ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pepaxti 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 20 mg Melphalanflufenamid (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Lyophilisiertes weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben.

Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Pepaxti muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms besitzen.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Pepaxti beträgt 40 mg an Tag 1 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus. Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis 60 kg beträgt die empfohlene Anfangsdosis 30 mg an Tag 1 eines jeden 28-tägigen Zyklus. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen (siehe Abschnitt 5.1).

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-tägigen Behandlungszyklus. Für Patienten ab einem Alter von 75 Jahren beträgt die empfohlene Dosis Dexamethason 20 mg. Weitere Informationen zur Anwendung von Dexamethason sind Abschnitt 5.1 und der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu entnehmen.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Die Behandlung mit Pepaxti muss ausgesetzt werden, wenn die Neutrophilenzahl weniger als $1 \times 10^9/l$ oder die Thrombozytenzahl weniger als $50 \times 10^9/l$ beträgt.

Die empfohlene Dosisreduktion bzw. Dosisänderung bei Nebenwirkungen von Pepaxti sind in Tabelle 1 bzw. Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktion bei Nebenwirkungen von Pepaxti

Dosisreduktion	Dosis* bei Patienten mit einem Körpergewicht über 60 kg	Dosis* bei Patienten mit einem Körpergewicht bis 60 kg
	40 mg	30 mg
Erste	30 mg	20 mg
Zweite	20 mg	15 mg
Dritte	15 mg	Bei Patienten, die 15 mg nicht vertragen, ist Pepaxti dauerhaft abzusetzen.
Nachfolgende	Bei Patienten, die 15 mg nicht vertragen, ist Pepaxti dauerhaft abzusetzen.	-

Intravenöse Gabe an Tag 1 eines jeden 28-tägigen Zyklus. Dosisanpassungen siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen von Pepaxti (Einstufung der Nebenwirkungen gemäß CTCAE Version 5.0)

Nebenwirkung	Schwere(grad)	Dosisanpassung
Hämatologische Nebenwirkung (siehe Abschnitt 4.4)	Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ an einem vorgesehenen Pepaxti-Dosiertag	<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit Pepaxti ist zu unterbrechen und die Thrombozytenzahl wöchentlich zu überwachen, bis die Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9/l$ beträgt. Die Behandlung mit Pepaxti ist auf einer Dosisstufe niedriger wieder aufzunehmen.
	Absolute Neutrophilenzahl $< 1 \times 10^9/l$ an einem vorgesehenen Pepaxti-Dosiertag	<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit Pepaxti ist zu unterbrechen und die Neutrophilenzahl wöchentlich zu überwachen, bis die Neutrophilenzahl mindestens $1 \times 10^9/l$ beträgt. Die Behandlung mit Pepaxti ist auf einer Dosisstufe niedriger wieder aufzunehmen.
Nichthämatologische Nebenwirkung (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> Eine Unterbrechung der Anwendung von Pepaxti ist so lange in Erwägung zu ziehen, bis mindestens Grad 1 erreicht oder der Ausgangszustand erreicht ist. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Pepaxti auf einer Dosisstufe niedriger kann in Erwägung gezogen werden.
	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit Pepaxti ist zu unterbrechen, bis mindestens Grad 1 erreicht oder der Ausgangszustand erreicht ist. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Pepaxti auf einer Dosisstufe niedriger kann in Erwägung gezogen werden.

Empfohlene Begleitmedikation

Eine prophylaktische Begleitbehandlung mit antimikrobiellen Mitteln ist in Betracht zu ziehen, um das Infektionsrisiko zu verringern (siehe Abschnitt 4.8).

Vor und während der Behandlung mit Pepaxti sollten nach ärztlichem Ermessen und gemäß der örtlichen Praxis Antiemetika angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von über 45 ml/min/1,73 m² ist keine Dosisanpassung von Pepaxti erforderlich. Bei Patienten mit einer eGFR von 30-45 ml/min/1,73 m² wird eine Pepaxti-Dosis von 30 mg empfohlen. Es liegen keine ausreichenden Daten zu Patienten mit einer eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² vor, die eine Dosisempfehlung stützen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Pepaxti erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine ausreichenden Daten zu Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung vor, die eine Dosisempfehlung stützen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pepaxti bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Pepaxti ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

Pepaxti sollte als 30-minütige Infusion über einen peripher- oder zentralvenösen Zugang, wie z. B. einen peripher eingeführten zentralen Katheter (PICC) oder einen getunnelten zentralen Venenkatheter, gegeben werden. Bei peripherer Verabreichung wird empfohlen, die Infusionen über alternierende Venen zu verabreichen. Im Falle einer Extravasation ist die Verabreichung sofort zu unterbrechen und ein zentralvenöser Zugang zu legen.

Pepaxti muss vor der Anwendung von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt werden. Die Infusion der verdünnten Pepaxti-Lösung muss innerhalb von 60 Minuten nach Beginn der ersten Rekonstitution beginnen oder innerhalb von 30 Minuten nach Beginn der ersten Rekonstitution in einem Kühlschrank gelagert werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Melphalanflufenamid kann lokale Gewebeschäden verursachen. Bei Auftreten einer Extravasation darf es nicht durch eine direkte Infusion in eine periphere Vene verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Thrombozytopenie

Pepaxti kann eine Thrombozytopenie verursachen. Thrombozytopenie (einschließlich einer verminderten Thrombozytenzahl) wurde in klinischen Studien häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Da Thrombozytopenie das Risiko für schwerwiegende Blutungsereignisse erhöhen kann, sollten die Patienten angewiesen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn Anzeichen oder Symptome von Blutungen und Hämatome auftreten.

Die Thrombozytenzahl ist bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation zu überwachen. Die Patienten sind in den ersten beiden Monaten der Behandlung häufiger zu überwachen. Pepaxti darf nicht angewendet werden, wenn die Thrombozytenzahl weniger als $50 \times 10^9/l$ beträgt. Die Behandlung mit Pepaxti sollte so lange ausgesetzt werden, bis die Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9/l$ beträgt (ohne kürzliche Transfusionen). Anschließend kann die Behandlung auf einer Dosisstufe niedriger fortgesetzt werden. Dosis und/oder Dosierungsschema sollten auf Grundlage von Blutungsanzeichen und -symptomen angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung einer Thrombozytopenie mit Transfusionen und/oder anderen Behandlungen ist je nach klinischer Indikation in Betracht zu ziehen.

Neutropenie

Pepaxti kann eine Neutropenie verursachen. Neutropenie (einschließlich einer verminderten Neutrophilenzahl) wurde in klinischen Studien häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Da Neutropenie das Risiko für Infektionen erhöhen kann, sollten die Patienten angewiesen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn Anzeichen oder Symptome einer Infektion auftreten.

Die Neutrophilenzahl ist bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation zu überwachen. Die Patienten sind in den ersten beiden Monaten der Behandlung häufiger zu überwachen. Pepaxti darf nicht angewendet werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl weniger als $1 \times 10^9/l$ beträgt. Die Behandlung mit Pepaxti sollte so lange ausgesetzt werden, bis die absolute Neutrophilenzahl mindestens $1 \times 10^9/l$ beträgt. Anschließend kann die Behandlung auf einer Dosisstufe niedriger fortgesetzt werden. Dosis und/oder Dosierungsschema sollten auf Grundlage von Infektionsanzeichen und -symptomen angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung neutropenischer Patienten mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und/oder prophylaktischen Antimikrobiotika ist je nach klinischer Indikation in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Anämie

Anämie wurde in klinischen Studien häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Erythrozytenzahl sollte bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation überwacht werden. Die Patienten sind in den ersten beiden Monaten der Behandlung häufiger zu überwachen. Die Behandlung einer Anämie mit Transfusionen und/oder Erythropoetin sollte je nach klinischer Indikation in Betracht gezogen werden.

