

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pepaxti 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 20 mg melfalaaniflufenamidia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten). Kylmäkuivattu valkoinen tai lähes valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pepaxti on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä deksametasonin kanssa sellaisten multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet hoitoa vähintään kolmella aiemmalla hoitolinjalla ja joiden sairaus on reagoinut huonosti vähintään yhteen proteasomin estäjään, yhteen immuunivasteen muuntajaan ja yhteen CD38:n monoklonaaliseen vasta-aineeseen ja joilla sairaus on edennyt viimeisimmän hoidon aikana tai sen jälkeen.

Jos potilaalle on aiemmin tehty autologinen kantasolusiirto, siirron ja sairauden etenemisen välisen ajan olisi oltava vähintään kolme vuotta (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Pepaxti-hoidon saa aloittaa vain multippelin myelooman hoitoon perehtynyt lääkäri, jonka tulee myös valvoa hoitoa.

Annostus

Pepaxtin suositeltu aloitusannos on 40 mg kunkin 28-päiväisen hoitosyklin päivänä 1. Potilailla, joiden paino on enintään 60 kg, suositeltu aloitusannos on 30 mg kunkin 28-päiväisen syklin päivänä 1. Hoitoa suositellaan jatkettavan, kunnes sairaus etenee tai kunnes ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä (ks. kohta 5.1).

Deksametasonin suositeltu annos on 40 mg suun kautta kunkin 28-päiväisen hoitosyklin päivinä 1, 8, 15 ja 22. Vähintään 75-vuotiaiden potilaiden suositeltu deksametasoniannos on 20 mg. Ks. deksametasonin käyttöä koskevaa lisätietoa kohdasta 5.1 ja deksametasonin valmisteyhteenvedosta.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Pepaxti-hoito on keskeytettävä, jos neutrofiilien määrä on alle $1 \times 10^9/l$ tai verihiutaleiden määrä on alle $50 \times 10^9/l$.

Pepaxtin haittavaikutusten johdosta suositellut annoksen pienentämistoimet on esitetty taulukossa 1 ja annosmuutokset taulukossa 2.

Taulukko 1: Suositeltu annoksen pienentäminen Pepaxtin haittavaikutusten vuoksi

Annoksen pienentäminen	Annos* potilailla, joiden paino on yli 60 kg	Annos* potilailla, joiden paino on enintään 60 kg
	40 mg	30 mg
Ensimmäinen	30 mg	20 mg
Toinen	20 mg	15 mg
Kolmas	15 mg	Pepaxti-hoito on lopetettava pysyvästi potilailta, jotka eivät siedä 15 mg:n annosta
Seuraava	Pepaxti-hoito on lopetettava pysyvästi potilailta, jotka eivät siedä 15 mg:n annosta	-

*Annetaan laskimoon kunkin 28-päiväisen hoitosyklin päivänä 1. Annosmuutokset, ks. taulukko 2

Taulukko 2: Suositellut annosmuutokset Pepaxtin haittavaikutusten vuoksi (CTCAE:n version 5.0 mukainen haittavaikutusluokitus)

Haittavaikutus	Vakavuus	Annosmuutos
Hematologiset haittavaikutukset (ks. kohta 4.4)	Verihiutaleiden määrä alle $50 \times 10^9/l$ aiottuna Pepaxtin antopäivänä	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä Pepaxtin käyttö ja määritä verihiutaleiden määrä viikoittain, kunnes se on vähintään $50 \times 10^9/l$. Jatka Pepaxti-hoitoa annoksella, joka on 1 annostasoa pienempi.
	Neutrofiilien absoluuttinen määrä alle $1 \times 10^9/l$ aiottuna Pepaxtin antopäivänä	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä Pepaxtin käyttö ja määritä neutrofiilien määrä viikoittain, kunnes se on vähintään $1 \times 10^9/l$. Jatka Pepaxti-hoitoa annoksella, joka on 1 annostasoa pienempi.
Ei-hematologiset haittavaikutukset (ks. kohta 4.8)	Aste 2	<ul style="list-style-type: none"> Harkitse Pepaxti-hoidon keskeyttämistä, kunnes haittavaikutus on lieventynyt vähintään asteen 1 tasolle tai lähtötilanteen tasolle. Harkitse Pepaxti-hoidon jatkamista annoksella, joka on 1 annostasoa pienempi.
	Aste 3 tai 4	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä Pepaxti-hoito, kunnes haittavaikutus on lieventynyt vähintään asteen 1 tasolle tai lähtötilanteen tasolle. Harkitse Pepaxti-hoidon jatkamista annoksella, joka on 1 annostasoa pienempi.

Samanaikaisesti käytettäviksi suositellut lääkevalmisteet

Mikrobilääkkeiden samanaikaista käyttöä estohoitona infektoriskin pienentämiseksi on harkittava (ks. kohta 4.8).

Pahoinvointilääkkeitä annetaan ennen Pepaxti-hoitoa ja sen aikana lääkärin harkinnan mukaan ja paikallisen käytännön mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttamista ei suositella iäkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Pepaxtin annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) on yli $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. 30 mg:n annosta suositellaan potilaille, joiden eGFR on 30– $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Potilaista, joiden eGFR on alle $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ei ole riittävästi tietoja, joiden perusteella voitaisiin antaa suosituksia annostuksesta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Pepaxtin annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Keski vaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole riittävästi tietoja, joiden perusteella voitaisiin antaa suosituksia annostuksesta.

Pediatriset potilaat

Pepaxtin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Pepaxti on tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

Pepaxti annetaan 30 minuuttia kestäväenä infuusiona perifeeriseen laskimoon tai keskuslaskimokanyylin kautta, esimerkiksi perifeerisesti asetetun keskuslaskimokatetrin (PICC) tai tunneloidun keskuslaskimokatetrin kautta. Jos valmiste annetaan perifeerisesti, on suositeltavaa vaihdella infuusion käytettäviä laskimoita. Jos ekstravasaatiota ilmenee, valmisteen anto on keskeytettävä välittömästi ja siirryttävä keskuslaskimoyhteyden käyttöön.

Terveydenhuollon ammattilaisen on saatettava Pepaxti käyttövalmiiksi ja laimennettava se ennen sen antamista. Laimennetun liuoksen infuusio on aloitettava 60 minuutin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisen aloittamisesta tai liuos on laitettava jääkaappiin 30 minuutin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisen aloittamisesta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Melfalaaniflufenamidi voi aiheuttaa paikallisia kudosvaurioita. Jos ekstravasaatiota ilmenee, sitä ei saa antaa infuusiona suoraan perifeeriseen laskimoon (ks. kohta 4.2).

Trombosytopenia

Pepaxti voi aiheuttaa trombosytopeniaa. Kliinisissä tutkimuksissa on usein raportoitu trombosytopeniaa (mukaan lukien verihiutaleiden määrän väheneminen) (ks. kohta 4.8). Koska trombosytopenia voi lisätä vakavien verenvuototapahtumien riskiä, potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä ilmenee verenvuodon merkkejä tai oireita ja mustelmien muodostumista.

Verihiutaleiden määrää on seurattava lähtötilanteessa, hoidon aikana ja kliinisen tarpeen mukaan. Potilaita on seurattava useammin hoidon kahden ensimmäisen kuukauden aikana. Pepaxtia ei saa antaa, jos verihiutaleiden määrä on alle $50 \times 10^9/l$. Hoito on keskeytettävä, kunnes verihiutaleiden määrä on vähintään $50 \times 10^9/l$ (ilman uusia verensiirtoja), ja hoitoa on jatkettava annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi. Annosta ja/tai antoaikataulua on mukautettava verenvuodon merkkien ja oireiden perusteella (ks. kohta 4.2). Trombosytopenian hoitamista verensiirroilla ja/tai muilla hoidoilla on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

Neutropenia

Pepaxti voi aiheuttaa neutropeniaa. Kliinisissä tutkimuksissa on usein raportoitu neutropeniaa (mukaan lukien neutrofiilien määrän väheneminen) (ks. kohta 4.8). Koska neutropenia voi lisätä infektioriskiä, potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä ilmenee infektion merkkejä tai oireita.

