

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pepaxti 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wieħed ta' trab fih 20 mg melphalan flufenamide (bħala hydrochloride).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Trab lijoofilizzat abjad għal abjad jagħti fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Pepaxti huwa indikat, flimkien ma' dexamethasone, għat-trattament ta' pazjenti adulti b' mijeloma multipla li jkunu rċevew mill-inqas tliet linji preċedenti ta' terapiji, li l-marda tagħhom hija refrattarja għal mill-inqas inibitur wieħed ta' proteasome, aġent immunomodulatorju wieħed, u antikorp monoklonali wieħed kontra CD38, u li jkunu wrew progressjoni tal-marda fuq l-aħħar terapija jew warajha.

Għal pazjenti bi trapjant awtologu preċedenti ta' ċelluli staminali, iż-żmien bejn it-trapjant u l-progressjoni għandu jkun mill-inqas ta' 3 snin (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Pepaxti għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tobbja b'esperjenza fit-trattament tal-mijeloma multipla.

Pożoloġija

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Pepaxti hija ta' 40 mg f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' trattament ta' 28 jum. Għal pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 60 kg jew inqas, id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 30 mg f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Huwa rakkomandat li t-trattament għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli (ara sezzjoni 5.1).

Id-doża rakkomandata ta' dexamethasone hija ta' 40 mg mill-ħalq f'Jiem 1, 8, 15 u 22 ta' kull ċiklu ta' trattament ta' 28 jum. Għall-pazjenti b'età ta' 75 sena u aktar, id-doża rakkomandata ta' dexamethasone hija ta' 20 mg. Għal aktar informazzjoni dwar l-għoti ta' dexamethasone, ara sezzjoni 5.1 u s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Modifika fid-doża għar-reazzjonijiet avversi

Pepaxti għandu jitwaqqaf jekk l-għadd tan-newtrofilu jkun inqas minn $1 \times 10^9/L$ jew jekk l-għadd tal-pjastrini jkun inqas minn $50 \times 10^9/L$.

It-tnaqqis fid-doża u l-modifikazzjonijiet fid-doża għar-reazzjonijiet avversi ta' Pepaxti huma preżentati f'Tabella 1 u f'Tabella 2, rispettivament.

Tabella 1: Tnaqqis fid-doża rakkomandat għar-reazzjonijiet avversi ta' Pepaxti

Tnaqqis fid-doża	Doża* f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 60 kg	Doża* f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 60 kg jew inqas
	40 mg	30 mg
L-ewwel	30 mg	20 mg
It-tieni	20 mg	15 mg
It-tielet	15 mg	Waqqaf Pepaxti b'mod permanenti f'pazjenti li ma jistgħux jittolleraw 15 mg
Sussegwenti	Waqqaf Pepaxti b'mod permanenti f'pazjenti li ma jistgħux jittolleraw 15 mg	-

*Mogħtija ġol-vini f'Jum 1 ta' kull ciklu ta' 28 jum. Għall-modifikazzjonijiet fid-doża, ara Tabella 2

Tabella 2: Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għar-reazzjonijiet avversi ta' Pepaxti (Gradazzjoni tar-reazzjonijiet avversi skont CTCAE v 5.0)

Reazzjoni avversa	Severità	Modifikazzjoni fid-doża
Reazzjoni avversa ematoloġika (ara sezzjoni 4.4)	Għadd tal-pjastrini inqas minn $50 \times 10^9/L$ f'jum ta' dożaġġ ippjanat ta' Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> Waqqaf Pepaxti u mmonitorja l-għadd tal-pjastrini kull ġimgħa sakemm l-għadd tal-pjastrini jkun ta' $50 \times 10^9/L$ jew aktar. Kompli Pepaxti b'livell tad-doża wiehed aktar baxx.
	Għadd assolut tan-newtrofili inqas minn $1 \times 10^9/L$ f'jum ta' dożaġġ ippjanat ta' Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> Waqqaf Pepaxti u mmonitorja l-għadd tan-newtrofili kull ġimgħa sakemm l-għadd tan-newtrofili jkun ta' $1 \times 10^9/L$ jew aktar. Kompli Pepaxti b'livell tad-doża wiehed aktar baxx.
Reazzjoni avversa mhux ematoloġika (ara sezzjoni 4.8)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> Ikkunsidra li twaqqaf Pepaxti sakemm tiġi riżolta għal mill-inqas Grad 1 jew il-linja bażi. Ikkunsidra li tkompli Pepaxti b'livell tad-doża wiehed aktar baxx.
	Grad 3 jew 4	<ul style="list-style-type: none"> Waqqaf Pepaxti sakemm tiġi riżolta għal mill-inqas Grad 1 jew il-linja bażi. Ikkunsidra li tkompli Pepaxti b'livell tad-doża wiehed aktar baxx.