Infektionen

Pepaxti kann Infektionen verursachen, einschließlich Infektionen ≥ 3 . Grades, wie Pneumonie und Infektionen der oberen Atemwege (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Eine Behandlung von Infektionen mit Antimikrobiotika ist nach klinischer Indikation in Betracht zu ziehen.

Gastrointestinale Ereignisse

Übelkeit und Durchfälle sind sehr häufig, und Erbrechen tritt während der Behandlung mit Pepaxti häufig auf (siehe Abschnitt 4.8). Eine Prophylaxe mit Antiemetika sollte vor und während der Infusion mit Melphalanflufenamid in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Thromboembolische Ereignisse

Venöse thromboembolische Ereignisse wurden bei Patienten beobachtet, die Pepaxti in Kombination mit Dexamethason erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien, einschließlich früherer Thrombosen, sollten engmaschig überwacht werden. Eine Entscheidung über die Einleitung prophylaktischer Maßnahmen sollte nach sorgfältiger Beurteilung der bei dem einzelnen Patienten zugrunde liegenden Risikofaktoren getroffen werden, einschließlich des Auftretens einer Thrombozytopenie. Bei Hochrisikopatienten kann eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden.

Mutagenität

Melphalan, ein Metabolit von Melphalanflufenamid, ist bei Tieren mutagen, und bei Patienten, die mit Melphalan behandelt wurden, wurden Chromosomenaberrationen beobachtet.

Karzinogenität

Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome (MDS)

AML und MDS traten bei Patienten mit multiplem Myelom auf, die Pepaxti erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8). Bei Erwägung einer Anwendung von Melphalanflufenamid muss das Leukämierisiko gegen den potenziellen therapeutischen Nutzen abgewogen werden. Die Patienten sind vor und während der Behandlung engmaschig auf das Auftreten von AML und MDS zu überwachen.

Sekundäre Primärmalignome (SPM)

Die Anwendung von Alkylanzien wurde mit der Entwicklung eines SPM in Verbindung gebracht, und SPM wurden auch nach Anwendung von Pepaxti berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Anwendung des Pepaxti-Metaboliten Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison, und in geringerem Maße in Kombination mit Thalidomid und Prednison, wurde diese mit einem erhöhten Risiko für solide SPM bei älteren Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom in Verbindung gebracht. Melphalanflufenamid ist nicht angezeigt in Kombination mit Lenalidomid oder Thalidomid. Die Patienten sind vor und während der Behandlung engmaschig auf das Auftreten von SPM zu überwachen.

Vorangegangene autologe Stammzelltransplantation

Pepaxti wird nicht bei Patienten empfohlen, die innerhalb von 36 Monaten nach einer autologen Stammzelltransplantation eine Krankheitsprogression aufwiesen (siehe Abschnitt 4.1). Dies basiert auf den Ergebnissen aus der Studie OP-103 (OCEAN), einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mit 2 bis 4 Therapielinien vorbehandelt wurden und in der letzten Therapielinie Lenalidomid-refraktär waren. Post-hoc-Analysen zeigten, dass mit Melphalanflufenamid/Dexamethason behandelte Patienten, die weniger als 36 Monate nach einer autologen Stammzelltransplantation eine Krankheitsprogression aufwiesen, gegenüber dem Kontrollarm mit Pomalidomid/Dexamethason eine geringere Wahrscheinlichkeit des Überlebens hatten, wobei das mediane OS 15,7 Monate (95%-KI: 11,9, 20,5, n=101) bzw. 28,7 Monate (95%-KI: 20,2, 34,1; n=101) betrug. Patienten, die zuvor keine autologe Stammzelltransplantation hatten oder bei denen die Erkrankung mehr als 36 Monate nach einer autologen Stammzelltransplantation fortgeschritten war, zeigten ein medianes OS von 23,6 Monaten (95%-KI: 18,9, 28,0; n=145) unter Melphalanflufenamid/Dexamethason im Vergleich zu 19,8 Monaten (95%-KI: 12,6, 26,5; n=148) im Behandlungsarm unter Pomalidomid/Dexamethason.

Myeloablative Konditionierungstherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pepaxti in den für eine Myeloablation erforderlichen Dosen wurden beim Menschen nicht untersucht. Pepaxti sollte nicht zur Konditionierungstherapie vor einer Stammzelltransplantation angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Da bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine ausgeprägte Knochenmarkdepression vorliegen kann, sind diese Patienten engmaschig zu überwachen. Es liegen keine ausreichenden Daten zu Patienten mit einer eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² vor, die eine Dosisempfehlung stützen (siehe Abschnitt 4.2).

Attenuierte Lebendimpfstoffe

Bei Patienten, die attenuierte Lebendimpfstoffe erhalten, wurde für den Metaboliten Melphalan ein Risiko für eine schwere Erkrankung mit potenziell tödlichem Ausgang beschrieben. Das Risiko ist bei Patienten, die bereits aufgrund Ihrer Grunderkrankung immungeschwächt sind, erhöht. Sofern möglich, sollte ein inaktivierter oder mRNA-basierter Impfstoff verwendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Melphalanflufenamid durchgeführt. Basierend auf den verfügbaren In-vitro-Daten und klinischen Daten besteht für Melphalanflufenamid ein geringes Risiko für pharmakokinetische oder pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Wie bei allen zytotoxischen Behandlungen sollten Patientinnen und Patienten, die Melphalanflufenamid anwenden, bis sechs Monate nach Ende der Behandlung wirksame und zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Melphalanflufenamid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit dem Melphalanflufenamid-Metaboliten Melphalan haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der genotoxischen Eigenschaften und der strukturellen Ähnlichkeit von Melphalanflufenamid mit bekannten teratogenen Substanzen ist es möglich, dass Melphalanflufenamid bei Kindern behandelter Patientinnen und Patienten angeborene Fehlbildungen hervorrufen kann. Melphalanflufenamid sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Melphalanflufenamid.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Melphalanflufenamid oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund seiner genotoxischen Eigenschaften ist Melphalanflufenamid während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es ist zu erwarten, dass Melphalanflufenamid – wie andere Wirkstoffe mit alkylierenden Eigenschaften – die Ovarialfunktion bei prämenopausalen Frauen unterdrückt, was bei einer großen Anzahl von Patientinnen zu Amenorrhoe führt.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Melphalanflufenamid unerwünschte Wirkungen auf die Spermatogenese haben kann (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist es möglich, dass Melphalanflufenamid vorübergehende oder dauerhafte unerwünschte Wirkungen auf die männliche Fertilität verursachen kann. Vor der Behandlung wird eine Sperma-Kryokonservierung empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pepaxti hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es ist möglich, dass bestimmte Nebenwirkungen von Melphalanflufenamid, wie Schwindel und Übelkeit, diese Fähigkeit beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Pepaxti in Kombination mit Dexamethason wurde bei 491 Patienten mit multiplem Myelom untersucht, darunter 147 Patienten mit dreifach refraktärem (*triple-class refractory*, TCR) multiplem Myelom, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten hatten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Thrombozytopenie (83 %), Neutropenie (72 %), Anämie (66 %), Übelkeit (21 %), Diarrhö (19 %) und Fieber (19 %). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Pneumonie (11 %), Thrombozytopenie (5 %) und Atemwegsinfektionen (4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die bei Patienten unter Pepaxti berichtet wurden. Die Daten spiegeln die Exposition gegenüber Pepaxti bei 13 Patienten als Monotherapie und bei 478 Patienten in Kombination mit Dexamethason wider.