Neutrofiilien määrää on seurattava lähtötilanteessa, hoidon aikana ja kliinisen tarpeen mukaan. Potilaita on seurattava useammin hoidon kahden ensimmäisen kuukauden aikana. Pepaxtia ei saa antaa, jos neutrofiilien absoluuttinen määrä on alle $1 \times 10^9/l$. Hoito on keskeytettävä, kunnes neutrofiilien absoluuttinen määrä on vähintään $1 \times 10^9/l$, ja hoitoa on jatkettava annoksella, joka on yhtä annostasoa pienempi. Annosta ja/tai antoaikataulua on mukautettava infektion merkkien ja oireiden perusteella (ks. kohta 4.2). Neutropeniapotilaiden hoitoa hematopoeettisilla kasvutekijöillä ja/tai estolääkityksenä annettavilla mikrobilääkkeillä on harkittava kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Anemia

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin usein anemiaa (ks. kohta 4.8). Punasolujen määrää on seurattava lähtötilanteessa, hoidon aikana ja kliinisen tarpeen mukaan. Potilaita on seurattava useammin hoidon kahden ensimmäisen kuukauden aikana. Anemian hoitoa verensiirroilla ja/tai erytropoietiinilla on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

Infektiot

Pepaxti voi aiheuttaa infektioita, myös 3. asteen ja sitä vakavampia infektioita, kuten keuhkokuumetta ja ylähengitysteiden infektioita (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava huolella infektion merkkien varalta. Infektioiden hoitoa mikrobilääkkeillä on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

Ruoansulatuskanavan tapahtumat

Pahoinvointi ja ripuli ovat hyvin yleisiä ja oksentelu on yleistä Pepaxti-hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Estolääkitystä pahoinvointilääkkeillä on harkittava ennen melfalaaniflufenamidi-infuusiota ja sen aikana (ks. kohta 4.2).

Tromboemboliset tapahtumat

Laskimotromboembolisia tapahtumia on havaittu potilailla, jotka saavat Pepaxtia yhdessä deksametasonin kanssa (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla tiedetään olevan tromboemboolian riskitekijöitä, kuten aiempi tromboosi, on seurattava huolellisesti. Päätös ennalta ehkäisevistä toimenpiteistä on tehtävä sen jälkeen, kun yksittäisen potilaan taustalla olevat riskitekijät, mukaan lukien trombosytopenian ilmeneminen, on arvioitu huolellisesti. Potilaille, joilla riski on suuri, voidaan harkita verisuonitukkeumia ehkäisevää hoitoa.

Mutageenisuus

Melfalaani on melfalaaniflufenamidin metaboliitti, joka on eläimillä mutageeninen. Melfalaanihoitoa saaneilla potilailla on todettu kromosomipoikkeavuuksia.

Karsinogeenisuus

Akuutti myeloinen leukemia (AML) ja myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)

Multipple myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet Pepaxti-hoitoa, on ilmennyt AML:ää ja MDS:ää (ks. kohta 4.8). Harkittaessa melfalaaniflufenamidin käyttöä on punnittava leukemian riskiä mahdolliseen hoidosta saatavaan hyötyyn nähden. Potilaita on seurattava tiiviisti ennen hoitoa ja sen aikana AML:n ja MDS:n ilmenemisen varalta.

Uudet primaarikasvaimet (second primary malignancies, SPM)

Alkyloivien aineiden käyttö on liitetty uusien primaarikasvainten kehittymiseen, ja uusista primaarikasvaimista on raportoitu myös Pepaxtin käytön jälkeen, ks. kohta 4.8.

Melfalaaniflufenamidin metaboliitin, melfalaanin, käyttö yhdessä lenalidomidin ja prednisonin kanssa ja jossain määrin myös talidomidin ja prednisonin kanssa on liitetty solideina tuumoreina ilmenevien uusien primaarikasvainten riskin suurenemiseen iäkkäillä potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu multipple myelooma. Melfalaaniflufenamidia ei ole tarkoitettu käytettäväksi yhdessä lenalidomidin

tai talidomidin kanssa. Potilaita on seurattava tiiviisti ennen hoitoa ja sen aikana uuden primaarikasvaimen ilmenemisen varalta.

Aiempi autologinen kantasolusiirto

Pepaxtia ei suositella potilaille, joiden sairaus on edennyt 36 kuukauden kuluessa autologisen kantasolusiirron (ASCT) jälkeen (ks. kohta 4.1). Tämä suositus perustuu tutkimuksen OP-103 (OCEAN) tuloksiin. Kyseessä oli satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus potilailla, joilla oli uusiutunut tai refraktorinen multipple myelooma ja jotka olivat aikaisemmin saaneet 2–4 hoitolinjaa ja joilla hoito lenalidomidilla sekä viimeisimmällä hoitolinjalla ei tehonnut. Post hoc -analyysit osoittivat, että melfalaaniflufenamidia/deksametasonia saaneilla potilailla, joiden sairaus oli alkanut edetä alle 36 kuukautta ASCT:n jälkeen, elossaoloaika oli lyhyempi kuin pomalidomidia/deksametasonia saaneiden vertailuryhmässä. Melfalaaniflufenamidia/deksametasonia saaneilla kokonaiselossaoloajan mediaani oli 15,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 11,9; 20,5; N=101) ja pomalidomidia/deksametasonia saaneilla 28,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 20,2; 34,1; N=101). Kokonaiselossaoloajan mediaani niillä potilailla, joille ei ollut aiemmin tehty ASCT:tä tai joiden sairaus oli edennyt sen jälkeen, kun ASCT:stä oli kulunut yli 36 kuukautta, oli melfalaaniflufenamidi/deksametasoni-ryhmässä 23,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 18,9; 28,0; N=145), kun se pomalidomidi/deksametasoni-ryhmässä oli 19,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 12,6; 26,5; N=148).

Myeloablatiivinen esihoido

Myeloablatiiviseen hoitoon tarvittavina annoksina annettavan Pepaxtin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu ihmisillä. Pepaxtia ei saa käyttää kantasolusiirtoa edeltävänä esihoitona.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita on seurattava tiiviisti, sillä heillä voi ilmetä huomattavaa luuydinsuppressiota. Potilaista, joiden eGFR on alle 30 ml/min/1,73 m², ei ole riittävästi tietoja, joiden perusteella voitaisiin antaa suosituksia annostuksesta (ks. kohta 4.2).

Heikennetyt elävät rokotteet

Valmisteen metaboliitin, melfalaanin, on kuvattu aiheuttavan mahdollisesti kuolemaan johtavan vakavan sairauden riskin heikennettyjä eläviä rokotteita saaneilla potilailla. Tämä riski on muita suurempi potilailla, jotka ovat perussairautensa vuoksi immuunipuutteisia. Siksi on käytettävä inaktivoituja tai mRNA-rokotteita, mikäli niitä on saatavilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Melfalaaniflufenamidista ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Saatavilla olevien *in vitro* -tietojen ja kliinisten tietojen perusteella melfalaaniflufenamidin ja muiden lääkevalmisteiden farmakokineettisten tai farmakodynaamisten yhteisvaikutusten riski on pieni (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Melfalaaniflufenamidia saavien mies- ja naispotilaiden on käytettävä tehokasta ja luotettavaa ehkäisyä kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisestä, mikä on käytäntönä kaikkien sytotoksisten hoitojen yhteydessä.

Raskaus

Melfalaaniflufenamidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja. Melfalaaniflufenamidin metaboliittia melfalaania koskevissa eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). On mahdollista, että melfalaaniflufenamidi voi aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia sillä hoidettujen potilaiden jälkeläisille, koska sillä on genotoksisia ominaisuuksia ja koska se on

rakenteellisesti samankaltainen kuin tunnetut teratogeeniset yhdisteet. Melfalaaniflufenamidia saa käyttää raskauden aikana vain, jos melfalaaniflufenamidihoito on välttämätön naisen kliinisen tilan vuoksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö melfalaaniflufenamidi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Genotoksisten ominaisuuksiensa vuoksi melfalaaniflufenamidin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Melfalaaniflufenamidin, kuten muidenkin aineiden, joilla on alkyloivia ominaisuuksia, odotetaan heikentävän premenopausaalisten naisten munasarjojen toimintaa, mikä johtaa kuukautisten puuttumiseen suurella osalla potilaista.

