VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pepaxti 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með stofni inniheldur 20 mg af melfalan flúfenamíði (sem hýdróklóríð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).
Frostþurrkað hvítt til beinhvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Pepaxti er ætlað, í samsettri meðferð með dexametasóni, til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem áður hafa fengið að minnsta kosti þrjár meðferðarlotur og sjúkdómurinn hefur ekki svarað a.m.k. einum próteasómhemli, einu ónæmistemprandi lyfi og einu einstofna mótefni gegn CD38, og sjúkdómurinn hefur versnað í eða eftir síðustu meðferð.
Hjá sjúklingum sem áður hafa fengið samgena stofnfrumuígræðslu þarf tíminn fram að versnun að vera að minnsta kosti 3 ár frá ígræðslu (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af meðferð mergæxla skulu hefja og hafa eftirlit með meðferð með Pepaxti.

<u>Skammtar</u>

Ráðlagður upphafsskammtur af Pepaxti er 40 mg á degi 1 í hverri 28-daga meðferðarlotu. Fyrir sjúklinga með líkamsþyngd sem er 60 kg eða minni er ráðlagður upphafsskammtur 30 mg á degi 1 í hverri 28-daga lotu. Mælt er með því að meðferðinni sé haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óviðunandi eiturverkanir koma fram (sjá kafla 5.1).

Ráðlagður skammtur af dexametasóni er 40 mg til inntöku á dögum 1, 8, 15 og 22 í hverri 28-daga meðferðarlotu. Ráðlagður skammtur af dexametasóni fyrir sjúklinga 75 ára og eldri er 20 mg. Fyrir frekari upplýsingar um gjöf dexametasóns, sjá kafla 5.1 og samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs.

Skammtabreyting vegna aukaverkana
Gera þarf hlé á meðferð með Pepaxti ef fjöldi daufkyrninga er minni en 1×10^9/l eða fjöldi blóðflagna er minni en 50×10^9/l.

Ráðlagða skammtaminnkun má finna í töflu 1 og ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana Pepaxti má finna í töflu 2.

Tafla 1: Ráðlögð skammtaminnkun vegna aukaverkana Pepaxti

Skammtaminnkun	Skammtur* hjá sjúklingum með líkamsþyngd sem er meiri en 60 kg	Skammtur* hjá sjúklingum með líkamsþyngd sem er 60 kg eða minni
	40 mg	30 mg
Fyrsta	30 mg	20 mg
Önnur	20 mg	15 mg
Þriðja	15 mg	Hættið notkun Pepaxti til frambúðar hjá sjúklingum sem ekki þola 15 mg
Síðan	Hættið notkun Pepaxti til frambúðar hjá sjúklingum sem ekki þola 15 mg	-

*Gefið í bláæð á degi 1 í hverri 28-daga lotu. Fyrir skammtabreytingar, sjá töflu 2

Tafla 2: Ráðlögð skammtabreyting vegna aukaverkana Pepaxti (flokkun aukaverkana samkvæmt CTCAE v 5.0)

Aukaverkun	Alvarleiki	Skammtabreyting
Blóðfræðileg aukaverkun *(sjá kafla 4.4)*	Fjöldi blóðflagna minni en 50×10^9/l á fyrirhuguðum skömmtunardegi Pepaxti	• Gerið hlé á meðferð með Pepaxti og hafið eftirlit með fjölda blóðflagna vikulega þar til fjöldi blóðflagna er 50×10^9/l eða meiri. • Haldið meðferð með Pepaxti áfram og minnkið skammtinn um 1 skammtastig.
	Fjöldi daufkyrninga minni en 1×10^9/l á fyrirhuguðum skömmtunardegi Pepaxti	• Gerið hlé á meðferð með Pepaxti og hafið eftirlit með fjölda daufkyrninga vikulega þar til fjöldi daufkyrninga er 1×10^9/l eða meiri. • Haldið meðferð með Pepaxti áfram og minnkið skammtinn um 1 skammtastig
Aukaverkanir sem ekki eru blóðfræðilegar *(sjá kafla 4.8)*	Stig 2	• Íhugið að gera hlé á meðferð með Pepaxti þar til aukaverkanirnar hafa gengið til baka a.m.k. að stigi 1 eða upphafsgildi. • Íhugið að halda meðferð með Pepaxti áfram og minnkið skammtinn um 1 skammtastig
	Stig 3 eða 4	• Gerið hlé á meðferð með Pepaxti þar til aukaverkanirnar hafa gengið til baka a.m.k. að stigi 1 eða upphafsgildi. • Íhugið að halda meðferð með Pepaxti áfram og minnkið skammtinn um 1 skammtastig.

Lyf sem ráðlagt er að gefa samhliða
Íhuga skal gjöf samhliða fyrirbyggjandi meðferðar með sýklalyfjum til að draga úr hættu á sýkingum (sjá kafla 4.8).
Gefa skal ógleðistillandi lyf fyrir og meðan á meðferð með Pepaxti stendur samkvæmt mati læknis og í samræmi við staðbundnar venjur (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi
Ekki er þörf á skammtaaðlögun Pepaxti hjá sjúklingum með áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) yfir 45 ml/mín./1,73 m^2. Mælt er með 30 mg skammti hjá sjúklingum með áætlaðan gaukulsíunarhraða sem er 30-45 ml/mín./1,73 m^2. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um sjúklinga með áætlaðan gaukulsíunarhraða undir 30 ml/mín./1,73 m^2 til að hægt sé að veita ráðleggingar um skammta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er þörf á skammtaaðlögun Pepaxti hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um sjúklinga með miðlungs eða verulega skerta lifrarstarfsemi til að hægt sé að veita ráðleggingar um skammta.

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Pepaxti hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Pepaxti er til notkunar í bláæð.
Pepaxti á að gefa sem 30-mínútna innrennsli í útlæga bláæð eða í gegnum búnað fyrir aðgang að miðlægri æð, eins og miðlægan æðalegg með ísetningu í útlæga bláæð (PICC) eða varanlegan (tunnelled) miðlægan bláæðalegg. Ef lyfið er gefið í útlæga bláæð er ráðlagt að skipta reglulega um æðar fyrir innrennslið. Ef lyfið er gefið utan æðar, skal stöðva gjöfina án tafar og nota miðlægan bláæðalegg.

Heilbrigðisstarfsmaður verður að blanda og þynna Pepaxti áður en það er gefið. Hefja þarf innrennsli þynntu lausnarinnar innan 60 mínútna frá upphafi blöndunar, að öðrum kosti þarf að setja hana í kæli innan 30 mínútna frá upphafi blöndunar.
Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Melfalan flúfenamíð getur valdið staðbundnum vefjaskemmdum. Ef lyfið fer utan æðar má ekki gefa það með beinni innrennsli í útlæga bláæð (sjá kafla 4.2).

Blóðflagnafæð

Pepaxti getur valdið blóðflagnafæð. Oft var tilkynnt um blóðflagnafæð (þar með talið fækkun blóðflagna) í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Þar sem blóðflagnafæð getur aukið hættuna á alvarlegum blæðingum skal ráðleggja sjúklingum að hafa samband við lækni ef teikn eða einkenni um blæðingu og marblettir koma fram.

Hafa skal eftirlit með fjölda blóðflagna við upphaf meðferðar, meðan á meðferð stendur og samkvæmt klínískum ábendingum. Hafa skal tíðara eftirlit með sjúklingum á fyrstu tveimur mánuðum meðferðar. Ekki á að gefa Pepaxti ef fjöldi blóðflagna er minni en 50×10^9/l. Stöðva skal meðferð þar til fjöldi blóðflagna er 50×10^9/l eða hærri (án nýlegra blóðgjafa) og hefja meðferð að nýju á næsta skammtastigi fyrir neðan. Aðlaga skal skammtinn og/eða skammtaáætlunina út frá teiknum og einkennum um blæðingu (sjá kafla 4.2). Íhuga skal að meðhöndla blóðflagnafæð með blóðgjöfum og/eða annarri meðferð samkvæmt klínískum ábendingum.

