

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pepaxti 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 20 mg μελφαλάνη φλουφenaμίδη (ως υδροχλωρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).
Λυοφιλοποιημένη λευκή έως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Pepaxti ενδείκνυται, σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον τρεις προηγούμενες γραμμές θεραπείας, των οποίων η νόσος είναι ανθεκτική σε τουλάχιστον έναν αναστολέα πρωτεασώματος, έναν ανοσοτροποποιητικό παράγοντα και ένα μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD38 και οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά την τελευταία θεραπεία ή μετά από αυτήν.

Σε ασθενείς με προηγούμενη αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων, ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 3 έτη μετά τη μεταμόσχευση (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με Pepaxti πρέπει να πραγματοποιούνται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Pepaxti είναι 40 mg την Ημέρα 1 κάθε κύκλου θεραπείας διάρκειας 28 ημερών. Για ασθενείς με σωματικό βάρος 60 kg ή μικρότερο, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 30 mg την Ημέρα 1 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών. Συνιστάται η θεραπεία να συνεχίζεται έως την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συνιστώμενη δόση δεξαμεθαζόνης είναι 40 mg από το στόμα τις Ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου θεραπείας διάρκειας 28 ημερών. Για τους ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση δεξαμεθαζόνης είναι 20 mg. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης, βλ. παράγραφο 5.1 και την αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Τροποποίηση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Το Pepaxti πρέπει να διακόπτεται αν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι χαμηλότερος από $1 \times 10^9/L$ ή ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι χαμηλότερος από $50 \times 10^9/L$.

Η συνιστώμενη μείωση της δόσης και οι τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών με το Pepaxti παρουσιάζονται στον πίνακα 1 και στον πίνακα 2, αντίστοιχα.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών του Repaxti

Μείωση της δόσης	Δόση* σε ασθενείς με σωματικό βάρος άνω των 60 kg	Δόση* σε ασθενείς με σωματικό βάρος 60 kg ή μικρότερο
	40 mg	30 mg
Πρώτη	30 mg	20 mg
Δεύτερη	20 mg	15 mg
Τρίτη	15 mg	Η θεραπεία με Repaxti να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν 15 mg
Επακόλουθη	Η θεραπεία με Repaxti να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν 15 mg	-

*Χορηγείται ενδοφλεβίως την Ημέρα 1 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών. Για τροποποιήσεις της δόσης, βλ. πίνακα 2

Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών του Repaxti (Βαθμολόγηση ανεπιθύμητων ενεργειών σύμφωνα με την κλίμακα CTCAE έκδοση 5.0)

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα	Τροποποίηση της δόσης
Αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4.4)	Αριθμός αιμοπεταλίων χαμηλότερος από $50 \times 10^9/L$ σε μια προβλεπόμενη ημέρα δοσολογίας του Repaxti	- Να διακόπτεται το Repaxti και να παρακολουθείται ο αριθμός των αιμοπεταλίων κάθε εβδομάδα έως ότου γίνει $50 \times 10^9/L$ ή μεγαλύτερος. - Να ξαναρχίζει η χορήγηση Repaxti σε δόση χαμηλότερη κατά 1 επίπεδο.
	Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων χαμηλότερος από $1 \times 10^9/L$ σε μια προγραμματισμένη ημέρα δοσολογίας του Repaxti	- Να διακόπτεται το Repaxti και να παρακολουθείται ο αριθμός των ουδετερόφιλων κάθε εβδομάδα έως ότου γίνει $1 \times 10^9/L$ ή μεγαλύτερος. - Να ξαναρχίζει η χορήγηση Repaxti σε δόση χαμηλότερη κατά 1 επίπεδο.
Μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4.8)	Βαθμού 2	- Να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Repaxti μέχρι την επαναφορά στον Βαθμό 1 ή στην αρχική τιμή. - Να εξετάζεται το ενδεχόμενο επανέναρξης του Repaxti σε δόση χαμηλότερη κατά 1 επίπεδο.
	Βαθμού 3 ή 4	- Να διακόπτεται το Repaxti μέχρι την επαναφορά σε Βαθμό 1 ή στην αρχική τιμή. - Να εξετάζεται το ενδεχόμενο επανέναρξης του Repaxti σε δόση χαμηλότερη κατά 1 επίπεδο.

Συνιστώμενα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Για τη μείωση του κινδύνου λοιμώξεων θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής ταυτόχρονης θεραπείας με αντιμικροβιακά (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από τη θεραπεία με Repaxti και κατά τη διάρκειά της θα πρέπει να χορηγούνται αντιεμετικοί παράγοντες κατά την κρίση του ιατρού και σύμφωνα με την τοπική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Repaxti σε ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) άνω των 45 mL/min/1,73 m². Σε ασθενείς με eGFR 30-45 mL/min/1,73 m² συνιστάται δόση 30 mg. Τα δεδομένα για ασθενείς με eGFR κάτω των 30 mL/min/1,73 m² δεν επαρκούν για την υποστήριξη σύστασης για τη δοσολογία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Repaxti για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν επαρκούν για την υποστήριξη σύστασης για τη δοσολογία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Repaxti σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Repaxti προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση.

Το Repaxti πρέπει να χορηγείται ως έγχυση διάρκειας 30 λεπτών μέσω περιφερικής φλεβικής οδού ή συσκευής κεντρικής φλεβικής πρόσβασης, για παράδειγμα έναν περιφερικά εισαγόμενο κεντρικό καθετήρα (PICC) ή έναν κεντρικό φλεβικό καθετήρα με υποδόριο κανάλι. Εάν χορηγείται περιφερικά, συνιστάται η εναλλαγή των φλεβών για την έγχυση. Σε περίπτωση εξαγγείωσης, η χορήγηση πρέπει να διακόπτεται αμέσως και πρέπει να χρησιμοποιείται κεντρική φλεβική γραμμή.

Πρέπει να πραγματοποιείται ανασύσταση και αραίωση του Repaxti από επαγγελματία υγείας πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να εγχέεται εντός 60 λεπτών από την έναρξη της αρχικής ανασύστασης ή να τοποθετείται σε ψυγείο εντός 30 λεπτών από την έναρξη της αρχικής ανασύστασης.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η μεφλαλάνη φλουφenaμίδη μπορεί να προκαλέσει τοπική ιστική βλάβη. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί εξαγγείωση, δεν πρέπει να χορηγείται με απευθείας έγχυση σε περιφερική φλέβα (βλ. παράγραφο 4.2).

Θρομβοπενία

Το Repaxti μπορεί να προκαλέσει θρομβοπενία. Η θρομβοπενία (περιλαμβανομένης της μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων) αναφέρθηκε συχνά σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς η θρομβοπενία ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να επικοινωνούν με ιατρό σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας και μώλωπες.

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκειά της και όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων μηνών της θεραπείας. Το Repaxti δεν πρέπει να χορηγείται εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι χαμηλότερος από $50 \times 10^9/L$. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων γίνει $50 \times 10^9/L$ ή μεγαλύτερος (χωρίς πρόσφατες μεταγγίσεις) και η θεραπεία θα πρέπει να ξαναρχίζει σε δόση χαμηλότερη κατά ένα επίπεδο. Η δόση και/ή το πρόγραμμα χορήγησης των δόσεων θα πρέπει να προσαρμόζονται βάσει των σημείων και των συμπτωμάτων

αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.2). Η θεραπεία της θρομβοπενίας με μεταγγίσεις και/ή άλλες θεραπείες θα πρέπει να θεωρείται ότι ενδείκνυται κλινικά.

Ουδετεροπενία

Το Pexaxti μπορεί να προκαλέσει ουδετεροπενία. Η ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του αριθμού των ουδετερόφιλων) αναφέρθηκε συχνά σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς η ουδετεροπενία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να επικοινωνούν με ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων λοίμωξης.

