

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pepaxti 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg melfalán-flufenamidot tartalmaz (hidroklorid formájában) egy injekciós üvegnyi por.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátum készítéséhez).
Liofilizált, fehér vagy törtfehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Pepaxti dexametazonnal kombinációban olyan, mielóma multiplexben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban legalább három terápián estek át, és betegségük legalább egy proteaszóma-gátlóra, egy immunmoduláló szerre és egy anti-CD38 monoklonális antitestre nézve refrakternek bizonyult, és akiknél az utolsó terápia alatt vagy azt követően igazolódott a betegség progressziója.

Korábban autológ őssejt-transzplantáción átesett betegeknél a transzplantáció és a progresszió között legalább 3 évnek el kell telnie (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Pepaxti-kezelést a mielóma multiplex kezelésében tapasztalt orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A Pepaxti ajánlott kezdő adagja 40 mg minden egyes 28 napos kezelési ciklus 1. napján. A 60 kg vagy annál kisebb testtömegű betegeknél az ajánlott kezdő adag 30 mg minden egyes 28 napos ciklus 1. napján. A kezelés folytatása a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig javasolt (lásd 5.1 pont).

A dexametazon ajánlott adagja 40 mg szájon át, a 28 napos kezelési ciklusok 1., 8., 15. és 22. napján. A 75 éves és idősebb betegek esetében a dexametazon ajánlott adagja 20 mg. A dexametazon alkalmazásával kapcsolatos további információkat lásd az 5.1 pontban és a vonatkozó alkalmazási előírásban.

Dózismódosítás mellékhatások esetén

A Pepaxti-kezelést szüneteltetni kell, ha a neutrophilszám $1 \times 10^9/l$ -nél vagy a vérlemezkeshszám $50 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb.

A Pepaxti mellékhatásai esetén javasolt dóziscsökkentéseket 1. táblázat és dózismódosításokat a 2. táblázat tartalmazza.

1. táblázat. A Pepaxti mellékhatásai esetén javasolt dóziscsökkentések

Dóziscsökkentés	Dózis* 60 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetén	Dózis* 60 kg-os vagy annál kisebb testtömegű betegek esetén
	40 mg	30 mg
Első	30 mg	20 mg
Második	20 mg	15 mg
Harmadik	15 mg	Végleg abba kell hagyni a Pepaxti alkalmazását azoknál a betegeknél, akik nem képesek tolerálni a 15 mg-os adagot.
További	Végleg abba kell hagyni a Pepaxti alkalmazását azoknál a betegeknél, akik nem képesek tolerálni a 15 mg-os adagot.	-

A 28 napos ciklus 1. napján intravénásan alkalmazva. A dózismódosításokkal kapcsolatban lásd a 2. táblázatot.

2. táblázat. A Pepaxti mellékhatásai esetén ajánlott dózismódosítások (a mellékhatások osztályozása a CTCAE 5.0 verziója szerint történt)

Mellékhatás	Súlyosság	Dózismódosítás
Haematológiai mellékhatás (lásd 4.4 pont)	A vérlemezkeszám a Pepaxti adagolásának tervezett napján $50 \times 10^9/l$ alatt van	- Szakítsa meg a Pepaxti-kezelést, és hetente ellenőrizze a vérlemezkeszámot mindaddig, amíg az érték legalább $50 \times 10^9/l$ vagy annál magasabb nem lesz. - A Pepaxti-kezelést 1 szinttel alacsonyabb adaggal kell folytatni.
	Az abszolút neutrophilszám a Pepaxti adagolásának tervezett napján $1 \times 10^9/l$ alatt van	- Szakítsa meg a Pepaxti-kezelést, és hetente ellenőrizze a neutrophilszámot mindaddig, amíg az érték legalább $\times 10^9/l$ vagy annál magasabb nem lesz. - A Pepaxti-kezelést 1 szinttel alacsonyabb adaggal kell folytatni.
Nem hematológiai mellékhatás (lásd 4.8 pont)	2. fokú	- Meg kell fontolni a Pepaxti-kezelés szüneteltetését, amíg a mellékhatás megszűnik vagy legalább 1-es súlyossági fokozatúra csökken. - Mérlegelje a Pepaxti-kezelés 1 szinttel alacsonyabb dózissal történő újraindítását.
	3. vagy 4. fokú	- Szüneteltesse a Pepaxti-kezelést, amíg a mellékhatás megszűnik vagy legalább 1-es súlyossági fokozatúra csökken. - Mérlegelje a Pepaxti-kezelés 1 szinttel alacsonyabb dózissal történő újraindítását.

Javasolt egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

Körültekintéssel kell eljárni, ha a fertőzések kockázatának csökkentése érdekében egyidejűleg antimikrobiális szerekkel végzett, profilaktikus kezelést kell alkalmazni (lásd 4.8 pont).

A Pepaxti-kezelés előtt és alatt hányáscsillapító szereket kell alkalmazni az orvos döntése szerint és a helyi gyakorlatnak megfelelően (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél nem szükséges az adag módosítása.

Veseelégtelenség

Azon betegek esetén, akiknél a becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) $45 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ feletti, nem szükséges a Pepaxti adagjának módosítása. A $30\text{--}45 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ -nek megfelelő eGFR-

értékkel rendelkező betegeknel a 30 mg-os adag alkalmazása javasolt. A dózisajánlás alátámasztásához nem áll rendelkezésre elegendő adat a 30 ml/perc/1,73 m² alatti eGFR-rel rendelkező betegek vonatkozásán (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknel nincs szükség a Pepaxti adagjának módosítására (lásd 5.2 pont). A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek vonatkozásán nem áll rendelkezésre elegendő adat az adagolási javaslat alátámasztására.

Gyermekek és serdülők

A Pepaxti biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Pepaxti intravénásan alkalmazandó.

A Pepaxti-t 30 perces infúzió formájában kell beadni perifériás vénás útvonalon vagy centrális vénás eszközön, például perifériásan behelyezett centrális katéteren (PICC) vagy tunelizált centrális vénás katéteren keresztül. Ha perifériásan adják be, ajánlott váltogatni az infúzióhoz használt vénákat. Extravasatio esetén a beadást azonnal meg kell szakítani, és centrális vénás katétert kell használni.

A Pepaxti-t a beadás előtt egészségügyi szakembernek kell elkészítenie és hígítania. A hígított oldatos infúzió beadását az eredeti feloldás megkezdésétől számított 60 percen belül kell megkezdeni, vagy az oldatot az eredeti feloldást követő 30 percen belül hűtőbe kell helyezni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A melfalán-flufenamid helyi szövetkárosodást okozhat. Amennyiben extravasatio lép fel, nem szabad perifériás vénába történő közvetlen infúzióként beadni (lásd 4.2 pont).

Thrombocytopenia

A Pepaxti thrombocytopeniát okozhat. A klinikai vizsgálatokban gyakran számoltak be thrombocytopeniáról (beleértve a vérlemezkeszám csökkenését) (lásd 4.8 pont). Mivel a thrombocytopenia fokozhatja a súlyos vérzéses események kockázatát, fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy forduljanak orvoshoz, ha vérzés vagy véraláfutás jeleit vagy tüneteit tapasztalják.

A vérlemezkeszámot a kezelés megkezdésekor, a kezelés alatt és klinikailag indokolt esetekben monitorozni kell. A betegeket a kezelés első két hónapjában gyakrabban kell monitorozni. A Pepaxti nem alkalmazható, ha a vérlemezkeszám nem éri el az $50 \times 10^9/l$ -es értéket. A kezelést fel kell függeszteni, amíg a vérlemezkeszám el nem éri vagy meg nem haladja az $50 \times 10^9/l$ -es értéket (a közelmúltban történt vérátömlesztés nélkül), majd a kezelést egy szinttel alacsonyabb dózissal kell folytatni. A dózist és/vagy az adagolási rendet a vérzés jelei és tünetei alapján kell módosítani (lásd 4.2 pont). A thrombocytopenia transzfúzióval és/vagy más módon történő kezelése klinikailag indokoltnak tekintendő.