Eläinkokeiden perusteella melfalaaniflufenamidilla voi olla haitallisia vaikutuksia siittiöiden tuotantoon (ks. kohta 5.3). On siis mahdollista, että melfalaaniflufenamidi voi aiheuttaa miesten hedelmällisyyteen kohdistuvia väliaikaisia tai pysyviä haittavaikutuksia.

Siemennesteen pakastaminen ennen hoitoa on suositeltavaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pepaxtilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. On mahdollista, että tietyt melfalaaniflufenamidin haittavaikutukset, kuten huimaus ja pahoinvointi, voivat heikentää näitä kykyjä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pepaxtin turvallisuutta yhdessä deksametasonin kanssa käytettynä on arvioitu 491:llä multippelia myeloomaa sairastavalla potilaalla, joista 147:llä oli kolmeen hoitoon huonosti reagoiva sairaus ja jotka olivat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitolinjaa. Yleisimmät haittavaikutukset ovat trombosytopenia (83 %), neutropenia (72 %), anemia (66 %), pahoinvointi (21 %), ripuli (19 %) ja kuume (19 %). Yleisimmät vakavat haittavaikutukset ovat keuhkokuume (11 %), trombosytopenia (5 %) ja hengitystieinfektio (4 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 esitetään yhteenveto Pepaxti-hoitoa saaneilla potilailla ilmoitetuista haittavaikutuksista. Tiedot perustuvat Pepaxti-hoidon antamiseen yksinään 13 potilaalle tai yhdessä deksametasonin kanssa 478 potilaalle.

Haittavaikutusten kuvaukseen on käytetty MedDRA-termistöä.

Niiden yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset Pepaxti-valmistetta multippelin myelooman hoitoon saaneilla potilailla

Elinluokka	Haittavaikutukset	Yleisyys, kaikki asteet	Asteiden 3 ja 4 yleisyys
Infektiot	Septinen sokki	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Sepsis ¹	Yleinen	Yleinen
	Keuhkokuume ²	Hyvin yleinen	Yleinen
	Hengitystieinfektio ³	Hyvin yleinen	Yleinen

Elinluokka	Haittavaikutukset	Yleisyys, kaikki asteet	Asteiden 3 ja 4 yleisyys
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyypit)	Myelodysplastinen oireyhtymä	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Akuutti myeloinen leukemia (AML)	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia	Yleinen	Yleinen
	Trombosytopenia ⁴	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Neutropenia ⁵	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Anemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Leukopenia	Yleinen	Yleinen
	Lymfopenia	Yleinen	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Heikentynyt ruokahalu	Yleinen	Melko harvinainen
	Hypokalemia	Yleinen	Yleinen
	Hyperurikemia	Yleinen	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen	Melko harvinainen
	Huimaus	Yleinen	Melko harvinainen
Verisuonisto	Syvä laskimotukos	Yleinen	Melko harvinainen
	Hematooma	Yleinen	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoembolia	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Rasitushengenahdistus	Yleinen	-
	Yskä	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Nenäverenvuoto	Yleinen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen	Yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Oksentelu	Yleinen	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Hyvin yleinen	Yleinen
	Uupumus	Hyvin yleinen	Yleinen
	Voimattomuus	Hyvin yleinen	Yleinen

¹ Sepsis käsittää seuraavat: sepsis, escherichian aiheuttama sepsis, bakteerisepsis ja urosepsis

² Keuhkokuume käsittää seuraavat: keuhkokuume, pneumocystis jirovecii -keuhkokuume, covid-19-infektioon liittyvä keuhkokuume, influenssaan liittyvä keuhkokuume ja viruksen aiheuttama keuhkokuume

³ Hengitystieinfektio käsittää seuraavat: hengitystieinfektio, viruksen aiheuttama hengitystieinfektio, ylähengitystieinfektio, viruksen aiheuttama ylähengitystieinfektio, keuhkoputkitulehdus, viruksen aiheuttama keuhkoputkitulehdus ja alahengitystieinfektio

⁴ Trombosytopenia käsittää seuraavat: trombosytopenia ja verihiutaleiden määrän väheneminen

⁵ Neutropenia käsittää seuraavat: neutropenia ja neutrofiilien määrän väheneminen

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa raportoitiin 83 %:lla Pepaxti-hoitoa saaneista potilaista. Asteen 3 tai 4 trombosytopeniaa raportoitiin 74 %:lla potilaista. Ensimmäisen hoitosyklin aikana 33 %:lla potilaista esiintyi asteen 3 tai 4 trombosytopeniaa. Asteen 3 tai 4 trombosytopenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika oli 43 päivää ensimmäisestä annoksesta. Asteen 3 tai 4 trombosytopeniassa 41 %:lla potilaista annosta lykättiin, 23 %:lla annosta pienennettiin ja 12 %:lla hoito lopetettiin.

Verenvuoto

Verenvuotoa (kaikki asteet) raportoitiin 21 %:lla potilaista. Asteen 3 verenvuotoa raportoitiin 2 %:lla ja asteen 4 verenvuotoa alle 1 %:lla potilaista. Yleisimmin raportoitiin nenäverenvuodosta, jota esiintyi 6 %:lla potilaista, ja määrittämättömästä hematoomasta, jota esiintyi 2 %:lla potilaista. Verenvuodoista, jotka alkoivat syklin aikana samanaikaisesti asteen 3 tai 4 trombosytopenian kanssa, raportoitiin 14 %:lla potilaista.

Neutropenia

Neutropeniaa raportoitiin 72 %:lla Pepaxti-hoitoa saaneista potilaista. Asteen 3 tai 4 neutropeniaa raportoitiin 66 %:lla potilaista. Ensimmäisen hoitosyklin aikana 38 %:lla potilaista esiintyi asteen 3 tai 4 neutropeniaa. Asteen 3 tai 4 neutropenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika oli 22 päivää ensimmäisestä annoksesta.

Asteen 3 tai 4 neutropeniassa 26 %:lla potilaista annosta lykättiin, 9 %:lla annosta pienennettiin ja 4 %:lla hoito lopetettiin.

Infektioita ilmeni syklin aikana samanaikaisesti asteen 3 tai 4 neutropenian kanssa 21 %:lla potilaista. Kliinisesti merkittäviä (vähintään asteen 3) infektioita raportoitiin 8 %:lla potilaista, joilla oli samanaikainen asteen 3–4 neutropenia. Kuumeisesta neutropeniasta raportoitiin 4 %:lla potilaista.

Infektiot

Kaikilla kohdepopulaation potilailla on infektoriski immuunivajauksen vuoksi. Melfalaaniflufenamidi aiheuttaa luuytimen vajaatoimintaa ja immunosuppressiivisia vaikutuksia, ja ne voivat edistää infektioiden kehittymistä. Vakavimmat infektiot voivat johtaa kuolemaan. Voi olla hyödyllistä toteuttaa ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä, kuten mikrobilääkehoitoa (ks. kohta 4.2).

Pepaxti-hoitoa saaneista potilaista 52 %:lla ilmeni jokin infektio. Yleisimmät infektiotyypit ovat keuhkokuume ja muut hengitystieinfektiot.

Anemia

Anemiaa raportoitiin 66 %:lla Pepaxtilla hoidetuista potilaista. Asteen 3 anemiaa raportoitiin 41 %:lla ja asteen 4 anemiaa 1 %:lla potilaista.