Daufkyrningafæð

Pepaxti getur valdið daufkyrningafæð. Oft var tilkynnt um daufkyrningafæð (þar með talið fækkun daufkyrninga) í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Þar sem daufkyrningafæð getur aukið hættuna á sýkingum skal ráðleggja sjúklingum að hafa samband við lækni ef teikn eða einkenni um sýkingu koma fram.

Hafa skal eftirlit með fjölda daufkyrninga við upphaf meðferðar, meðan á meðferð stendur og samkvæmt klínískum ábendingum. Hafa skal tíðara eftirlit með sjúklingum á fyrstu tveimur mánuðum

meðferðar. Ekki á að gefa Pepaxti ef fjöldi daufkyrninga er minni en 1×10^9/l. Stöðva skal meðferð þar til fjöldi daufkyrninga er 1×10^9/l eða hærri og hefja meðferð að nýju á næsta skammtastigi fyrir neðan. Aðlaga skal skammtinn og/eða skammtaáætlunina út frá teiknum og einkennum um sýkingu (sjá kafla 4.2). Íhuga skal að meðhöndla sjúklinga með daufkyrningafæð með blóðmyndandi vaxtarþáttum og/eða fyrirbyggjandi sýklalyfjum samkvæmt klínískum ábendingum (sjá kafla 4.2).

Blóðleysi

Oft var tilkynnt um blóðleysi í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með fjölda rauðra blóðkorna við upphaf meðferðar, meðan á meðferð stendur og samkvæmt klínískum ábendingum. Hafa skal tíðara eftirlit með sjúklingum á fyrstu tveimur mánuðum meðferðar. Íhuga skal að meðhöndla blóðleysi með blóðgjöfum og/eða gjöf rauðkornavaka samkvæmt klínískum ábendingum.

Sýkingar

Pepaxti getur valdið sýkingum, þar með talið sýkingum á stigi ≥ 3 eins og lungnabólgu og sýkingu í efri öndunarvegi (sjá kafla 4.8). Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna um sýkingu. Íhuga skal að meðhöndla sýkingar með sýklalyfjum samkvæmt klínískum ábendingum.

Meltingarfæri

Ógleði og niðurgangur eru mjög algeng og uppköst eru algeng meðan á meðferð með Pepaxti stendur (sjá kafla 4.8). Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð með ógleðistillandi lyfjum fyrir og meðan á innrennsli með melfalan flúfenamíði stendur (sjá kafla 4.2).

Segarek

Bláæðasegarek hefur sést hjá sjúklingum sem fá Pepaxti í samsettri meðferð með dexametasóni (sjá kafla 4.8). Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir segareki, þar með talið fyrri segamyndun. Taka skal ákvörðun um að grípa til fyrirbyggjandi aðgerða eftir nákvæmt mat á undirliggjandi áhættuþáttum hvers sjúklings, þar með talið blóðflagnafæð. Íhuga má fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun hjá sjúklingum í mikilli áhættu.

Stökkbreytandi verkun

Melfalan, umbrotsefni melfalan flúfenamíðs, hefur stökkbreytandi verkun hjá dýrum og litningafrávik hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með melfalani.

Krabbameinsvaldandi verkun

Brátt mergfrumuhvítblæði (AML) og mergrangvaxtarheilkenni (MDS)
Brátt mergfrumuhvítblæði og mergrangvaxtarheilkenni hafa komið fram hjá sjúklingum með mergæxli sem hafa fengið Pepaxti (sjá kafla 4.8). Meta þarf áhættu á hvítblæðisvaldandi verkun á móti hugsanlegum ávinningi af meðferðinni þegar notkun melfalan flúfenamíðs er íhuguð. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum fyrir og meðan á meðferð stendur með tilliti til bráðs mergfrumuhvítblæðis og mergrangvaxtarheilkennis.

Önnur illkynja frumæxli (second primary malignancies, SPM)
Notkun alkýlerandi efna hefur verið tengd þróun annarra illkynja frumæxla og einnig hefur verið tilkynnt um önnur illkynja frumæxli eftir notkun Pepaxti, sjá kafla 4.8. Þegar melfalan, umbrotsefni melfalan flúfenamíðs, er notað í samsettri meðferð með lenalídómíði og prednisóni, og í minna mæli í samsettri meðferð með talidómíði og prednisóni, hefur það verið tengt aukinni hættu á öðrum illkynja föstum frumæxlum hjá öldruðum sjúklingum með nýgreint mergæxli. Melfalan flúfenamíð er ekki ætlað til notkunar í samsettri meðferð með lenalídómíði eða talidómíði. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum fyrir og meðan á meðferð stendur með tilliti til annarra illkynja frumæxla.

Fyrri samgena stofnfrumuígræðsla
Notkun Pepaxti er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með sjúkdóm sem hefur versnað innan 36 mánaða frá samgena stofnfrumuígræðslu (ASCT) (sjá kafla 4.1). Þetta er byggt á niðurstöðum úr rannsókn OP-103 (OCEAN), slembiraðaðri 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt mergæxli eftir 2 til 4 fyrri meðferðarlotur og svöruðu ekki lenalídómíði og síðustu meðferðarlotunni. Greiningar sem gerðar voru eftir á (post-hoc) sýndu að lifun sjúklinga sem fengu meðferð með melfalan flúfenamíði/dexametasóni og voru með sjúkdóm sem hafði versnað innan 36 mánaða frá samgena stofnfrumuígræðslu var styttri en hjá sjúklingum í samanburðararminum sem fengu pómalídómíð/dexametasón, með miðgildi heildarlifunar sem nam 15,7 mánuðum (95 % CI: 11,9; 20,5; n=101) samanborið við 28,7 mánuði (95 % CI: 20,2; 34,1; n=101) í pómalídómíð/dexametasón samanburðararminum. Hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið samgena stofnfrumuígræðslu eða sjúkdómurinn hafði versnað meira en 36 mánuðum eftir samgena stofnfrumuígræðslu var miðgildi heildarlifunar 23,6 mánuðir (95 % CI: 18,9; 28,0; n=145) í melfalan flúfenamíð/dexametasón arminum samanborið við 19,8 mánuði (95 % CI: 12,6, 26,5; n=148) í pómalídómíð/dexametasón arminum.

Beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð

Verkun og öryggi Pepaxti í skömmtum sem nauðsynlegir eru til beinmergeyðingar hefur ekki verið rannsakað hjá mönnum. Pepaxti á ekki að nota sem undirbúningsmeðferð fyrir stofnfrumuígræðslu.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi geta verið með greinilega beinmergsbælingu, skal hafa náið eftirlit með þessum sjúklingum. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um sjúklinga með gaukulsíunarhraða undir 30 ml/mín./1,73 m^2 til að hægt sé að veita ráðleggingar um skammta (sjá kafla 4.2).

Veikluð lifandi bóluefni

Hættu á alvarlegum veikindum sem geta leitt til dauða hefur verið lýst með umbrotsefninu melfalani hjá sjúklingum sem fá veikluð lifandi bóluefni. Þessi hætta er aukin hjá sjúklingum sem þegar eru ónæmisbældir vegna undirliggjandi sjúkdóms. Nota skal óvirkjað bóluefni eða mRNA bóluefni þegar slíkt bóluefni er fáanlegt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum með melfalan flúfenamíði. Byggt á fyrirliggjandi *in vitro* og klínískum gögnum er lítil hætta á lyfjahvarfafræðilegum eða lyfhrifafræðilegum milliverkunum við melfalan flúfenamíð (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna
Eins og við á um allar frumuskemmandi meðferðir þurfa karlkyns og kvenkyns sjúklingar sem nota melfalan flúfenamíð að nota örugga og áreiðanlega getnaðarvörn þar til sex mánuðum eftir lok meðferðar

Meðganga
Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun melfalan flúfenamíðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir með melfalan flúfenamíð umbrotsefninu melfalani hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Þar sem melfalan flúfenamíð hefur eiturverkanir á erfðaefni og hefur svipaða uppbyggingu og þekkt vansköpunarvaldandi efnasambönd, er hugsanlegt að melfalan flúfenamíð geti valdið meðfæddri vansköpun hjá afkvæmum meðhöndlaðra sjúklinga. Ekki má nota melfalan flúfenamíð á meðgöngu nema meðferð með melfalan flúfenamíði sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf
Ekki er þekkt hvort melfalan flúfenamíð eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Þar sem melfalan flúfenamíð hefur eiturverkanir á erfðaefni mega konur sem hafa barn á brjósti ekki nota lyfið (sjá kafla 4.3).