Neutropenia

A Pepaxti neutropaeniát okozhat. A klinikai vizsgálatokban gyakran számoltak be neutropeniáról (csökkent neutrophilszámról) (lásd 4.8 pont). Mivel a neutropenia növelheti a fertőzések kockázatát,

fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy forduljanak orvoshoz, ha fertőzés jeleit vagy tüneteit tapasztalják.

A neutrophilszámot a kezelés megkezdésekor, a kezelés alatt és klinikailag indokolt esetekben monitorozni kell. A betegeket a kezelés első két hónapjában gyakrabban kell monitorozni. A Pepaxti nem alkalmazható, ha az abszolút neutrophilszám nem éri el az $1 \times 10^9/\text{l}$ -es értéket. A kezelést fel kell függeszteni, amíg az abszolút neutrophilszám el nem éri vagy meg nem haladja az $1 \times 10^9/\text{l}$ -es értéket, majd a kezelést egy szinttel alacsonyabb dózissal kell folytatni. A dózist és/vagy az adagolási rendet a fertőzés jelei és tünetei alapján kell módosítani (lásd 4.2 pont). A neutropaeniás betegek haematopoieticus növekedési faktorokkal és/vagy profilaktikus antimikrobiális szerekkel történő kezelése klinikailag indokoltak tekintendő (lásd 4.2 pont).

Anaemia

A klinikai vizsgálatokban gyakran számoltak be anaemiáról (lásd 4.8 pont). A vörösvértestszámot a kezelés megkezdésekor, a kezelés alatt és klinikailag indokolt esetekben monitorozni kell. A betegeket a kezelés első két hónapjában gyakrabban kell monitorozni. Az anaemia transzfúzióval és/vagy eritropoetinrel történő kezelése klinikailag indokoltak tekintendő.

Fertőzések

A Pepaxti fertőzéseket okozhat, beleértve a legalább 3. súlyosságú fokú fertőzéseket, például a tüdőgyulladást és a felső légúti fertőzést (lásd 4.8 pont). A betegeket a fertőzés jelei szempontjából szoros ellenőrzés alatt kell tartani. Az fertőzések antimikrobiális szerekkel történő kezelése klinikailag indokoltak tekintendő.

Gastrointestinalis események

A hányinger és a hasmenés nagyon gyakori, a hányás pedig gyakori a Pepaxti-kezelés során (lásd 4.8 pont). A melfalám-flufenamiddal végzett infúzió előtt és alatt mérlegelni kell az antiemetikus szerekkel való profilaktikus kezelést (lásd 4.2 pont).

Thromboemboliás események

A Pepaxti-t dexametazonnal kombinációban kapó betegeknél vénás thromboemboliás eseményeket figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A thromboembolia ismert kockázati tényezőivel – beleértve a korábbi thrombosit – rendelkező betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani. A profilaktikus intézkedésekre vonatkozó döntést az adott beteg kockázati tényezőinek – beleértve a thrombocytopaenia előfordulását – körültekintő értékelését követően kell meghozni. Magas kockázatú betegeknél mérlegelni lehet az antithromboticus profilaxis alkalmazását.

Mutagenitás

A melfalán, a melfalán-flufenamid metabolitja állatokban mutagén, és a melfalánnal kezelt betegeknél kromoszóma-rendellenességeket figyeltek meg.

Karcinogenitás

Akut mieloid leukémia (AML) és mielodiszpláziás szindrómák (MDS)

A korábban már Pepaxti-kezelésben részesülő betegeknél előfordult AML és MDS (lásd 4.8 pont). A melfalán-flufenamid alkalmazásának mérlegelésekor figyelembe kell venni a leukaemogén kockázatot és a lehetséges terápiás előnyöket. A betegeket a kezelés előtt és alatt az AML és MDS kialakulása szempontjából szoros ellenőrzés alatt kell tartani.

Második primer malignus daganatok (SPM)

Az alkilező szerek alkalmazását összefüggésbe hozták az SPM-ek kialakulásával, és SPM-ekről számoltak be a Pepaxti alkalmazását követően is, lásd 4.8 pont. A melfalán-flufenamid metabolitjának,

a melfalánnak a lenalidomiddal és prednizzonnal kombinációban, illetve kisebb mértékben a talidomiddal és prednizzonnal kombinációban történő alkalmazása az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő idős betegek esetében szolid SPM-ek fokozott kockázatával járt. A melfalán-flufenamid alkalmazása lenalidomiddal vagy talidomiddal kombinálva nem javallott. A betegeknél a kezelés előtt és alatt gondosan figyelni kell az SPM kialakulását.

Korábbi autológ őssejt-transzplantáció

A Pepaxti alkalmazása nem ajánlott olyan betegeknél, akiknél az autológ őssejt-transzplantációt (ASCT) követően 36 hónapon belül progresszió lépett fel (lásd 4.1 pont). Ez az OP-103 (OCEAN), randomizált, III. fázisú vizsgálat eredményein alapul, amelyet második–negyedik vonalbeli korábbi terápiát követően relapszáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő és a lenalidomidre és az utolsó vonalbeli terápiára refrakter betegeknél végeztek. A post-hoc elemzések azt mutatták, hogy azoknál a melfalán-flufenamid/dexametazon-kezelésben részesülő betegeknél, akiknél az ASCT után kevesebb mint 36 hónappal történt progresszió, a pomalidomid/dexametazon összehasonlító karhoz képest alacsonyabb volt a túlélés – a medián OS 15,7 hónap (95%-os megbízhatósági tartomány: 11,9–20,5; n=101), illetve 28,7 hónap (95%-os megbízhatósági tartomány: 20,2–34,1; n=101) volt. Azoknál a betegeknél, akik korábban nem részesültek ASCT-ben és akiknél az ASCT után több mint 36 hónappal történt progresszió, a medián OS 23,6 hónap (95%-os megbízhatósági tartomány: 18,9–28,0; n=145) volt a melfalán-flufenamid/dexametazon-csoportban, illetve 19,8 hónap (95%-os megbízhatósági tartomány: 12,6–26,5; n=148) a pomalidomid/dexametazon összehasonlító karban.

Mieloablátív kondicionáló kezelés

A Pepaxti hatásosságát és biztonságosságát a mieloablációhoz szükséges dózisoknál nem vizsgálták emberek esetén. A Pepaxti nem alkalmazható kondicionáló kezelésként őssejt-transzplantáció előtt.

Vesekárosodás

Mivel a vesekárosodásban szenvedő betegeknél a csontvelő-szuppresszió jelentős lehet, ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani. A dózisajánlás alátámasztásához nem áll rendelkezésre elegendő adat a 30 ml/perc/1,73 m² alatti eGFR-értékkel rendelkező betegekre vonatkozóan (lásd 4.2 pont).

Élő, attenuált kórokozót tartalmazó védőoltás

A melfalán metabolittal kapcsolatban esetlegesen halálos kimenetelű, súlyos betegségek kockázatáról számoltak be attenuált élő kórokozót tartalmazó vakcinákat kapó betegeknél. Ez a kockázat nagyobb az alapbetegségük miatt immunszuppresszált betegeknél. Ezeknél a betegeknél inaktivált vagy mRNS-alapú vakcinát kell alkalmazni, ha ilyen vakcina elérhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat a melfalán-flufenamidre vonatkozóan nem végeztek. A rendelkezésre álló *in vitro* és klinikai adatok alapján a melfalán-flufenamid esetében a farmakokinetikai vagy farmakodinámiai gyógyszerkölsönhatások kockázata alacsony (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Mint minden citotoxikus kezelés esetében, így a melfalán-flufenamidot kapó férfi és női betegeknél is hatékony, megbízható fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kezelés befejezését követő hat hónapon keresztül.