Uudet primaarikasvaimet

Alkyloivien aineiden käyttöön on liittynyt MDS:n, AML:n ja muiden uusien pahanlaatuisten primaarikasvainten kehittymistä. MDS:n ja AML:n kehittyminen Pepaxtia saavilla potilailla oli kliinisissä tutkimuksissa melko harvinaista. Muita uusia primaarikasvaimia on raportoitu niin ikään vain vähän. Niistä yleisimpiä ovat tyvisolusyöpä ja levyepiteelisyöpä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen yhteydessä ilmenee todennäköisesti ruoansulatuskanavan oireita, kuten pahoinvointia ja oksentelua, sekä luuydinsuppressiosta johtuvia hematologisia oireita. Potilasta on seurattava haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta, mukaan lukien täydellisen veren kuvan seuraaminen kerran viikossa vähintään neljän viikon ajan. Tarvittaessa on aloitettava asianmukainen tukihoito esimerkiksi verensiirron, mikrobilääkkeiden ja/tai hematopoeettisten kasvutekijöiden avulla. Melfalaaniflufenamidille ei tunneta spesifistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, tyypisinappikaasujohdokset, ATC-koodi: L01AA10

Vaikutusmekanismi

Melfalaaniflufenamidi on peptidikonjugoitu alkyloiva lääke. Se koostuu dipeptidistä ja typpisiinappikaasujohdosten alkyloivasta osasta. Lipofiilinen intakti peptidikonjugaatti jakautuu nopeasti passiivisen kulkeutumisen kautta soluihin, joihin se sitoutuu ja joissa esteraasit ja peptidaasit katalysoivat sen hajoamista melfalaanina tunnetuksi metaboliitiksi. Melfalaaniflufenamidin, kuten muidenkin typpisiinappikaasulääkkeiden, kasvaimia tuhoavaan vaikutukseen liittyy DNA:n silloittuminen. Soluanalyyseissa melfalaaniflufenamidi esti hematopoeettisten kasvainsolujen proliferaatiota ja indusoi niiden apoptoosia. Pysyvä sytotoksinen vaikutus osoitettiin multipppelin myelooman soluissa, joissa p53:n toiminta oli estynyt tai heikentynyt. Melfalaaniflufenamidilla osoitautui olevan synergistinen sytotoksinen vaikutus, kun sitä käytettiin yhdessä deksametasonin kanssa melfalaaneille resistenteissä ja ei-resistenteissä multipppelin myelooman solulinjoissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

Hyväksytyllä annoksella käytettynä melfalaaniflufenamidi ei vaikuta kliinisesti merkittävällä tavalla PR-aikaan, QRS-aikaan eikä QTc-aikaan (EKG-parametreja).

Kliininen teho ja turvallisuus

Melfalaaniflufenamidin tehoa ja turvallisuutta yhdessä deksametasonin kanssa käytettynä arvioitiin Horizon-tutkimuksessa. Se on yhden hoitoryhmän monikeskustutkimus, johon osallistui 157 potilasta, jotka sairastivat uusiutunutta, hoitoon huonosti reagoivaa multippleliä myeloomaa (RRMM).

Yhteensä 157 potilasta sai 40 mg melfalaaniflufenamidia päivänä 1 ja 40 mg (≥ 75 -vuotiaat potilaat 20 mg) deksametasonia kunkin 28 päivän hoitosyklin päivinä 1, 8, 15 ja 22. Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni tai ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä. Potilaista 110:llä multippleli myelooma oli reagoinut huonosti vähintään yhteen proteasomin estäjään, vähintään yhteen immuunivasteen muuntajaan ja yhteen CD38:n monoklonaaliseen vasta-aineeseen. Potilaat sairastivat siis kolmeen hoitoon huonosti reagoivaa (triple-class refractory, TCR) myeloomaa ja olivat saaneet aiemmin vähintään kolmea hoitolinjaa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli primaarinen refraktorinen sairaus.

Melfalaaniflufenamidihoidon keston mediaani TCR-potilaspopulaatiossa (n=110) oli 3,0 kuukautta (vaihteluväli 1,0–28,0 kuukautta).

Horizon-tutkimuksen 110 potilaasta, joilla oli TCR-myelooma ja jotka olivat saaneet aiemmin vähintään kolmea hoitolinjaa, 52:lle ei ollut tehty autologista kantasolusiirtoa (ASCT) tai sairaus oli edennyt, kun ASCT:stä oli kulunut yli 36 kuukautta, ja 58 potilaalla sairaus oli edennyt 36 kuukauden kuluessa ASCT:n jälkeen. Taulukossa 4 ja taulukossa 5 esitetään yhteenveto sairauden ominaispiirteistä ja tehoa koskevista tuloksista TCR-potilailla, jotka olivat saaneet vähintään kolmea aiempaa hoitolinjaa ja joille ei ollut tehty ASCT:tä tai joiden sairaus oli edennyt, kun ASCT:stä oli kulunut yli 36 kuukautta.

Tehon pääasiallisena mittarina oli kokonaisvasteisuus (overall response rate, ORR), jonka tutkijat olivat arvioineet International Myeloma Working Group -työryhmän (IMWG) kriteerien mukaisesti.

Taulukko 4: Sairauden ominaispiirteet Horizon-tutkimuksessa kolmeen hoitoon huonosti reagoivaa tautia sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitolinjaa ja joille ei ollut tehty ASCT:tä tai joiden sairaus oli edennyt, kun ASCT:stä oli kulunut yli 36 kuukautta

Parametri	Horizon-tutkimus (n=52)
Diagnoosista tutkimuksen aloittamiseen kuluneiden vuosien mediaani (vaihteluväli)	7,4 (0,7–24,6)
Aiemmin annettujen hoitolinjojen määrän mediaani (vaihteluväli)	5 (3–10)
Iän mediaani (vaihteluväli)	70 (42–86)
alle 65-vuotiaat potilaat, n (%)	18 (35 %)
65–74-vuotiaat potilaat, n (%)	18 (35 %)

Parametri	Horizon-tutkimus (n=52)
75-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat, n (%)	16 (31%)
Dokumentoitu vasteen puuttuminen, n (%)	
Lenalidomidi	47 (90 %)
Pomalidomidi	49 (94 %)
Bortetsomibi	37 (71 %)
Karfiltsomibi	26 (50 %)
Daratumumabi	49 (94 %)
Alkylaattorihoitoon reagoimaton	32 (62 %)
Melfalaanihoitoa saanut	30 (58 %)
Melfalaanihoitoon reagoimaton	11 (21 %)
Aiempi kantasolusiirto, n (%)	19 (37 %)
ECOG-pisteet lähtötilanteessa, n (%)	
0/1	9 (17 %) / 34 (65 %)
2/3	8 (15%) / 1 (2%)
ISS-riskiluokka lähtötilanteessa, n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III	19 (37 %)
Puuttuu / ei tiedossa	3 (6 %)
Suuren riskin sytogenetiikka ^a , n (%)	21 (40 %)
Ekstramedullaarinen sairaus, n (%)	22 (42 %)

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

Taulukko 5: Tehoa koskevat tulokset Horizon-tutkimuksessa kolmeen hoitoon huonosti reagoivaa tautia sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitolinjaa ja joille ei ollut tehty ASCT:tä tai joiden sairaus oli edennyt, kun ASCT:stä oli kulunut yli 36 kuukautta

	Horizon-tutkimus, n = 52
Vaste	Tutkijan tekemä arvio
Kokonaisvasteosuus (overall response rate, ORR) ^a , 95 %:n luottamusväli (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Täydellinen vaste lisäehdoin (stringent complete response, sCR)	0
Täydellinen vaste (complete response, CR)	0
Erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response, VGPR)	5 (9,6 %)
Osittainen vaste (partial response, PR)	10 (19,2 %)
Vasteen kesto	
Mediaani, 95 %:n luottamusväli (kuukautta)	7,6 (3,0–12,3)
Vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani, vaihteluväli (kuukautta)	2,3 (1,0–10,5)

^a Sisältää vasteet sCR + CR + VGPR + PR.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Pepaxti-valmisteen käytöstä multippelin myelooman hoidossa kaikissa pediatrisissa alaryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pepaxti 40 mg -valmisteen antamisen jälkeen melfalaaniflufenamidin huippupitoisuudet plasmassa olivat keskimäärin 159 ng/ml (CV% 39) 30 minuuttia kestäneen infuusion aikana. Aktiivisen

metaboliitin, melfalaanin, huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 4–15 minuutin kuluttua Pepaxti 40 mg -infuusion päättymisestä. Pepaxti 40 mg -valmisteen antamisen jälkeen keskimääräinen (CV%) C_{\max} -arvo oli 432 ng/ml (30 %) ja AUC_{0-12h} -arvo oli 873 ng/ml h (28 %) melfalaani-metaboliitille kerta-annoksen jälkeen. Keskimääräinen (CV%) C_{\max} -arvo oli 419 ng/ml (33 %), ja AUC_{0-12h} -arvo oli 815 ng/ml h (29 %) metaboliitti melfalaanille vakaassa tilassa. Melfalaanimetaboliitin farmakokineettisten parametrien vertailu osoitti, että perifeeriseen laskimoon ja keskuslaskimoon annettujen infuusioiden mukautettujen geometrinen keskiarvojen suhteen 90 %:n luottamusväli oli C_{\max} -, $AUC_{(0-t)}$ - ja $AUC_{(0-\infty)}$ -arvojen osalta 0,8–1,25. Tämä vahvistaa, että perifeeriseen laskimoon ja keskuslaskimoon annetut melfalaaniflufenamidi-infuusiot ovat bioekvivalentteja.