Frjósemi
Gert er ráð fyrir að melfalan flúfenamíð, eins og önnur lyf með alkýlerandi eiginleika, bæli starfsemi eggjastokka hjá konum fyrir tíðahvörf, sem leiðir til tíðateppu hjá mörgum sjúklingum. Dýrarannsóknir hafa sýnt að melfalan flúfenamíð getur haft skaðleg áhrif á sæðismyndun (sjá kafla 5.3). Því er hugsanlegt að melfalan flúfenamíð geti valdið skammvinnum eða varanlegum skaðlegum áhrifum á frjósemi karla. Ráðlagt er að frysta sæði fyrir meðferð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pepaxti hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hugsanlegt er að tilteknar aukaverkanir melfalan flúfenamíðs, svo sem sundl og ógleði, geti haft áhrif á þessa hæfni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi Pepaxti í samsettri meðferð með dexametasóni hefur verið metið hjá 491 sjúklingi með mergæxli, þar á meðal 147 sjúklingum með sjúkdóm sem hefur ekki sýnt svörun við þremur lyfjaflokkum og sem hafa áður fengið að minnsta kosti þrjár meðferðarlotur. Algengustu aukaverkanirnar eru blóðflagnafæð (83 %), daufkyrningafæð (72 %), blóðleysi (66 %), ógleði (21 %), niðurgangur (19 %) og hiti (19 %). Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar eru lungnabólga (11 %), blóðflagnafæð (5 %) og öndunarfærasýking (4 %).

Tafla yfir aukaverkanir
Tafla 3 sýnir aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu Pepaxti. Upplýsingarnar endurspegla útsetningu fyrir Pepaxti hjá 13 sjúklingum í einlyfjameðferð og 478 sjúklingum í samsettri meðferð með dexametasóni.
Aukaverkunum er lýst með MedDRA hugtökum.
Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1 000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10 000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 3: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu meðferð með Pepaxti í klínískum rannsóknum

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Heildartíðni	Tíðni af stigi 3/4
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýklasóttarlost	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Sýklasótt[1]	Algengar	Algengar
	Lungnabólga[2]	Mjög algengar	Algengar
	Öndunarfærasýking[3]	Mjög algengar	Algengar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Mergrangvaxtar-heilkenni (MDS)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Brátt mergfrumu-hvítblæði (AML)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð með hita	Algengar	Algengar
	Blóðflagnafæð[4]	Mjög algengar	Mjög algengar
	Daufkyrningafæð[5]	Mjög algengar	Mjög algengar

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Heildartíðni	Tíðni af stigi 3/4
	Blóðleysi	Mjög algengar	Mjög algengar
	Hvítfrumnafæð	Algengar	Algengar
	Eitilfrumnafæð	Algengar	Algengar
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Algengar	Sjaldgæfar
	Blóðkalíumlækkun	Algengar	Algengar
	Þvagsýrudreyri	Algengar	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Algengar	Sjaldgæfar
	Sundl	Algengar	Sjaldgæfar
Æðar	Segamyndun í djúpbláæðum	Algengar	Sjaldgæfar
	Margúll	Algengar	-
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Lungnablóðrek	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Mæði	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Áreynslumæði	Algengar	-
	Hósti	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Blóðnasir	Algengar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar	Algengar
	Ógleði	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Uppköst	Algengar	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Mjög algengar	Algengar
	Þreyta	Mjög algengar	Algengar
	Þróttleysi	Mjög algengar	Algengar

[1] Sýklasótt nær yfir sýklasótt, escherichia sýklasótt, bakteríusýklasótt og þvagsýklasótt
[2] Lungnabólga nær yfir lungnabólgu, pneumocystis jirovecii lungnabólgu, COVID-19 lungnabólgu, inflúensulungnabólgu og veirulungnabólgu
[3] Öndunarfærasýking nær yfir öndunarfærasýkingu, veirusýkingu í öndunarfærum, sýkingu í efri öndunarvegi, veirusýkingu í efri öndunarvegi, berkjubólgu, veiruberkjubólgu og neðri öndunarfærasýkingu
[4] Blóðflagnafæð nær yfir blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna
[5] Daufkyrningafæð nær yfir daufkyrningafæð og fækkun daufkyrninga

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðflagnafæð
Tilkynnt var um blóðflagnafæð hjá 83 % sjúklinga og tilkynnt var um blóðflagnafæð á stigi 3/4 hjá 74 % sjúklinga sem fengu meðferð með Pepaxti. 33 % sjúklinga fengu blóðflagnafæð á stigi 3/4 í fyrstu meðferðarlotunni. Miðgildi tíma fram að upphafi blóðflagnafæðar á stigi 3 eða 4 var 43 dagar frá fyrsta skammti. Blóðflagnafæð á stigi 3/4 leiddi til þess að bíða þurfti með skammtagjöf hjá 41 %, minnka þurfti skammta hjá 23 % og hætta þurfti meðferð með Pepaxti hjá 12 %.

Blæðing
Tilkynnt var um blæðingu á einhverju stigi hjá 21 % sjúklinga. Tilkynnt var um blæðingu á stigi 3 hjá 2 % og blæðingu á stigi 4 hjá < 1 % sjúklinga. Algengustu blæðingarnar sem tilkynnt var um voru blóðnasir sem komu fyrir hjá 6 % sjúklinga og ótilgreindur margúll sem kom fyrir hjá 2 % sjúklinga. Tilkynnt var um blæðingar sem hófust í lotu samhliða blóðflagnafæð á stigi 3/4 hjá 14 % sjúklinga.

Daufkyrningafæð
Tilkynnt var um daufkyrningafæð hjá 72 % sjúklinga og tilkynnt var um daufkyrningafæð á stigi 3/4 hjá 66 % sjúklinga sem fengu meðferð með Pepaxti. 38 % sjúklinga fengu daufkyrningafæð á stigi 3/4 í fyrstu meðferðarlotunni. Miðgildi tímans fram að upphafi daufkyrningafæðar á stigi 3 eða 4 var 22 dagar frá fyrsta skammti.

Daufkyrningafæð á stigi 3/4 leiddi til þess að bíða þurfti með skammtagjöf hjá 26 %, minnka þurfti skammta hjá 9 % og hætta þurfti meðferð með Pepaxti hjá 4 % sjúklinga.

Tilkynnt var um sýkingar sem hófust í lotu samhliða daufkyrningafæð á stigi 3/4 hjá 21 % sjúklinga. Tilkynnt var um klínískt marktækar sýkingar (á stigi 3 eða hærra) hjá 8 % sjúklinga með samhliða daufkyrningafæð á stigi 3-4. Tilkynnt var um daufkyrningafæð með hita hjá 4 % sjúklinga.

Sýkingar
Allir sjúklingar í markhópnum eru í hættu á sýkingum vegna ónæmisbrests. Mergbæling og ónæmisbælandi áhrif af völdum melfalan flúfenamíðs geta auðveldað þróun sýkinga sem geta verið banvænar í alvarlegustu birtingarmyndunum. Gagnlegt getur verið að beita fyrirbyggjandi ráðstöfunum eins og gjöf sýklalyfja (sjá kafla 4.2).
Alls fengu 52 % sjúklinga sem fengu Pepaxti sýkingu af einhverju tagi. Lungnabólga og önnur öndunarfærasýking eru algengustu tegundir sýkinga.

