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant que l'on vous administre ce médicament.

Grossesse

L'utilisation de ce médicament pendant la grossesse n'est pas recommandée, sauf en cas de nécessité absolue. Évitez de tomber enceinte pendant le traitement par ce médicament car il pourrait être nocif

pour votre enfant à naître. Votre médecin discutera avec vous des risques que peut potentiellement poser la prise de Pepaxti pendant la grossesse.

Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte:

- Votre médecin vous demandera de réaliser un test de grossesse avant de commencer le traitement par Pepaxti.
- Vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après votre dernière dose de Pepaxti. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception efficaces qui peuvent vous convenir.

Si vous êtes un homme susceptible de concevoir un enfant:

- Vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après votre dernière dose de Pepaxti.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Pepaxti, celui-ci pouvant être nocif pour votre enfant.

Fertilité

Pepaxti peut affecter les ovaires ou les spermatozoïdes, ce qui peut provoquer la stérilité (incapacité d'avoir un enfant). Les femmes peuvent connaître un arrêt de leurs menstruations. Les hommes peuvent devenir incapable de concevoir (devenir stériles) en raison d'un manque de spermatozoïdes, et ce, de manière permanente. Demandez conseil à votre médecin sur la possibilité de conservation du sperme avant le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Pepaxti peut provoquer des nausées et des vertiges, ce qui peut réduire votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Pepaxti

Pepaxti est reconstitué en solution et administré par votre médecin ou votre infirmier/ère sous la forme d'une perfusion goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse) pendant 30 minutes. Votre médecin décidera de la dose adaptée de Pepaxti. La dose initiale recommandée est d'une dose de 40 mg toutes les quatre semaines. Si votre poids corporel est inférieur ou égal à 60 kg, la dose initiale recommandée est d'une dose de 30 mg toutes les quatre semaines. Le traitement se poursuivra aussi longtemps que vous en tirez un bénéfice et que vous n'avez pas d'effets indésirables inacceptables. Dans le cadre de votre traitement, vous prendrez également un autre médicament, la dexaméthasone, par voie orale.

Si vous avez reçu plus de Pepaxti que vous n'auriez dû

Ce médicament sera administré par votre médecin ou votre infirmier/ère. Dans le cas peu probable où une trop grande quantité vous en soit administrée (surdosage), votre médecin vous examinera, notamment en prélevant des échantillons de sang pour surveiller vos cellules sanguines.

En cas d'oubli d'une dose de Pepaxti

Pour que votre traitement fonctionne, il est très important de vous rendre à tous vos rendez-vous médicaux. Si vous manquez un rendez-vous, contactez votre médecin ou votre hôpital dans les plus brefs délais.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants, car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence:

- Fièvre, frissons, maux de gorge, toux, ou tout autre signe d'infection (dû à l'absence de globules blancs appelés neutrophiles, qui combattent les infections).
- Respiration rapide, accélération du pouls, fièvre et frissons, urines peu abondantes ou absentes, nausées et vomissements, confusion, perte de conscience (due à une infection bactérienne grave du sang appelée septicémie, ou choc septique).
- Saignements ou ecchymoses sans cause apparente, y compris saignements de nez [dus à une numération faible des plaquettes sanguines (thrombocytopénie)].
- Essoufflement (suite à une infection thoracique grave, une inflammation des poumons ou la présence d'un caillot sanguin dans les poumons);
- Douleur et gonflement des jambes ou des bras, en particulier le bas des jambes ou les mollets (causés par la présence de caillots sanguins).

Autres effets indésirables possibles

Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10):

- Diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombocytopénie)
- Diminution du nombre du type de globules blancs appelés neutrophiles (neutropénie)
- Diminution du nombre de globules rouges transporteurs d'oxygène dans le sang (anémie), entraînant faiblesse et fatigue
- Infection des poumons (pneumonie)
- Infection des voies respiratoires se manifestant, par exemple, par de la fièvre, une toux et des symptômes apparentés au rhume
- Diarrhée
- Nausées
- Fièvre
- Toux
- Essoufflement
- Fatigue extrême (épuisement)
- Faiblesse

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10):