Melfalaaniflufenamidin ja metaboliitti melfalaanin AUC-arvo suurenee suunnilleen suhteessa annokseen annosalueella 25–130 mg.

Jakautuminen

Melfalaaniflufenamidin häviäminen plasmasta *in vivo* on nopeaa, mikä johtuu sen jakautumisesta ääreiskudoksiin.

Melfalaaniflufenamidin keskimääräinen (CV%) jakautumistilavuus oli 35 l (71 %), ja sen metaboliitin, melfalaanin, näennäinen jakautumistilavuus on keskimäärin 76 l (32 %) melfalaaniflufenamidin yksittäisen kerta-annoksen jälkeen.

Biotransformaatio

Melfalaaniflufenamidi metaboloituu kudoksissa desetyyli-melfalaaniflufenamidi- ja melfalaani-metaboliiteiksi. Plasmassa melfalaaniflufenamidi ei metaboloitu merkittävässä määrin melfalaani-metaboliitiksi. Melfalaani metaboloituu pääasiassa spontaanin hydrolyysin kautta monohydroksimelfalaaniksi ja dihydroksimelfalaaniksi.

Eliminaatio

Pepaxti 40 mg -infuusion päätyttyä melfalaaniflufenamidin keskimääräinen (CV%) eliminaation puoliintumisaika on 2,1 minuuttia (34 %). Melfalaani-metaboliitin keskimääräinen (CV%) eliminaation puoliintumisaika on 70 minuuttia (21 %). Melfalaaniflufenamidin keskimääräinen (CV%) puhdistuma on 692 l/h (49 %) ja melfalaani-metaboliitin 23 l/h (23 %) suositellulla Pepaxti 40 mg -annoksella.

Melfalaaniflufenamidin erittymisen muuttumattomana munuaisten ja maksan kautta arvioidaan olevan vähäistä, koska melfalaaniflufenamidin kokonaispuhdistuma plasmasta on huomattavasti suurempi kuin munuaisten glomerulusten suodatusnopeus (glomerular filtration rate, GFR) ja maksan verenvirtaus.

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan melfalaani-metaboliitin farmakokineetikassa ei havaittu ikään tai sukupuoleen perustuvia eroja.

Munuaisten vajaatoiminta

Melfalaaniflufenamidin metaboliitti melfalaani poistuu elimistöstä osittain munuaisten kautta. Tutkimuksessa OP-103 melfalaaniflufenamidilla hoidetuilla 58 potilaalla munuaiset toimivat normaalisti, 103 potilaalla oli lievä munuaisten vajaatoiminta ja 117 potilasta sairasti keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä verrattuna potilaisiin, joilla munuaiset toimivat normaalisti, melfalaanin AUC-arvo oli keskimäärin 6 % suurempi potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, 18 % suurempi potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ja joiden eGFR oli 45–60 ml/min/1,73 m² ja 32 % suurempi potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ja joiden eGFR oli 30–45 ml/min/1,73 m². Trombosyyttien määrään kohdistuvan Pepaxtin vaikutuksen havaittiin olevan suurempi potilailla, joilla oli pienempi eGFR. 30 mg:n Pepaxti-annosta suositellaan potilaille, joiden eGFR on 30–45 ml/min/1,73 m². Potilaista, joiden eGFR on alle

30 ml/min/1,73 m², ei ole riittävästi tietoja, joiden perusteella voitaisiin antaa suosituksia annostuksesta.

Maksan vajaatoiminta

Valmisteen metaboliitin, melfalaanin, farmakokinetiikassa ei havaittu eroja lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kokonaisbilirubiini ≤ ULN ja ASAT > ULN tai kokonaisbilirubiini 1–1,5 × ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo). Keskivaikean tai vaikean maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiini > 1,5 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) vaikutusta farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Paino

Havaintojen mukaan potilaan vähäinen paino lisäsi altistumista melfalaani-metaboliitille. Kun potilaan paino oli 60 kg, C_{max} oli keskimäärin 36 % suurempi ja AUC keskimäärin 31 % suurempi kuin 95 kg painavalla potilaalla. Trombosytopeniaa ja neutropeniaa todettiin esiintyvän enemmän potilailla, joiden paino on alhainen. 30 mg:n Pepaxti-annosta suositellaan potilaille, joiden paino on enintään 60 kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Pepaxti on genotoksinen. Mekanistiset *in vitro* -tutkimukset osoittivat, että melfalaaniflufenamidi aiheutti peruuttamattomia DNA-vaurioita.

Melfalaaniflufenamidista ei ole tehty karsinogeenisuutta tai mutageenisuutta koskevia tutkimuksia.

Lisääntymistoksikologia

Toistuvan altistuksen toksikologisissa tutkimuksissa melfalaaniflufenamidia annettiin suonensisäisesti rotille 20, 40 tai 55 mg/m² ja koirille 0,45 tai 0,90 mg/kg (9 tai 18 mg/m²) 21 päivän välein kahtena tai kolmena annoksena. Molemmilla lajeilla havaittiin kivesten painon pienenemistä ja sukusolujen vähenemistä, ja koirilla havaittiin lisäkivesten oligospermiaa. Koirilla havaittiin urosten lisääntymiselimiin kohdistuvia haittavaikutuksia suositeltua kliinistä annosta (40 mg) pienemmillä altistuksilla. Urosten lisääntymiselimiin kohdistuvien haittavaikutusten palautuvuutta ei arvioitu.

Melfalaaniflufenamidilla ei ole tehty lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia.

Melfalaaniflufenamidin metaboliitti melfalaani oli teratogeeninen rotilla kerta-annokselle tapahtuneen altistumisen jälkeen. Toistuvan altistuksen lisääntymistoksisuustutkimuksissa melfalaanille altistuminen johti emoon kohdistuvaan toksisuuteen ja aiheutti synnynnäisiä epämuodostumia. Hiirillä tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että poikasten määrä poikuetta kohti pieneni.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

4 vuotta

Laimennettu liuos

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään kuusi tuntia ennen sen antamista. Ei saa jäätä. Jos laimennettua liuosta on säilytetty jääkaapissa, sen annetaan tasaantua huoneenlämmössä (20–25 °C) enintään 30 minuuttia ennen sen antamista.

Laimennettua infuusioliuosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 1,5 tuntia (mukaan luettuna infuusioaika).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Käyttövalmiiksi saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyypin 1 lasinen 50 ml:n injektiopullo, jossa on klooributylikumitulppa ja alumiininen suojasinetti sekä irrotettava muovikorkki. Yksi injektiopullo sisältää 20 mg jauhetta. Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pepaxtin saattaa valmiiksi terveydenhuollon ammattilainen aseptista tekniikkaa käyttäen, jotta voidaan varmistaa valmistetun liuoksen steriiliys.

Muut valmistukseen tarvittavat liuottimet

5-prosenttinen (huoneenlämpöinen) glukoosiliuos injektiota/infuusiota varten.

250 ml:n pussi, joka sisältää kylmää (2–8 °C) natriumkloridi-injektionestettä, 9 mg/ml (0,9 %) (säilytys jääkaapissa vähintään 4 tunnin ajan).