Die Nebenwirkungen werden anhand der MedDRA-Begriffe beschrieben.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit multiplem Myelom unter Pepaxti in klinischen Studien berichtet wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Gesamthäufigkeit	Häufigkeit Grad 3/4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Septischer Schock	Gelegentlich	Gelegentlich
	Sepsis ¹	Häufig	Häufig
	Pneumonie ²	Sehr häufig	Häufig
	Infektionen der Atemwege ³	Sehr häufig	Häufig
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	Gelegentlich	Gelegentlich
	Akute myeloische Leukämie (AML).	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie	Häufig	Häufig
	Thrombozytopenie ⁴	Sehr häufig	Sehr häufig
	Neutropenie ⁵	Sehr häufig	Sehr häufig
	Anämie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Leukopenie	Häufig	Häufig
	Lymphopenie	Häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Häufig	Gelegentlich
	Hypokaliämie	Häufig	Häufig
	Hyperurikämie	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Schwindel	Häufig	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Tiefe Venenthrombose	Häufig	Gelegentlich
	Hämatom	Häufig	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Lungenembolie	Gelegentlich	Gelegentlich
	Dyspnoe	Sehr häufig	Gelegentlich
	Belastungsdyspnoe	Häufig	-
	Husten	Sehr häufig	Gelegentlich
	Nasenbluten	Häufig	Gelegentlich

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Gesamthäufigkeit	Häufigkeit Grad 3/4
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	Häufig
	Übelkeit	Sehr häufig	Gelegentlich
	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Fieber	Sehr häufig	Häufig
	Ermüdung	Sehr häufig	Häufig
	Asthenie	Sehr häufig	Häufig

¹ Sepsis umfasst die Ereignisse Sepsis, Escherichia-Sepsis, bakterielle Sepsis und Urosepsis

² Pneumonie umfasst die Ereignisse Pneumonie, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, COVID-19-Pneumonie, Pneumonia influenzae und virale Pneumonie

³ Atemwegsinfektionen umfassen die Ereignisse Atemwegsinfektionen, virale Infektionen der Atemwege, Infektionen der oberen Atemwege, virale Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, virale Bronchitis und Infektionen der unteren Atemwege

⁴ Thrombozytopenie umfasst die Ereignisse Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl

⁵ Neutropenie umfasst die Ereignisse Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thrombozytopenie

Thrombozytopenie wurde bei 83 %, Thrombozytopenie Grad 3/4 bei 74 % der mit Pepaxti behandelten Patienten berichtet. Bei 33 % der Patienten trat während des ersten Behandlungszyklus eine Thrombozytopenie Grad 3/4 auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Grad-3- oder -4-Thrombozytopenie betrug 43 Tage ab der ersten Dosis. Thrombozytopenie Grad 3/4 führte bei 41 % zu einer Dosisverzögerung, bei 23 % zu einer Dosisreduzierung und bei 12 % zum Absetzen der Behandlung mit Pepaxti.

Blutungen

Blutungen jeglichen Grades wurden bei 21 % der Patienten berichtet. Blutungen 3. Grades wurden bei 2 % und Blutungen 4. Grades bei < 1 % der Patienten berichtet. Die am häufigsten berichteten Blutungen waren Nasenbluten bei 6 % der Patienten und unspezifisches Hämatom bei 2 % der Patienten. Blutungen, die während des Zyklus begleitet von einer Thrombozytopenie Grad 3/4 begannen, wurden bei 14 % der Patienten berichtet.

Neutropenie

Neutropenie wurde bei 72 % der Patienten, Neutropenie Grad 3/4 wurde bei 66 % der mit Pepaxti behandelten Patienten berichtet. Bei 38 % der Patienten trat während des ersten Behandlungszyklus eine Neutropenie Grad 3/4 auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Neutropenie 3. oder 4. Grades betrug 22 Tage ab der ersten Dosis.

Neutropenie Grad 3/4 führte bei 26 % zu einer Dosisverzögerung, bei 9 % zu einer Dosisreduzierung und bei 4 % zum Absetzen der Behandlung mit Pepaxti.

Infektionen traten bei 21 % der Patienten während des Zyklus begleitet von einer Neutropenie Grad 3/4 auf. Klinisch signifikante Infektionen (Grad 3 oder höher) wurden bei 8 % der Patienten mit begleitender Neutropenie Grad 3-4 berichtet. Febrile Neutropenie wurde bei 4 % der Patienten berichtet.

Infektionen

Alle Patienten in der Zielpopulation haben aufgrund ihrer Immundefizienz ein Infektionsrisiko. Durch Melphalanflufenamid induzierte Myelosuppression und immunsupprimierende Wirkungen können die Entstehung von Infektionen, die in den schwersten Manifestationen tödlich verlaufen können, begünstigen. Die Durchführung prophylaktischer Maßnahmen, wie die Gabe von Antimikrobiotika, kann von Nutzen sein (siehe Abschnitt 4.2).

Insgesamt traten bei 52 % der Patienten, die Pepaxti erhielten, Infektionen jeglicher Art auf. Pneumonie und andere Infektionen der Atemwege sind die häufigsten Arten von Infektionen.

Anämie

Anämie wurde bei 66 %, Anämie 3. Grades bei 41 % und Anämie 4. Grades bei 1 % der mit Pepaxti behandelten Patienten berichtet.

Sekundäre Primärmalignome

Alkylanzien werden mit der Entwicklung von MDS, AML und anderer sekundärer Primärmalignome in Verbindung gebracht. Gelegentlich kam es bei Patienten, die Pepaxti in klinischen Studien erhielten, zu MDS und AML. Darüber hinaus wurde eine geringe Anzahl weiterer primärer Malignome berichtet, wobei die häufigsten Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome waren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sind gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit und Erbrechen sowie hämatologische Ereignisse aufgrund einer Knochenmarkdepression wahrscheinlich. Die Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, einschließlich eines wöchentlichen Blutbilds über mindestens 4 Wochen, und bei Bedarf sollte eine geeignete unterstützende Behandlung eingeleitet werden, z. B. mit Bluttransfusionen, Antimikrobiotika und/oder hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Es ist kein spezifisches Antidot für Melphalanflufenamid bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Stickstofflost-Analoga,
ATC-Code: L01AA10

Wirkmechanismus

Melphalanflufenamid ist ein peptidkonjugiertes Alkylans. Das Arzneimittel besteht aus einem Dipeptid und einem alkylierenden Teil aus der Gruppe der Stickstoffsensanaloga. Das lipophile intakte Peptidkonjugat wird rasch über einen passiven Transport in die Zellen verteilt, wo es an Esterasen und Peptidasen bindet und zum Metaboliten Melphalan katalysiert wird. Ähnlich wie bei anderen Stickstoffsensanaloga ist die Vernetzung der DNA an der Antitumoraktivität von Melphalanflufenamid beteiligt. In zellulären Testsystemen hemmte Melphalanflufenamid die Proliferation und induzierte eine Apoptose hämatopoetischer Tumorzellen. Eine erhaltene zytotoxische Aktivität wurde in multiplen Myelomzellen mit fehlender oder beeinträchtigter p53-Funktionalität nachgewiesen. Melphalanflufenamid zeigte in Kombination mit Dexamethason eine synergistische Zytotoxizität bei Zelllinien des Melphalan-resistenten und -nichtresistenten multiplen Myeloms.