- Infection bactérienne grave du sang (septicémie)
- Fièvre associée à une réduction du nombre de certains globules blancs (neutropénie)
- Diminution du nombre du type de globules blancs appelés lymphocytes (lymphopénie), qui aident également à combattre les infections
- Diminution globale du nombre de globules blancs
- Perte d'appétit
- Faible taux de potassium (pouvant se manifester par une faiblesse musculaire et des battements cardiaques irréguliers)
- Taux élevé d'acide urique dans le sang (pouvant se manifester par des crises de goutte et des problèmes rénaux)
- Maux de tête
- Étourdissements
- Essoufflement au moindre effort
- Saignement de nez
- Vomissements
- Thrombose veineuse profonde (présence d'un caillot sanguin dans une veine)
- Ecchymoses (bleus)

Peu fréquents (qui peuvent toucher jusqu'à un patient sur 100):

- Infection bactérienne grave du sang accompagnée d'une baisse dangereuse de la tension artérielle (choc septique) pouvant engager le pronostic vital, voire être fatale
- Formation d'un caillot sanguin dans les poumons

- Un type de cancer du sang appelé syndrome myélodysplasique (SMD)
- Un type de cancer du sang appelé leucémie myéloïde aiguë (LMA)

Votre médecin ou votre infirmier/ère pourra vous administrer des médicaments supplémentaires pour traiter vos symptômes et/ou prévenir les effets indésirables.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Pepaxti

Pepaxti sera conservé à l'hôpital ou à la clinique, et ces instructions s'adressent aux professionnels de santé.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur l'emballage après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pepaxti

- La substance active est le melphalan flufénamide. Chaque flacon contient 20 mg de melphalan flufénamide (sous forme de chlorhydrate).
- L'autre composant est le saccharose (sucre).

Comment se présente Pepaxti et contenu de l'emballage extérieur

Pepaxti est une poudre de couleur blanche à blanc cassé présentée dans un flacon en verre.

Chaque emballage contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Oncopeptides AB (publ)

Luntmakargatan 46

111 37 Stockholm

Suède

Fabricant

Eumetica NV

Chemin de Nauwelette 1

7170 Manage

Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Instructions étape par étape pour la manipulation, la reconstitution et l'administration

Pepaxti doit être préparé par un professionnel de santé utilisant une technique aseptique pour garantir la stérilité de la solution préparée.

Solvants supplémentaires nécessaires pour la préparation

Solution de glucose à 5 % pour injection/perfusion (température ambiante)

Poche de 250 mL de solution froide (2 °C à 8 °C) de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection (réfrigérer pendant au moins 4 heures).

Tableau 1 Volumes de dilution par dose de Pepaxti

Description du volume	Dose de Pepaxti			
	40 mg (2 flacon)	30 mg (1,5 flacon)	20 mg (1 flacon)	15 mg (0,75 flacon)
Volume de solution de Pepaxti reconstituée nécessaire pour le produit final	80 mL	60 mL	40 mL	30 mL
Volume total final de la poche de perfusion après dilution	250 mL	230 mL	210 mL	200 mL
Concentration de Pepaxti après dilution	0,16 mg/mL	0,13 mg/mL	0,10 mg/mL	0,08 mg/mL

Étapes de préparation

Lire les instructions complètes avant de commencer la préparation.

Les étapes 3 à 5 doivent être réalisées dans un délai de 30 minutes.

<u>Étapes de reconstitution et de dilution</u>
Étape 1 Déterminer le nombre de flacons nécessaires pour la dose conformément au tableau 1 «Volumes de dilution par dose de Pepaxti». Placer le ou les flacons à température ambiante pendant au moins 30 minutes.
Étape 2 Agiter vigoureusement le(s) flacon(s) ou le(s) centrifuger pour désagréger le bloc de poudre lyophilisé de manière à ce qu'il se présente sous forme de poudre libre.
Les étapes 3 à 5 doivent être réalisées dans un délai de 30 minutes.