Ο αριθμός των ουδετερόφιλων θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων μηνών της θεραπείας. Το Pexaxti δεν πρέπει να χορηγείται εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων είναι μικρότερος από $1 \times 10^9/L$. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται έως ότου ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων γίνει $1 \times 10^9/L$ ή μεγαλύτερος και η θεραπεία θα πρέπει να ξαναρχίζει σε δόση χαμηλότερη κατά ένα επίπεδο. Η δόση και/ή το πρόγραμμα χορήγησης των δόσεων θα πρέπει να προσαρμόζονται βάσει των σημείων και των συμπτωμάτων της λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.2). Η θεραπεία ουδετεροπενικών ασθενών με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και/ή προφυλακτικά αντιμικροβιακά θα πρέπει να θεωρείται ότι ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναιμία

Η αναιμία αναφέρθηκε συχνά σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων μηνών της θεραπείας. Η θεραπεία της αναιμίας με μεταγγίσεις και/ή ερυθροποιητίνη θα πρέπει να θεωρείται ότι ενδείκνυται κλινικά.

Λοιμώξεις

Το Pexaxti μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων Βαθμού ≥ 3 , όπως πνευμονία και λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία λοίμωξης. Η θεραπεία λοιμώξεων με αντιμικροβιακά θα πρέπει να θεωρείται ότι ενδείκνυται κλινικά.

Γαστρεντερικά συμβάντα

Η ναυτία και η διάρροια είναι πολύ συχνές και ο έμετος είναι συχνός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pexaxti (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προφύλαξης με αντιεμετικούς παράγοντες πριν και κατά τη διάρκεια της έγχυσης με μελφαλάνη φλουφεναμίδη (βλ. παράγραφο 4.2).

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Pexaxti σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου θρομβοεμβολής, περιλαμβανομένης προηγούμενης θρόμβωσης, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η απόφαση για τη λήψη μέτρων προφύλαξης θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου για τον εκάστοτε ασθενή, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης θρομβοπενίας. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου είναι δυνατόν να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντιθρομβωτικής προφύλαξης.

Μεταλλαξιογένεση

Η μελφαλάνη, ένας μεταβολίτης της μελφαλάνης φλουφεναμίδης, έχει μεταλλαξιογόνο δράση σε ζώα και έχουν παρατηρηθεί χρωμοσωμικές αλλοιώσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μελφαλάνη.

Καρκινογένεση

Οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ)

Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έχουν λάβει Ρεραχτί έχουν εμφανιστεί ΟΜΛ και ΜΔΣ (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά την εξέταση της χρήσης της μελφαλάνης φλουφεναμίδης, ο κίνδυνος πρόκλησης λευχαιμίας θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του πιθανού θεραπευτικού οφέλους. Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση ΟΜΛ και ΜΔΣ.

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (SPM)

Η χρήση αλκυλιωτικών παραγόντων έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη SPM, οι οποίες έχουν αναφερθεί επίσης μετά τη χρήση του Ρεραχτί, βλ. παράγραφο 4.8. Όταν ο μεταβολίτης μελφαλάνη της μελφαλάνης φλουφεναμίδης χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και πρεδνιζόνη και, σε μικρότερο βαθμό, σε συνδυασμό με θαλιδομίδα και πρεδνιζόνη, έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο συμπαγών SPM σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα. Η μελφαλάνη φλουφεναμίδα δεν ενδείκνυται σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα ή θαλιδομίδα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την εμφάνιση SPM.

Προηγούμενη αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων

Δεν συνιστάται η χορήγηση του Ρεραχτί σε ασθενείς που εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου εντός 36 μηνών μετά την ASCT (βλ. παράγραφο 4.1). Αυτό βασίζεται στα αποτελέσματα της μελέτης OP-103 (OCEAN), μιας τυχαιοποιημένης δοκιμής φάσης 3 σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα ύστερα από 2 έως 4 γραμμές προηγούμενης θεραπείας και ανθεκτικό στη λεναλιδομίδα και στην τελευταία γραμμή θεραπείας. Από εκ των υστέρων αναλύσεις προέκυψε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μελφαλάνη φλουφεναμίδα/δεξαμεθαζόνη και οι οποίοι παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου νωρίτερα από 36 μήνες μετά από ASCT εμφάνιζαν χαμηλότερο διάστημα επιβίωσης σε σύγκριση με το σκέλος της πομαλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης, (ήτοι) διάμεση συνολική επιβίωση 15,7 μηνών (ΔΕ 95 %: 11,9, 20,5, n=101) σε σύγκριση με 28,7 μήνες (ΔΕ 95 %: 20,2, 34,1, n=101),-αντίστοιχα. Οι ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε ASCT ή εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου μετά την παρέλευση διαστήματος μεγαλύτερου των 36 μηνών από την ASCT είχαν διάμεση συνολική επιβίωση διάρκειας 23,6 μηνών (ΔΕ 95 %: 18,9, 28,0, N=145) με μελφαλάνη-φλουφεναμίδα/δεξαμεθαζόνη έναντι 19,8 μήνες (ΔΕ 95 %: 12,6, 26,5, N=148) στο σκέλος της πομαλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης.

Θεραπεία μυελοαφανιστικής προετοιμασίας

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Ρεραχτί στις δόσεις που απαιτούνται για την καταστροφή του μυελού των οστών δεν έχουν μελετηθεί στον άνθρωπο. Το Ρεραχτί δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για θεραπεία προετοιμασίας πριν από μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να έχουν σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών και για τον λόγο αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Τα δεδομένα για ασθενείς με τιμή eGFR κάτω των 30 mL/min/1,73 m² δεν επαρκούν για την υποστήριξη σύστασης για τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2).

Εμβόλια που περιέχουν ζωντανό εξασθενημένο ιό

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εμβόλια που περιέχουν ζωντανό εξασθενημένο ιό έχει περιγραφεί με τον μεταβολίτη μελφαλάνη κίνδυνος σοβαρής νόσου με ενδεχόμενη θανατηφόρα έκβαση. Ο κίνδυνος αυξάνεται σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε ανοσοκαταστολή λόγω υποκείμενης νόσου. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται αδρανοποιημένο εμβόλιο ή εμβόλιο mRNA, όταν υπάρχει.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με μελφαλάνη-φλουφεναμίδη. Βάσει των διαθέσιμων *in vitro* και κλινικών δεδομένων, ο κίνδυνος φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης με φάρμακα είναι χαμηλός (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Όπως ισχύει για όλες τις κυτταροτοξικές θεραπείες, οι άνδρες και γυναίκες ασθενείς, που λαμβάνουν μελφαλάνη-φλουφεναμίδη θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές και αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης για χρονικό διάστημα έως και έξι μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες με τον μεταβολίτη μελφαλάνη-φλουφεναμίδη, μελφαλάνη σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω των γονοτοξικών ιδιοτήτων και της δομικής ομοιότητας της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης με ενώσεις γνωστής τερατογόνου δράσης, είναι πιθανόν η μελφαλάνη-φλουφεναμίδη να προκαλεί συγγενείς δυσπλασίες στους απογόνους των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Η μελφαλάνη-φλουφεναμίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με μελφαλάνη-φλουφεναμίδη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μελφαλάνη-φλουφεναμίδη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω των γονοτοξικών της ιδιοτήτων, η μελφαλάνη-φλουφεναμίδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η μελφαλάνη-φλουφεναμίδη, όπως και άλλοι παράγοντες με αλκυλιωτικές ιδιότητες, αναμένεται να καταστείλει τη λειτουργία των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αμηνόρροιας σε μεγάλο αριθμό ασθενών.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η μελφαλάνη-φλουφεναμίδη μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες στη σπερματογένεση (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, είναι πιθανόν η μελφαλάνη-φλουφεναμίδη να προκαλεί παροδικές ή μόνιμες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανδρική γονιμότητα. Για τον λόγο αυτό, συνιστάται η κρυοσυντήρηση σπέρματος πριν από τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ρεραχτι έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης, όπως ζάλη και ναυτία, είναι πιθανόν να επηρεάσουν αυτήν την ικανότητα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Η ασφάλεια του Ρεραχτι σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκε σε 491 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, συμπεριλαμβανομένων 147 ασθενών με νόσο ανθεκτική σε τρεις θεραπείες, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον τρεις προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες

είναι θρομβοπενία (83%), ουδετεροπενία (72%), αναιμία (66%), ναυτία (21%), διάρροια (19%) και πυρεξία (19%). Οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πνευμονία (11%), θρομβοπενία (5%) και λοίμωξη της αναπνευστικής οδού (4%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον πίνακα 3 συνοψίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Pexaxti. Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο Pexaxti σε 13 ασθενείς ως μεμονωμένο παράγοντα και σε 478 ασθενείς σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται με τους όρους της βάσης δεδομένων MedDRA.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Pexaxti σε κλινικές μελέτες