Taulukko 6 Laimennusmäärät yhtä Pepaxti-annosta kohti

Määrän kuvaus	Pepaxti-annos			
	40 mg (2 injektiopulloa)	30 mg (1,5 injektiopulloa)	20 mg (1 injektiopullo)	15 mg (0,75 injektiopullo)
Lopputuotetta varten tarvittavan käyttövalmiiksi saatetun Pepaxti-liuoksen määrä	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Infuusiopussin lopullinen kokonaistilavuus laimentamisen jälkeen	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Pepaxtin pitoisuus laimentamisen jälkeen	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Käyttövalmiiksi saattamisen vaiheet

Lue ohjeet kokonaisuudessaan, ennen kuin aloitat käyttövalmiiksi saattamisen.

Vaiheet 3–5 on saatava päätökseen 30 minuutin kuluessa.

Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen vaiheet

Vaihe 1

Määritä annokseen tarvittavien injektiopullojen määrä taulukon 6 ”Laimennusmäärät yhtä Pepaxti-annosta kohti” mukaisesti. Aseta injektiopullo(t) huoneenlämpöön vähintään 30 minuutiksi.

Vaihe 2

Ravista injektiopullo(j)a voimakkaasti tai käytä laboratoriosekoitinta, jotta kylmäkuivattu kuiva-ainekakku hajoaa irtonaiseksi jauheeksi.

Vaiheet 3–5 on saatava päätökseen 30 minuutin kuluessa

Vaihe 3

40 mg:n Pepaxti-annos	30 mg:n Pepaxti-annos	20 mg:n Pepaxti-annos	15 mg:n Pepaxti-annos
Kumpikin injektiopullo saatetaan aseptisesti käyttövalmiiksi lisäämällä 40 ml 5-prosenttista glukoosi-infusionestettä, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5 mg/ml.	Kumpikin injektiopullo saatetaan aseptisesti käyttövalmiiksi lisäämällä 40 ml 5-prosenttista glukoosi-infusionestettä, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5 mg/ml.	Injektiopullo saatetaan aseptisesti käyttövalmiiksi lisäämällä 40 ml 5-prosenttista glukoosi-infusionestettä, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5 mg/ml.	Injektiopullo saatetaan aseptisesti käyttövalmiiksi lisäämällä 40 ml 5-prosenttista glukoosi-infusionestettä, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5 mg/ml.

Varmista, että 5-prosenttinen glukoosi-infusioneste on huoneenlämpöistä (20–25 °C). Ravista injektiopullo(j)a voimakkaasti, kunnes liuos on kirkas.

Anna injektiopullo(je)n seistä, jotta ilmakuplat häviävät, ja varmista, että liuos on kirkas.

Vaihe 4

Ota 80 ml jääkaapissa säilytetystä 250 ml:n pussista, jossa on kylmää (2–8 °C) natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml [0,9 %]). Hävitä pussista otettu 80 ml.

Vaihe 5

40 mg:n Pepaxti-annos	30 mg:n Pepaxti-annos	20 mg:n Pepaxti-annos	15 mg:n Pepaxti-annos
Ota 80 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta Pepaxti-injektiopulloista ja siirrä se laskimoon annettavaan natriumkloridi-injektionesteeseen (9 mg/ml [0,9 %]), jotta saat lopulliseksi pitoisuudeksi 0,16 mg/ml.	Ota 60 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta Pepaxti-injektiopulloista ja siirrä se laskimoon annettavaan natriumkloridi-injektionesteeseen (9 mg/ml [0,9 %]), jotta saat lopulliseksi pitoisuudeksi 0,13 mg/ml.	Ota 40 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta Pepaxti-injektiopulloista ja siirrä se laskimoon annettavaan natriumkloridi-injektionesteeseen (9 mg/ml [0,9 %]), jotta saat lopulliseksi pitoisuudeksi 0,10 mg/ml.	Ota 30 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta Pepaxti-injektiopulloista ja siirrä se laskimoon annettavaan natriumkloridi-injektionesteeseen (9 mg/ml [0,9 %]), jotta saat lopulliseksi pitoisuudeksi 0,08 mg/ml.

Hävitä injektiopulloon (-pulloihin) mahdollisesti jäävä neste.

Kääntelee pussia varovasti niin, että liuos sekoittuu. Älä ravista. Tarkista, että liuos on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Älä käytä liuosta, jos havaitset värimuutoksia tai hiukkasia.

Säilytysajat

Pepaxti hajoaa liuoksessa, erityisesti huoneenlämmössä, eikä laimennetun liuoksen säilytysaikoja saa ylittää.

Välitön lääkkeenanto

Laimennetun liuoksen infuusio on aloitettava **60 minuutin kuluessa** käyttövalmiiksi saattamisen aloittamisesta (vaihe 3).

Lääkkeenannon lykkääminen

Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, se on vietävä jääkaappiin (2–8 °C) 30 minuutin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisesta (vaihe 3), ja sitä voidaan säilyttää **enintään kuusi tuntia**.

Lääkkeenanto

Parenteraaliset lääkevalmisteet on ennen lääkkeenantoa tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Älä käytä liuosta, jos siinä havaitaan silminnähtäviä samentumia, värimuutoksia tai vierasperäisiä hiukkasia.

Antovaiheet

Vaihe 6

Pepaxti annetaan 30 minuuttia kestäväenä laskimoinfuusiona perifeeriseen laskimoon tai keskuslaskimokanyyliin, esimerkiksi perifeerisesti asetetun keskuslaskimokatetrin (PICC) tai tunneloidun keskuslaskimokatetrin kautta. Jos infuusiopussia on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöön (20–25 °C). Aloita infuusio 30 minuutin kuluessa siitä, kun laimennettu liuos otetaan jääkaapista.

Vaihe 7

Pepaxti-infuusion päättymisen jälkeen katetri huuhdellaan natriumkloridi-injektionesteellä, 9 mg/ml (0,9 %).

Hävittäminen

Pepaxti on kerralla käytettäväksi tarkoitettu sytotoksinen lääkevalmiste. Terveystieteiden ammattilaisten tai sairaalalohenkilökunnan on noudatettava tyypisinappikaasujohdannaisten turvallista käsittelyä ja hävittämistä koskevia menettelytapoja. Lisäksi heidän on noudatettava sytotoksisia lääkevalmisteita koskevia voimassa olevia suosituksia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/22/1669/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. elokuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pepaxti 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
melfalaaniflufenamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 20 mg melfalaaniflufenamidia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

ja sakkaroosi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Kertakäyttöinen.

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen: käsittele varoen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Stockholm
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1669/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektionipullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Pepaxti 20 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
melfalaaniflufenamidi

2. ANTOTAPA

i.v. käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 mg/ml käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

6. MUUTA

Sytotoksinen: käsittele varoen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Pepaxti 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos melfalaaniflufenamidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Pepaxti on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Pepaxtia
3. Miten Pepaxtia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pepaxtin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Pepaxti on ja mihin sitä käytetään

Pepaxti kuuluu alkyloiviksi aineiksi kutsuttujen syöpälääkkeiden ryhmään. Se vaikuttaa kiinnittymällä DNA:han (geneettisiin ohjeisiin, jota solut tarvitsevat elossa pysymiseen ja lisääntymiseen) ja vahingoittamalla sitä, mikä auttaa estämään syöpäsolujen kasvua.

Pepaxtia annetaan yhdessä deksametasonin (steroidi) kanssa aikuisten verisyövän, multippelin myelooman, hoitoon. Sitä käytetään, kun syöpä ei vastaa vähintään kolmella syöpälääketyypillä annettuun hoitoon. Jos sinua on hoidettu veren kantasolusiirrolla (toimenpiteellä, jossa verta muodostavat solut tuhotaan ja korvataan uusilla), kantasolusiirron ja multippelin myelooman uusiutumisen välisen ajan on oltava vähintään kolme vuotta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Pepaxtia

Älä käytä Pepaxtia,

- jos olet allerginen melfalaaniflufenamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Pepaxtia.

Epänormaali verenvuoto ja mustelmien muodostuminen sekä verihiutaleiden (verisolujen) vähäinen määrä

Pepaxti voi aiheuttaa verihiutaleiksi kutsuttujen verisolujen määrän vähenemistä. Verihiutaleet edistävät veren hyytymistä. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti mahdollisesta verenvuodosta, kuten nenäverenvuodosta, tai mustelmien muodostumisesta ihollesi.