Terhesség

A melfalán-flufenamid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A melfalán-flufenamid metabolittal végzett állatkísérletek során reprodukciós toxicitást

igazoltak (lásd 5.3 pont). A melfalán genotoxikus tulajdonságai és az ismert teratogén vegyületekkel való szerkezeti hasonlósága miatt a melfalán-flufenamid a kezelt betegek utódainál veleszületett rendellenességeket okozhat. A melfalán-flufenamid nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota melfalán-flufenamiddel történő kezelést tesz szükségessé.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a melfalán vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e az emberi anyatejbe. A melfalán genotoxikus tulajdonságai miatt ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A melfalán-flufenamid a többi alkilező tulajdonságokkal rendelkező szerhez hasonlóan várhatóan gátolja a petefészek működését premenopauzális nőknél, ami nagyszámú betegnél amenorrhoeát eredményez.

Állatkísérletekben igazolták, hogy a melfalán-flufenamid káros hatással lehet a spermatogenesisre (lásd 5.3 pont). Ezért a melfalán-flufenamid átmeneti vagy tartós káros hatással lehet a férfiak termékenységre. Kezelés előtt ajánlott a sperma cryoprezerválása.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pepaxti közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Lehetséges, hogy a melfalán-flufenamid bizonyos mellékhatásai, mint például a szédülés és a hányinger, befolyásolhatják ezen képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Pepaxti biztonságosságát dexametazonnal kombinációban 491, mielóma multiplexben szenvedő betegnél értékelték, akik közül 147 beteg hármass-refrakter betegségben szenvedett, vagyis legalább három korábbi terápiában részesült. A leggyakoribb mellékhatások a thrombocytopaenia (83%), neutropenia (72%), anaemia (66%), hányinger (21%), hasmenés (19%) és láz (19%). A leggyakoribb súlyos mellékhatások a tüdőgyulladás (11%), a thrombocytopaenia (5%) és a légúti fertőzés (4%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat a Pepaxti-val kezelt betegeknél jelentett mellékhatásokat foglalja össze. Az adatok 13 beteg esetén a Pepaxti egykomponensű, illetve 478 beteg esetén dexametazonnal kombinált expozíciójára vonatkoznak.

A mellékhatások a MedDRA-kifejezések felhasználásával kerülnek bemutatásra.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($\geq 1/10 - < 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat: A klinikai vizsgálatokban a Pepaxti-val kezelt, mielóma multiplexben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatások	Általános gyakoriság	3./4. fokú mellékhatás gyakorisága
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	szeptikus sokk	Nem gyakori	Nem gyakori
	sepsis ¹	Gyakori	Gyakori
	pneumonia ²	Nagyon gyakori	Gyakori
	légúti fertőzés ³	Nagyon gyakori	Gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott (k.m.n.) daganatok	myelodysplasias szindróma (MDS)	Nem gyakori	Nem gyakori
	akut myeloid	Nem gyakori	Nem gyakori

Szervrendszer	Mellékhatások	Általános gyakoriság	3./4. fokú mellékhatás gyakorisága
(beleértve a cisztákat és polipokat is)	leukaemia (AML).		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	lázás neutropenia	Gyakori	Gyakori
	thrombocytopaenia ⁴	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	neutropenia ⁵	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	anaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	leukopenia	Gyakori	Gyakori
	lymphopaenia	Gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	csökkent étvágy	Gyakori	Nem gyakori
	hypokalaemia	Gyakori	Gyakori
	hyperuricaemia	Gyakori	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	Gyakori	Nem gyakori
	szédülés	Gyakori	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	mélyvénás thrombosis	Gyakori	Nem gyakori
	haematoma	Gyakori	-
Légzőszervi, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	pulmonalis embolia	Nem gyakori	Nem gyakori
	dyspnoea	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	terheléses dyspnoea	Gyakori	-
	köhögés	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	orrvérzés	Gyakori	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés	Nagyon gyakori	Gyakori
	hányinger	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	hányás	Gyakori	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz	Nagyon gyakori	Gyakori
	fáradtság	Nagyon gyakori	Gyakori
	asthenia	Nagyon gyakori	Gyakori

¹ A sepsis magában foglalja a sepsis, az Escherichia okozta sepsis, a bakteriális sepsis és az urosepsis eseményeket is.

² A pneumonia kifejezés magában foglalja a pneumonia, a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia, a COVID-19 okozta pneumonia, az influenzás pneumonia és a vírusos pneumonia eseményeket is.

³ A légúti fertőzés magában foglalja a légúti fertőzés, a vírusos légúti fertőzés, a felső légúti fertőzés, a vírusos felső légúti fertőzés, a bronchitis, a vírusos bronchitis és az alsó légúti fertőzés eseményeket is.

⁴ A thrombocytopaenia magában foglalja a thrombocytopaenia és a csökkent thrombocytaszám eseményeket is.

⁵ A neutropenia magában foglalja a neutropenia és a csökkent neutrophilszám eseményeket is.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Thrombocytopaenia

Thrombocytopaeniáról a betegek 83%-ánál, 3./4. fokú thrombocytopaeniáról pedig a Pepaxti-val kezelt betegek 74%-ánál számoltak be. A betegek 33%-a tapasztalt 3./4. fokú thrombocytopaeniát az első kezelési ciklus során. A 3. vagy 4. fokú thrombocytopaenia kialakulásáig eltelt medián idő az első adagtól számítva 43 nap volt. A 3./4. fokú thrombocytopaenia miatt az esetek 41%-ban halasztották a dózist, 23%-ban csökkentették a dózist, illetve 12%-ban abbahagyták a Pepaxti alkalmazását.

Vérzés

Bármilyen fokú vérzésről a betegek 21%-ánál számoltak be. Harmadik súlyossági fokú vérzésről a betegek 2%-ánál számoltak be, a 4. fokú vérzésről pedig a betegek kevesebb mint 1%-ánál. A leggyakrabban jelentett vérzés a betegek 6%-át érintő epistaxis volt, valamint a betegek 2%-át érintő,

nem meghatározott haematoma volt. A 3./4. fokú thrombocytopaenia előfordulásával egybeeső ciklusban kezdődő vérzésről a betegek 14%-ánál számoltak be.

Neutropenia

Neutropaeniáról a betegek 72%-ánál, 3./4. fokú neutropaeniáról pedig a Pepaxti-val kezelt betegek 66%-ánál számoltak be. A betegek 38%-a tapasztalt 3./4. fokú neutropaeniát az első kezelési ciklus során. A 3. vagy 4. fokú neutropenia kialakulásáig eltelt medián idő az első adagtól számítva 22 nap volt.

A 3./4. fokú neutropenia miatt az esetek 26%-ban halasztották a dózist, 9%-ban csökkentették a dózist, illetve 4%-ban abbahagyták a Pepaxti alkalmazását.

A 3./4. fokú neutropenia előfordulásával egybeeső ciklusban megjelent fertőzésekről a betegek 21%-ánál számoltak be. Klinikailag jelentős (3. vagy magasabb fokú) fertőzésekről az egyidejűleg 3–4. súlyossági fokú neutropéniában szenvedő betegek 8%-ánál számoltak be. Lázás neutropéniáról a betegek 4%-ánál számoltak be.

Fertőzések

A célpopulációban immunhiányos állapot miatt minden betegnél fennáll a fertőzés kockázata. A melfalán-flufenamid által kiváltott myeloszuppresszió és immunszuppresszív hatás megkönnyítheti olyan fertőzések kialakulását, amelyek a legsúlyosabb megnyilvánulásaikban halálos kimenetelűek lehetnek. Hasznos lehet profilaktikus intézkedések, például antimikrobiális szerek alkalmazása (lásd 4.2 pont).

A Pepaxti-t kapó betegek 52%-ánál alakult ki valamilyen fertőzés. A fertőzések leggyakoribb típusai a tüdőgyulladás és az egyéb légúti fertőzések.

Anaemia

A Pepaxti-val kezelt betegek 66%-ánál számoltak be anaemiáról, 3. fokú anaemiáról a betegek 41%-ánál, 4. fokú anaemiáról pedig a betegek 1%-ánál.