Pharmakodynamische Wirkungen

Elektrophysiologie des Herzens

In der zugelassenen Dosis hat Melphalanflufenamid keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die EKG-Parameter PR-Intervall, QRS-Intervall oder QTc-Intervall.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason wurden im Rahmen von HORIZON, einer multizentrischen, einarmigen Studie bei 157 Patienten mit rezidiviertem refraktärem multiplem Myelom (RRMM), untersucht. Insgesamt 157 Patienten erhielten an Tag 1 Melphalanflufenamid 40 mg und an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes 28-Tage-Zyklus Dexamethason 40 mg (20 mg bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren). Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität behandelt. 110 Patienten litten an einem multiplen Myelom, das gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, mindestens einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär war, d. h. ihr multiples Myelom war dreifach refraktär (TCR), und sie waren mit mindestens 3 Therapielinien vorbehandelt. Primär refraktäre Patienten waren von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Die mediane Dauer der Melphalanflufenamid-Behandlung in der TCR-Patientenpopulation (n=110) betrug 3,0 Monate (Bereich 1,0 bis 28,0 Monate).

Von den 110 dreifach refraktären (TCR-) Patienten in ≥ 3 . Linie in der HORIZON-Studie hatten 52 Patienten keine autologe Stammzelltherapie (ASCT) erhalten oder zeigten mehr als 36 Monate nach einer ASCT eine Progression. Bei 58 Patienten kam es innerhalb von 36 Monaten nach einer ASCT zu einer Progression. Die Krankheitsmerkmale und Wirksamkeitsdaten von TCR-Patienten, die mit mindestens 3 Therapielinien vorbehandelt waren und keine ASCT erhalten hatten oder mehr als 36 Monate nach einer ASCT eine Krankheitsprogression aufwiesen, sind in Tabelle 4 und Tabelle 5 zusammengefasst.

Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate, ORR*), die von Prüfern gemäß den IMWG-Kriterien beurteilt wurde.

Tabelle 4: Krankheitsmerkmale bei dreifach refraktären (TCR-)Patienten, die mit mindestens 3 Therapielinien vorbehandelt waren und keine ASCT erhalten hatten oder mehr als 36 Monate nach einer ASCT eine Progression aufwiesen, in der HORIZON-Studie

Parameter	HORIZON-Studie (n=52)
Mediane Jahre von der Diagnose bis zum Beginn der Studienbehandlung (Bereich)	7,4 (0,7-24,6)
Vorbehandlungen, median (Bereich)	5 (3-10)
Alter, median (Bereich)	70 (42-86)
Patienten im Alter von < 65 Jahren, n (%)	18 (35 %)
Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren, n (%)	18 (35 %)
Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren, n (%)	16 (31 %)
Dokumentierter Refraktärstatus, n (%)	
Lenalidomid	47 (90 %)
Pomalidomid	49 (94 %)
Bortezomib	37 (71 %)
Carfilzomib	26 (50 %)
Daratumumab	49 (94 %)
Alkylator-refraktär	32 (62 %)
Exposition gegenüber Melphalan	30 (58 %)
Melphalan-refraktär	11 (21 %)
Vorangegangene Stammzelltransplantation, n (%)	19 (37 %)
ECOG-Status bei Studienbeginn, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)

Parameter	HORIZON-Studie (n=52)
Internationales Staging-System bei Studienbeginn, n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III	19 (37 %)
Fehlt/Unbekannt	3 (6 %)
Hochrisiko-Zytogenetik ^a , n (%)	21 (40 %)
Extramedulläre Erkrankung (EMD), n (%)	22 (42 %)

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

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse bei dreifach refraktären (TCR-)Patienten, die mit mindestens 3 Therapielinien vorbehandelt worden waren und keine ASCT hatten oder mehr als 36 Monate nach einer ASCT eine Progression aufwiesen, in der HORIZON-Studie

	HORIZON-Studie, n=52
Ansprechen	Vom Prüfarzt beurteilt
Gesamtansprechrate (ORR) ^a , 95 %-KI (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Stringente komplette Remission (<i>stringent complete response</i> , sCR)	0
Komplette Remission (<i>complete response</i> , CR)	0
Sehr gutes partielles Ansprechen (<i>very good partial response</i> , VGPR)	5 (9,6 %)
Partielles Ansprechen (<i>partial response</i> , PR)	10 (19,2 %)
Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>, DOR)	
Median, 95 %-KI (Monate)	7,6 (3,0-12,3)
Zeit bis zum Ansprechen, medianer Bereich (Monate)	2,3 (1,0-10,5)

^a Umfasst sCR + CR + VGPR + PR.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pepaxti eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung des multiplen Myeloms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Pepaxti 40 mg wurden während der 30-minütigen Infusion Melphalanflufenamid-Plasmaspitzenpiegel von durchschnittlich 159 ng/ml (VK % 39) erreicht. Die maximalen Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten Melphalan wurden 4 bis 15 Minuten nach dem Ende der Infusion von Pepaxti 40 mg erreicht. Nach einer Einzeldosis Pepaxti 40 mg betragen die mittlere (VK %) C_{max} 432 ng/ml (30 %) und die AUC_{0-INF} 873 ng/ml/h (28 %) für den Metaboliten Melphalan. Im Steady-State lagen die mittlere (VK %) C_{max} für den Metaboliten Melphalan bei 419 ng/ml (33 %) und die AUC_{0-INF} bei 815 ng/ml/h (29 %). Der Vergleich der PK-Parameter des Metaboliten Melphalan zeigte, dass das 90%-KI für das bereinigte geometrische Mittelverhältnis für die periphere und zentrale intravenöse Infusion innerhalb von 0,8 und 1,25 für C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ und $AUC_{(0-\infty)}$ lag, was auf Bioäquivalenz für die peripher- und zentralvenöse Infusion von Melphalanflufenamid schließen lässt.

Die AUC für Melphalanflufenamid und den Metaboliten Melphalan steigt über den Dosierungsbereich von 25-130 mg annähernd dosisproportional an.

Verteilung

In vivo wird Melphalanflufenamid rasch aus dem Plasma entfernt, was auf eine Verteilung in die peripheren Gewebe zurückgeführt wird.

Nach einer Einzeldosis Melphalanflufenamid betragen das mittlere (VK %) Verteilungsvolumen für Melphalanflufenamid 35 l (71 %) und das mittlere apparente Verteilungsvolumen für den Metaboliten Melphalan 76 l (32 %).