Blóðleysi
Tilkynnt var um blóðleysi hjá 66 % sjúklinga, blóðleysi á stigi 3 hjá 41 % sjúklinga og blóðleysi á stigi 4 hjá 1 % sjúklinga sem fengu meðferð með Pepaxti.

Önnur illkynja frumæxli
Alkýlerandi lyf hafa verið tengd þróun mergrangvaxtarheilkennis, bráðs mergfrumuhvítblæðis og annarra illkynja frumæxla. Þróun mergrangvaxtarheilkennis og bráðs mergfrumuhvítblæðis hjá sjúklingum sem fengu Pepaxti í klínískum rannsóknum var sjaldgæf. Einnig hefur verið tilkynnt um fá önnur illkynja frumæxli, þau algengustu eru grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Í tilviki ofskömmtunar er líklegt að fram komi einkenni frá meltingarvegi eins og ógleði og uppköst og blóðfræðileg einkenni vegna beinmergsbælingar. Hafa skal eftirlit með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna um aukaverkanir, meðal annars skal framkvæma fulla blóðrannsókn vikulega í a.m.k. 4 vikur og veita viðeigandi stuðningsmeðferð eins og blóðgjöf, gjöf sýklalyfja og/eða blóðmyndandi vaxtarþátta ef þörf krefur. Ekkert sértækt mótefni er til gegn melfalan flúfenamíði.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishemjandi lyf, hliðstæður af köfnunarefnissinnepsgasi,
ATC-flokkur: L01AA10

Verkunarháttur
Melfalan flúfenamíð er alkýlerandi lyf samtengt við peptíð. Lyfið er samsett úr dí-peptíði og alkýlerandi hluta úr hópi hliðstæða af köfnunarefnissinnepsgasi. Fitusækna óskerta peptíðsamtengingin dreifist hratt með óvirkum flutningi inn í frumur þar sem það er bundið við og hvatað fyrir tilstilli esterasa og peptíðasa í umbrotsefnið melfalan. Líkt og önnur lyf úr köfnunarefnissinnepsgasi á krosstenging DNA þátt í æxlishemjandi virkni melfalan flúfenamíðs. Í frumumælingum hamlaði melfalan flúfenamíð fjölgun blóðmyndandi æxlisfrumna og framkallaði stýrðan frumudauða. Sýnt var fram á áframhaldandi frumuskemmandi virkni í mergæxlisfrumum með enga eða skerta p53 virkni. Melfalan flúfenamíð sýndi samverkandi frumuskemmandi virkni með dexametasóni í frumulínum úr mergæxlum sem höfðu eða höfðu ekki sýnt svörun við melfalani.

Lyfhrif
Raflífeðlisfræði hjartans
Melfalan flúfenamíð í samþykktum skammti hefur ekki áhrif á hjartalínuritsbreyturnar PR-bil, QRS-bil eða QTc-bil að neinu marki sem máli skiptir klínískt.

Verkun og öryggi
Verkun og öryggi melfalan flúfenamíðs ásamt dexametasóni voru metin í HORIZON, fjölsetra rannsókn með einum armi hjá 157 sjúklingum með endurkomið eða þrálátt mergæxli (relapsed-refractory multiple myeloma, RRMM). Alls fengu 157 sjúklingar melfalan flúfenamíð 40 mg á degi 1 og dexametasón 40 mg (20 mg fyrir sjúklinga ≥ 75 ára) á degi 1, 8, 15 og 22 í hverri 28 daga lotu. Sjúklingar fengu meðferð fram að versnun sjúkdóms eða óviðunandi eiturverkunum. 110 sjúklinganna voru með mergæxli sem hafði ekki svarað a.m.k. einum próteasómhemli, einu ónæmistemprandi lyfi og einu einstofna mótefni gegn CD38, þ.e.a.s. með skort á svörun við þremur lyfjaflokkum og sem höfðu áður fengið að minnsta kosti 3 meðferðarlotur. Sjúklingar sem höfðu ekki svarað fyrstu meðferð (primary refractory) voru útilokaðir frá rannsókninni.

Miðgildi tímalengdar melfalan flúfenamíð meðferðar hjá sjúklingaþýðinu með skort á svörun við þremur lyfjaflokkum (n=110) var 3,0 mánuðir (á bilinu 1,0 til 28,0 mánuðir).

Af 110 sjúklingum í HORIZON rannsókninni með skort á svörun við þremur lyfjaflokkum og sem höfðu áður fengið að minnsta kosti 3 meðferðarlotur höfðu 52 sjúklingar ekki fengið samgena stofnfrumuígræðslu eða voru með sjúkdóm sem hafði versnað meira en 36 mánuðum eftir samgena stofnfrumuígræðslu og hjá 58 sjúklingum hafði sjúkdómurinn versnað innan 36 mánaða frá samgena stofnfrumuígræðslu. Sjúkdómseiginleikar og verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með skort á svörun við þremur lyfjaflokkum sem hafa áður fengið að minnsta kosti 3 fyrri meðferðarlotur og sem höfðu ekki fengið samgena stofnfrumuígræðslu eða voru með sjúkdóm sem hafði versnað meira en 36 mánuðum eftir samgena stofnfrumuígræðslu eru teknar saman í töflu 4 og töflu 5.

Aðal mælikvarðinn á verkun var heildarsvörunarhlutfall (ORR) sem rannsakendur mátu samkvæmt IMWG-viðmiðunum.

Tafla 4: Sjúkdómseiginleikar hjá sjúklingum með skort á svörun við þremur lyfjaflokkum (TCR) sem hafa áður fengið að minnsta kosti 3 meðferðarlotur og sem höfðu ekki fengið samgena stofnfrumuígræðslu eða höfðu sjúkdóm sem hafði versnað meira en 36 mánuðum eftir samgena stofnfrumuígræðslu í HORIZON rannsókninni

Breyta	**HORIZON rannsóknin (n=52)**
Miðgildi ára frá greiningu fram að upphafi rannsóknarmeðferðar (bil)	7,4 (0,7 - 24,6)
Fyrri meðferðaráætlanir, miðgildi (bil)	5 (3 - 10)
Aldur, miðgildi (bil) Sjúklingar < 65 ára, n (%) Sjúklingar 65-74 ára, n (%) Sjúklingar ≥ 75 ára, n (%)	*70 (42 - 86)* 18 (35 %) 18 (35 %) 16 (31 %)
Skráður skortur á svörun (refractory status), n (%) Lenalídómíð Pómalídómíð Bortezomíb Karfilzomíb Daratumúmab	 47 (90 %) 49 (94 %) 37 (71 %) 26 (50 %) 49 (94 %)
Skortur á svörun við alkýlator Útsetning fyrir melfalani Skortur á svörun við melfalani	32 (62 %) 30 (58 %) 11 (21 %)
Fyrri stofnfrumuígræðsla, n (%)	19 (37 %)
ECOG við upphafsgildi, n (%)	

Breyta	HORIZON rannsóknin (n=52)
0/1 2/3	9 (17 %)/34 (65 %) 8 (15 %)/1 (2 %)
Alþjóðlegt stigakerfi við upphafsgildi, n (%) I II III Vantar/óþekkt	 15 (29 %) 15 (29 %) 19 (37 %) 3 (6 %)
Frumuerfðafræðilegir þættir með mikilli áhættu[a], n (%)	21 (40 %)
Utanbeinmergssjúkdómur (EMD), n (%)	22 (42 %)

[a] del(17p), t(4;14), t(14;16), gain (1q) og t(14;20)

Tafla 5: Verkunarniðurstöður fyrir sjúklinga með skort á svörun við þremur lyfjaflokkum (TCR) og hafa áður fengið að minnsta kosti 3 meðferðarlotur og sem höfðu ekki fengið samgena stofnfrumuígræðslu eða höfðu sjúkdóm sem hafði versnað meira en 36 mánuðum eftir samgena stofnfrumuígræðslu í HORIZON rannsókninni

	HORIZON rannsóknin n=52
Svörun	**Metið af rannsakanda**
Heildarsvörunartíðni (ORR)[a], 95 % CI (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Ströng heildarsvörun (sCR)	0
Heildarsvörun (CR)	0
Mjög góð hlutasvörun (VGPR)	5 (9,6 %)
Hlutasvörun (PR)	10 (19,2 %)
Tímalengd svörunar (DOR)	
Miðgildi, 95 % CI (mánuðir)	7,6 (3,0-12,3)
Tími fram að svörun, miðgildi (mánuðir)	2,3 (1,0-10,5)

[a] Nær yfir sCR + CR + VGPR + PR.