Prodotti mediċinali rakkomandati biex jingħataw flimkien

Għandu jiġi kkunsidrat jekk għandux jingħataw trattament profilattiku b'antimikrobiċi flimkien ma' Pepaxti biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8).

Aġenti antiemetiċi għandhom jingħataw qabel u matul it-trattament b'Pepaxti skont id-diskrezzjoni tat-tabib u skont il-prattika lokali (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-kliwi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża ta' Pepaxti f'pazjenti b'rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR) oghla minn $45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Hija rakkomandata doża ta' 30 mg f'pazjenti b'eGFR ta' $30\text{--}45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. M'hemmx biżżejjed data f'pazjenti b'eGFR inqas minn $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ biex tappoġġa rakkomandazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament ta' Pepaxti għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx biżżejjed *data* f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever biex tappoġġa rakkomandazzjoni tad-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Pepaxti fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Pepaxti huwa għal użu għal ġol-vini.

Pepaxti għandu jingħata bħala infużjoni ta' 30-minuta permezz ta' rotta venuża periferali jew apparat ta' aċċess venuż ċentrali, bħal kateter ċentrali li jiddaħħal b'mod periferali (PICC – *peripherally inserted central catheter*) jew kateter venuż ċentrali għal użu fit-tul. Jekk jingħata b'mod periferali, huwa rakkomandat li l-vini għall-infużjoni jiġu alternati. F'każ ta' estravasazzjoni, l-għoti għandu jiġi interrott immedjatament u għandu jintuża pajp f'vina ċentrali.

Pepaxti għandu jiġi rikostitwit u dilwit minn professjonist tal-kura tas-saħħa qabel ma jingħata. L-infużjoni tas-soluzzjoni dilwita għandha tibda fi żmien 60 minuta mill-bidu tar-rikostituzzjoni inizjali jew titqiegħed fi friġġ fi żmien 30 minuta mill-bidu tar-rikostituzzjoni inizjali.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Melphalan flufenamide jista' jikkawża ħsara fit-tessut lokali. Jekk isseħħ estravasazzjoni, m'għandux jingħata permezz b'infużjoni diretta f'vina periferali (ara sezzjoni 4.2).

Tromboċitopenija

Pepaxti jista' jikkawża tromboċitopenija. It-tromboċitopenija (inkluż tnaqqis fl-għadd tal-pjastrini) għet irrappurtata b'mod frekwenti fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Peress li t-tromboċitopenija tista' żżid ir-riskju ta' avvenimenti serji ta' fsada, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw tabib jekk isehhu sinjali jew sintomi ta' fsada u tbenġil.

L-għadd tal-pjastrini għandu jiġi mmonitorjat fil-linja bażi, matul it-trattament, u kif indikat klinikament. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod aktar frekwenti matul l-ewwel xahrejn ta' trattament. Pepaxti ma għandux jingħata jekk l-għadd tal-pjastrini jkun inqas minn $50 \times 10^9/L$. It-trattament għandu jitwaqqaf sakemm l-għadd tal-pjastrini jkun ta' $50 \times 10^9/L$ jew aktar (mingħajr trasfużjonijiet reċenti) u t-trattament għandu jkompli b'livell tad-doża wieħed aktar baxx. Id-doża u/jew l-iskeda tad-doża għandhom jiġu aġġustati abbażi tas-sinjali u s-sintomi tal-fsada (ara sezzjoni 4.2). It-trattament tat-tromboċitopenija bi trasfużjonijiet u/jew trattamenti oħra għandu jitqies kif indikat klinikament.