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συνολική συχνότητα	Συχνότητα βαθμού 3/4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Σηπτικό σοκ	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Σήψη ¹	Συχνές	Συχνές
	Πνευμονία ²	Πολύ συχνές	Συχνές
	Λοίμωξη της αναπνευστικής οδού ³	Πολύ συχνές	Συχνές
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ)	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ)	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Συχνές	Συχνές
	Θρομβοπενία ⁴	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Ουδετεροπενία ⁵	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Αναιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Λευκοπενία	Συχνές	Συχνές
	Λεμφοπενία	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Συχνές	Όχι συχνές
	Υποκαλιαιμία	Συχνές	Συχνές
	Υπερουριχαιμία	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνές	Όχι συχνές
	Ζάλη	Συχνές	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	Συχνές	Όχι συχνές
	Αιμάτωμα	Συχνές	-

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συνολική συχνότητα	Συχνότητα βαθμού 3/4
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πνευμονική εμβολή	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Δύσπνοια	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
	Δύσπνοια κατά την προσπάθεια	Συχνές	-
	Βήχας	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
	Επίσταξη	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές	Συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
	Έμετος	Συχνές	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία	Πολύ συχνές	Συχνές
	Κόπωση	Πολύ συχνές	Συχνές
	Εξασθενιση	Πολύ συχνές	Συχνές

- ¹ Η σήψη περιλαμβάνει τα συμβάντα της σήψης, της σήψης λόγω *Escherichia*, της βακτηριακής σήψης και της ουροσήψης
- ² Η πνευμονία περιλαμβάνει τα συμβάντα της πνευμονίας, της πνευμονίας από *pneumocystis jirovecii*, της πνευμονίας λόγω COVID-19, της πνευμονίας λόγω γρίπης και της ιογενούς πνευμονίας
- ³ Στις λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού περιλαμβάνονται τα συμβάντα της λοίμωξης της αναπνευστικής οδού, της ιογενούς λοίμωξης της αναπνευστικής οδού, της λοίμωξης της ανώτερης αναπνευστικής οδού, της ιογενούς λοίμωξης της ανώτερης αναπνευστικής οδού, της βρογχίτιδας, της ιογενούς βρογχίτιδας και της λοίμωξης της κατώτερης αναπνευστικής οδού
- ⁴ Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τα συμβάντα της θρομβοπενίας και της μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων
- ⁵ Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει τα συμβάντα της ουδετεροπενίας και της μείωσης του αριθμού των ουδετερόφιλων

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Θρομβοπενία

Στο 83% των ασθενών αναφέρθηκε θρομβοπενία και στο 74% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ρεραχτί αναφέρθηκε θρομβοπενία Βαθμού 3/4. Το 33% των ασθενών παρουσίασε θρομβοπενία Βαθμού 3/4 κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη θρομβοπενίας Βαθμού 3 ή 4 ήταν 43 ημέρες μετά την πρώτη δόση. Η θρομβοπενία Βαθμού 3/4 είχε ως αποτέλεσμα καθυστέρηση της δόσης, μείωση της δόσης και διακοπή της δόσης του Ρεραχτί στο 41%, 23% και 12% των ασθενών αντίστοιχα.

Αιμορραγία

Αιμορραγία οποιουδήποτε Βαθμού αναφέρθηκε στο 21% των ασθενών. Σε ποσοστό 2% των ασθενών αναφέρθηκε αιμορραγία Βαθμού 3 και σε ποσοστό <1% των ασθενών αναφέρθηκε αιμορραγία Βαθμού 4. Η συχνότερα αναφερόμενες αιμορραγίες ήταν η επίσταξη, η οποία εμφανίστηκε στο 6% των ασθενών, και το μη προσδιορισμένο αιμάτωμα, το οποίο εμφανίστηκε στο 2% των ασθενών. Στο 14% των ασθενών αναφέρθηκαν αιμορραγίες που ξεκίνησαν σε κύκλο ταυτόχρονα με θρομβοπενία Βαθμού 3/4.

Ουδετεροπενία

Ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 72% των ασθενών, ενώ ουδετεροπενία Βαθμού 3/4 αναφέρθηκε στο 66% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ρεραχτί. Το 38% των ασθενών εμφάνισε ουδετεροπενία Βαθμού 3/4 κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή 4 ήταν 22 ημέρες μετά την πρώτη δόση.

Η ουδετεροπενία Βαθμού 3/4 είχε ως αποτέλεσμα καθυστέρηση της δόσης, μείωση της δόσης και διακοπή της δόσης του Ρεραχτί στο 26%, 9% και 4% των ασθενών αντίστοιχα.

Στο 21% των ασθενών εμφανίστηκαν λοιμώξεις σε κύκλο ταυτόχρονα με ουδετεροπενία Βαθμού 3/4. Κλινικά σημαντικές λοιμώξεις (Βαθμού 3 ή υψηλότερου) αναφέρθηκαν στο 8% των ασθενών με ταυτόχρονη ουδετεροπενία Βαθμού 3-4. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών.

Λοιμώξεις

Όλοι οι ασθενείς στον πληθυσμό-στόχο διατρέχουν κίνδυνο λοιμώξεων λόγω της ανοσοανεπάρκειάς τους. Οι επιδράσεις μυελοκαταστολής και ανοσοκαταστολής που προκαλούνται από τη μελφαλάνη-φλουφεναμίδη ενδέχεται να διευκολύνουν την ανάπτυξη λοιμώξεων, ενδεχομένως με θανατηφόρα έκβαση στα πιο σοβαρά περιστατικά. Η λήψη προφυλακτικών μέτρων όπως η χορήγηση αντιμικροβιακών μπορεί να είναι χρήσιμη (βλ. παράγραφο 4.2).

Το 52% των ασθενών που έλαβαν Ρεραχτί εμφάνισαν οποιονδήποτε τύπο λοίμωξης. Οι συχνότεροι τύποι λοιμώξεων είναι η πνευμονία και άλλες λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού.

Αναιμία

Στο 66% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ρεραχτί αναφέρθηκε αναιμία, στο 41% αναφέρθηκε αναιμία Βαθμού 3 και στο 1% αναιμία Βαθμού 4.

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη ΜΔΣ, ΟΜΛ και άλλων δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών. Η ανάπτυξη ΜΔΣ και ΟΜΛ σε ασθενείς που έλαβαν Ρεραχτί σε κλινικές μελέτες δεν ήταν συχνή. Επίσης, έχει αναφερθεί μικρός αριθμός άλλων δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών, εκ των οποίων οι συχνότερες είναι το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι πιθανόν να εμφανιστούν γαστρεντερικά συμβάντα όπως ναυτία και έμετος, καθώς και αιματολογικά συμβάντα λόγω της καταστολής του μυελού των οστών. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων πλήρων αιματολογικών ελέγχων κάθε εβδομάδα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, και θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία, όπως μετάγγιση αίματος, αντιμικροβιακοί και/ή αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες, εάν χρειάζεται. Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για τη μελφαλάνη-φλουφεναμίδη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασιακοί παράγοντες, ανάλογα αζωτούχου υπερίτη, κωδικός ATC: L01AA10

Μηχανισμός δράσης

Η μελφαλάνη-φλουφεναμίδη είναι αλκυλιωτικό φάρμακο συζευγμένο με πεπτίδιο. Το φάρμακο αποτελείται από ένα διπεπτίδιο και ένα αλκυλιωτικό τμήμα της ομάδας των αναλόγων αζωτούχου υπερίτη. Το λιπόφιλο ακέραιο πεπτιδικό σύζευγμα κατανέμεται με ταχείς ρυθμούς μέσω παθητικής μεταφοράς στα κύτταρα όπου δεσμεύεται και καταλύεται από εστεράσες και πεπτιδάσες με αποτέλεσμα την παραγωγή του μεταβολίτη μελφαλάνη. Όπως συμβαίνει και με άλλα φάρμακα αζωτούχου υπερίτη, ο σχηματισμός σταυροδεσμών DNA συμμετέχει στην αντικαρκινική δράση της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης. Σε κυτταρικές δοκιμασίες, η μελφαλάνη-φλουφεναμίδη ανέστειλε τον