Börn
Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Pepaxti hjá öllum undirhópum barna við meðferð á mergæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog
Eftir gjöf á Pepaxti 40 mg náðist hámarksplasmaþéttni melfalan flúfenamíðs sem var að meðaltali 159 ng/ml (CV % 39) meðan á 30 mínútna innrennslinu stóð. Hámarksplasmaþéttni virka umbrotsefnisins melfalans náðist 4 til 15 mínútum eftir lok innrennslis með Pepaxti 40 mg. Eftir gjöf á Pepaxti 40 mg var meðaltal (CV %) C_{max} 432 ng/ml (30 %) og $AUC_{0\text{-}INF}$ var 873 ng/ml·klst. (28 %) fyrir umbrotsefnið melfalan eftir stakan skammt. Meðaltal (CV %) C_{max} var 419 ng/ml (33 %) og $AUC_{0\text{-}INF}$ var 815 ng/ml·klst. (29 %) fyrir umbrotsefnið melfalan við jafnvægi. Samanburður á lyfjahvörfum umbrotsefnisins melfalans sýndi að 90% CI fyrir leiðrétt hlutfall margfeldismeðaltala fyrir innrennsli í útlæga og miðlæga bláæð var innan við 0,8 og 1,25 fyrir C_{max}, $AUC_{(0\text{-}t)}$ og $AUC_{(0\text{-}\infty)}$, sem gefur til kynna jafngildi innrennslis með melfalan flúfenamíði í útlæga og miðlæga bláæð.

AUC fyrir melfalan flúfenamíð og umbrotsefnið melfalan eykst í u.þ.b. réttu hlutfalli við skammt á skammtabilinu 25 til 130 mg.

Dreifing
Melfalan flúfenamíð hverfur hratt úr plasma *in vivo* og er það rakið til dreifingar til útlægra vefja.

Meðaltal dreifingarrúmmáls (CV %) var 35 l (71 %) fyrir melfalan flúfenamíð og sýnilegt dreifingarrúmmál var að meðaltali 76 l (32 %) fyrir umbrotsefnið melfalan eftir stakan skammt af melfalan flúfenamíði.

Umbrot
Melfalan flúfenamíð umbrotnar í vefjum í umbrotsefnið desetýl-melfalan flúfenamíð og í umbrotsefnið melfalan. Ekki sáust merkjanleg umbrot melfalans flúfenamíðs í umbrotsefnið melfalan í plasma. Mefalan umbrotnar fyrst og fremst með sjálfsprottnu vatnsrofi í mónóhýdroxý-melfalan og díhýdroxý-melfalan.

Brotthvarf
Eftir lok innrennslis með Pepaxti 40 mg er meðalhelmingunartími brotthvarfs (CV %) fyrir melfalan flúfenamíð 2,1 mínúta (34 %). Meðaltal (CV %) helmingunartíma brotthvarfs umbrotsefnisins melfalans er 70 mínútur (21 %). Meðaltal (CV %) úthreinsunar melfalan flúfenamíðs og umbrotsefnisins melfalans er 692 l/klst. (49 %) og 23 l/klst. (23 %), í sömu röð, við ráðlagðan 40 mg skammt af Pepaxti.

Útskilnaður óbreytts melfalan flúfenamíðs um nýru og lifur er metinn sem hverfandi þar sem heildarúthreinsun melfalan flúfenamíðs úr plasma er mun meiri en gaukulsíunarhraði nýrna (GFR) og blóðflæði í lifur.

Sérstakir sjúklingahópar
Aldraðir sjúklingar (> 65 ára)
Við þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sást enginn munur á lyfjahvörfum umbrotsefnisins melfalans á grundvelli aldurs eða kyns.

Skert nýrnastarfsemi
Melfalan, umbrotsefni melfalan flúfenamíðs, skilst að hluta til út um nýrun. Hjá sjúklingum sem fengu melfalan flúfenamíð í OP-103 rannsókninni voru 72 sjúklingar með eðlilega nýrnastarfsemi, 112 sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi og 43 sjúklingar með miðlungsskerta nýrnastarfsemi.

Í lyfjahvarfagreiningu á þýði var AUC fyrir melfalan að meðaltali 6 % hærra hjá þeim sem höfðu vægt skerta nýrnastarfsemi, 18 % hærra hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi með áætlaðan gaukulsíunarhraða 45-60 ml/mín./1,73 m^2 og 32 % hærra hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi með áætlaðan gaukulsíunarhraða 30-45 ml/mín./1,73 m^2 samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Aukin áhrif Pepaxti á blóðflagnagildi komu fram hjá sjúklingum með lægri áætlaðan gaukulsíunarhraða. Mælt er með 30 mg skammti af Pepaxti hjá sjúklingum með áætlaðan gaukulsíunarhraða sem er 30-45 ml/mín./1,73 m^2. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um sjúklinga með áætlaðan gaukulsíunarhraða undir 30 ml/mín./1,73 m^2 til að hægt sé að veita ráðleggingar um skammta.

Skert lifrarstarfsemi
Enginn munur á lyfjahvörfum umbrotsefnisins melfalans kom fram hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildargallrauði ≤ efri eðlileg mörk (ULN) og ASAT > efri eðlileg mörk, eða heildargallrauði 1 til 1,5 × efri eðlileg mörk og hvaða gildi ASAT sem er). Áhrif miðlungsmikillar til verulegrar skerðingar á lifrarstarfsemi (heildargallrauði > 1,5 × efri eðlileg mörk og hvaða gildi ASAT sem er) á lyfjahvörf eru óþekkt.

Líkamsþyngd
Aukin útsetning fyrir umbrotsefninu melfalani kom fram hjá sjúklingum með minni líkamsþyngd. Við líkamsþyngd sem var 60 kg var C_{max} að meðaltali 36 % hærra og AUC að meðaltali 31 % hærra samanborið við líkamsþyngd sem var 95 kg. Aukin tíðni blóðflagnafæðar og daufkyrningafæðar kom fram hjá sjúklingum með minni líkamsþyngd. Mælt er með 30 mg skammti af Pepaxti fyrir sjúklinga með líkamsþyngd sem er 60 kg eða minni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi verkun
Pepaxti hefur eiturverkun á erfðaefni. *In vitro* rannsóknir á verkunarhætti (mechanistic studies) sýndu að melfalan flúfenamíð olli óafturkræfum skemmdum á DNA.
Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi eða stökkbreytandi verkun hafa verið gerðar með melfalan flúfenamíði.

Eiturverkanir á æxlun
Í eiturefnafræðilegum rannsóknum á endurteknum skömmtum var rottum gefið 20, 40 eða 55 mg/m^2 af melfalan flúfenamíði í bláæð og hundum var gefið 0,45 eða 0,90 mg/kg (9 eða 18 mg/m^2) á 21 dags fresti í tveimur eða þremur skömmtum. Minnkuð þyngd eistna og rýrnun kímfrumna kom fram hjá báðum tegundum og sæðisfrumnaekla í eistalyppu kom fram hjá hundum. Aukaverkanir á æxlunarfæri karldýra komu fram hjá hundum við útsetningu sem var undir ráðlögðum klínískum skammti, 40 mg. Ekki var metið hvort aukaverkanir á æxlunarfæri karldýra gætu gengið til baka.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar með melfalan flúfenamíði. Melfalan, umbrotsefni melfalan flúfenamíðs, var vansköpunarvaldur hjá rottum eftir útsetningu fyrir stökum skammti. Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun eftir endurtekna skammta leiddi útsetning fyrir melfalani til eiturverkana hjá móður og olli meðfæddri vansköpun. Í rannsókn á músum kom í ljós fækkun unga í hverju goti.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas
4 ár

Þynnt lausn
Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax, má geyma þynntu lausnina í kæli (2 °C – 8 °C) fyrir gjöf í allt að 6 klst. Má ekki frjósa. Ef þynnta lausnin er geymd í kæli, þarf að leyfa henni að ná jafnvægi við stofuhita (20 °C – 25 °C) í að hámarki 30 mínútur fyrir gjöf.