Kuume ja valkosolujen määrän väheneminen

Pepaxti voi vähentää infektioiden torjunnassa tärkeiden valkosolujen määrää. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulla on infektion oireita, esimerkiksi kuumetta, vilunväireitä tai yskää.

Punasolujen määrän väheneminen

Pepaxti voi vähentää happea kehon soluihin kuljettavien punaisten verisolujen määrää. Lääkäri ottaa säännöllisesti verinäytteitä verisolujesi seuraamiseksi. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulla on heikko olo tai sinua väsyttää, jos näytät kalpealta tai jos sinulla on hengenahdistusta.

Infektiot

Pepaxti-hoidon yhteydessä ilmenee hyvin yleisesti infektioita, kuten keuhkoinfektiota (keuhkokuumetta) ja ylähengitystieinfektiota (joka aiheuttaa flunssamaisia oireita). Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulla ilmenee kuumetta tai muita infektion merkkejä. Lääkäri voi suositella antibioottien ehkäisevää käyttöä infektioiden riskin pienentämiseksi.

Ripulin, pahoinvoinnin tai oksentelun riski

Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee ripulia, pahoinvointia tai oksentelua.

Verihyytymien muodostumisen riski

Pepaxtin käyttö yhdessä deksametasonin kanssa voi lisätä verihyytymien muodostumisen riskiä. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on joskus ollut laskimotukos (tromboosi). Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos sääresi tai käsivartesi turpoaa tai jos sinulla on hengitysvaikeuksia tai rintakipua.

Muun syövän riski

On syytä huomata, että Pepaxtilla hoidettaville multipplel myeloomaa sairastaville potilaille voi kehittyä myös muun tyyppisiä syöpiä. Siksi lääkärin on arvioitava huolellisesti sinulle koituvat hyödyt ja riskit, kun sinulle määrätään tätä lääkettä.

Munuaissairaus

Verisoluihin kohdistuvat Pepaxtin haittavaikutukset voivat olla tavanomaista pahempia, jos munuaisten toiminta on heikentynyt. Lääkkeen käytöstä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt vakavasti, on liian vähän tietoa, jotta heille voitaisiin suositella turvallista ja tehokasta annosta.

Rokotteet

Pepaxti-hoidon aikana ei saa käyttää rokotteita, jotka sisältävät eläviä mutta heikennettyjä organismeja (heikennettyjä eläviä rokotteita kuten tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteita), sillä ne voivat aiheuttaa infektion. Joitakin muun tyyppisiä rokotteita eli inaktivoituja rokotteita tai mRNA-pohjaisia rokotteita voidaan kuitenkin käyttää. Kerro terveydenhoitohenkilökunnalle ennen rokotteen antamista, että saat Pepaxti-hoitoa.

Lapset ja nuoret

Pepaxtia ei ole tarkoitettu lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Pepaxti

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Raskaus

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Vältä raskaaksi tulemistä tällä lääkkeellä annettavan hoidon aikana, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Lääkäri keskustele kanssasi mahdollisista riskeistä, joita liittyy Pepaxtin käyttöön raskauden aikana.

Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen:

- Lääkäri pyytää tekemään sinulle raskaustestin ennen Pepaxti-hoidon aloittamista.
- Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Pepaxti-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan viimeisen Pepaxti-annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa tehokkaista ehkäisymenetelmistä, jotka voivat olla sinulle sopivia.

Jos olet mies, joka voi siittää lapsen:

- Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Pepaxti-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan viimeisen Pepaxti-annoksen jälkeen.

Imetys

Pepaxti-hoidon aikana ei saa imettää, koska se voi olla haitallista vauvalle.

Hedelmällisyys

Pepaxti voi vaikuttaa munasarjoihin tai siittiöihin ja aiheuttaa hedelmättömyyttä (lapsettomuutta). Naisilla kuukautiset voivat loppua. Miehillä siittiöiden puutteesta johtuva lisääntymiskyvyttömyys (steriiliys) voi olla pysyvä. Kysy lääkäriltä neuvoa sperman talteenotosta ennen hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Pepaxti voi aiheuttaa pahoinvointia ja huimausta, ja sen vuoksi ajokyky tai koneidenkäyttökyky voi heikentyä.

3. Miten Pepaxtia annetaan

Pepaxtista valmistetaan liuos, jonka lääkäri tai sairaanhoitaja antaa 30 minuuttia kestäväenä tiputuksena laskimoon (laskimoinfuusiona). Lääkäri päättää Pepaxtin oikean annostuksen. Suositeltu aloitusannos on 40 mg kerran neljässä viikossa. Jos painosi on enintään 60 kg, suositeltu aloitusannos on 30 mg kerran neljässä viikossa. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä on sinulle hyötyä eikä kohtuuttomia haittavaikutuksia ilmene. Osana hoitoa on myös toinen lääke, suun kautta otettava deksametasoni.

Jos sinulle annetaan enemmän Pepaxtia kuin pitäisi

Tämän lääkkeen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja. Siinä epätodennäköisessä tapauksessa, että saat liikaa lääkettä (yliannostuksen), lääkäri tutkii sinut ja ottaa verikokeita verisolujen seuraamiseksi.

Jos Pepaxti-annos jää väliin

On hyvin tärkeää, että menet kaikille vastaanottokäynneille sen varmistamiseksi, että hoito tehoaa. Jos vastaanottokäynti jää väliin, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos huomaat joitakin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä saatat tarvita kiireellistä lääketieteellistä hoitoa:

- Kuume, vilunväristykset, kurkkukipu, yskä tai muut infektion merkit (jotka johtuvat infektioita torjuvien valkosolujen, neutrofiilien, puuttumisesta).
- Tiheä hengitys, nopea pulssi, kuume ja vilunväristykset, hyvin vähäinen virtsaaminen tai virtsantulon lakkaaminen, pahoinvointi ja oksentelu, sekavuus, tajuttomuus (veren vakavan bakteeri-infektion eli sepsiksen tai septisen sokin seurauksena).
- Verenvuoto tai mustelmien muodostuminen ilman syytä, myös nenäverenvuoto (verihituleiden määrän vähyden [trombosytopenia] seurauksena).
- Hengenahdistus (vakavan hengitystieinfektion, keuhkotulehduksen tai keuhkoveritulpan vuoksi).
- Kipu tai turvotus jaloissa tai käsivarsissa, etenkin säärissä tai pohkeissa (veritulpan seurauksena).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia)
- Neutrofiileiksi kutsuttujen valkosolujen määrän väheneminen (neutropenia)
- Hapetta kuljettavien punaisten verisolujen määrän väheneminen (anemia), joka aiheuttaa heikkoutta ja väsymystä
- Keuhkotulehdus (keuhkokuume)
- Hengitystieinfektio, johon liittyy esimerkiksi kuumetta, yskää ja flunssamaisia oireita
- Ripuli
- Pahoinvointi
- Kuume
- Yskä
- Hengenahdistus
- Äärimmäinen väsymys (uupumus)
- Heikkous

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Vakava verenmyrkytys (sepsis)
- Kuume ja eräiden valkosolujen määrän väheneminen (neutropenia)
- Tiettyjen infektioiden torjuntaan osallistuvien valkosolujen eli lymfosyyttien määrän väheneminen (lymfopenia).
- Valkosolujen kokonaismäärän väheneminen
- Heikentynyt ruokahalu
- Alhainen kaliumpitoisuus (voi aiheuttaa lihasteikkoutta ja rytmihäiriöitä)
- Veren suuri virtsahappopitoisuus (voi aiheuttaa kihtiä ja munuaisvaivoja)
- Päänsärky
- Huimaus
- Hengenahdistus fyysisessä rasituksessa
- Nenäverenvuoto
- Oksentelu
- Syvä laskimotukos (verihyytymä laskimossa)
- Mustelmat

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):