Newtrogenija

Pepaxti jista' jikkawża newtrogenija. In-newtrogenija (inkluż tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili) għet irrappurtata b'mod frekwenti fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Peress li n-newtrogenija tista' żżid ir-riskju ta' infezzjonijiet, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw tabib jekk isehhu sinjali jew sintomi ta' infezzjoni.

L-għadd tan-newtrofili għandu jiġi mmonitorjat fil-linja bażi, matul it-trattament, u kif indikat klinikament. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod aktar frekwenti matul l-ewwel xahrejn ta' trattament. Pepaxti ma għandux jinghata jekk l-għadd assolut tan-newtrofili jkun inqas minn $1 \times 10^9/L$. It-trattament għandu jitwaqqaf sakemm l-għadd assolut tan-newtrofili jkun ta' $1 \times 10^9/L$ jew aktar u t-trattament għandu jitkompla b'livell tad-doża wieħed aktar baxx. Id-doża u/jew l-iskeda tad-doża għandhom jiġu aġġustati abbażi tas-sinjali u s-sintomi ta' infezzjoni (ara sezzjoni 4.2). It-trattament ta' pazjenti newtrogeni b'fatturi ta' tkabbir ematopojetici u/jew antimikrobiċi profilattici għandu jitqies kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).

Anemija

L-anemija ġiet irrappurtata b'mod frekwenti fl-istudji klinici (ara sezzjoni 4.8). L-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demem għandu jiġi mmonitorjat fil-linja bażi, matul it-trattament, u kif indikat klinikament. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod aktar frekwenti matul l-ewwel xahrejn ta' trattament. It-trattament tal-anemija bi trasfużjonijiet u/jew eritropojetina għandhom jitqiesu kif indikat klinikament.

Infezzjonijiet

Pepaxti jista' jikkawża infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet ta' Grad ≥ 3 bħal pulmonite u infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' infezzjoni. It-trattament ta' infezzjonijiet b'antimikrobiċi għandu jitqies kif indikat klinikament.

Avvenimenti gastrointestinali

In-nawsja u d-dijarea huma komuni ħafna u r-rimettar huwa komuni matul it-trattament b'Pepaxti (ara sezzjoni 4.8). Għandha tiġi kkunsidrata l-profilassi b'agenti antiemetici qabel u waqt l-infużjoni b'melphalan flufenamide (ara sezzjoni 4.2). -

Avvenimenti tromboemboliċi

Ġew osservati avvenimenti tromboemboliċi venuzi f'pazjenti li kienu qed jirċievu Pepaxti flimkien ma' dexamethasone (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għal tromboemboliżmu, inkluż trombozi preċedenti, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Deċiżjoni biex jittieħdu miżuri profilattici għandha tittieħed wara valutazzjoni bir-reqqa tal-fatturi ta' riskju sottostanti tal-pazjent individwali, inkluż l-okkorrenza ta' tromboċitopenija. F'pazjenti b'riskju għoli, tista' tiġi kkunsidrata profilassi antitrombotika.

Mutaġenicità

Melphalan, metabolit ta' melphalan flufenamide, huwa mutaġeniku fl-annimali u ġew osservati aberrazzjonijiet tal-kromożomi f'pazjenti li kienu qed jiġu ttrattati b'melphalan.

Karċinogenicità

Lewkimja mijeloidje akuta (AML – Acute Myeloid Leukaemia) u sindromi mijelodisplastici (MDS – Myelodysplastic Syndromes)

L-AML u l-MDS seħhew f'pazjenti b'mieloma multipla li jkunu rċevew Pepaxti (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju lewkamoġeniku għandu jkun ibbilanċjat mal-benefiċċju terapewtiku potenzjali meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' melphalan flufenamide. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib qabel u matul it-trattament għall-okkorrenza ta' AML u MDS.

It-tieni tumuri malinni primarji (SPM – Second primary malignancies)

L-użu ta' agent *alkylating* ġie marbut mal-iżvilupp ta' SPM u ġew irrappurtati SPMs wkoll wara l-użu ta' Pepaxti, ara sezzjoni 4.8. Meta l-metabolit ta' melphalan flufenamide, melphalan, jintuża flimkien

ma' lenalidomide u prednisone, u sa miżura inqas flimkien ma' thalidomide u prednisone, dan ġie marbut ma' żieda fir-riskju ta' SPMs solidi għal pazjenti anzjani li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati b'mijeloma multipla. Melphalan flufenamide mhuwiex indikat flimkien ma' lenalidomide jew thalidomide. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib qabel u matul it-trattament għall-okkorrenza tal-SPM.