πολλαπλασιασμό και προκάλεσε την απόπτωση των αιμοποιητικών κυττάρων του όγκου. Η διατήρηση της κυτταροτοξικής δράσης αποδείχθηκε μέσω της μη λειτουργικότητας ή της ελλειμματικής λειτουργικότητας της πρωτεΐνης p53 σε κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος. Διαπιστώθηκε συνεργική κυτταροτοξικότητα της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης με τη δεξαμεθαζόνη σε ανθεκτικές και μη ανθεκτικές στη μελφαλάνη κυτταρικές σειρές του πολλαπλού μυελώματος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Στην εγκεκριμένη δόση, η μελφαλάνη-φλουφεναμίδα δεν επηρεάζει τις παραμέτρους του ΗΚΓ, συγκεκριμένα το διάστημα PR, το διάστημα QRS ή το διάστημα QTc στο ΗΚΓ σε κανέναν κλινικά σημαντικό βαθμό.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο της μελέτης HORIZON, μιας πολυκεντρικής μελέτης μονού σκέλους σε 157 ασθενείς με υποτροπιάζον-ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα (RRMM). Συνολικά 157 ασθενείς έλαβαν μελφαλάνη-φλουφεναμίδα 40 mg την Ημέρα 1 και δεξαμεθαζόνη 40 mg (20 mg για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών) την Ημέρα 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Μεταξύ των ασθενών 110 είχαν πολλαπλό μυέλωμα ανθεκτικό σε τουλάχιστον έναν αναστολέα πρωτεασώματος, τουλάχιστον έναν ανοσοτροποποιητικό παράγοντα και ένα μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD38, δηλαδή ήταν ανθεκτικοί σε τρεις θεραπείες και είχαν λάβει τουλάχιστον 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας (TCR). Οι ασθενείς με πρωτοπαθή ανθεκτική νόσο αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με μελφαλάνη-φλουφεναμίδα στον πληθυσμό ασθενών που ήταν ανθεκτικοί σε τρεις θεραπείες (n=110) ήταν 3,0 μήνες (εύρος 1,0 έως 28,0 μήνες).

Από τους 110 ασθενείς $> 3^{\text{ης}}$ γραμμής TCR της μελέτης HORIZON, 52 ασθενείς δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε καμία ASCT ή εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου μετά την παρέλευση διαστήματος μεγαλύτερου των 36 μηνών από την ASCT και 58 ασθενείς εμφάνισαν εξέλιξη εντός 36 μηνών μετά από ASCT. Τα χαρακτηριστικά της νόσου και η αποτελεσματικότητα σε TCR ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας και δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε καμία ASCT ή εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου μετά την παρέλευση διαστήματος μεγαλύτερου των 36 μηνών από την ASCT συνοψίζονται στον πίνακα 4 και στον πίνακα 5.

Ο βασικός δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) που αξιολογήθηκε από τους ερευνητές σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG).

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά της νόσου σε ασθενείς ανθεκτικούς σε τρεις θεραπείες οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας και δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε καμία ASCT ή εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου μετά την παρέλευση διαστήματος μεγαλύτερου των 36 μηνών από την ASCT στη μελέτη HORIZON

Παράμετρος	Μελέτη HORIZON (n=52)
Διάμεση διάρκεια σε έτη από τη διάγνωση έως την έναρξη της υπό μελέτη θεραπείας (εύρος)	7,4 (0,7-24,6)
Προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα, διάμεση τιμή (εύρος)	5 (3-10)
Ηλικία, διάμεση τιμή (εύρος)	70 (42-86)
Ασθενείς <65 ετών, n (%)	18 (35 %)
Ασθενείς ηλικίας 65-74 ετών, n (%)	18 (35 %)
Ασθενείς ≥ 75 ετών, n (%)	16 (31%)

Παράμετρος	Μελέτη HORIZON (n=52)
Τεκμηριωμένη ανθεκτικότητα, n (%)	
Λεναλιδομίδη	47 (90 %)
Πομαλιδομίδη	49 (94 %)
Βορτεζομίμη	37 (71 %)
Καρφιλζομίμη	26 (50 %)
Δαρατουμουμάμη	49 (94 %)
Ανθεκτικοί σε αλκυλιωτικό παράγοντα	32 (62 %)
Εκτέθηκαν σε μελφαλάνη	30 (58 %)
Ανθεκτικοί στη μελφαλάνη	11 (21 %)
Προηγούμενη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων, n (%)	19 (37 %)
Κατάσταση απόδοσης κατά ECOG στην έναρξη, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)
Διεθνές σύστημα σταδιοποίησης κατά την έναρξη, n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III	19 (37 %)
Λείπει/Άγνωστο	3 (6 %)
Κυτταρογενετικό προφίλ υψηλού κινδύνου ^a , n (%)	21 (40 %)
Εξωμυελική νόσος (EMD), n (%)	22 (42 %)

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

Πίνακας 5: Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς ανθεκτικούς σε τρεις θεραπείες οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας και δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε καμία ASCT ή εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου μετά την παρέλευση διαστήματος μεγαλύτερου των 36 μηνών από την ASCT στη μελέτη HORIZON

	μελέτη HORIZON, n=52
Ανταπόκριση	Αξιολογήθηκε από ερευνητή
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ^a , ΔΕ 95 % (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Αυστηρά πλήρης ανταπόκριση (sCR)	0
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	0
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	5 (9,6 %)
Μερική ανταπόκριση (PR)	10 (19,2 %)
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)	
Διάρκεια, ΔΕ 95 % (μήνες)	7,6 (3,0-12,3)
Χρόνος έως την ανταπόκριση, διάμεσο εύρος (μήνες)	2,3 (1,0-10,5)

^a Περιλαμβάνει sCR + CR + VGPR + PR.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ρεραχτί σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Με το Ρεραχτί 40 mg, κατά τη διάρκεια της έγχυσης διάρκειας 30 λεπτών επιτεύχθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις μελφαλάνης-φλουφεναμίδης στο πλάσμα της τάξης των 159 ng/mL [συντελεστής μεταβλητότητας (CV%) 39] κατά μέσο όρο. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη

μελφαλάνη στο πλάσμα επιτεύχθηκαν 4 έως 15 λεπτά μετά το τέλος της έγχυσης Repaxti 40 mg. Με το Repaxti 40 mg, η μέση (CV%) $C_{\max}$ ήταν 432 ng/mL (30%) και η AUC_{0-12h} ήταν 873 ng/mL·hr (28%) για τον μεταβολίτη μελφαλάνη μετά από εφάπαξ δόση. Η μέση (CV%) $C_{\max}$ ήταν 419 ng/mL (33%) και η AUC_{0-12h} ήταν 815 ng/mL·hr (29%) για τον μεταβολίτη μελφαλάνη σε σταθερή κατάσταση. Η σύγκριση των ΦΚ παραμέτρων του μεταβολίτη μελφαλάνη έδειξε ότι το ΔΕ 90 % για τον προσαρμοσμένο γεωμετρικό μέσο λόγο για περιφερική και κεντρική ενδοφλέβια έγχυση ήταν εντός 0,8 και 1,25 για την $C_{\max}$, την $AUC_{(0-t)}$ και την $AUC_{(0-\infty)}$, από το οποίο συνάγεται η βιοϊσοδυναμία για την περιφερική και κεντρική φλεβική έγχυση της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης.

Η AUC της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης και του μεταβολίτη μελφαλάνη αυξάνεται κατά τρόπο περίπου ανάλογο της δόσης στο εύρος δόσεων από 25 έως 130 mg.

Κατανομή

Η *in vivo* απομάκρυνση της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης από το πλάσμα είναι ταχεία και αποδίδεται στην κατανομή της στους περιφερικούς ιστούς.

Ο μέσος όγκος (CV%) κατανομής ήταν 35 L (71%) για τη μελφαλάνη-φλουφεναμίδα και ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 76 L (32%) για τον μεταβολίτη μελφαλάνη μετά από εφάπαξ δόση μελφαλάνης-φλουφεναμίδης.