Második primer rosszindulatú daganatok (SPM)

Az alkilező szereket összefüggésbe hozták az MDS, az AML és egyéb második primer rosszindulatú daganatok kialakulásával. A klinikai vizsgálatokban Pepaxti-t kapó betegeknél az MDS és az AML kialakulása nem volt gyakori. Kis számban beszámoltak egyéb, második primer malignus daganatokról is, amelyek közül a leggyakoribb az bazálsejtes és a laphámsejtes carcinoma voltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén gastrointestinalis események, például hányinger és hányás, valamint a csontvelő-szuppresszió miatti haematológiai események fordulhatnak elő. Figyelemmel kell kísérni a betegnél a mellékhatások bármilyen jeleit vagy tüneteit, ideértve a legalább 4 héten keresztül hetente teljes vérképvizsgálat végzését is, és szükség esetén megfelelő támogató kezelést, például vérátömlesztést, antimikrobiális szereket és/vagy haematopoieticus növekedési faktorokat kell alkalmazni. A melfalán-flufenamidnek nincsen ismert specifikus antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, mustárnitrogén-analógok, ATC kód: L01AA10

Hatásmechanizmus

A melfalán-flufenamid egy peptidhez konjugált alkilező tulajdonságú gyógyszer. A gyógyszer egy dipeptidből és a mustárnitrogén-analógcsoport egy alkilező részéből áll. Az intakt, lipofil peptidkonjugátum passzív úton gyorsan eloszlik a sejtekben, ahol észterázokhoz és peptidázokhoz kötődik, és ezek katalizálják a melfalán metabolittá történő átalakulását. Más mustárnitrogén gyógyszerekhez hasonlóan a DNS-keresztkötések kialakítása is szerepet játszik a melfalán-flufenamid daganatellenes aktivitásában. A sejtvizsgálatokban a melfalán-flufenamid gátolta a proliferációt és a haematopoieticus tumorsejtek apoptózist indukálta. Tartósan fennmaradó citotoxikus aktivitást mutattak ki a hiányzó vagy károsodott p53-as funkcióval rendelkező mielóma multiplexes sejtekben. A melfalán-flufenamid szinergikus citotoxicitást mutatott a dexametazonnal a melfalánra rezisztens és nem rezisztens mielóma multiplex sejtvonalak esetében.

Farmakodinámiás hatások

Cardialis elektrofiziológia

Az engedélyezett dózisban alkalmazva a melfalán-flufenamid nem befolyásolja klinikailag releváns mértékben az EKG paramétereket, mint a PR-intervallumot, a QRS-intervallumot vagy a QTc-intervallumot.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A melfalán-flufenamid hatásosságát és biztonságosságát dexametazonnal kombinációban egy multicentrikus, egykarú vizsgálatban (HORIZON) értékelték 157, kiújult refrakter mielóma multiplexben (RRMM) szenvedő beteg bevonásával. Összesen 157 beteg kapott 40 mg melfalán-flufenamidet az 1. napon, valamint 40 mg dexametazont (a 75. életévüket betöltött betegek esetében 20 mg-ot) minden 28 napos ciklus 1., 8., 15. és 22. napján. A betegek kezelését a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan mértékű toxicitás bekövetkeztéig folytatták. A betegek közül 110-en olyan mielóma multiplexben szenvedtek, amely refrakter volt legalább egy proteaszóma-inhibitorra, legalább egy immunmoduláló szerre és egy anti-CD38 monoklonális antitestre, vagyis hármass-refrakter (TCR) volt, és ezen betegek legalább 3 korábbi terápiában részesültek. A primer refrakter betegeket kizárták a vizsgálatból.

A melfalán-flufenamiddel végzett kezelés medián időtartama a TCR-ben szenvedő betegpopulációban (n=110) 3,0 hónap volt (tartomány: 1,0–28,0 hónap).

A HORIZON-vizsgálatban részt vevő 110, korábban legalább három terápiában részesülő TCR beteg közül 52 betegnél nem került sor ASCT alkalmazására, vagy több mint 36 hónappal az ASCT után következett be progresszió, 58 betegnél pedig az ASCT-től számított 36 hónapon belül jelentkezett progresszió. A 4. és 5. táblázat foglalja össze a betegségjellemzőket és a hatásosságra vonatkozó eredményeket azon, TCR-ben szenvedő betegek esetén, akik korábban legalább 3 terápiában részesültek, és akiknél nem került sor ASCT alkalmazására, illetve akik az ASCT után több mint 36 hónappal progrediáltak.

A fő hatásossági kimenetel az összesített válaszarány (ORR) volt, amelyet a vizsgálók az IMWG kritériumai alapján értékelték.

4. táblázat: Betegségjellemzők azon, TCR-ben szenvedő betegek esetén, akik korábban legalább 3 terápiában részesültek, és akiknél nem került sor ASCT alkalmazására, illetve akiknél az ASCT után több mint 36 hónappal jelentkezett progresszió a HORIZON vizsgálatban.

Paraméter	HORIZON vizsgálat (n=52)
A diagnózistól a vizsgálati kezelés megkezdéséig eltelt medián idő, évben (tartomány)	7,4 (0,7–24,6)
Korábbi kezelési rendek, medián (tartomány)	5 (3–10)
Életkor, medián (tartomány)	70 (42–86)
65 év alatti betegek, n (%)	18 (35%)
65–74 év közötti betegek, n (%)	18 (35%)
75 éves vagy annál idősebb betegek, n (%)	16 (31%)
Dokumentált refrakter státusz, n (%)	
Lenalidomid	47 (90%)
Pomalidomid	49 (94%)
Bortezomib	37 (71%)
Karfilzomib	26 (50%)
Daratumumab	49 (94%)
Alkilező szerekre nézve refrakter	32 (62%)
Melfalánnal kezelt	30 (58%)
Melfalánra nézve refrakter	11 (21%)
Korábbi őssejt-transzplantáció, n (%)	19 (37%)
ECOG a kiinduláskor, n (%)	
0/1	9 (17%)/34 (65%)
2/3	8 (15%)/1 (2%)
Nemzetközi stádiummeghatározó rendszer (ISS) szerinti besorolás a kiinduláskor, n (%)	
I.	15 (29%)
II.	15 (29%)
III.	19 (37%)
Hiányzik/nem ismert	3 (6%)
Nagy kockázatot jelző citogenetika ^a , n (%)	21 (40%)
Extramedulláris betegség (EMD), n (%)	22 (42%)

^a (17p), t(4;14), t(14;16) deléció, (1q) és t(14;20) többlet

5. táblázat: Hatásosságra vonatkozó eredmények azon, TCR-ben szenvedő betegek esetén, akik korábban legalább 3 terápiában részesültek, és akiknél nem került sor ASCT alkalmazására, illetve akiknél az ASCT után több mint 36 hónappal jelentkezett progresszió a HORIZON vizsgálatban.

	HORIZON vizsgálat, n=52
Válasz	Vizsgáló által értékelve
Összesített válaszarány (ORR) ^a , 95%-os CI (%)	28,8% (17,1%, 43,1%)
Szigorú teljes válasz (sCR)	0
Teljes válasz (CR)	0
Nagyon jó részleges válasz (VGPR)	5 (9,6%)
Részleges válasz (PR)	10 (19,2%)
A válasz időtartama (DOR)	
Medián, 95%-os CI (hónap)	7,6 (3,0–12,3)
A válaszig eltelt idő, medián tartomány (hónap)	2,3 (1,0–10,5)

^a Magában foglalja az sCR + CR + VGPR + PR arányokat.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Pepaxti vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a mielóma multiplex kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A Pepaxti 40 mg-os melfalán-flufenamid alkalmazását követően a maximális plazmakoncentráció átlagosan 159 ng/ml (CV% 39) volt a 30 perces infúzió során. Az aktív metabolit melfalán plazmakoncentrációja a Pepaxti 40 mg-os infúzió után 4-15 perccel érte el a csúcspontot. A Pepaxti 40 mg beadását követően az átlagos (CV%) C_{max} 432 ng/ml (30%), az AUC_{0-INF} pedig 873 ng/ml×óra (28%) volt a melfalán metabolitra vonatkozóan egyetlen dózis után. A melfalán metabolit esetében az átlagos (CV%) C_{max} 419 ng/ml (33%), az AUC_{0-INF} pedig 815 ng/ml×óra (29%) volt egyensúlyi állapotban. A melfalán metabolit PK-paramétereinek összehasonlítása azt mutatta, hogy a perifériás és centrális intravénás infúzióra vonatkozó korrigált mértani középértékek 90%-os CI-je 0,8 és 1,25 között volt a C_{max} , az $AUC_{(0-t)}$ és az $AUC_{(0-\infty)}$ esetében, ami a melfalán-flufenamid perifériás és centrális vénás infúzióként történő beadásának bioekvivalenciájára utal.