Þynntu innrennslislausnina má geyma við stofuhita í allt að 1,5 klst. (að meðtöldum innrennslistímanum).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

50 ml hettuglas úr gleri af tegund 1, innsiglað með klórbútýl gúmmítappa, álþynnu og fjarlægjanlegu plastloki, sem inniheldur 20 mg af stofni. Pakkningastærð með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Heilbrigðisstarfsmaður á að blanda Pepaxti að viðhafðri smitgát til að tryggja sæfingu blönduðu lausnarinnar.

Aðrir leysar sem nauðsynlegir eru fyrir blöndun
5 % glúkósa stungulyf/innrennslislyf, lausn (við stofuhita).
250 ml poki með köldu (2 °C – 8 °C) natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn (skal geyma í kæli í að minnsta kosti 4 klst.).

Tafla 6 Þynningarmagn fyrir hvern Pepaxti skammt

Lýsing á magni	**Pepaxti skammtur**			
	40 mg (2 hettuglös)	30 mg (1,5 hettuglös)	20 mg (1 hettuglas)	15 mg (0,75 hettuglas)
Magn blandaðrar Pepaxti lausnar sem þarf fyrir endanlegt lyf	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Endanlegt heildarmagn innrennslispoka eftir þynningu	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Þéttni Pepaxti eftir þynningu	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Undirbúningsskref
Lestu leiðbeiningarnar í heild sinni áður en blöndun er hafin.
Ljúka þarf skrefum 3 til 5 innan 30 mínútna.

Blöndunar- og þynningarskref

Skref 1
Ákvarðið þann fjölda hettuglasa sem nota þarf fyrir skammtinn samkvæmt töflu 6 „Þynningarmagn fyrir hvern Pepaxti skammt“. Látið hettuglasið(glösin) standa við stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur.

Skref 2
Hristið hettuglasið(glösin) kröftuglega eða þyrlið því til að sundra frostþurrkuðu duftkökunni í laust duft.

Ljúka þarf skrefum 3 til 5 innan 30 mínútna.

Skref 3

Fyrir 40 mg Pepaxti skammt	Fyrir 30 mg Pepaxti skammt	Fyrir 20 mg Pepaxti skammt	Fyrir 15 mg Pepaxti skammt
Blandið hvort af hettuglösunum tveimur með 40 ml af 5 % glúkósalausn til innrennslis að viðhafðri smitgát til að fá fram lokaþéttnina 0,5 mg/ml.	Blandið hvort af hettuglösunum tveimur með 40 ml af 5 % glúkósalausn til innrennslis að viðhafðri smitgát til að fá fram lokaþéttnina 0,5 mg/ml.	Blandið eitt hettuglas með 40 ml af 5 % glúkósalausn til innrennslis að viðhafðri smitgát til að fá fram lokaþéttnina 0,5 mg/ml.	Blandið eitt hettuglas með 40 ml af 5 % glúkósalausn til innrennslis að viðhafðri smitgát til að fá fram lokaþéttnina 0,5 mg/ml.

Tryggið að 5 % glúkósa innrennslislyfið, lausnin sé við stofuhita (20 °C – 25 °C). Hristið hettuglasið(glösin) kröftuglega þar til lausnin er tær.
Leyfið hettuglasinu(glösunum) að standa þar til loftbólurnar hverfa til að hægt sé að staðfesta að lausnin sé tær.

Skref 4

Dragið 80 ml úr kældum (2 °C – 8 °C) 250 ml poka með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn. Fargið þessum uppdregnu 80 ml.
Skref 5

Fyrir 40 mg Pepaxti skammt	Fyrir 30 mg Pepaxti skammt	Fyrir 20 mg Pepaxti skammt	Fyrir 15 mg Pepaxti skammt
Dragið 80 ml af blandaðri lausn úr Pepaxti hettuglösunum og flytjið yfir í stungulyfslausn til notkunar í bláæð (i.v.) sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) til að fá fram lokaþéttnina 0,16 mg/ml.	Dragið 60 ml af blandaðri lausn úr Pepaxti hettuglösunum og flytjið yfir í stungulyfslausn til notkunar í bláæð (i.v.) sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) til að fá fram lokaþéttnina 0,13 mg/ml.	Dragið 40 ml af blandaðri lausn úr Pepaxti hettuglasinu og flytjið yfir í stungulyfslausn til notkunar í bláæð (i.v.) sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) til að fá fram lokaþéttnina 0,10 mg/ml.	Dragið 30 ml af blandaðri lausn úr Pepaxti hettuglasinu og flytjið yfir í stungulyfslausn til notkunar í bláæð (i.v.) sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) til að fá fram lokaþéttnina 0,08 mg/ml.

Fargið öllum lyfjaleifum sem eftir eru í hettuglasinu(glösunum).
Snúið pokanum varlega til að blanda lausnina. Hristið ekki. Staðfestið að lausnin sé tær og litlaus til fölgul. Notið ekki ef lausnin er mislituð eða agnir sjást.

Geymslutímar
Pepaxti brotnar niður í lausn, sérstaklega við stofuhita, og ekki má fara fram yfir geymslutíma fyrir þynnta lausn.

Lyfið gefið strax
Innrennsli þynntu lausnarinnar þarf að hefjast **innan 60 mínútna** frá upphafi blöndunar (skref 3).
Lyfið gefið seinna
Ef þynnta lausnin er ekki gefin strax, skal setja hana í kæli (2 °C – 8 °C) innan 30 mínútna frá fyrstu blöndun (skref 3) og hana má geyma í **allt að 6 klst.**

Lyfjagjöf
Lyf til inndælingar á að skoða með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf. Notið ekki ef sýnilegar ógagnsæjar agnir, mislitun eða aðskotaagnir koma í ljós.

Skref við lyfjagjöf
Skref 6 Gefið Pepaxti sem 30 mínútna innrennsli í útlæga bláæð eða í gegnum búnað fyrir aðgang að miðlægri æð, til dæmis PICC eða varanlegan (tunnelled) miðlægan bláæðalegg. Ef innrennslispokinn hefur verið geymdur í kæli, á að leyfa honum að ná stofuhita (20 °C – 25 °C). Hefjið innrennslið innan 30 mínútna eftir að þynnta lausnin var tekin úr kæli.
Skref 7 Þegar Pepaxti innrennslinu er lokið, skal skola legginn með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn.

Förgun
Pepaxti er frumuskemmandi lyf sem er eingöngu einnota. Heilbrigðisstarfsmenn þurfa að fylgja aðferð við örugga meðhöndlun og förgun köfnunarefnissinnepshliðstæðna og skal hún vera í samræmi við

gildandi ráðleggingar um frumuskemmandi lyf. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1669/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. Ágúst 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Pepaxti 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
melfalan flúfenamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 20 mg af melfalan flúfenamíði (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAREFNI

og súkrósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi: meðhöndlið með varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Stockholm
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1669/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pepaxti 20 mg þykknisstofn
melfalan flúfenamíð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar i.v. eftir blöndun og þynningu.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 mg/ml eftir blöndun.

6. ANNAÐ

Frumuskemmandi: meðhöndlið með varúð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Pepaxti 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
melfalan flúfenamíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pepaxti og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pepaxti
3. Hvernig nota á Pepaxti
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pepaxti
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pepaxti og við hverju það er notað

Pepaxti tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem kallast alkýlerandi efni. Það virkar með því að festast við DNA (erfðafræðilegu leiðbeiningarnar sem nauðsynlegar eru fyrir frumur til að lifa af og fjölga sér) og eyðileggja það, þannig hjálpar það til við að stöðva vöxt krabbameinsfrumanna.