Βιομετασχηματισμός

Η μελφαλάνη-φλουφεναμίδα μεταβολίζεται στους ιστούς παράγοντας τον μεταβολίτη δεσαιθυλ-μελφαλάνη-φλουφεναμίδα και στον μεταβολίτη μελφαλάνη. Δεν υπάρχει αξιολογήσιμος μεταβολισμός της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης με παραγωγή του μεταβολίτη μελφαλάνη στο πλάσμα. Η μελφαλάνη μεταβολίζεται κυρίως με αυτόματη υδρόλυση σε μονοϋδροξυ-μελφαλάνη και διϋδροξυ-μελφαλάνη.

Αποβολή

Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του Repaxti 40 mg, ο μέσος (CV%) χρόνος ημιζωής αποβολής της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης είναι 2,1 λεπτά (34%). Ο μέσος (CV%) χρόνος ημιζωής αποβολής του μεταβολίτη μελφαλάνη είναι 70 λεπτά (21%). Η μέση (CV%) κάθαρση της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης και του μεταβολίτη μελφαλάνη είναι 692 L/hr (49%) και 23 L/hr (23%), αντίστοιχα, στη συνιστώμενη δόση του Repaxti 40 mg.

Η νεφρική και ηπατική απέκκριση της αμετάβλητης μελφαλάνης-φλουφεναμίδης εκτιμάται ότι είναι αμελητέα, καθώς η συνολική κάθαρση της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης από το πλάσμα υπερβαίνει σε μεγάλο βαθμό τον ρυθμό νεφρικής σπειραματικής διήθησης (GFR) και την ηπατική αιματική ροή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (> 65 ετών)

Στη ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στη φαρμακοκινητική του μεταβολίτη μελφαλάνη με βάση την ηλικία ή το φύλο.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ο μεταβολίτης μελφαλάνη της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης αποβάλλεται εν μέρει μέσω νεφρικής απέκκρισης. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μελφαλάνη-φλουφεναμίδα στη μελέτη OP-103, 72 ασθενείς είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 112 ασθενείς είχαν ήπια νεφρική δυσλειτουργία και 43 ασθενείς είχαν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Βάσει ΦΚ ανάλυσης του πληθυσμού, η AUC της μελφαλάνης ήταν κατά μέσο όρο 6% υψηλότερη σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, 18% υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με $eGFR$ 45-60 mL/min/1,73 m² και 32% υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με $eGFR$ 30-45 mL/min/1,73 m² σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με χαμηλότερο $eGFR$ παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίδραση του Repaxti στα επίπεδα θρομβοκυττάρων. Σε ασθενείς με $eGFR$ 30-45 mL/min/1,73 m² συνιστάται δόση Repaxti 30 mg. Τα δεδομένα για ασθενείς με $eGFR$ κάτω των 30 mL/min/1,73 m² δεν επαρκούν για την υποστήριξη σύστασης για τη δοσολογία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη ΦΚ του μεταβολίτη μελφαλάνη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία [ολική χολερυθρίνη $\leq$ ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) $>$ ULN ή ολική χολερυθρίνη 1 έως $1,5 \times$ ULN και οποιαδήποτε AST]. Η επίδραση της μέτριας έως σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (ολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times$ ULN και οποιαδήποτε AST) στη φαρμακοκινητική δεν είναι γνωστή.

Σωματικό βάρος

Σε ασθενείς με μικρότερο σωματικό βάρος παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση στον μεταβολίτη μελφαλάνη. Στο σωματικό βάρος των 60 kg, η C_{max} ήταν κατά μέσο όρο 36% υψηλότερη και η AUC κατά μέσο όρο 31% υψηλότερη από ό,τι στο σωματικό βάρος των 95 kg. Σε ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης θρομβοπενίας και ουδετεροπενίας. Σε ασθενείς με σωματικό βάρος 60 kg ή χαμηλότερο συνιστάται η χορήγηση δόσης Repaxti 30 mg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Το Repaxti είναι γονοτοξικό. Από μηχανιστικές *in vitro* μελέτες προέκυψε ότι η μελφαλάνη-φλουφεναμίδη προκάλεσε μη αναστρέψιμη βλάβη στο DNA.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης ή μεταλλαξιγένεσης με μελφαλάνη-φλουφεναμίδη.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, η μελφαλάνη-φλουφεναμίδη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε αρουραίους σε δόση 20, 40 ή 55 mg/m² και σε σκύλους σε δόση 0,45 ή 0,90 mg/kg (9 ή 18 mg/m²) κάθε 21 ημέρες για δύο ή τρεις δόσεις. Σε αμφότερα τα είδη παρατηρήθηκαν μειωμένο βάρος όρχεων και μείωση των γεννητικών κυττάρων και στους σκύλους παρατηρήθηκε επιδιδυμική oligospermia. Στους σκύλους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα σε τιμές έκθεσης κάτω από τη συνιστώμενη κλινική δόση των 40 mg. Η αναστρεψιμότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα δεν αξιολογήθηκε.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας με τη μελφαλάνη-φλουφεναμίδη. Ο μεταβολίτης μελφαλάνη της μελφαλάνης-φλουφεναμίδης έχει τερατογόνο δράση στους αρουραίους μετά από έκθεση σε εφάπαξ δόση. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων στην αναπαραγωγική ικανότητα, η έκθεση σε μελφαλάνη είχε ως αποτέλεσμα τοξικότητα στη μητέρα και προκάλεσε συγγενείς δυσπλασίες. Σε μια μελέτη σε ποντικούς παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των νεογνών ανά γέννηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο που δεν έχει ανοιχτεί

4 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C – 8 °C) πριν από τη χορήγηση για έως και 6 ώρες. Μην καταψύχετε. Εάν ψυχθεί, αφήστε το αραιωμένο διάλυμα να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C) για μέγιστο διάστημα 30 λεπτών πριν από τη χορήγηση.

Το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου για έως και 1,5 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 των 50 mL, με ελαστικό πόμα χλωροβουτυλίου και σφράγιση από αλουμίνιο με πλαστικό αποσπώμενο καπάκι, το οποίο περιέχει 20 mg κόνεως. Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Repaxti πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία υγείας με τη χρήση άσηπτης τεχνικής ώστε να διασφαλίζεται η στειρότητα του παρασκευασμένου διαλύματος.

Πρόσθετοι διαλύτες που απαιτούνται για την παρασκευή

διάλυμα γλυκόζης 5 % για ένεση/έγχυση (θερμοκρασία δωματίου).

Ασκός των 250 mL με κρύο (2 °C – 8 °C) ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) προς έγχυση (να ψύχεται για τουλάχιστον 4 ώρες).

Πίνακας 6 Όγκοι αραίωσης ανά δόση Repaxti

Περιγραφή όγκου	Δόση Repaxti			
	40 mg (2 φιαλίδια)	30 mg (1.5 φιαλίδια)	20 mg (1 φιαλίδιο)	15 mg (0.75 φιαλίδιο)
Όγκος του ανασυσταθέντος διαλύματος Repaxti που απαιτείται για το τελικό προϊόν	80 mL	60 mL	40 mL	30 mL
Τελικός συνολικός όγκος του ασκού έγχυσης μετά την αραίωση	250 mL	230 mL	210 mL	200 mL
Συγκέντρωση του Repaxti μετά την αραίωση	0,16 mg/mL	0,13 mg/mL	0,10 mg/mL	0,08 mg/mL

Βήματα παρασκευής

Διαβάστε τις πλήρεις οδηγίες πριν από την έναρξη της παρασκευής.

Τα βήματα 3 έως 5 πρέπει να ολοκληρωθούν εντός 30 λεπτών.

Βήματα ανασύστασης και αραίωσης

Βήμα 1

Προσδιορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται για τη δόση σύμφωνα με τον πίνακα 6 «Όγκοι αραίωσης ανά δόση Repaxti». Τοποθετήστε το(τα) φιαλίδιο(α) σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 30 λεπτά.

Βήμα 2

Ανακινήστε έντονα το(α) φιαλίδιο(α) ή υποβάλετε σε περιδίνηση προκειμένου να διαλυθεί η λυοφιλοποιημένη συμπαγής κόνις και να προκύψει κόνις σε μορφή πούδρας.

Τα βήματα 3 έως 5 πρέπει να ολοκληρωθούν εντός 30 λεπτών.