Étape 3

Pour une dose de Pepaxti de 40 mg	Pour une dose de Pepaxti de 30 mg	Pour une dose de Pepaxti de 20 mg	Pour une dose de Pepaxti de 15 mg
Reconstituer aseptiquement chacun des 2 flacons avec 40 mL de solution de glucose à 5 % pour perfusion afin d'obtenir une concentration finale de 0,5 mg/mL.	Reconstituer aseptiquement chacun des 2 flacons avec 40 mL de solution de glucose à 5 % pour perfusion afin d'obtenir une concentration finale de 0,5 mg/mL.	Reconstituer aseptiquement un flacon avec 40 mL de solution de glucose à 5 % pour perfusion afin d'obtenir une concentration finale de 0,5 mg/mL.	Reconstituer aseptiquement un flacon avec 40 mL de solution de glucose à 5 % pour perfusion afin d'obtenir une concentration finale de 0,5 mg/mL.

S'assurer que la solution de glucose à 5 % pour perfusion est à température ambiante (20 °C à 25 °C). Agiter vigoureusement le(s) flacon(s) jusqu'à ce que la solution soit limpide. Laisser reposer le(s) flacon(s) pour laisser les bulles d'air se dissiper afin de vérifier la bonne limpidité de la solution.

Étape 4

Prélever 80 mL d'une poche réfrigérée (2 °C à 8 °C) 250 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection. Jeter les 80 mL prélevés.

Étape 5

Pour une dose de Pepaxti de 40 mg	Pour une dose de Pepaxti de 30 mg	Pour une dose de Pepaxti de 20 mg	Pour une dose de Pepaxti de 15 mg
Prélever 80 mL de solution reconstituée des flacons de Pepaxti et les transférer dans une solution intraveineuse (IV) pour injection contenant 9 mg/mL (0,9 %) de chlorure de sodium pour obtenir une concentration finale de 0,16 mg/mL.	Prélever 60 mL de solution reconstituée des flacons de Pepaxti et les transférer dans une solution intraveineuse (IV) pour injection contenant 9 mg/mL (0,9 %) de chlorure de sodium pour obtenir une concentration finale de 0,13 mg/mL.	Prélever 40 mL de solution reconstituée du flacon de Pepaxti et les transférer dans une solution intraveineuse (IV) pour injection contenant 9 mg/mL (0,9 %) de chlorure de sodium pour obtenir une concentration finale de 0,10 mg/mL.	Prélever 30 mL de solution reconstituée du flacon de Pepaxti et les transférer dans une solution intraveineuse (IV) pour injection contenant 9 mg/mL (0,9 %) de chlorure de sodium pour obtenir une concentration finale de 0,08 mg/mL.

Jeter toute portion inutilisée restant dans le(s) flacon(s).
Retourner la poche en douceur pour mélanger la solution. Ne pas secouer. Vérifier que la solution est limpide et d'une teinte incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser si une décoloration de la solution ou des particules sont observées.

Délais de conservation

Pepaxti en solution se dégrade, particulièrement à température ambiante, et il ne faut pas dépasser les limites de conservation de la solution diluée.

Administration immédiate

La perfusion de la solution diluée doit commencer **dans les 60 minutes** suivant le début de sa reconstitution (étape 3).

Administration retardée

Si elle n'est pas administrée immédiatement, la solution diluée doit être placée au réfrigérateur

(entre 2 °C et 8 °C) dans les 30 minutes suivant sa reconstitution initiale (étape 3) et peut être conservée **jusqu'à 6 heures**.

Administration

Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement à la recherche d'éventuelles particules et décolorations avant leur administration. Ne pas utiliser si des particules opaques, une décoloration ou des particules étrangères sont observées.

Étapes d'administration

Étape 6

Administrer Pepaxti sous la forme d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes au moyen d'un dispositif d'accès veineux périphérique ou central, par exemple un cathéter veineux central (PICC) ou un cathéter veineux central tunnélisé. Si la poche de perfusion a été conservée au réfrigérateur, lui laisser atteindre la température ambiante (entre 20 °C et 25 °C). Commencer la perfusion dans les 30 minutes après avoir sorti la solution diluée du réfrigérateur.

Étape 7

Une fois la perfusion de Pepaxti terminée, rincer le cathéter avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection.

Élimination

Pepaxti est un médicament cytotoxique à usage unique. Les professionnels de santé et le personnel médical doivent suivre la procédure de manipulation et d'élimination en toute sécurité des analogues de la moutarde à l'azote et se conformer aux recommandations en vigueur pour les médicaments cytotoxiques. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.