A melfalán-flufenamid és metabolitja, a melfalán AUC értéke a 25–130 mg-os dózistartományban körülbelül dózisarányosan nő.

Eloszlás

In vivo a melfalán-flufenamid gyorsan eltűnik a plazmából a perifériás szövetekben való eloszlásnak köszönhetően.

Az átlagos (CV%) eloszlási térfogat a melfalán flufenamid esetében 35 l (71%) volt, a melfalán metabolit esetében pedig az átlagos látszólagos eloszlási térfogat 76 l (32%) volt egyetlen adag melfalán után.

Biotranszformáció

A melfalán-flufenamid a szövetekben dezetil-melfalán-flufenamid és melfalán metabolitokká metabolizálódik. A melfalán-flufenamid a plazmában nem metabolizálódik észlelhető mértékben melfalán metabolittá. A melfalán elsősorban spontán hidrolízis útján metabolizálódik monohidroxi-melfalánná és dihidroxi-melfalánná.

Elimináció

A Pepaxti 40 mg-os infúzió beadása után a melfalán-flufenamid átlagos (CV%) eliminációs felezési ideje 2,1 perc (34%). A melfalán metabolit eliminációs felezési ideje átlagosan (CV%) 70 perc (21%). A melfalán-flufenamid átlagos (CV%) clearance-e 692 l/óra (49%), a melfalán metabolit esetében pedig 23 l/óra (23%) a Pepaxti 40 mg-os ajánlott adagja mellett.

A változatlan melfalán-flufenamid vese- és májkiválasztódását elhanyagolhatónak találták, mivel a melfalán-flufenamid teljes plazma clearance-e jelentősen meghaladja a vese glomeruláris filtrációs rátát (GFR) és a hepatikus véráramlást.

Különbleges betegcsoportok

Idősek (> 65 év)

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján nem figyeltek meg különbséget a melfalán metabolit farmakokinetikájában az életkor vagy a nem alapján.

Vesekárosodás

A melfalán melfalán-flufenamid metabolitja részben a vesén keresztül történő kiválasztás révén ürül ki a szervezetből. Az OP-103 vizsgálatban a melfalánnal kezelt betegek közül 72 rendelkezett normális vesefunkcióval, 112 beteg szenvedett enyhe vesekárosodásban, 43 beteg pedig közepesen súlyos vesekárosodásban.

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a melfalán AUC-értéke enyhe vesekárosodás esetén átlagosan 6%-kal, közepesen súlyos vesekárosodás, 45–60 ml/perc/1,73 m² eGFR-érték esetén 18%-kal, közepesen súlyos vesekárosodás, 30–45 ml/perc/1,73 m² eGFR-érték esetén pedig 32%-kal volt magasabb a normál vesefunkciójú betegekhez képest. Az alacsonyabb eGFR-értékkel rendelkező betegeknél a Pepaxti nagyobb hatást gyakorolt a thrombocyták szintjére. A 30-45 ml/perc/1,73 m²-nek megfelelő eGFR-értékkel rendelkező betegeknél a Pepaxti 30 mg-os adagban történő alkalmazása javasolt. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a 30 ml/perc/1,73 m² alatti eGFR-értékkel rendelkező betegekre vonatkozóan a dózisajánlás alátámasztásához.

Májkárosodás

Nem figyeltek meg különbséget a melfalán metabolit farmakokinetikájában enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin $\leq$ ULN és GOT $>$ ULN, vagy összbilirubin $1-1,5 \times$ ULN és bármilyen GOT). A közepesen súlyos és súlyos májkárosodás (összbilirubin $> 1,5 \times$ ULN és bármilyen GOT) hatása a farmakokinetikára nem ismert.

Testtömeg

Kisebb testtömegű betegeknél a melfalán metabolit magasabb expozícióját figyelték meg. 60 kg-os testtömeg esetén a C_{max} értéke átlagosan 36%-kal, az AUC pedig átlagosan 31%-kal volt magasabb a 95 kg-os testtömeghez viszonyítva. Az kisebb testtömegű betegeknél a thrombocytopaenia és a neutropenia magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg. A 60 kg vagy kisebb testtömegű betegek esetében a Pepaxti 30 mg-os adagja javasolt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitás és mutagenitás

A Pepaxti genotoxikus. Mechanisztikus *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a melfalán-flufenamid irreverzibilis DNS-károsodást okozott.

Nem végeztek karcinogenitási vagy mutagenitási vizsgálatokat a melfalán-flufenamidra vonatkozóan.

Reprodukciós toxicitás

Az ismételt dózisu toxikológiai vizsgálatokban a melfalán-flufenamidot patkányok esetén 20, 40 vagy 55 mg/m²-es dózisban, kutyák esetén pedig 0,45 vagy 0,90 mg/ttkg-os (9 vagy 18 mg/m²) dózisban alkalmazták intravénásan, 21 naponként, két vagy három adag alkalmazásáig. Mindkét fajnál a herék súlyának és a csírasejtek számának csökkenését figyelték meg, illetve kutyáknál a mellékherék oligospermiáját is. A javasolt 40 mg-os klinikai dózisonál kisebb expozíció esetén a hím reprodukív szervekre gyakorolt káros hatásokat figyelték meg kutyáknál. A hím reprodukív szervekre gyakorolt káros hatások reverzibilitását nem értékelték.

A melfalán-flufenamiddal nem végeztek reprodukív toxicitási vizsgálatokat. Egyszeri dózisu expozíciót követően a melfalán-flufenamid metabolitja, a melfalán teratogénnek bizonyult patkányoknál. Az ismételt dózisu reprodukív toxicitási vizsgálatokban a melfalán expozíció a vemhesség alatt toxicitást és veleszületett rendellenességeket váltott ki. Egy egereken végzett vizsgálatban az alomnagyság csökkenését figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szacharóz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év

Hígított oldat

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a hígított oldat az alkalmazás előtt hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) legfeljebb 6 órán át tárolható. Nem fagyasztható. Hűtés esetén a hígított oldatot a beadás előtt legfeljebb 30 percen keresztül hagyni kell szobahőmérsékletre (20 °C – 25 °C) melegedni.

A hígított oldatos infúzió szobahőmérsékleten legfeljebb 1,5 órán át tárolható (beleértve az infúzió beadásának idejét is).

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Klórbutil gumidugóval és külső alumíniumkupakkal lezárt 50 ml-es, I-es típusú injekciós üveg, egy 20 mg port tartalmazó, levehető műanyag kupakkal. Egy doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az elkészített oldat sterilitásának biztosítása érdekében a Pepaxti-t egészségügyi szakembernek kell előkészítenie, aseptikus technika alkalmazásával.

Az előkészítéshez szükséges további oldószerek

5%-os glükóz oldatos injekcióhoz/infúzióhoz (szobahőmérsékleten).

250 ml-es zsáknyi hideg (2 °C – 8 °C), injekcióhoz való, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldat (legalább 4 órán át hűtőben tartandó).

6. táblázat: Hígítási térfogatok Pepaxti-adagokként

Mennyiség leírása	A Pepaxti adagja			
	40 mg (2 injekciós üveg)	30 mg (1,5 injekciós üveg)	20 mg (1 injekciós üveg)	15 mg (0,75 injekciós üveg)
A végtermékhez szükséges, elkészített Pepaxti oldat térfogata	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Az infúziós zsák végleges össztérfogata a hígítást követően	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
A Pepaxti koncentrációja a hígítást követően	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Az előkészítés lépései

Az előkészítés megkezdése előtt olvassa el a teljes útmutatót.

A 3–5. lépést 30 percen belül be kell fejezni.