Βήμα 3

Για δόση Repaxti 40 mg	Για δόση Repaxti 30 mg	Για δόση Repaxti 20 mg	Για δόση Repaxti 15 mg
Προβείτε σε άσηπτη ανασύσταση καθενός από τα 2 φιαλίδια με 40 mL διαλύματος γλυκόζης 5 % προς έγχυση, ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,5 mg/mL.	Προβείτε σε άσηπτη ανασύσταση καθενός από τα 2 φιαλίδια με 40 mL διαλύματος γλυκόζης 5 % προς έγχυση, ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,5 mg/mL.	Προβείτε σε άσηπτη ανασύσταση 1 φιαλιδίου με 40 mL διαλύματος γλυκόζης 5 % προς έγχυση ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,5 mg/mL.	Προβείτε σε άσηπτη ανασύσταση 1 φιαλιδίου με 40 mL διαλύματος γλυκόζης 5 % προς έγχυση ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,5 mg/mL.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα γλυκόζης 5 % προς έγχυση βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C). Ανακινήστε δυνατά το(τα) φιαλίδιο(α) έως ότου το διάλυμα καταστεί διαυγές.

Αφήστε το(τα) φιαλίδιο(α) σε ηρεμία ώστε να διαλυθούν οι φυσαλίδες αέρα για να επιβεβαιωθεί η επίτευξη διαυγούς διαλύματος.

Βήμα 4

Αφαιρέστε 80 mL από έναν ασκό με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) που έχει ψυχθεί (2 °C – 8 °C). Απορρίψτε τα 80 mL που αφαιρέσατε.

Βήμα 5

Για δόση Repaxti 40 mg	Για δόση Repaxti 30 mg	Για δόση Repaxti 20 mg	Για δόση Repaxti 15 mg
Αφαιρέστε 80 mL ανασυσταθέντος διαλύματος από τα φιαλίδια Repaxti και μεταφέρετε σε ενέσιμο διάλυμα ενδοφλέβιας (IV) χορήγησης το οποίο περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9 %) ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,16 mg/mL.	Αφαιρέστε 60 mL ανασυσταθέντος διαλύματος από τα φιαλίδια Repaxti και μεταφέρετε σε ενέσιμο διάλυμα ενδοφλέβιας (IV) χορήγησης το οποίο περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9 %) ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,13 mg/mL.	Αφαιρέστε 40 mL ανασυσταθέντος διαλύματος από το φιαλίδιο Repaxti και μεταφέρετε σε ενέσιμο διάλυμα ενδοφλέβιας (IV) χορήγησης το οποίο περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9 %) ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,10 mg/mL.	Αφαιρέστε 30 mL ανασυσταθέντος διαλύματος από το φιαλίδιο Repaxti και μεταφέρετε σε ενέσιμο διάλυμα ενδοφλέβιας (IV) χορήγησης το οποίο περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9 %) ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,08 mg/mL.

Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο μέρος που έχει απομείνει στο(στα) φιαλίδιο(α).

Αναστρέψτε απαλά τον ασκό για να αναμειχτεί το διάλυμα. Μην ανακινείτε. Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο. Μην χρησιμοποιείτε εάν παρατηρούνται αποχρωματισμός του διαλύματος ή σωματίδια.

Προθεσμίες φύλαξης

Το Repaxti αποδομείται σε διάλυμα, ιδίως σε θερμοκρασία δωματίου, και δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση των προθεσμιών αποθήκευσης για το αραιωμένο διάλυμα.

<i>Για άμεση χορήγηση</i>
Η έγχυση του αραιωμένου διαλύματος πρέπει να ξεκινά εντός 60 λεπτών από την έναρξη της ανασύστασης (βήμα 3).
<i>Για καθυστερημένη χορήγηση</i>
Εάν δεν χρησιμοποιηθεί για άμεση χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να τοποθετηθεί σε ψυγείο (2 °C – 8 °C) εντός 30 λεπτών από την αρχική ανασύσταση (βήμα 3) και μπορεί να διατηρηθεί για έως και 6 ώρες .

Χορήγηση

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για τον εντοπισμό σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε εάν παρατηρούνται ορατά αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια.

<i>Βήματα χορήγησης</i>
<i>Βήμα 6</i> Χορηγήστε το Repaxti με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών μέσω περιφερικής φλεβικής οδού ή συσκευής κεντρικής φλεβικής πρόσβασης, για παράδειγμα έναν PICC ή έναν κεντρικό φλεβικό καθετήρα με υποδόριο κανάλι. Εάν ο ασκός έγχυσης έχει φυλαχθεί σε ψυγείο, αφήστε τον να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C). Ξεκινήστε την έγχυση εντός 30 λεπτών από την απομάκρυνση του αραιωμένου διαλύματος από το ψυγείο.
<i>Βήμα 7</i> Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του Repaxti, ξεπλύνετε τον καθετήρα με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %).

Απόρριψη

Το Repaxti είναι κυτταροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν για εφάπαξ χρήση. Η διαδικασία για τον ασφαλή χειρισμό και την απόρριψη των αναλόγων αζωτούχου υπερίτη πρέπει να εκτελείται από επαγγελματίες υγείας ή από ιατρικό προσωπικό και πρέπει να συμμορφώνεται με τις ισχύουσες συστάσεις για τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1669/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Αύγουστος 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Eumetica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Βέλγιο

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες επικαιροποιήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Peraxti 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
μελφαλάνη-φλουφenaμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mg μελφαλάνη-φλουφenaμίδη (ως υδροχλωρική)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

και σακχαρόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μόνο για εφάπαξ χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: χειρισμός με προσοχή.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Oncoreptides AB (publ)
111 37 Stockholm
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1669/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Peraxti 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
μελφαλάνη-φλουφεναμίδη

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IV χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 mg/mL μετά την ανασύσταση.

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κυτταροτοξικό: χειρισμός με προσοχή.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Peraxti 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μελφαλάνη-φλουφenaμίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Peraxti και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Peraxti
3. Πώς χορηγείται το Peraxti
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Peraxti
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Peraxti και ποια είναι η χρήση του

Το Peraxti ανήκει σε μια ομάδα αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται αλκυλιωτικοί παράγοντες. Προσδένεται στο DNA (τη γενετική οδηγία που είναι απαραίτητη για την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων) και το καταστρέφει, εμποδίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την αύξηση των καρκινικών κυττάρων.

Το Peraxti χορηγείται σε συνδυασμό με το στεροειδές δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενηλίκων με πολλαπλό μυέλωμα, μια μορφή καρκίνου του αίματος. Χορηγείται όταν η νόσος δεν ανταποκρίνεται σε τουλάχιστον τρεις τύπους αντικαρκινικών φαρμάκων. Εάν έχετε υποβληθεί σε θεραπεία με μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (διαδικασία κατά την οποία τα κύτταρα που παράγουν το αίμα σας αφαιρούνται και αντικαθίστανται), ο χρόνος μέχρι την επανεμφάνιση του πολλαπλού μυελώματος μετά τη μεταμόσχευση θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 3 έτη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Peraxti

Μην χρησιμοποιήσετε το Peraxti

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μελφαλάνη-φλουφenaμίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας δοθεί το Peraxti.

Ασυνήθιστη αιμορραγία και μώλωπες και χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (κύτταρα του αίματος)

Το Peraxti μπορεί να μειώσει τον αριθμό των κυττάρων του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια και βοηθούν το αίμα σας να πήξει. Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε αιμορραγία, π.χ. ρινορραγία ή μώλωπες στο δέρμα σας.

Πυρετός και χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων

Το Repaxti μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων. Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν έχετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετό, ρίγη ή βήχα.

Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων

Το Repaxti μπορεί να μειώσει τον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο στα κύτταρα του οργανισμού σας. Ο ιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικά αιμοληψίες για την παρακολούθηση των αιμοσφαιρίων σας. Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν αισθάνεστε αδυναμία ή κούραση, εάν είστε ωχροί ή εάν αισθάνεστε δυσκολία στην αναπνοή.

Λοιμώξεις

Λοιμώξεις όπως η λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία) και η λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (που προκαλεί συμπτώματα παρόμοια με αυτά του κρυολογήματος) είναι πολύ συχνές με το Repaxti. Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας, σε περίπτωση που εμφανίσετε πυρετό ή άλλα σημεία λοίμωξης. Ο ιατρός σας μπορεί να σας συστήσει προληπτικά αντιβιοτικά για να μειωθεί ο κίνδυνος λοιμώξεων.