Biotransformation

Melphalanflufenamid wird in Geweben in den Metaboliten Desethyl-Melphalanflufenamid und in den Metaboliten Melphalan verstoffwechselt. Im Plasma findet keine nennenswerte Verstoffwechslung von Melphalanflufenamid zum Metaboliten Melphalan statt. Melphalan wird hauptsächlich durch spontane Hydrolyse zu Monohydroxy-Melphalan und Dihydroxy-Melphalan metabolisiert.

Elimination

Nach Beendigung der Infusion von Pepaxti 40 mg beträgt die mittlere (VK %) Eliminationshalbwertszeit von Melphalanflufenamid 2,1 Minuten (34 %). Die mittlere (VK %) Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten Melphalan beträgt 70 Minuten (21 %). Die mittlere (VK %) Clearance von Melphalanflufenamid und dem Metaboliten Melphalan beträgt bei der empfohlenen Dosis von Pepaxti 40 mg 692 l/h (49 %) bzw. 23 l/h (23 %).

Die renale und hepatische Ausscheidung von unverändertem Melphalanflufenamid wird als vernachlässigbar bewertet, da die Plasmaclearance von Melphalanflufenamid insgesamt die renale glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und den hepatischen Blutfluss deutlich übersteigt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine Unterschiede in der Pharmakokinetik des Metaboliten Melphalan je nach Alter oder Geschlecht beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

Der Melphalanflufenamid-Metabolit Melphalan wird teilweise über die Nieren ausgeschieden. Bei den mit Melphalanflufenamid behandelten Patienten in der Studie OP-103 hatten 72 Patienten eine normale Nierenfunktion, 112 Patienten eine leichte Nierenfunktionsstörung und 43 Patienten eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung.

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse war die AUC von Melphalan bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung durchschnittlich 6 %, bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung mit einer eGFR von 45-60 ml/min/1,73 m² 18 % und bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung mit einer eGFR von 30-45 ml/min/1,73 m² 32 % größer als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit einer niedrigeren eGFR wurde eine stärkere Wirkung von Pepaxti auf die Thrombozytenwerte beobachtet. Bei Patienten mit einer eGFR von 30-45 ml/min/1,73 m² wird eine Pepaxti-Dosis von 30 mg empfohlen. Die vorliegenden Daten zu Patienten mit einer eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² sind nicht ausreichend, um eine Dosisempfehlung zu stützen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Gesamtbilirubin 1 bis 1,5 × ULN bei beliebigem AST-Wert) wurden keine Unterschiede hinsichtlich der PK des Metaboliten Melphalan beobachtet. Der Effekt einer mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN und beliebigem AST-Wert) auf die PK ist unbekannt.

Körpergewicht

Bei Patienten mit niedrigerem Körpergewicht wurde eine höhere Exposition gegenüber dem Metaboliten Melphalan beobachtet. Bei einem Körpergewicht von 60 kg waren die C_{max} im Durchschnitt 36 % höher und die AUC im Durchschnitt 31 % größer als bei einem Körpergewicht von 95 kg. Bei Patienten mit geringerem Körpergewicht wurde eine höhere Inzidenz von Thrombozytopenie und Neutropenie beobachtet. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von höchstens 60 kg wird eine Pepaxti-Dosis von 30 mg empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität und Mutagenität

Pepaxti ist genotoxisch. Mechanistische In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Melphalanflufenamid irreversible DNA-Schäden verursacht.

Mit Melphalanflufenamid wurden keine Studien zur Karzinogenität oder Mutagenität durchgeführt.

Reproduktionstoxikologie

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden alle 21 Tage zwei oder drei Dosen Melphalanflufenamid in einer Dosis von 20 mg, 40 mg oder 55 mg/m² an Ratten und in einer Dosis von 0,45 mg/kg oder 0,90 mg/kg (9 mg oder 18 mg/m²) an Hunde gegeben. Bei beiden Tierarten wurden ein vermindertes Hodengewicht und eine Depletion der Keimzellen beobachtet, und bei Hunden wurde eine epididymale Oligospermie beobachtet. Bei Hunden wurden bei Expositionen unterhalb der empfohlenen klinischen Dosis von 40 mg unerwünschte Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet. Die Reversibilität von unerwünschten Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane wurde nicht untersucht.

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität mit Melphalanflufenamid durchgeführt. Der Melphalanflufenamid-Metabolit Melphalan erwies sich bei Ratten nach Gabe einer Einzeldosis als teratogen. In Studien zur Reproduktionstoxizität bei wiederholter Gabe führte die Melphalan-Exposition zu maternaler Toxizität und induzierte angeborene Fehlbildungen. In einer Studie an Mäusen wurde eine Verringerung der Anzahl an Jungtieren pro Wurf beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre

Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet, kann sie vor der Anwendung bis zu 6 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werden. Nicht einfrieren. Wurde die verdünnte Lösung gekühlt, sollte sie vor der Anwendung maximal 30 Minuten lang auf Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) gebracht werden.

Die verdünnte Infusionslösung kann bis zu 1,5 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (einschließlich Infusionszeit).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50-ml-Durchstechflasche aus Typ 1-Glas, verschlossen mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumversiegelung mit einer abnehmbaren Kunststoffkappe, die 20 mg Pulver enthält. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Pepaxti sollte von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Lösung zu gewährleisten.

Zusätzliche Lösungsmittel, die für die Zubereitung benötigt werden:

Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektions-/Infusionslösung (Raumtemperatur).

250-ml-Beutel mit kalter (2 °C – 8 °C) Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung (mindestens 4 Stunden im Kühlschrank lagern).

Tabelle 6 Verdünnungsvolumina je Pepaxti-Dosis

Beschreibung des Volumens	Pepaxti-Dosis			
	40 mg (2 Durchstech- flaschen)	30 mg (1,5 Durchstech- flaschen)	20 mg (1 Durchstech- flasche)	15 mg (0,75 Durchstech- flasche)
Volumen der rekonstituierten Pepaxti-Lösung, die für das Endprodukt benötigt wird	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Endgültiges Gesamtvolumen des Infusionsbeutels nach Verdünnung	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Pepaxti-Konzentration nach Verdünnung	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Zubereitungsschritte

Lesen Sie vor Beginn der Zubereitung die Anweisungen vollständig durch.

Die Schritte 3 bis 5 müssen innerhalb von 30 Minuten abgeschlossen sein.

<u>Schritte zur Rekonstitution und Verdünnung</u>
<i>Schritt 1</i> Bestimmen Sie die Anzahl der für die Dosis benötigten Durchstechflaschen gemäß Tabelle 6 „Verdünnungsvolumina je Pepaxti-Dosis“. Lagern Sie die Durchstechflasche(n) mindestens 30 Minuten lang bei Raumtemperatur.
<i>Schritt 2</i> Die Durchstechflasche(n) kräftig schütteln oder vortexen, damit der lyophilisierte Pulverkuchen zu einem losen Pulver zerfällt.

Die Schritte 3 bis 5 müssen innerhalb von 30 Minuten abgeschlossen sein.

Schritt 3

Für eine Pepaxti-Dosis von 40 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 30 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 20 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 15 mg
Rekonstituieren Sie jede der 2 Durchstechflaschen unter aseptischen Bedingungen mit 40 ml 5 %-iger Glucose-Infusionslösung, um eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml zu erhalten.	Rekonstituieren Sie jede der 2 Durchstechflaschen unter aseptischen Bedingungen mit 40 ml 5 %-iger Glucose-Infusionslösung, um eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml zu erhalten.	Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit 40 ml 5 %-iger Glucose-Infusionslösung, um eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml zu erhalten.	Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit 40 ml 5 %-iger Glucose-Infusionslösung, um eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml zu erhalten.