Pepaxti er gefið með steranum dexametasóni til að meðhöndla fullorðna með blóðkrabbameinið mergæxli. Það er notað þegar sjúkdómurinn hefur ekki svarað að minnsta kosti þremur tegundum krabbameinslyfja. Ef þú hefur fengið blóðstofnfrumuígræðslu (aðferð þar sem frumurnar sem mynda blóðið eru hreinsaðar út og nýjar settar í staðinn), þarf tíminn þar til mergæxlið kom aftur eftir ígræðsluna að vera að minnsta kosti 3 ár.

2. Áður en byrjað er að nota Pepaxti

Ekki má nota Pepaxti
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir melfalan flúfenamíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Pepaxti.

<u>Óeðlilegar blæðingar og marblettir og lítill fjöldi blóðflagna (blóðkorn)</u>
Pepaxto getur dregið úr fjölda blóðkorna sem kallast blóðflögur sem hjálpa til við storknun blóðsins. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð blæðingar, t.d. blóðnasir eða marbletti á húðina.

<u>Hiti og lítill fjöldi hvítra blóðkorna</u>
Pepaxto getur dregið úr fjölda hvítra blóðkorna sem eru mikilvæg til að berjast gegn sýkingum. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú ert með einkenni um sýkingu eins og hita, kuldahroll eða hósta.

Lítill fjöldi rauðra blóðkorna
Pepaxti getur dregið úr fjölda rauðra blóðkorna sem flytja súrefni til frumna líkamans. Læknirinn tekur blóðsýni reglulega til að fylgjast með blóðkornunum. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir máttleysi eða þreytu, ef þú ert föl(ur) eða ef þú finnur fyrir mæði.

Sýkingar
Sýkingar eins og lungnasýking (lungnabólga) og sýking í efri öndunarvegi (sem veldur einkennum sem líkjast kvefi) eru mjög algengar við notkun Pepaxti. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð hita eða önnur merki um sýkingu. Læknirinn gæti ráðlagt fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum til að draga úr hættu á sýkingum.

Hætta á niðurgangi, ógleði eða uppköstum
Láttu lækninn vita ef þú færð niðurgang, ógleði eða uppköst.

Hætta á myndun blóðtappa
Notkun Pepaxti ásamt dexametasóni getur aukið hættuna á blóðtappa. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú hefur einhvern tíma fengið blóðtappa í bláæð (segamyndun). Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð þrota í fótlegg eða handlegg, ef þú átt erfiðara með að anda eða finnur fyrir brjóstverk.

Hætta á öðrum krabbameinum
Mikilvægt er að hafa í huga að sjúklingar með mergæxli sem eru meðhöndlaðir með Pepaxti geta fengið aðrar tegundir krabbameins, því þarf læknirinn að meta vandlega ávinninginn og áhættuna fyrir þig þegar þér er ávísað þessu lyfi.

Nýrnasjúkdómur
Ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi geta aukaverkanir Pepaxti á blóðkornin verið verri. Of litlar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi til að hægt sé að ráðleggja örugga og virka skammta.

Bólusetningar
Ekki má nota bóluefni sem innihalda lifandi en veiklaðar lífverur, þekkt sem lifandi veikluð bóluefni (eins og bóluefni gegn mislingum, hettusótt og rauðum hundum) á meðan þú ert á meðferð með Pepaxti, þar sem þau geta leitt til sýkingar. Hins vegar má nota aðrar tegundir bóluefna sem kallast óvirkjuð bóluefni eða mRNA bóluefni. Láttu heilbrigðisstarfsmanninn vita að þú sért á meðferð með Pepaxti áður en þú færð bólusetningu.

Börn og unglingar
Pepaxti er ekki ætlað börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Pepaxti
Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað.

Meðganga
Lyfið er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Forðastu að verða þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur, þar sem það getur skaðað ófædda barnið. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu af því að nota Pepaxti á meðgöngu.

Ef þú ert kona sem gæti orðið þunguð:
- Læknirinn mun biðja þig um að fara í þungunarpróf áður en meðferð með Pepaxti er hafin.
- Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn af Pepaxti. Ræddu við lækninn um öruggar getnaðarvarnir sem gætu hentað þér.

Ef þú ert karl sem gæti getið barn:
- Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn af Pepaxti.

Brjóstagjöf
Þú átt ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Pepaxti stendur, þar sem það getur verið skaðlegt fyrir barnið.

Frjósemi
Pepaxti getur haft áhrif á eggjastokka eða sæði, sem getur valdið ófrjósemi (vangetu til að eignast barn). Hjá konum geta tíðir stöðvast. Hjá körlum getur vangeta til að eignast barn (ófrjósemi) vegna skorts á sæði verið varanleg. Leitaðu ráða hjá lækninum um varðveislu sæðis fyrir meðferð.

Akstur og notkun véla
Pepaxti getur valdið ógleði og sundli, sem getur dregið úr hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Pepaxti

Pepaxti er útbúið sem lausn sem gefin er af lækninum eða hjúkrunarfræðingnum sem dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð) á 30 mínútum. Læknirinn mun ákveða réttan skammt af Pepaxti. Ráðlagður upphafsskammtur er 40 mg einu sinni á 4 vikna fresti. Ef líkamsþyngd þín er 60 kg eða minni er ráðlagður upphafsskammtur 30 mg einu sinni á 4 vikna fresti. Meðferðin mun halda áfram svo lengi sem þú hefur ávinning af henni og hún veldur ekki óviðunandi aukaverkunum. Þú þarft einnig að taka inn annað lyf, dexametasón, sem er hluti af meðferðinni.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um
Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér lyfið. Ef svo ólíklega vill til að þér er gefið of mikið (ofskömmtun), mun læknirinn skoða þig og mun meðal annars taka blóðsýni til að fylgjast með blóðkornunum.

Ef gleymist að nota Pepaxti
Það er afar mikilvægt að þú mætir í allar heimsóknir til að tryggja að meðferðin virki. Ef þú missir af heimsókn, skaltu hafa samband við lækninn eða sjúkrahús eins fljótt og auðið er.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum - þú gætir þurft á bráðri læknismeðferð að halda:
- Hiti, kuldahrollur, særindi í hálsi, hósti eða önnur merki um sýkingu (vegna skorts á hvítum blóðkornum sem kallast daufkyrningar, sem berjast gegn sýkingum).
- Hröð öndun, hraður púls, hiti og kuldahrollur, mjög lítil eða engin þvaglát, ógleði og uppköst, ringlun, meðvitundarleysi (vegna alvarlegrar bakteríusýkingar í blóði sem kallast blóðsýking eða blóðsýkingarlost).
- Blæðingar eða marblettir án orsaka, þar með talið blóðnasir (vegna lítils fjölda blóðflagna [blóðflagnafæð]).
- Mæði (af völdum alvarlegrar sýkingar í brjósti, lungnabólgu eða blóðtappa í lungum).
- Verkir og þroti í fótlegg eða handlegg, sérstaklega í neðri hluta fótleggs eða kálfum (af völdum blóðtappa).