Κίνδυνος διάρροιας, ναυτίας ή εμέτου

Πρέπει να ενημερώσετε τον ιατρό σας εάν εμφανίσετε διάρροια, ναυτία ή έμετο.

Κίνδυνος δημιουργίας θρόμβων αίματος

Η χρήση του Repaxti σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων αίματος. Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είχατε ποτέ θρόμβο αίματος σε φλέβα (θρόμβωση). Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οίδημα στα κάτω ή στα άνω άκρα, δυσκολία στην αναπνοή ή πόνο στον θώρακα.

Κίνδυνος επιπρόσθετου καρκίνου

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που λαμβάνουν θεραπεία με Repaxti ενδέχεται να εμφανίσουν επιπρόσθετες μορφές καρκίνου και, ως εκ τούτου, ο ιατρός σας θα πρέπει να αξιολογήσει προσεκτικά το όφελος και τον κίνδυνο για εσάς κατά τη συνταγογράφηση αυτού του φαρμάκου.

Νεφροπάθεια

Εάν η λειτουργία των νεφρών σας είναι μειωμένη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Repaxti στα αιμοσφαίριά σας μπορεί να είναι χειρότερες. Οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ λίγες με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατόν να συσταθεί ασφαλής και αποτελεσματική δόση.

Εμβολιασμοί

Τα εμβόλια που περιέχουν ζωντανούς αλλά εξασθενημένους οργανισμούς, γνωστά ως εμβόλια που περιέχουν ζωντανό εξασθενημένο ιό (όπως τα εμβόλια ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Repaxti, καθώς ενδέχεται να προκαλέσουν λοίμωξη. Ωστόσο, μπορούν να χρησιμοποιούνται ορισμένοι άλλοι τύποι εμβολίων που είναι γνωστοί ως αδρανοποιημένα εμβόλια ή εμβόλια mRNA. Προτού εμβολιαστείτε ενημερώστε τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί ότι λαμβάνετε θεραπεία με Repaxti.

Παιδιά και έφηβοι

Το Repaxti δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Repaxti

Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του ιατρού σας πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν αυτό είναι άκρως απαραίτητο. Αποφύγετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, διότι μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Ο ιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση του Repaxti κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος:

- Ο ιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης πριν αρχίσετε θεραπεία με Repaxti.
- Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του Repaxti. Συζητήστε με τον ιατρό σας σχετικά με αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης που μπορεί να είναι κατάλληλες για εσάς.

Εάν είστε άνδρας που μπορεί να τεκνοποιήσει:

- Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του Repaxti.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Repaxti, διότι η θεραπεία μπορεί να είναι επιβλαβής για το μωρό σας.

Γονιμότητα

Το Repaxti μπορεί να επηρεάσει τις ωοθήκες ή το σπέρμα και να προκαλέσει υπογονιμότητα (αδυναμία να αποκτήσετε παιδί). Στις γυναίκες, είναι δυνατόν να διακοπεί η εμμηνόρροια. Στους άνδρες, η αδυναμία τεκνοποίησης (στεριότητα) λόγω έλλειψης σπέρματος μπορεί να είναι μόνιμη. Ζητήστε τη συμβουλή του ιατρού σας σχετικά με τη συντήρηση σπέρματος πριν από τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Repaxti μπορεί να προκαλέσει ναυτία και ζάλη, οι οποίες μπορεί να μειώσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς χορηγείται το Repaxti

Το Repaxti παρασκευάζεται σε διάλυμα και χορηγείται από τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας ως ενστάλαξη σε φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) διάρκειας 30 λεπτών. Ο ιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση Repaxti. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 40 mg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες. Εάν το σωματικό σας βάρος είναι 60 kg ή μικρότερο, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 30 mg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες. Η θεραπεία συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα αντλείτε όφελος από αυτήν και δεν εμφανίζετε μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στο πλαίσιο της θεραπείας σας, θα πάρετε επίσης από το στόμα ένα άλλο φάρμακο, τη δεξαμεθαζόνη.

Εάν σας δοθεί μεγαλύτερη δόση Repaxti από την κανονική

Αυτό το φάρμακο θα χορηγηθεί από τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Στην απίθανη περίπτωση που σας δοθεί υπερβολική δόση (υπερδοσολογία), ο ιατρός σας θα σας εξετάσει, κάνοντας μεταξύ άλλων αιμοληψία για να παρακολουθήσει τα αιμοσφαίριά σας.

Εάν παραλειφθεί μια δόση Repaxti

Είναι πολύ σημαντικό να προσέρχεστε σε όλα τα ραντεβού σας, ώστε να βεβαιώνετε ότι η θεραπεία σας είναι αποτελεσματική. Εάν παραλείψετε κάποιο ραντεβού, επικοινωνήστε με τον ιατρό ή το νοσοκομείο το συντομότερο δυνατόν.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε αμέσως με έναν ιατρό εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες — μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- Πυρετός, ρίγη, πονόλαιμος, βήχας ή οποιαδήποτε άλλα σημεία λοίμωξης (λόγω έλλειψης λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα, τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις).
- Λαχάνιασμα, ταχυπαλμία, πυρετός και ρίγη, πολύ λίγα έως καθόλου ούρα, ναυτία και έμετος, σύγχυση, απώλεια αισθήσεων (λόγω σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης του αίματος η οποία ονομάζεται σήψη ή σηπτικό σοκ).
- Αδικοιολόγητη αιμορραγία ή μώλωπες, συμπεριλαμβανομένων ρινορραγιών [λόγω χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)].
- Δυσκολία στην αναπνοή (λόγω σοβαρής λοίμωξης του θώρακα, φλεγμονής των πνευμόνων ή θρόμβων αίματος στους πνεύμονες).
- Πόνος και οίδημα στα κάτω ή στα άνω άκρα, ιδίως στο πόδι ή στις κνήμες (λόγω σχηματισμού θρόμβων στο αίμα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν

Πολύ συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- Μείωση του αριθμού ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα (ουδετεροπενία)
- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταφέρουν οξυγόνο στο αίμα (αναιμία), η οποία προκαλεί αδυναμία και κόπωση
- Λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- Λοίμωξη των αεραγωγών με, π.χ., πυρετό, βήχα και συμπτώματα παρόμοια με αυτά του κρυολογήματος
- Διάρροια
- Ναυτία
- Πυρετός
- Βήχας
- Δύσπνοια
- Υπερβολική κούραση (κόπωση)
- Αδυναμία

Συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα):

- Σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη του αίματος (σήψη)
- Πυρετός σε συνδυασμό με μειωμένο αριθμό ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)
- Μείωση του αριθμού ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται λεμφοκύτταρα (λεμφοπενία), τα οποία συμβάλλουν επίσης στην καταπολέμηση των λοιμώξεων
- Συνολικός χαμηλότερος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
- Μειωμένη όρεξη
- Χαμηλά επίπεδα καλίου (μπορεί να προκαλέσουν μυϊκή αδυναμία και ακανόνιστο καρδιακό παλμό)
- Υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα (μπορεί να προκαλέσουν ουρική αρθρίτιδα και νεφρικά προβλήματα)
- Κεφαλαλγία
- Ζάλη
- Δυσκολία στην αναπνοή κατά την προσπάθεια
- Ρινορραγία
- Έμετος
- Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (θρόμβος αίματος σε φλέβα)
- Μώλωπες

Όχι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στα 100 άτομα):

- Σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη του αίματος με επικίνδυνα χαμηλή αρτηριακή πίεση (σηπτικό σοκ), η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή ή ακόμη και θανατηφόρα

- Θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες
- Μορφή καρκίνου του αίματος που ονομάζεται μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ)
- Μορφή καρκίνου του αίματος που ονομάζεται οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ)

Ο ιατρός ή ο νοσοκόμος σας μπορεί να σας χορηγήσει πρόσθετα φάρμακα για τη θεραπεία των συμπτωμάτων και/ή την πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Repaxti

Το Repaxti θα φυλάσσεται στο νοσοκομείο ή την κλινική, επομένως οι παρούσες οδηγίες απευθύνονται στους επαγγελματίες υγείας.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Repaxti

- Η δραστική ουσία είναι η μελφαλάνη-φλουφenaμίδη. Ένα φιαλίδιο περιέχει 20 mg μελφαλάνη-φλουφenaμίδη (ως υδροχλωρική).
- Το άλλο συστατικό είναι σακχαρόζη (σάκχαρο).