- Vakava verenmyrkytys, johon liittyy vaarallisen alhainen verenpaine (septinen sokki) ja joka voi olla hengenvaarallinen tai jopa kuolemaan johtava
- Keuhkoveritulppa
- Verisyöpä, joka tunnetaan nimellä myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)
- Verisyöpä, joka tunnetaan nimellä akuutti myeloinen leukemia (AML)

Lääkäri tai sairaanhoitaja voi antaa sinulle lisälääkkeitä oireiden hoitoon ja/tai haittavaikutusten ehkäisyyn.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Pepaxtin säilyttäminen

Pepaxtia säilytetään sairaalassa tai klinikalla, joten nämä ohjeet on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("Käyt. viim.") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäättyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Pepaxti sisältää

- Vaikuttava aine on melfalaaniflufenamidi. Yksi injektiopullo sisältää 20 mg melfalaaniflufenamidia (hydrokloridina).
- Muu aine on sakkaroosi (sokeri).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Pepaxti on valkoinen tai lähes valkoinen jauhe lasisessa injektiopullossa.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Ruotsi

Valmistaja

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Käyttöä, käsittelyä, käyttövalmiiksi saattamista ja lääkkeenantoa koskevat yksityiskohtaiset ohjeet

Pepaxtin saattaa valmiiksi terveydenhuollon ammattilainen aseptista tekniikkaa käyttäen, jotta voidaan varmistaa valmistetun liuoksen steriiliys.

Muut valmistukseen tarvittavat liuottimet

5-prosenttinen (huoneenlämpöinen) glukoosiliuos injektiota/infuusiota varten.

250 ml:n pussi, joka sisältää kylmää (2–8 °C) natriumkloridi-injektionestettä, 9 mg/ml (0,9 %) (säilytys jääkaapissa vähintään 4 tunnin ajan).

Taulukko 1 Laimennusmäärät yhtä Pepaxti-annosta kohti

Määrän kuvaus	Pepaxti-annos			
	40 mg (2 injektiopulloa)	30 mg (1,5 injektiopulloa)	20 mg (1 injektiopullo)	15 mg (0,75 injektiopullo)
Lopputuotetta varten tarvittavan käyttövalmiiksi saatetun Pepaxti-liuoksen määrä	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Infuusiopussin lopullinen kokonaistilavuus laimentamisen jälkeen	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Pepaxtin pitoisuus laimentamisen jälkeen	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Käyttövalmiiksi saattamisen vaiheet

Lue ohjeet kokonaisuudessaan, ennen kuin aloitat käyttövalmiiksi saattamisen.

Vaiheet 3–5 on saatava päätökseen 30 minuutin kuluessa.

<u>Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen vaiheet</u>
<i>Vaihe 1</i> Määritä annokseen tarvittavien injektiopullojen määrä taulukon 1 ”Laimennusmäärät yhtä Pepaxti-annosta kohti” mukaisesti. Aseta injektiopullo(t) huoneenlämpöön vähintään 30 minuutiksi.
<i>Vaihe 2</i> Ravista injektiopullo(j)a voimakkaasti tai käytä laboratoriosekoitinta, jotta kylmäkuivattu kuiva-ainekakku hajoaa irtonaiseksi jauheeksi.
Vaiheet 3–5 on saatava päätökseen 30 minuutin kuluessa

<i>Vaihe 3</i>			
40 mg:n Pepaxti-annos	30 mg:n Pepaxti-annos	20 mg:n Pepaxti-annos	15 mg:n Pepaxti-annos
Kumpikin injektiopullo saatetaan aseptisesti käyttövalmiiksi lisäämällä 40 ml 5-prosenttista glukoosi-infuusionestettä, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5 mg/ml.	Kumpikin injektiopullo saatetaan aseptisesti käyttövalmiiksi lisäämällä 40 ml 5-prosenttista glukoosi-infuusionestettä, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5 mg/ml.	Injektiopullo saatetaan aseptisesti käyttövalmiiksi lisäämällä 40 ml 5-prosenttista glukoosi-infuusionestettä, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5 mg/ml.	Injektiopullo saatetaan aseptisesti käyttövalmiiksi lisäämällä 40 ml 5-prosenttista glukoosi-infuusionestettä, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,5 mg/ml.
<p>Varmista, että 5-prosenttinen glukoosi-infuusioneste on huoneenlämpöistä (20–25 °C). Ravista injektiopullo(j)a voimakkaasti, kunnes liuos on kirkas. Anna injektiopullo(je)n seistä, jotta ilmakuplat häviävät, ja varmista, että liuos on kirkas.</p>			
<i>Vaihe 4</i>			
<p>Ota 80 ml jääkaapissa säilytetystä 250 ml:n pussista, jossa on kylmää (2–8 °C) natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml [0,9 %]). Hävitä pussista otettu 80 ml.</p>			
<i>Vaihe 5</i>			
40 mg:n Pepaxti-annos	30 mg:n Pepaxti-annos	20 mg:n Pepaxti-annos	15 mg:n Pepaxti-annos
Ota 80 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta Pepaxti-injektiopulloista ja siirrä se laskimoon annettavaan natriumkloridi-injektionesteeseen (9 mg/ml [0,9 %]), jotta saat lopulliseksi pitoisuudeksi 0,16 mg/ml.	Ota 60 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta Pepaxti-injektiopulloista ja siirrä se laskimoon annettavaan natriumkloridi-injektionesteeseen (9 mg/ml [0,9 %]), jotta saat lopulliseksi pitoisuudeksi 0,13 mg/ml.	Ota 40 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta Pepaxti-injektiopulloista ja siirrä se laskimoon annettavaan natriumkloridi-injektionesteeseen (9 mg/ml [0,9 %]), jotta saat lopulliseksi pitoisuudeksi 0,10 mg/ml.	Ota 30 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta Pepaxti-injektiopulloista ja siirrä se laskimoon annettavaan natriumkloridi-injektionesteeseen (9 mg/ml [0,9 %]), jotta saat lopulliseksi pitoisuudeksi 0,08 mg/ml.
<p>Hävitä injektiopulloon (-pulloihin) mahdollisesti jäävä neste. Kääntele pussia varovasti niin, että liuos sekoittuu. Älä ravista. Tarkista, että liuos on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Älä käytä liuosta, jos havaitset värimuutoksia tai hiukkasia.</p>			

Säilytysajat

Pepaxti hajoaa liuoksessa, erityisesti huoneenlämmössä, eikä laimennetun liuoksen säilytysaikoja saa ylittää.

<i>Välitön lääkkeenanto</i>
Laimennetun liuoksen infuusio on aloitettava 60 minuutin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisen aloittamisesta (vaihe 3).
<i>Lääkkeenannon lykkäminen</i>
Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, se on vietävä jääkaappiin (2–8 °C) 30 minuutin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisesta (vaihe 3), ja sitä saa säilyttää enintään kuusi tuntia .

--

Lääkkeenanto

Parenteraaliset lääkevalmisteet on ennen lääkkeenantoa tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Älä käytä liuosta, jos siinä havaitaan silminnähtäviä samentumia, värimuutoksia tai vierasperäisiä hiukkasia.

<i>Antovaiheet</i>
<i>Vaihe 6</i> Pepaxti annetaan 30 minuuttia kestäväenä laskimoinfuusiona perifeeriseen laskimoon tai keskuslaskimokanyylin, esimerkiksi perifeerisesti asetetun keskuslaskimokatetrin (PICC) tai tunneloidun keskuslaskimokatetrin kautta. Jos infuusiopussia on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmitä huoneenlämpöön (20–25 °C). Aloita infuusio 30 minuutin kuluessa siitä, kun laimennettu liuos otetaan jääkaapista.
<i>Vaihe 7</i> Pepaxti-infuusion päättymisen jälkeen katetri huuhdellaan natriumkloridi-injektionesteellä, 9 mg/ml (0,9 %).

Hävittäminen

Pepaxti on kerralla käytettäväksi tarkoitettu sytotoksinen lääkevalmiste. Terveystieteiden ammattilaisten tai sairaalalahenkilökunnan on noudatettava tyypisinappikaasujohdannaisten turvallista käsittelyä ja hävittämistä koskevia menettelytapoja. Lisäksi heidän on noudatettava sytotoksisia lääkevalmisteita koskevia voimassa olevia suosituksia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.