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)

- Fækkun einnar tegundar hvítra blóðkorna sem kallast daufkyrningar (daufkyrningafæð)
- Fækkun rauðra blóðkorna sem flytja súrefni í blóðinu (blóðleysi), sem veldur máttleysi og þreytu
- Sýking í lungum (lungnabólga)
- Sýking í öndunarvegi sem einkennist t.d. af hita, hósta og kveflíkum einkennum
- Niðurgangur
- Ógleði
- Hiti
- Hósti
- Mæði
- Mjög mikil þreyta (örmögnun)
- Slappleiki

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- Alvarleg bakteríusýking í blóðinu (sýklasótt)
- Hiti ásamt fækkun tiltekinna hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð)
- Fækkun hvítra blóðkorna sem kallast eitilfrumur (eitilfrumnafæð), sem einnig hjálpa til við að berjast gegn sýkingum
- Almenn fækkun hvítra blóðkorna
- Minnkuð matarlyst
- Lágt gildi kalíums (getur valdið vöðvaslappleika og óreglulegum hjartslætti)
- Hátt gildi þvagsýru í blóði (getur valdið þvagsýrugigt og nýrnavandamálum)
- Höfuðverkur
- Sundl
- Mæði við hreyfingu
- Blóðnasir
- Uppköst
- Segamyndun í djúpum bláæðum (blóðtappi í bláæð)
- Marblettir

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
- Alvarleg bakteríusýking í blóði með hættulega lágum blóðþrýstingi (blóðsýkingarlost) sem getur verið lífshættuleg eða jafnvel banvæn
- Blóðtappi í lungum
- Tegund blóðkrabbameins sem kallast mergrangvaxtarheilkenni (MDS)
- Tegund blóðkrabbameins sem kallast brátt mergfrumuhvítblæði (AML)

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn gæti gefið þér önnur lyf til viðbótar til að meðhöndla einkennin og/eða koma í veg fyrir aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pepaxti

Pepaxti verður geymt á sjúkrahúsi eða heilsugæslustöð, því eru þessar leiðbeiningar ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hettuglassins og umbúðunum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
Geymið í kæli (2 ºC – 8 ºC). Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pepaxti inniheldur
- Virka innihaldsefnið er melfalan flúfenamíð. Eitt hettuglas inniheldur 20 mg af melfalan flúfenamíði (sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi (sykur).

Lýsing á útliti Pepaxti og pakkningastærðir
Pepaxti er hvítt til beinhvítt duft í hettuglasi úr gleri.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi
Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Svíþjóð

Framleiðandi
Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Oncopeptides AB (publ)
netfang: medinfo@oncopeptides.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar í skrefum um notkun og meðhöndlun, blöndun og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður á að blanda Pepaxti að viðhafðri smitgát til að tryggja sæfingu blönduðu lausnarinnar.

Aðrir leysar sem nauðsynlegir eru fyrir blöndun
5 % glúkósa stungulyf/innrennslislyf, lausn (við stofuhita).
250 ml poki með köldu (2° C – 8 °C) natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn (geymt í kæli í að minnsta kosti 4 klst.).

Tafla 1 Þynningarmagn fyrir hvern Pepaxti skammt

Lýsing á magni	**Pepaxti skammtur**			
	40 mg (2 hettuglös)	30 mg (1,5 hettuglös)	20 mg (1 hettuglas)	15 mg (0,75 hettuglas)
Magn blandaðrar Pepaxti lausnar sem þarf fyrir endanlegt lyf	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Endanlegt heildarmagn innrennslispoka eftir þynningu	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Þéttni Pepaxti eftir þynningu	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Undirbúningsskref
Lestu leiðbeiningarnar í heild sinni áður en blöndun er hafin.
Ljúka þarf skrefum 3 til 5 innan 30 mínútna.

Blöndunar- og þynningarskref

Skref 1
Ákvarðið þann fjölda hettuglasa sem nota þarf fyrir skammtinn samkvæmt töflu 1 „Þynningarmagn fyrir hvern Pepaxti skammt“. Látið hettuglasið(glösin) standa við stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur.

Skref 2
Hristið hettuglasið(glösin) kröftuglega eða þyrlið því til að sundra frostþurrkuðu duftkökunni í laust duft.

Ljúka þarf skrefum 3 til 5 innan 30 mínútna.

Skref 3

Fyrir 40 mg skammt af Pepaxti	Fyrir 30 mg skammt af Pepaxti	Fyrir 20 mg skammt af Pepaxti	Fyrir 15 mg skammt af Pepaxti
Blandið hvort af hettuglösunum tveimur með 40 ml af 5 % glúkósalausn til innrennslis að viðhafði smitgát til að fá fram lokaþéttnina 0,5 mg/ml.	Blandið hvort af hettuglösunum tveimur með 40 ml af 5 % glúkósalausn til innrennslis að viðhafði smitgát til að fá fram lokaþéttnina 0,5 mg/ml.	Blandið eitt hettuglas með 40 ml af 5 % glúkósalausn til innrennslis að viðhafði smitgát til að fá fram lokaþéttnina 0,5 mg/ml.	Blandið eitt hettuglas með 40 ml af 5 % glúkósalausn til innrennslis að viðhafði smitgát til að fá fram lokaþéttnina 0,5 mg/ml.

Tryggið að 5 % glúkósa innrennslislyfið, lausnin sé við stofuhita (20 °C – 25 °C). Hristið hettuglasið(glösin) kröftuglega þar til lausnin er tær.
Leyfið hettuglasinu(glösunum) að standa þar til loftbólurnar hverfa til að hægt sé að staðfesta að lausnin sé tær.

Skref 4 Dragið 80 ml úr kældum (2 °C – 8 °C) 250 ml poka með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn. Fargið þessum uppdregnu 80 ml.
Skref 5

Fyrir 40 mg skammt af Pepaxti	Fyrir 30 mg skammt af Pepaxti	Fyrir 20 mg skammt af Pepaxti	Fyrir 15 mg skammt af Pepaxti
Dragið 80 ml af blandaðri lausn úr Pepaxti hettuglösunum og flytjið yfir í stungulyfslausn til notkunar í bláæð (i.v.) sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) til að fá fram lokaþéttnina 0,16 mg/ml.	Dragið 60 ml af blandaðri lausn úr Pepaxti hettuglösunum og flytjið yfir í stungulyfslausn til notkunar í bláæð (i.v.) sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) til að fá fram lokaþéttnina 0,13 mg/ml.	Dragið 40 ml af blandaðri lausn úr Pepaxti hettuglasinu og flytjið yfir í stungulyfslausn til notkunar í bláæð (i.v.) sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) til að fá fram lokaþéttnina 0,10 mg/ml.	Dragið 30 ml af blandaðri lausn úr Pepaxti hettuglasinu og flytjið yfir í stungulyfslausn til notkunar í bláæð (i.v.) sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) til að fá fram lokaþéttnina 0,08 mg/ml.

Fargið öllum lyfjaleifum sem eftir eru í hettuglasinu(glösunum).
Snúið pokanum varlega til að blanda lausnina. Hristið ekki. Staðfestið að lausnin sé tær og litlaus til fölgul. Notið ekki ef lausnin er mislituð eða agnir sjást.

Geymslutímar
Pepaxti brotnar niður í lausn, sérstaklega við stofuhita, og ekki má fara fram yfir geymslutíma fyrir þynnta lausn.

Lyfið gefið strax
Innrennsli þynntu lausnarinnar þarf að hefjast **innan 60 mínútna** frá upphafi blöndunar (skref 3).
Lyfið gefið seinna
Ef þynnta lausnin er ekki gefin strax, skal setja hana í kæli (2 °C – 8 °C) innan 30 mínútna frá fyrstu blöndun (skref 3) og geyma hana í **allt að 6 klst.**

Lyfjagjöf
Lyf til inndælingar á að skoða með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf. Notið ekki ef sýnilegar ógagnsæjar agnir, mislitun eða aðskotaagnir koma í ljós.

Skref við lyfjagjöf
Skref 6 Gefið Pepaxti sem 30 mínútna innrennsli í útlæga bláæð eða í gegnum miðlægan aðgangsbúnað, til dæmis PICC eða langtíma (tunnelled) miðlægan bláæðalegg. Ef innrennslispokinn hefur verið geymdur í kæli, á að leyfa honum að ná stofuhita (20 °C – 25 °C). Hefjið innrennslið innan 30 mínútna eftir að þynnta lausnin var tekin úr kæli.
Skref 7 Þegar Pepaxti innrennslinu er lokið, skal skola legginn með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn.

Förgun
Pepaxti er frumuskemmandi lyf sem er eingöngu einnota. Heilbrigðisstarfsmenn þurfa að fylgja aðferð við örugga meðhöndlun og förgun köfnunarefnissinnepshliðstæðna og skal hún vera í samræmi við gildandi ráðleggingar um frumuskemmandi lyf. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.