Εμφάνιση του Repaxti και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Repaxti είναι λευκή έως υπόλευκη κόνις σε γυάλινο φιαλίδιο.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Σουηδία

Παρασκευαστής

Eumetica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας:

Oncoreptides AB (publ)
e-mail: medinfo@oncoreptides.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις γλώσσες της ΕΕ/του ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες βήμα προς βήμα για τη χρήση και τον χειρισμό, την ανασύσταση και τη χορήγηση

Το Repaxti πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία υγείας με τη χρήση άσηπτης τεχνικής ώστε να διασφαλίζεται η στειρότητα του παρασκευασμένου διαλύματος.

Πρόσθετοι διαλύτες που απαιτούνται για την παρασκευή
διάλυμα γλυκόζης 5 % για ένεση/έγχυση (θερμοκρασία δωματίου).
Ασκός των 250 mL με κρύο (2 °C – 8 °C) ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) προς έγχυση (να ψύχεται για τουλάχιστον 4 ώρες).

Πίνακας 1 Όγκοι αραιώσης ανά δόση Repaxti

Περιγραφή όγκου	Δόση Repaxti			
	40 mg (2 φιαλίδια)	30 mg (1.5 φιαλίδια)	20 mg (1 φιαλίδιο)	15 mg (0.75 φιαλίδιο)
Όγκος του ανασυσταθέντος διαλύματος Repaxti που απαιτείται για το τελικό προϊόν	80 mL	60 mL	40 mL	30 mL
Τελικός συνολικός όγκος του ασκού έγχυσης μετά την αραιώση	250 mL	230 mL	210 mL	200 mL
Συγκέντρωση του Repaxti μετά την αραιώση	0,16 mg/mL	0,13 mg/mL	0,10 mg/mL	0,08 mg/mL

Βήματα παρασκευής

Διαβάστε τις πλήρεις οδηγίες πριν από την έναρξη της παρασκευής.
Τα βήματα 3 έως 5 πρέπει να ολοκληρωθούν εντός 30 λεπτών.

Βήματα ανασύστασης και αραιώσης

Βήμα 1

Προσδιορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται για τη δόση σύμφωνα με τον πίνακα 1 «Όγκοι αραιώσης ανά δόση Repaxti». Τοποθετήστε το(τα) φιαλίδιο(α) σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 30 λεπτά.

Βήμα 2

Ανακινήστε έντονα το(α) φιαλίδιο(α) ή υποβάλετε σε περιδίνηση προκειμένου να διαλυθεί η λυοφιλοποιημένη συμπαγής κόνις και να προκύψει κόνις σε μορφή πούδρας.

Τα βήματα 3 έως 5 πρέπει να ολοκληρωθούν εντός 30 λεπτών.

Βήμα 3:

Για δόση Repaxti 40 mg	Για δόση Repaxti 30 mg	Για δόση Repaxti 20 mg	Για δόση Repaxti 15 mg
Προβείτε σε άσηπτη ανασύσταση καθενός από τα 2 φιαλίδια με 40 mL διαλύματος γλυκόζης 5 % προς έγχυση, ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,5 mg/mL.	Προβείτε σε άσηπτη ανασύσταση καθενός από τα 2 φιαλίδια με 40 mL διαλύματος γλυκόζης 5 % προς έγχυση, ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,5 mg/mL.	Προβείτε σε άσηπτη ανασύσταση 1 φιαλιδίου με 40 mL διαλύματος γλυκόζης 5 % προς έγχυση ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,5 mg/mL.	Προβείτε σε άσηπτη ανασύσταση 1 φιαλιδίου με 40 mL διαλύματος γλυκόζης 5 % προς έγχυση ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,5 mg/mL.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα γλυκόζης 5 % προς έγχυση βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C). Ανακινήστε δυνατά το(τα) φιαλίδιο(α) έως ότου το διάλυμα καταστεί διαυγές.

Αφήστε το(τα) φιαλίδιο(α) σε ηρεμία ώστε να διαλυθούν οι φυσαλίδες αέρα για να επιβεβαιωθεί η επίτευξη διαυγούς διαλύματος.

Βήμα 4

Αφαιρέστε 80 mL από έναν ασκό με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) που έχει ψυχθεί (2 °C – 8 °C). Απορρίψτε τα 80 mL που αφαιρέσατε.

Βήμα 5

Για δόση Repaxti 40 mg	Για δόση Repaxti 30 mg	Για δόση Repaxti 20 mg	Για δόση Repaxti 15 mg
Αφαιρέστε 80 mL ανασυσταθέντος διαλύματος από τα φιαλίδια Repaxti και μεταφέρετε σε ενέσιμο διάλυμα ενδοφλέβιας (IV) χορήγησης το οποίο περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9 %) ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,16 mg/mL.	Αφαιρέστε 60 mL ανασυσταθέντος διαλύματος από τα φιαλίδια Repaxti και μεταφέρετε σε ενέσιμο διάλυμα ενδοφλέβιας (IV) χορήγησης το οποίο περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9 %) ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,13 mg/mL.	Αφαιρέστε 40 mL ανασυσταθέντος διαλύματος από το φιαλίδιο Repaxti και μεταφέρετε σε ενέσιμο διάλυμα ενδοφλέβιας (IV) χορήγησης το οποίο περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9 %) ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,10 mg/mL.	Αφαιρέστε 30 mL ανασυσταθέντος διαλύματος από το φιαλίδιο Repaxti και μεταφέρετε σε ενέσιμο διάλυμα ενδοφλέβιας (IV) χορήγησης το οποίο περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9 %) ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,08 mg/mL.

Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο μέρος που έχει απομείνει στο(στα) φιαλίδιο(α).

Αναστρέψτε απαλά τον ασκό για να αναμειχτεί το διάλυμα. Μην ανακινείτε. Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο. Μην χρησιμοποιείτε εάν παρατηρούνται αποχρωματισμός του διαλύματος ή σωματίδια.

Προθεσμίες φύλαξης

Το Repaxti αποδομείται σε διάλυμα, ιδίως σε θερμοκρασία δωματίου, και δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση των προθεσμιών αποθήκευσης για το αραιωμένο διάλυμα.

<i>Για άμεση χορήγηση</i>
Η έγχυση του αραιωμένου διαλύματος πρέπει να ξεκινά εντός 60 λεπτών από την έναρξη της ανασύστασης (βήμα 3).
<i>Για καθυστερημένη χορήγηση</i>
Εάν δεν χρησιμοποιηθεί για άμεση χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να τοποθετηθεί σε ψυγείο (2 °C – 8 °C) εντός 30 λεπτών από την αρχική ανασύσταση (βήμα 3) και να διατηρηθεί για έως και 6 ώρες .

Χορήγηση

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για τον εντοπισμό σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε εάν παρατηρούνται ορατά αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια.

<i>Βήματα χορήγησης</i>
<i>Βήμα 6</i> Χορηγήστε το Repaxti με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών μέσω περιφερικής φλεβικής οδού ή συσκευής κεντρικής φλεβικής πρόσβασης, για παράδειγμα έναν PICC ή έναν κεντρικό φλεβικό καθετήρα με υποδόριο κανάλι. Εάν ο ασκός έγχυσης έχει φυλαχθεί σε ψυγείο, αφήστε τον να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C). Ξεκινήστε την έγχυση εντός 30 λεπτών από την απομάκρυνση του αραιωμένου διαλύματος από το ψυγείο.
<i>Βήμα 7</i> Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του Repaxti, ξεπλύνετε τον καθετήρα με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %).

Απόρριψη

Το Repaxti είναι κυτταροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν για εφάπαξ χρήση. Η διαδικασία για τον ασφαλή χειρισμό και την απόρριψη των αναλόγων αζωτούχου υπερίτη πρέπει να εκτελείται από επαγγελματίες υγείας ή από ιατρικό προσωπικό και πρέπει να συμμορφώνεται με τις ισχύουσες συστάσεις για τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.