Stellen Sie sicher, dass die 5 %-ige Glucose-Infusionslösung Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) erreicht hat. Schütteln Sie die Durchstechflasche(n) kräftig, bis die Lösung klar ist. Lassen Sie die Durchstechflasche(n) stehen, damit sich Luftblasen auflösen können, um eine klare Lösung zu erhalten.

Schritt 4

Entnehmen Sie 80 ml aus einem gekühlten (2 °C – 8 °C) 250-ml-Beutel Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %). Entsorgen Sie die entnommenen 80 ml.

Schritt 5

Für eine Pepaxti-Dosis von 40 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 30 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 20 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 15 mg
Entnehmen Sie 80 ml der rekonstituierten Lösung aus den Pepaxti-Durchstechflaschen und überführen Sie sie in eine intravenöse (i.v.) Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine Endkonzentration von 0,16 mg/ml zu erhalten.	Entnehmen Sie 60 ml der rekonstituierten Lösung aus den Pepaxti-Durchstechflaschen und überführen Sie sie in eine intravenöse (i.v.) Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine Endkonzentration von 0,13 mg/ml zu erhalten.	Entnehmen Sie 40 ml der rekonstituierten Lösung aus der Pepaxti-Durchstechflasche und überführen Sie sie in eine intravenöse (i.v.) Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine Endkonzentration von 0,10 mg/ml zu erhalten.	Entnehmen Sie 30 ml der rekonstituierten Lösung aus der Pepaxti-Durchstechflasche und überführen Sie sie in eine intravenöse (i.v.) Natriumchlorid-Injektionslösung, 9 mg/ml (0,9 %), um eine Endkonzentration von 0,08 mg/ml zu erhalten.

Entsorgen Sie den in der/den Durchstechflasche(n) verbliebenen, nicht verwendeten Anteil. Drehen Sie den Beutel vorsichtig um, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln. Überprüfen Sie, dass die Lösung klar und farblos bis blassgelb ist. Nicht verwenden, wenn die Lösung erkennbar Verfärbungen oder Partikel aufweist.

Aufbewahrungsfristen

Pepaxti wird in Lösung abgebaut, insbesondere bei Raumtemperatur, und die Aufbewahrungsfristen für die verdünnte Lösung sollten nicht überschritten werden.

Zur sofortigen Anwendung

Die Infusion der verdünnten Lösung muss **innerhalb von 60 Minuten** nach Beginn der Rekonstitution beginnen (Schritt 3).

Zur verzögerten Anwendung

Wird die verdünnte Lösung nicht sofort angewendet, sollte sie innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Rekonstitution (Schritt 3) im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werden. Sie kann **bis zu 6 Stunden lang** aufbewahrt werden.

Anwendung

Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Nicht verwenden, wenn Trübungen, Verfärbungen oder Fremdpartikel erkennbar sind.

Anwendungsschritte

Schritt 6

Geben Sie Pepaxti als 30-minütige intravenöse Infusion über einen peripher- oder zentralvenösen Zugang, z. B. einen PICC-Katheter oder einen getunnelten zentralen Venenkatheter. Wurde der Infusionsbeutel im Kühlschrank gelagert, lassen sie ihn auf Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) aufwärmen. Beginnen Sie die Infusion innerhalb von 30 Minuten nach Entnahme der verdünnten Lösung aus dem Kühlschrank.

Schritt 7

Spülen Sie den Katheter nach Beendigung der Pepaxti-Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).

Entsorgung

Pepaxti ist ein zytotoxisches Arzneimittel, das nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist. Das Verfahren zur sicheren Handhabung und Entsorgung von Stickstofflost-Analoga muss von Angehörigen der Gesundheitsberufe oder medizinischem Personal befolgt werden und muss den aktuellen Empfehlungen für zytotoxische Arzneimittel entsprechen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1669/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. August 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pepaxti 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Melphalanflufenamid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Melphalanflufenamid (als Hydrochlorid)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

und Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch: vorsichtig handhaben.

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Stockholm
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1669/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-BARCODE mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett der Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Pepaxti 20 mg Pulver für ein Konzentrat
Melphalanflufenamid

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 mg/ml nach Rekonstitution.

6. WEITERE ANGABEN

Zytotoxisch: vorsichtig handhaben.
Packungsbeilage beachten.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Pepaxti 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Melphalanflufenamid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Pepaxti und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Pepaxti beachten?
3. Wie ist Pepaxti anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pepaxti aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Pepaxti und wofür wird es angewendet?

Pepaxti gehört zu einer Gruppe von Krebsarzneimitteln, die als „Alkylanzien“ bezeichnet werden. Es wirkt, indem es an die DNA bindet (die genetische Anweisung, die die Zellen benötigen, um zu überleben und sich zu vermehren) und sie schädigt. So trägt es dazu bei, das Wachstum der Krebszellen zu stoppen.

Pepaxti wird zusammen mit dem Steroid Dexamethason zur Behandlung von Erwachsenen mit dem Blutkrebs multiples Myelom angewendet. Es wird angewendet, wenn die Krankheit auf mindestens drei Arten von Krebsarzneimitteln nicht anspricht. Wenn Sie mit einer Blutstammzelltransplantation behandelt wurden (ein Verfahren, bei dem die Zellen, die Ihr Blut produzieren, entfernt und ersetzt werden), sollte die Zeit bis zum Wiederauftreten des multiplen Myeloms nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Pepaxti beachten?

Pepaxti darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Melphalanflufenamid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Pepaxti gegeben wird.

Abnorme Blutungen und blaue Flecken sowie geringe Anzahl von Blutplättchen (Blutzellen)

Pepaxti kann die Anzahl einer bestimmten Art von Blutzellen, der sogenannten Blutplättchen, verringern, die zur Blutgerinnung beitragen. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine Blutung auftritt, z. B. Nasenbluten, oder wenn Sie blaue Flecken auf der Haut bekommen.

Fieber und geringe Anzahl weißer Blutzellen

Pepaxti kann die Anzahl der weißen Blutzellen, die für die Bekämpfung von Infektionen wichtig sind, verringern. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Symptome einer Infektion wie Fieber, Schüttelfrost oder Husten haben.

Geringe Anzahl roter Blutzellen

Pepaxti kann die Anzahl der roten Blutzellen verringern, die Sauerstoff zu den Zellen in Ihrem Körper transportieren. Ihr Arzt wird regelmäßig Blutproben nehmen, um Ihre Blutzellen zu überwachen. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie sich schwach oder müde fühlen, wenn Sie blass aussehen oder kurzatmig sind.

Infektionen

Infektionen wie Lungeninfektionen (Pneumonie) und Infektionen der oberen Atemwege (die Erkältungssymptome verursachen) treten im Zusammenhang mit Pepaxti sehr häufig auf. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Fieber oder andere Anzeichen einer Infektion entwickeln. Ihr Arzt kann Ihnen vorbeugende Antibiotika empfehlen, um das Risiko für das Auftreten von Infektionen zu senken.

Risiko für Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen auftritt.