Trapjant awtologu preċedenti taċ-ċelluli staminali

Pepaxti mhuwiex rakkomandat f'pazjenti fejn il-marda progressat fi żmien 36 xahar wara ASCT (ara sezzjoni 4.1). Dan huwa bbażat fuq riżultati mill-istudju OP-103 (OCEAN), prova tal-fażi 3 randomizzata f'pazjenti b'mijeloma multipla rikaduta jew refrattorja wara 2 sa 4 linji ta' terapija preċedenti u refrattorja għal lenalidomide u l-aħħar linja ta' terapija. Analizi post-hoc uriet li pazjenti fuq melphalan flufenamide/dexamethasone fejn il-marda progressat inqas minn 36 xhur wara ASCT kellhom sopravivenza iktar baxxa meta mqabbel mal-fergħa ta' komparatur pomalidomide/dexamethasone, b'OS medjana ta' 15.7 xhur (95 % CI: 11.9, 20.5, N=101) meta mqabbel ma' 28.7 xhur (95 % CI: 20.2, 34.1; n=101),-rispettivament. Għal pazjenti li ma kellhomx ASCT preċedenti jew fejn il-marda ipprogressat iktar minn 36 xahar wara ASCT, l-OS medjana kienet 23.6 xhur (95 % CI: 18.9, 28.0, n= 145) fuq melphalan flufenamide/dexamethasone kontra 19.8 xhur (95 % CI: 12.6, 26.5; n=148) fil-fergħa ta' pomalidomide/dexamethasone.

Trattament ta' kondizzjonament mijeloablattiv

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Pepaxti f'dożi meħtieġa għall-mijeloablazzjoni ma ġewx studjati fil-bnedmin. Pepaxti ma għandux jintuża għat-trattament ta' kondizzjonament qabel it-trapjant taċ-ċelluli staminali.

Indeboliment tal-kliewi

Minhabba li pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jista' jkollhom soppresjoni sinifikanti tal-mudullun, dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. M'hemmx biżżejjed *data* f'pazjenti b'eGFR taħt 30 mL/min/1.73 m² biex tappoġġja rakkomandazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

Vaccini ħajjin attenwati

Ġie deskritt riskju ta' mard sever li jista' jwassal għal riżultat fatali bil-metabolit melphalan f'pazjenti li kienu qed jirċievu vaccini ħajjin attenwati. Dan ir-riskju jizdied f'pazjenti li digà huma immunosoppressi minhabba l-marda sottostanti tagħhom. Meta jkun jeżisti vaccin bħal dan, għandu jintuża vaccin inattivat jew ibbażat fuq l-mRNA.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni b'melphalan flufenamide. Abbażi tad-*data in vitro* u klinika disponibbli, hemm riskju baxx ta' interazzjonijiet mediċinali farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi għal melphalan flufenamide (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Bħal fil-każ tat-trattamenti ċitotossiċi kollha, il-pazjenti rġiel u nisa li jużaw melphalan flufenamide għandhom jużaw metodi kontraċettivi effettivi u affidabbli sa sitt xhur wara l-waqfien tat-trattament.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' melphalan flufenamide f'nisa tqal. Studji f'annimali bil-metabolit melphalan ta' melphalan flufenamide wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Minhabba l-proprjetajiet ġenotossiċi u s-similarità strutturali ta' melphalan flufenamide ma' komposti teratoġeniċi magħrufa, huwa possibbli li melphalan flufenamide jista' jinduċi malformazzjonijiet kongenitali fl-ulied ta' pazjenti ttrattati. Melphalan flufenamide m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta l-kundizzjoni klinika tal-mara tirrikjedi trattament b'melphalan flufenamide.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk melphalan flufenamide jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-karatteristiċi ġenotossiċi tiegħu, melphalan flufenamide hu kontraindikata waqt it-treddiġh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Melphalan flufenamide, bħal aġenti oħra b'karatteristiċi *alkylating*, huwa mistenni li jrażżan il-funzjoni tal-ovarji f'nisa ta' qabel il-menopawża, li jirriżulta f'amenorea f'għadd kbir ta' pazjenti. Studji fl-annimali wrew li melphalan flufenamide jista' jkollu effetti avversi fuq l-ispermatogeneżi (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk huwa possibbli li melphalan flufenamide jista' jikkawża effetti avversi temporanji jew permanenti fuq il-fertilità tal-irġiel. Huwa rrakkomandat li ssir krijopriservazzjoni tas-semen qabel it-ttrattament.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pepaxti għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Huwa possibbli li ċerti reazzjonijiet avversi ta' melphalan flufenamide, bħal sturdament u nawsja, jistgħu jaffettwaw din il-hila.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Pepaxti flimkien ma' dexamethasone ġiet evalwata f'491 pazjent b'mijeloma multipla, inkluż 147 pazjent b'marda refrattarja tal-klassi trippla li rċevew mill-inqas tliet linji preċedenti ta' terapiji. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti huma tromboċitopenija (83 %), newtropenija (72 %), anemija (66 %), nawsja (21 %), dijarea (19 %) u deni (19 %). Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar frekwenti huma pulmonite (11 %), tromboċitopenija (5 %) u infezzjoni fl-apparat respiratorju (4 %).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Tabella 3 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu Pepaxti. Id-*data* tirrifletti l-esponiment ta' Pepaxti fi 13-il pazjent bħala aġent uniku u f'478 pazjent flimkien ma' dexamethasone.

Ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti permezz tat-termini MedDRA.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull kategorija tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati fl-ordni ta' severità li dejjem tonqos.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti b'mijeloma multipla ttrattati b'Pepaxti fl-istudji kliniċi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza globali	Grad 3/4 tal-Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Xokk settiku	Mhux komuni	Mhux komuni
	Sepsis ¹	Komuni	Komuni
	Pulmonite ²	Komuni ħafna	Komuni
	Infezzjoni tal-apparat respiratorju ³	Komuni ħafna	Komuni
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Sindrome mijelodisplastika (MDS)	Mhux komuni	Mhux komuni
	Lewkimja mijeloidje akuta (AML)	Mhux komuni	Mhux komuni

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza globali	Grad 3/4 tal-Frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja bid-deni	Komuni	Komuni
	Tromboċitopenija ⁴	Komuni hafna	Komuni hafna
	Newtropsenja ⁵	Komuni hafna	Komuni hafna
	Anemija	Komuni hafna	Komuni hafna
	Lewkopenija	Komuni	Komuni
	Limfopenija	Komuni	Komuni
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Komuni	Mhux komuni
	Ipokalmija	Komuni	Komuni
	Iperurikimija	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	Komuni	Mhux komuni
	Sturdament	Komuni	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	Trombożi tal-vini fondi	Komuni	Mhux komuni
	Ematoma	Komuni	-
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Embolizmu pulmonari	Mhux komuni	Mhux komuni
	Dispnea	Komuni hafna	Mhux komuni
	Dispnea kkawżata minn sforz	Komuni	-
	Sogħla	Komuni hafna	Mhux komuni
	Epistassi	Komuni	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni hafna	Komuni
	Nawsja	Komuni hafna	Mhux komuni
	Rimettar	Komuni	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Komuni hafna	Komuni
	Għeja	Komuni hafna	Komuni
	Astenja	Komuni hafna	Komuni

¹ Sepsis tinkludi l-avvenimenti sepsis, sepsis minħanna escherichia, sepsis batterika, u urosepsis

² Pulmonite tinkludi l-avvenimenti pulmonite, pulmonite minħabba pneumocystis jirovecii, pulmonite minħabba COVID-19, Pulmonite tal-influenza, u pulmonite virali

³ Infezzjoni fl-apparat respiratorju tinkludi l-avvenimenti infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni virali fl-apparat respiratorju, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjoni virali fl-apparat respiratorju ta' fuq, bronkite, bronkite virali, u infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel

⁴ Tromboċitopenija tinkludi l-avvenimenti tromboċitopenija u tnaqqis fl-għadd tal-pjastrini

⁵ Newtropsenja tinkludi l-avvenimenti newtropsenja u tnaqqis fl-għadd tan-newtrofilu

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Tromboċitopenija

It-tromboċitopenija ġiet irrappurtata fi 83 % tal-pazjenti, tromboċitopenija ta' Grad 3/4 ġiet irrappurtata f'74 % tal-pazjenti ttrattati b'Pepaxti. 33 % tal-pazjenti esperjenzaw tromboċitopenija ta' Grad 3/4 matul l-ewwel ċiklu ta' trattament. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' tromboċitopenija ta' Grad 3 jew 4 kien ta' 43 jum mill-ewwel doża. Tromboċitopenija ta' Grad 3/4 irriżultat f'dewmien fid-doża, tnaqqis fid-doża u twaqqif tad-doża ta' Pepaxti f'41 %, 23 % u 12 %, rispettivament.

Fsada

Fsada ta' kwalunkwe Grad ġiet irrappurtata f'21 % tal-pazjenti. Fsada ta' Grad 3 ġiet irrappurtata fi 2 % u fsada ta' Grad 4 ġiet irrappurtata f'<1% tal-pazjenti. Il-fsada rrappurtata l-aktar b'mod komuni kienet epistassi, li affettwat 6 % tal-pazjenti, u ematoma mhux speċifikata, li affettwat 2 % tal-pazjenti. Fsada li tibda f'ċiklu flimkien ma' tromboċitopenija ta' Grad 3/4 ġiet irrappurtata f'14 % tal-pazjenti.

Newtropsenja

Ġiet irrappurtata newtropsenja fi 72 % tal-pazjenti, ġiet irrappurtata newtropsenja ta' Grad 3/4 f'66 % tal-pazjenti ttrattati b'Pepaxti. 38 % tal-pazjenti esperjenzaw newtropsenja ta' Grad 3/4 matul l-ewwel

ċiklu ta' trattament. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' newtrogenija ta' Grad 3 jew 4 kien ta' 22 jum mill-ewwel doża.

Newtrogenija ta' Grad 3/4 irriżultat f' dewmien fid-doża, tnaqqis fid-doża u twaqqif tad-doża ta' Pepaxti f' 26 %, 9 % u 4 %, rispettivament.

Sehhew infezzjonijiet f' ċiklu flimkien ma' newtrogenija ta' Grad 3/4 f' 21 % tal-pazjenti. Ġew irrappurtati infezzjonijiet klinikament sinifikanti (Grad 3 jew ogħla) fi 8 % tal-pazjenti li kellhom ukoll newtrogenija ta' Grad 3-4. Newtrogenija bid-deni ġiet irrappurtata f' 4 % tal-pazjenti.

Infezzjonijiet

Il-pazjenti kollha fil-popolazzjoni fil-mira jinsabu f' riskju ta' infezzjonijiet minhabba l-istatus immunodeficijenti tagħhom. Il-mijelosoppressjoni u l-effetti immunosoppressivi kkawżati minn melphalan flufenamide jistgħu jiffaċilitaw l-iżvilupp ta' infezzjonijiet li jista' jkollhom riżultat fatali fil-manifestazzjonijiet l-aktar severi. L-adozzjoni ta' miżuri profilattici bħall-għoti tal-antimikrobiċi tista' tkun utli (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti li kienu qed jirċievu Pepaxti, 52 % tal-pazjenti esperjenzaw xi tip ta' infezzjoni. Il-pulmonite u infezzjoni oħra fl-apparat respiratorju huma t-tipi l-aktar komuni ta' infezzjonijiet.

Anemija

L-anemija ġiet irrappurtata f' 66 % tal-pazjenti, u anemija ta' Grad 3 ġiet irrappurtata f' 41 % tal-pazjenti u anemija ta' Grad 4 ġiet irrappurtata f' 1 % tal-pazjenti ttrattati b'Pepaxti.