A feloldás és hígítás lépései

1. lépés

Határozza meg az adaghoz szükséges injekciós üvegek számát a 6. táblázat („Hígítási térfogatok Pepaxti-adagokként”) alapján. Az injekciós üveg(ek)et legalább 30 percig szobahőmérsékleten kell

tartani.			
2. lépés Rázza fel erőteljesen az injekciós üveg(eke)t vagy vortexelje őket, hogy az összetömrített, liofilizált por fellazuljon.			
A 3–5. lépést 30 percen belül be kell fejezni.			
3. lépés			
A Pepaxti 40 mg-os adagja esetén	A Pepaxti 30 mg-os adagja esetén	A Pepaxti 20 mg-os adagja esetén	A Pepaxti 15 mg-os adagja esetén
A 0,5 mg/ml-es végső koncentráció elérése érdekében a 2 injekciós üveg mindegyikének a tartalmát aseptikus módon, 40 ml, infúzióhoz való 5%-os glükózoldatban kell feloldani.	A 0,5 mg/ml-es végső koncentráció elérése érdekében a 2 injekciós üveg mindegyikének a tartalmát aseptikus módon, 40 ml, infúzióhoz való 5%-os glükózoldatban kell feloldani.	Aszeptikusan oldja fel 1 injekciós üveg tartalmát 40 ml, infúzióhoz való 5%-os glükózoldattal, hogy a végleges koncentráció 0,5 mg/ml legyen.	Aszeptikusan oldja fel 1 injekciós üveg tartalmát 40 ml, infúzióhoz való 5%-os glükózoldattal, hogy a végleges koncentráció 0,5 mg/ml legyen.
Gondoskodjon arról, hogy az infúzióhoz való 5%-os glükózoldat szobahőmérsékletű (20 °C – 25 °C) legyen. Erőteljesen rázza fel az injekciós üveg(eke)t, amíg az oldat ki nem tisztul. Hagyja az injekciós üveg(eke)t állni, hogy a légbuborékok feloldódjanak, és ellenőrizze, hogy az oldat tiszta-e.			
4. lépés Vegyen ki 80 ml-t egy hűtött (2 °C – 8 °C), 250 ml injekcióhoz való, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot tartalmazó zsákból. Dobja ki a kivett 80 ml-t.			
5. lépés			
A Pepaxti 40 mg-os adagja esetén	A Pepaxti 30 mg-os adagja esetén	A Pepaxti 20 mg-os adagja esetén	A Pepaxti 15 mg-os adagja esetén
A 0,16 mg/ml-es végső koncentráció eléréséhez a Pepaxti injekciós üvegekből vegyen ki 80 ml elkészített oldatot, és fecskendezze be a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloridot tartalmazó intravénás (iv.) oldatos injekcióba.	A 0,13 mg/ml-es végső koncentráció eléréséhez a Pepaxti injekciós üvegekből vegyen ki 60 ml elkészített oldatot, és fecskendezze be a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloridot tartalmazó intravénás (iv.) oldatos injekcióba.	A 0,10 mg/ml-es végső koncentráció eléréséhez a Pepaxti injekciós üvegből vegyen ki 40 ml elkészített oldatot, és fecskendezze be a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloridot tartalmazó intravénás (iv.) oldatos injekcióba.	A 0,08 mg/ml-es végső koncentráció eléréséhez a Pepaxti injekciós üvegből vegyen ki 30 ml elkészített oldatot, és fecskendezze be a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloridot tartalmazó intravénás (iv.) oldatos injekcióba.
Dobja ki az injekciós üveg(ek)ben maradt, fel nem használt oldatot. Óvatosan forgassa át a zsákot, hogy az oldat összekeveredjen. Ne rázza fel! Ellenőrizze, hogy az oldat tiszta-e, illetve színe a színtelentől halványárgáig terjed-e. Ne használja fel az oldatot, ha elszíneződött vagy részecskék láthatók benne.			

Tárolási idő

A Pepaxti, különösen szobahőmérsékleten, lebomlik az oldatban, és a hígított oldat tárolási idejét nem

szabad túllépni.

<i>Azonnali alkalmazás</i>
A hígított oldatos infúzió beadását a feloldás kezdetétől számított 60 percen belül kell megkezdeni (3. lépés).
<i>Késleltetett alkalmazás</i>
Ha nem használják fel azonnal, a hígított Pepaxti oldatot az első feloldást (3. lépés) követő 30 percen belül hűtőszekrénybe kell helyezni (2 °C – 8 °C), és legfeljebb 6 órán át tárolható.

Alkalmazás

A parenterális gyógyszereket alkalmazás előtt vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaznak-e szemcséket vagy elszíneződést. Ne használja fel az oldatot, ha láthatók benne opálos részecskék, elszíneződések vagy idegen részecskék.

<i>Az alkalmazás lépései</i>
6. lépés A Pepaxti-t 30 percig tartó intravénás infúzió formájában kell beadni perifériás vénás útvonalon vagy centrális vénás hozzáférést biztosító eszközön, például PICC-n vagy tunelizált centrális vénás katéteren keresztül. Ha az infúziós zsákot hűtőszekrényben tárolták, hagyja szobahőmérsékletűre melegedni (20 °C – 25 °C). Az infúzió beadását 30 percen belül kezdje meg attól számítva, hogy kivette a hígított oldatot a hűtőszekrényből.
7. lépés A Pepaxti infúzió beadása után öblítse át a katétert injekcióhoz való, 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldattal.

Ártalmatlanítás

A Pepaxti egy citotoxikus gyógyszer, amely csak egyszeri alkalmazásra szolgál. Az egészségügyi szakembereknek és személyzetnek be kell tartania a mustárnitrogén-analóg szerek biztonságos kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó eljárást, amely meg kell, hogy feleljen a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó jelenlegi ajánlásoknak. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Svédország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1669/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. augusztus 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgium

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. sz. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pepaxti 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
melfalán-flufenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg melfalán-flufenamidot tartalmaz (hidroklorid formájában) egy injekciós üvegnyi por.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

és szacharóz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri használatra.

Feloldás és hígítás utáni intravénás használatra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus (sejtkárosító hatású): óvatosan kezelendő!

8. LEJÁRATI DÁTUM

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Stockholm
Svédország

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1669/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Az injekciós üveg címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Pepaxti 20 mg por koncentrátumhoz
melfalán-flufenamid

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Feloldás és hígítás utáni iv. használatra.

3. LEJÁRATI DÁTUM

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 mg/ml feloldás után.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus (sejtkárosító hatású): óvatosan kezelendő!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Pepaxti 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz melfalán-flufenamid

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Pepaxti és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pepaxti alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Pepaxti-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pepaxti-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pepaxti és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pepaxti a daganatellenes gyógyszerek alkilező szereknek nevezett csoportjába tartozik. Hatását azáltal fejt ki, hogy kötődik a DNS-hez (a sejtek túléléséhez és szaporodásához szükséges genetikai utasítást kódoló molekulához) és károsítja azt, ezáltal segít megállítani a daganatsejtek növekedését.

A Pepaxti-t a dexametazon nevű szteroiddal együtt alkalmazzák a mielóma multiplexnek nevezett vérrákban szenvedő felnőttek kezelésére. A gyógyszert akkor alkalmazzák, ha a betegség legalább háromféle daganatellenes gyógyszerre nem reagál. Ha Ön már részesült vérképzősejt-transzplantációban (egy olyan eljárás, amelynek során a vért előállító sejteket eltüntetik, majd pótolják), a transzplantációt követően legalább 3 évnek kell eltelnie a mielóma multiplex kiújulásáig.

2. Tudnivalók a Pepaxti alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Pepaxti-t

- ha allergiás a melfalán-flufenamidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha Ön szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pepaxti alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Rendellenes vérzés, véraláfutások és a vérlemezkék (vérsejtek) alacsony száma

A Pepaxti csökkentheti a vér alvadását segítő, vérlemezkének nevezett sejtek számát. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha vérzést észlel, pl. orrvérzése lesz vagy véraláfutás alakul ki a bőrén.