Risiko für die Entwicklung von Blutgerinnseln

Die Anwendung von Pepaxti in Kombination mit Dexamethason kann das Risiko für die Entwicklung von Blutgerinnseln erhöhen. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie jemals ein Blutgerinnsel in einer Vene (Thrombose) hatten. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn es bei Ihnen zu Schwellungen an einem Bein oder Arm kommt, wenn Sie Atemprobleme haben oder wenn Sie Brustschmerzen bekommen.

Risiko für eine zusätzliche Krebserkrankung

Es ist wichtig zu beachten, dass Patienten mit multiplem Myelom unter der Behandlung mit Pepaxti weitere Krebsarten entwickeln können. Daher sollte Ihr Arzt bei einer Verschreibung dieses Arzneimittels den Nutzen und das Risiko für Sie sorgfältig abwägen.

Nierenerkrankung

Wenn Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist, können sich die Nebenwirkungen von Pepaxti auf Ihre Blutzellen verstärken. Es liegen zu wenige Informationen über die Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vor, um eine sichere und wirksame Dosis empfehlen zu können.

Impfungen

Impfstoffe, die lebende, aber abgeschwächte Organismen enthalten, sogenannte attenuierte Lebendimpfstoffe (wie Masern-, Mumps- und Röteln-Impfstoffe), sollten während der Behandlung mit Pepaxti nicht angewendet werden, da sie zu einer Infektion führen können. Einige andere Arten von Impfstoffen, die als inaktivierte Impfstoffe oder mRNA-basierte Impfstoffe bezeichnet werden, können jedoch verwendet werden. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, dass Sie mit Pepaxti behandelt werden, bevor Sie sich impfen lassen.

Kinder und Jugendliche

Pepaxti ist nicht zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren vorgesehen.

Anwendung von Pepaxti zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

Dieses Arzneimittel wird nicht für die Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Vermeiden Sie es, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger zu werden, da es Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Ihr Arzt wird mit Ihnen die möglichen Risiken einer Anwendung von Pepaxti während der Schwangerschaft besprechen.

Wenn Sie eine Frau sind und schwanger werden könnten:

- Ihr Arzt wird Sie auffordern, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, bevor Sie mit der Behandlung mit Pepaxti beginnen.
- Sie müssen während der Behandlung und über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Ihrer letzten Dosis Pepaxti eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung, die für Sie in Frage kommen.

Wenn Sie ein Mann sind und ein Kind zeugen könnten:

- Sie müssen während der Behandlung und über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Ihrer letzten Dosis Pepaxti eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Sie sollten während der Behandlung mit Pepaxti nicht stillen, da dies für Ihr Kind schädlich sein kann.

Fortpflanzungsfähigkeit

Pepaxti kann die Eierstöcke oder Spermien beeinträchtigen, was zu Unfruchtbarkeit (Unfähigkeit, ein Kind zu bekommen bzw. zu zeugen) führen kann. Bei Frauen kann die Menstruation aufhören. Bei Männern kann die Unfähigkeit, ein Kind zu zeugen (Sterilität), aufgrund fehlender Spermien dauerhaft sein. Fragen Sie vor der Behandlung Ihren Arzt bezüglich einer Spermakonservierung um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pepaxti kann Übelkeit und Schwindel verursachen, was Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

3. Wie ist Pepaxti anzuwenden?

Pepaxti wird zu einer Lösung zubereitet und von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal über einen Zeitraum von 30 Minuten als Tropfinfusion in eine Vene (intravenöse Infusion) gegeben. Ihr Arzt wird über die richtige Dosis von Pepaxti entscheiden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 40 mg einmal alle 4 Wochen. Wenn Sie 60 kg oder weniger wiegen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 30 mg einmal alle 4 Wochen. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, wie Sie davon profitieren und keine unverträglichen Nebenwirkungen haben. Im Rahmen Ihrer Behandlung werden Sie außerdem ein anderes Arzneimittel, Dexamethason, einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Pepaxti erhalten haben, als Sie sollten

Dieses Arzneimittel wird von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gegeben. In dem unwahrscheinlichen Fall, dass Sie zu viel (eine Überdosierung) erhalten haben, wird Ihr Arzt Sie untersuchen und u. a. Blutproben zur Überwachung Ihrer Blutzellen nehmen.

Wenn eine Dosis Pepaxti versäumt wurde

Es ist sehr wichtig, dass Sie alle Ihre Termine wahrnehmen, um sicherzustellen, dass Ihre Behandlung wirksam ist. Wenn Sie einen Termin versäumt haben, wenden Sie sich so bald wie möglich an Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich feststellen – möglicherweise bedürfen Sie dringend medizinischer Behandlung:

- Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Husten oder andere Anzeichen einer Infektion (aufgrund eines Mangels an weißen Blutzellen, die als Neutrophile bezeichnet werden und Infektionen bekämpfen).
- Schnelle Atmung, schneller Puls, Fieber und Schüttelfrost, sehr wenig bis gar kein Urin, Übelkeit und Erbrechen, Verwirrtheit, Bewusstlosigkeit (aufgrund einer schwerwiegenden bakteriellen Infektion des Blutes, die als Sepsis oder septischer Schock bezeichnet wird).
- Blutungen oder blaue Flecken ohne Ursache, einschließlich Nasenbluten (aufgrund einer geringen Anzahl von Blutplättchen [Thrombozytopenie]).
- Kurzatmigkeit (aufgrund einer schwerwiegenden Infektion der oberen Atemwege, einer Lungenentzündung oder eines Blutgerinnsels in der Lunge).
- Schmerzen und Schwellungen an Beinen oder Armen, insbesondere der Unterschenkel oder Waden (verursacht durch Blutgerinnsel).

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Geringere Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Geringere Anzahl einer Art weißer Blutzellen, die als Neutrophile bezeichnet werden (Neutropenie)
- Geringere Anzahl roter Blutzellen, die Sauerstoff im Blut transportieren, (Anämie), was zu Schwäche und Müdigkeit führt
- Infektion der Lunge (Pneumonie)
- Infektion der Atemwege mit z. B. Fieber, Husten und erkältungsähnlichen Symptomen
- Durchfall
- Übelkeit
- Fieber
- Husten
- Kurzatmigkeit
- Extreme Müdigkeit (Erschöpfung)
- Schwäche

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwerwiegende bakterielle Infektion des Blutes (Sepsis)
- Fieber in Kombination mit einer verringerten Anzahl bestimmter weißer Blutzellen (Neutropenie)
- Geringere Anzahl einer Art weißer Blutzellen, sogenannter Lymphozyten, (Lymphopenie), die auch bei der Bekämpfung von Infektionen helfen
- Insgesamt geringere Anzahl weißer Blutzellen
- Verminderter Appetit
- Niedriger Kaliumspiegel (kann zu Muskelschwäche und Herzrhythmusstörungen führen)
- Hoher Harnsäurespiegel im Blut (kann zu Gicht und Nierenproblemen führen)
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität
- Nasenbluten
- Erbrechen
- Tiefe Venenthrombose (Blutgerinnsel in einer Vene)

- Blutergüsse

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schwerwiegende bakterielle Infektion des Blutes mit gefährlich niedrigem Blutdruck (septischer Schock), der lebensbedrohlich oder sogar tödlich sein kann
- Blutgerinnsel in der Lunge
- Eine Art von Blutkrebs, die als myelodysplastisches Syndrom (MDS) bezeichnet wird
- Eine Art von Blutkrebs, die als akute myeloische Leukämie (AML) bezeichnet wird

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal kann Ihnen weitere Arzneimittel zur Behandlung Ihrer Symptome und/oder zur Vorbeugung von Nebenwirkungen geben.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#)* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Pepaxti aufzubewahren?

Da Pepaxti im Krankenhaus oder in der Arztpraxis aufbewahrt wird, richten sich diese Hinweise an das medizinische Fachpersonal.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Karton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Pepaxti enthält

- Der Wirkstoff ist Melphalanflufenamid. Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Melphalanflufenamid (als Hydrochlorid).
- Der sonstige Bestandteil ist Saccharose (Zucker).

Wie Pepaxti aussieht und Inhalt der Packung

Pepaxti ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas.

Jeder Karton enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Schweden

Hersteller
Eumédica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung:

Oncopeptides AB (publ)
E-Mail: medinfo@oncopeptides.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Schritt-für-Schritt-Anleitung für Anwendung und Handhabung, Rekonstitution und Anwendung

Pepaxti sollte von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Lösung zu gewährleisten.

Zusätzliche Lösungsmittel, die für die Zubereitung benötigt werden:

5 %-ige Glucoselösung für die Injektion/Infusion (Raumtemperatur).

250-ml-Beutel mit kalter (2 °C – 8 °C) Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung (Kühlschrank für mindestens 4 Stunden).

Tabelle 1 Verdünnungsvolumen pro Pepaxti-Dosis

Beschreibung des Volumens	Pepaxti-Dosis			
	40 mg (2 Durchstechflaschen)	30 mg (1,5 Durchstechflaschen)	20 mg (1 Durchstechflasche)	15 mg (0,75 Durchstechflasche)
Volumen der rekonstituierten Pepaxti-Lösung, die für das Endprodukt benötigt wird	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Endgültiges Gesamtvolumen des Infusionsbeutels nach Verdünnung	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Pepaxti-Konzentration nach Verdünnung	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Zubereitungsschritte

Lesen Sie vor Beginn der Zubereitung die Anweisungen vollständig durch.

Die Schritte 3 bis 5 müssen innerhalb von 30 Minuten abgeschlossen sein.

Schritte zur Rekonstitution und Verdünnung

Schritt 1

Bestimmen Sie die Anzahl der für die Dosis benötigten Durchstechflaschen gemäß Tabelle 1 „Verdünnungsvolumina je Pepaxti-Dosis“. Lagern Sie die Durchstechflasche(n) mindestens 30 Minuten lang bei Raumtemperatur.

Schritt 2

Die Durchstechflasche(n) kräftig schütteln oder vortexen, damit der lyophilisierte Pulverkuchen zu einem losen Pulver zerfällt.

Die Schritte 3 bis 5 müssen innerhalb von 30 Minuten abgeschlossen sein.

Schritt 3

Für eine Pepaxti-Dosis von 40 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 30 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 20 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 15 mg
Rekonstituieren Sie jede der 2 Durchstechflaschen unter aseptischen Bedingungen mit 40 ml 5 %-iger Glucose-Infusionslösung, um eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml zu erhalten.	Rekonstituieren Sie jede der 2 Durchstechflaschen unter aseptischen Bedingungen mit 40 ml 5 %-iger Glucose-Infusionslösung, um eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml zu erhalten.	Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit 40 ml 5 %-iger Glucose-Infusionslösung, um eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml zu erhalten.	Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit 40 ml 5 %-iger Glucose-Infusionslösung, um eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml zu erhalten.

Stellen Sie sicher, dass die 5 %-ige Glucose-Infusionslösung Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) erreicht hat. Schütteln Sie die Durchstechflasche(n) kräftig, bis die Lösung klar ist. Lassen Sie die Durchstechflasche(n) stehen, damit sich Luftblasen auflösen können, um eine klare Lösung zu erhalten.

Schritt 4

Entnehmen Sie 80 ml aus einem gekühlten (2 °C – 8 °C) 250-ml-Beutel Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %). Entsorgen Sie die entnommenen 80 ml.

Schritt 5

Für eine Pepaxti-Dosis von 40 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 30 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 20 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 15 mg
Entnehmen Sie 80 ml der rekonstituierten Lösung aus den Pepaxti-Durchstechflaschen und überführen Sie sie in eine intravenöse (i.v.) Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine Endkonzentration von 0,16 mg/ml zu erhalten.	Entnehmen Sie 60 ml der rekonstituierten Lösung aus den Pepaxti-Durchstechflaschen und überführen Sie sie in eine intravenöse (i.v.) Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine Endkonzentration von 0,13 mg/ml zu erhalten.	Entnehmen Sie 40 ml der rekonstituierten Lösung aus der Pepaxti-Durchstechflasche und überführen Sie sie in eine intravenöse (i.v.) Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine Endkonzentration von 0,10 mg/ml zu erhalten.	Entnehmen Sie 30 ml der rekonstituierten Lösung aus der Pepaxti-Durchstechflasche und überführen Sie sie in eine intravenöse (i.v.) Natriumchlorid-Injektionslösung, 9 mg/ml (0,9 %), um eine Endkonzentration von 0,08 mg/ml zu erhalten.

Entsorgen Sie den in der/den Durchstechflasche(n) verbliebenen, nicht verwendeten Anteil.

Drehen Sie den Beutel vorsichtig um, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln. Überprüfen Sie, dass die Lösung klar und farblos bis blassgelb ist. Nicht verwenden, wenn die Lösung erkennbar Verfärbungen oder Partikel aufweist.

Aufbewahrungsfristen

Pepaxti wird in Lösung abgebaut, insbesondere bei Raumtemperatur, und die Aufbewahrungsfristen für die verdünnte Lösung sollten nicht überschritten werden.

Zur sofortigen Anwendung

Die Infusion der verdünnten Lösung muss **innerhalb von 60 Minuten** nach Beginn der Rekonstitution beginnen (Schritt 3).

Zur verzögerten Anwendung

Wenn die verdünnte Lösung nicht zur sofortigen Anwendung angewendet wird, sollte sie innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Rekonstitution (Schritt 3) in einen Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gegeben und **bis zu 6 Stunden lang** aufbewahrt werden.

Anwendung

Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Nicht verwenden, wenn Trübungen, Verfärbungen oder Fremdpartikel erkennbar sind.

Anwendungsschritte

Schritt 6

Verabreichen Sie Pepaxti als 30-minütige intravenöse Infusion über einen peripheren oder zentralen Venenzugang, z. B. einen PICC- oder einen getunnelten zentralen Venenkatheter. Wurde der Infusionsbeutel im Kühlschrank gelagert, lassen sie ihn auf Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) aufwärmen. Beginnen Sie die Infusion innerhalb von 30 Minuten nach Entnahme der verdünnten Lösung aus dem Kühlschrank.

Schritt 7

Spülen Sie den Katheter nach Beendigung der Pepaxti-Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).

Beseitigung

Pepaxti ist ein zytotoxisches Arzneimittel, das nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist. Das Verfahren zur sicheren Handhabung und Entsorgung von Stickstoffsenfanaloga muss von Angehörigen der Gesundheitsberufe oder medizinischem Personal befolgt werden und sollte den aktuellen Empfehlungen für zytotoxische Arzneimittel entsprechen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.