Láz és a fehérvérsejtek alacsony száma

A Pepaxti csökkentheti a fertőzések leküzdésében fontos szerepet játszó fehérvérsejtek számát. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnél a fertőzés tünetei, például láz, hidegrázás vagy köhögés jelentkeznek.

A vörösvértestek alacsony száma

A Pepaxti csökkentheti a vörösvérsejtek számát, amelyek az oxigént szállítják a szervezetben található sejtekbe. A kezelőorvosa rendszeresen vérmintákat fog venni az Ön vörösvérsejtjeinek figyelemmel kísérése céljából. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha gyengének vagy fáradtnak érzi magát, sápadt, vagy légszomjat tapasztal.

Fertőzések

A Pepaxti alkalmazása során nagyon gyakoriak az olyan fertőzések, mint a tüdőfertőzés (tüdőgyulladás) és a felső légúti fertőzés (megfázásos tüneteket okozva). Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnél láz vagy a fertőzés egyéb jelei jelentkeznek. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa megelőző jellegű antibiotikumokat javasol a fertőzések kialakulásának csökkentése érdekében.

Hasmenés, hányinger vagy hányás kockázata

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenést, hányingert vagy hányást tapasztal.

Vérrögök kialakulásának kockázata

A Pepaxti dexametazonnal kombinációban történő alkalmazása növelheti a vérrögök kialakulásának kockázatát. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha korábban Önnél vérrög alakult ki valamelyik vénájában (trombózis). Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha duzzanat alakul ki a lábán vagy karján, ha nehezebbnek találja a légzést, vagy mellkasi fájdalmat tapasztal.

További daganat kockázata

Fontos megjegyezni, hogy a Pepaxti-vel kezelt, mielóma multiplexben szenvedő betegeknél további daganattípusok jelenhetnek meg, ezért a gyógyszer felírásakor a kezelőorvosnak gondosan értékelnie kell az Ön számára jelentett előnyöket és kockázatokat.

Vesebetegség

Ha Önnek csökkent a veseműködése, a Pepaxti vérsejtekre gyakorolt mellékhatásai súlyosabbak lehetnek. A gyógyszer súlyosan csökkent vesefunkciójú betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban túl kevés információ áll rendelkezésre ahhoz, hogy javasolható legyen egy biztonságos és hatékony adag.

Vakcinák

Élő, de legyengített kórokozókat tartalmazó, úgynevezett élő, attenuált vakcinákat (pl. kanyaró, mumpsz és rubeola elleni vakcinák) nem szabad alkalmazni a Pepaxti-kezelés alatt, mivel ezek fertőzéshez vezethetnek. Ugyanakkor bizonyos más típusú vakcinák, az úgynevezett inaktivált vakcinák vagy mRNS-alapú vakcinák alkalmazhatók. Oltás előtt tájékoztassa egészségügyi szolgáltatóját, hogy Önt Pepaxti-vel kezelik.

Gyermekek és serdülők

A Pepaxti nem alkalmazható gyermekeknél vagy 18 évesnél fiatalabb serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Pepaxti

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

A gyógyszer alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. A gyógyszerrel történő kezelés alatt kerülni kell a teherbe esést, mivel a gyógyszer károsíthatja a magzatot. Kezelőorvosa megbeszéli majd Önnel a Pepaxti terhesség alatti alkalmazásának lehetséges kockázatát.

Ha Ön fogamzóképes korú nő:

- Kezelőorvosa a Pepaxti-kezelés előtt egy terhességi teszt elvégzését fogja kérni Öntől.
- A kezelés alatt és a Pepaxti utolsó adagja után 6 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen hatékony fogamzásgátló módszerek lehetnek megfelelőek az Ön számára.

Ha Ön nemzöképes férfi:

- A kezelés alatt és a Pepaxti utolsó adagja után 6 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

Szoptatás

A Pepaxti-kezelés alatt nem szabad szoptatni, mivel az káros lehet a csecsemőre nézve.

Termékenység

A Pepaxti hatással lehet a petefészerekre vagy a spermiumokra, így meddőséget (terméketlenséget) okozhat. Nőknél leállhat a menstruáció. Férfiaknál a spermiumok hiánya miatti terméketlenség (sterilitás) tartós lehet. Kezelés előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától a spermiumok lefagyasztásával kapcsolatban.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pepaxti hányingert és hányást okozhat, ami ronthatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Pepaxti-t?

A Pepaxti-t oldat formájában készítik el, és azt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be vénába adott (intravénás) infúzió formájában, 30 perc alatt. A Pepaxti megfelelő adagját a kezelőorvosa határozza meg. Az ajánlott kezdő adag 4 hetente egyszer 40 mg. Ha az Ön testtömege 60 kg vagy annál kevesebb, az ajánlott kezdő adag 4 hetente egyszer 30 mg. A kezelés addig folytatható, amíg az Ön számára előnyös, és nem okoz elfogadhatatlan mellékhatásokat. A kezelés részeként Ön egy másik gyógyszert, dexametazont is fog szedni szájon át.

Ha az előírtnál több Pepaxti-t kapott

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek. Abban a valószínűtlen esetben, ha Ön túl nagy adagot kap (túladagolás), a kezelőorvosa meg fogja vizsgálni Önt, többek között vérmintákat vesz majd a vérésejtek ellenőrzése céljából.

Ha kihagyott egy adag Pepaxti-t

Ahhoz, hogy a kezelés hatásos legyen, nagyon fontos, hogy Ön minden kezelési alkalmon megjelenjen. Ha kihagyott egy időpontot, a lehető leghamarabb tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházat.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli – sürgős orvosi kezelésre lehet szükség:

- Láz, hidegrázás, torokfájás, köhögés vagy a fertőzés egyéb jelei (a fertőzéseket leküzdő, neutrofileknek nevezett fehérvérsejtek hiánya miatt).
- Szapora légzés, szapora pulzus, láz és hidegrázás, nagyon kevés vagy semennyi vizelet, hányinger és hányás, zavartság, eszméletvesztés (a vér baktériumok okozta súlyos fertőzése, az úgynevezett szepszis vagy szeptikus sokk miatt).
- Bármilyen ok nélküli vérzés vagy véraláfutás, beleértve az orrvérzést (a vérlemezkék alacsony száma, úgynevezett trombocitopénia miatt).
- Légszomj (súlyos mellkasi fertőzés, tüdőgyulladás vagy a tüdőben lévő vérrög miatt).
- A lábszárat vagy a kart érintő fájdalom és duzzanat, különösen az alsó lábszár esetén (vérrögök miatt).

Egyéb mellékhatások, amelyek előfordulhatnak

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- a vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia);
- a fehérvérsejtek egyik típusának, a neutrofilek számának csökkenése (neutropénia);
- a vérben oxigént szállító vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység), ami gyengeséget és fáradtságot okoz;
- tüdőfertőzés (tüdőgyulladás);
- a légutak pl. lázzal, köhögéssel és megfázáshoz hasonló tünetekkel járó fertőzése;
- hasmenés;
- hányinger;
- láz;
- köhögés;
- légszomj;
- nagyfokú fáradtság (kimerültség);
- gyengeség.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- a vér súlyos bakteriális fertőzése (szepszis);
- láz, egyes fehérvérsejtek számának csökkenésével együtt (neutropénia);
- a fertőzések elleni küzdelmet is segítő, limfocitáknak nevezett fehérvérsejttípus számának csökkenése (limfopénia);
- a fehérvérsejtek összesített számának csökkenése;
- csökkent étvágy;
- alacsony káliumszint (izomgyengeséget és szabálytalan szívverést okozhat);
- magas húgysavszint a vérben (köszvényt és veseproblémákat okozhat);
- fejfájás;
- szédülés;
- mozgás során fellépő légszomj;
- orrvérzés;
- hányás;
- mélyvénás trombózis (vérrög a vénákban);
- zúzódások.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- a vér súlyos bakteriális fertőzése veszélyesen alacsony vérnyomással (szeptikus sokk), amely életveszélyes vagy akár halálos is lehet;
- vérrög a tüdőben;
- a vérrák egy, mielodiszpláziás szindrómának (MDS) nevezett típusa;
- a vérrák egy, akut mieloid leukémiának (AML) nevezett típusa.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember további gyógyszereket ad Önnek tüneteinek kezelésére és/vagy a mellékhatások megelőzésére.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pepaxti-t tárolni?

A Pepaxti-t a kórházban vagy a klinikán tárolják, így ezek az utasítások az egészségügyi szakembereknek szólnak.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pepaxti?

- A készítmény hatóanyaga a melfalán-flufenamid. 20 mg melfalán-flufenamidot tartalmaz (hidroklorid formájában) egy injekciós üveg.
- Egyéb összetevője a szacharóz (cukor).

Milyen a Pepaxti külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Pepaxti fehér vagy törtfehér por, injekciós üvegben.

Minden doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Oncopeptides AB (publ)

Luntmakargatan 46

111 37 Stockholm

Svédország

Gyártó

Eumédica NV

Chemin de Nauwelette 1

7170 Manage

Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjához:

Oncopeptides AB (publ)

e-mail: medinfo@oncopeptides.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A használatra és kezelésre, valamint a feloldásra és alkalmazásra vonatkozó részletes utasítások

Az elkészített oldat sterilitásának biztosítása érdekében a Pepaxti-t egészségügyi szakembernek kell előkészítenie, aszeptikus technika alkalmazásával.

Az előkészítéshez szükséges további oldószerek

5%-os glükóz oldatos injekcióhoz/infúzióhoz (szobahőmérsékleten).

250 ml-es zsáknyi hideg (2 °C – 8 °C), injekcióhoz való, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldat (legalább 4 órán át hűtőben tartandó).

1. táblázat: Hígítási térfogatok Pepaxti-adagonként

Mennyiség leírása	A Pepaxti adagja			
	40 mg (2 injekciós üveg)	30 mg (1,5 injekciós üveg)	20 mg (1 injekciós üveg)	15 mg (0,75 injekciós üveg)
A végtermékhez szükséges, elkészített Pepaxti oldat térfogata	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Az infúziós zsák végleges össztérfogata a hígítást követően	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
A Pepaxti koncentrációja a hígítást követően	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Az előkészítés lépései

Az előkészítés megkezdése előtt olvassa el a teljes útmutatót.

A 3–5. lépést 30 percen belül be kell fejezni.

<u>A feloldás és hígítás lépései</u>
1. lépés Határozza meg az adaghoz szükséges injekciós üvegek számát az 1. táblázat („Hígítási térfogatok a Pepaxti-adagonként”) alapján. Az injekciós üveg(ek)et legalább 30 percig szobahőmérsékleten kell tartani.
2. lépés Rázza fel erőteljesen az injekciós üveg(ek)et vagy vortexelje őket, hogy az összetömrített, liofilizált por fellazuljon.
A 3–5. lépést 30 percen belül be kell fejezni.

3. lépés

A Pepaxti 40 mg-os adagja esetén	A Pepaxti 30 mg-os adagja esetén	A Pepaxti 20 mg-os adagja esetén	A Pepaxti 15 mg-os adagja esetén
A 0,5 mg/ml-es végső koncentráció elérése érdekében a 2 injekciós üveg mindegyikének tartalmát aseptikus módon, 40 ml, infúzióhoz való 5%-os glükózoldatban kell feloldani.	A 0,5 mg/ml-es végső koncentráció elérése érdekében a 2 injekciós üveg mindegyikének tartalmát aseptikus módon, 40 ml, infúzióhoz való 5%-os glükózoldatban kell feloldani.	Aszeptikusan oldja fel 1 injekciós üveg tartalmát 40 ml, infúzióhoz való 5%-os glükózoldattal, hogy a végleges koncentráció 0,5 mg/ml legyen.	Aszeptikusan oldja fel 1 injekciós üveg tartalmát 40 ml, infúzióhoz való 5%-os glükózoldattal, hogy a végleges koncentráció 0,5 mg/ml legyen.

Gondoskodjon arról, hogy az infúzióhoz való 5%-os glükózoldat szobahőmérsékletű (20°C – 25°C) legyen. Erőteljesen rázza fel az injekciós üveg(ek)e(t), amíg az oldat ki nem tisztul. Hagyja az injekciós üveg(ek)e(t) állni, hogy a légbuborékok feloldódjanak, és ellenőrizze, hogy az oldat tiszta-e.

4. lépés

Vegyen ki 80 ml-t egy hűtött (2 °C – 8 °C), 250 ml injekcióhoz való, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot tartalmazó zsákból. Dobja ki a kivett 80 ml-t.

5. lépés

A Pepaxti 40 mg-os adagja esetén	A Pepaxti 30 mg-os adagja esetén	A Pepaxti 20 mg-os adagja esetén	A Pepaxti 15 mg-os adagja esetén
A 0,16 mg/ml-es végső koncentráció eléréséhez a Pepaxti injekciós üvegekből vegyen ki 80 ml elkészített oldatot, és fecskendezze be a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloridot tartalmazó intravénás (iv.) oldatos injekcióba.	A 0,13 mg/ml-es végső koncentráció eléréséhez a Pepaxti injekciós üvegekből vegyen ki 60 ml elkészített oldatot, és fecskendezze be a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloridot tartalmazó intravénás (iv.) oldatos injekcióba.	A 0,10 mg/ml-es végső koncentráció eléréséhez a Pepaxti injekciós üvegből vegyen ki 40 ml elkészített oldatot, és fecskendezze be a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloridot tartalmazó intravénás (iv.) oldatos injekcióba.	A 0,08 mg/ml-es végső koncentráció eléréséhez a Pepaxti injekciós üvegből vegyen ki 30 ml elkészített oldatot, és fecskendezze be a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloridot tartalmazó intravénás (iv.) oldatos injekcióba.

Dobja ki az injekciós üveg(ek)ben maradt, fel nem használt oldatot. Óvatosan forgassa át a zsákot, hogy az oldat összekeveredjen. Ne rázza fel! Ellenőrizze, hogy az oldat tiszta-e, illetve színe a színtelentől halványárgáig terjed-e. Ne használja fel az oldatot, ha elszíneződött vagy részecskék láthatók benne.

Tárolási idő

A Pepaxti, különösen szobahőmérsékleten, lebomlik az oldatban, ezért a hígított oldat tárolási idejét nem szabad túllépni.

Azonnali alkalmazás

A hígított oldatos infúzió beadását a feloldás kezdetétől számított **60 percen belül** kell megkezdeni (3. lépés).

Késleltetett alkalmazás

Ha a készítményt nem azonnal alkalmazzák, a hígított oldatot az első feloldást (3. lépés) követően

30 percen belül hűtőszekrénybe (2 °C – 8 °C) kell helyezni, és legfeljebb 6 órán át tárolható.

Alkalmazás

A parenterális gyógyszereket alkalmazás előtt vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaznak-e szemcséket vagy elszíneződést. Ne használja fel az oldatot, ha láthatók benne opálos részecskék, elszíneződések vagy idegen részecskék.

<u>Az alkalmazás lépései</u>

6. lépés

A Pepaxti-t 30 percig tartó intravénás infúzió formájában kell beadni perifériás vénás útvonalon vagy centrális vénás hozzáférést biztosító eszközön, például PICC-n vagy tunelizált centrális vénás katéteren keresztül. Ha az infúziós zsákok hűtőszekrényben tárolták, hagyja szobahőmérsékletűre melegedni (20 °C – 25 °C). Az infúzió beadását 30 percen belül kezdje meg, attól számítva, hogy kivette a hígított oldatot a hűtőszekrényből.
--

7. lépés

A Pepaxti infúzió beadása után öblítse át a katétert injekcióhoz való, 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldattal.

Ártalmatlanítás

A Pepaxti egy citotoxikus gyógyszer, amely csak egyszeri alkalmazásra szolgál. Az egészségügyi szakembereknek és személyzetnek be kell tartania a mustárnitrogén-analóg szerek biztonságos kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó eljárást, amely meg kell, hogy feleljen a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó jelenlegi ajánlásoknak. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.