It-tieni tumuri malinni primarji

L-aġenti *alkylating* ġew assoċjati mal-iżvilupp ta' MDS, AML u t-tieni tumuri malinni primarji oħra. L-iżvilupp ta' MDS u AML f' pazjenti li kienu qed jirċievu Pepaxti fl-istudji klinici ma kienx komuni. Ġie rrapportat ukoll għadd baxx tat-tieni tumuri malinni primarji oħra u l-aktar komuni kienu karcinoma taċ-ċelluli basali u karcinoma taċ-ċelluli skwamużi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fil-każ ta' doża eċċessiva, aktarx li jseħħu avvenimenti gastrointestinali bħal nawsja u rimettar, u avvenimenti ematoloġici minhabba soppressjoni tal-mudullun. Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjonijiet avversi, inkluż l-għadd sħiħ tad-demmi kull ġimgħa għal mill-inqas 4 ġimgħat, u għandu jinbada trattament ta' appoġġ xieraq, bħal trasfuzjoni tad-demmi, antimikrobiċi u/jew fatturi tat-tkabbir ematopojetici jekk ikun meħtieġ. M'hemmx antidotu speċifiku magħruf għal melphalan flufenamide.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠICI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamici

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastici, analogi tal-mustard tan-nitroġenu, Kodiċi ATC: L01AA10

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Melphalan flufenamide huwa mediċina *alkylating* konjugata bil-peptide. Il-mediċina hija magħmula minn di-peptide u minn parti *alkylating* tal-grupp analogi tal-mustard tan-nitroġenu. Il-konjugat lipofiliku tal-peptide intatt jiġi distribwit malajr permezz tat-trasport passiv fiċ-ċelluli fejn jintrabat ma u jiġi katalizzat minn *esterases* u *peptidases* għall-metabolit melphalan. B' mod simili għal mediċini

ohra tal-mustard tan-nitroġenu, ir-rabta inkroċjata tad-DNA hija involuta fl-attività kontra t-tumuri ta' melphalan flufenamide. F'*assays* ċellulari, melphalan flufenamide inibixxa l-proliferazzjoni u kkawża apoptozi ta' ċelluli tat-tumur ematopojetiči. L-attività ċitotossika ntweriet li nżammet f'ċelluli tal-mijeloma multipla b'funzjonalità p53 nieqsa jew indebolita. Melphalan flufenamide wera ċitotossicità sinerġistika bma' dexamethasone f'linji ta' ċelluli tal-mijeloma multipla reżistenti u mhux reżistenti għal melphalan.

Effetti farmakodinamiċi

Elettrofizjologija kardijaka

Fid-doża approvata, melphalan flufenamide ma jaffettwax il-parametri tal-ECG l-intervall PR, l-intervall QRS jew l-intervall QTc sa kwalunkwe punt klinikament rilevanti.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' melphalan flufenamide flimkien ma' dexamethasone ġew evalwati f'HORIZON, studju multiċentriku, ta' ferġha waħda f'157 pazjent b'mijeloma multipla rikaduta-refrattarja (RRMM - *relapsed-refractory multiple myeloma*). Total ta' 157 pazjent irċevew melphalan flufenamide 40 mg f'Jum 1 u dexamethasone 40 mg (20 mg għal pazjenti b'età ta' ≥ 75 sena) f'Jum 1, 8, 15 u 22 ta' kull ciklu ta' 28 jum. Il-pazjenti ġew ittrattati sal-progressjoni tal-marda jew tossicità inaċċettabbli. 110 mill-pazjenti kellhom mijeloma multipla li kienet refrattarja għal mill-inqas inibitur wiehed tal-proteasome, mill-inqas aġent immunomodulatorju wiehed u antikorp monoklonali ta' kontra CD38, jiġifieri kienu refrattarji tal-klassi trippla (TCR - *triple-class refractory*) u kienu rċevew mill-inqas 3 linji preċedenti ta' terapiji. Il-pazjenti refrattarji primarji ġew esklużi mill-istudju.

Id-durata medjana tat-ttrattament b'melphalan flufenamide fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'TCR (n=110) kienet ta' 3.0 xhur (medda 1.0 sa 28.0 xahar).

Mill-110 \geq pazjenti b'TCR tat-3 linja fl-istudju HORIZON, 52 pazjent ma kellhom l-ebda ASCT jew progressaw aktar minn 36 xahar wara ASCT u 58 pazjent progressaw fi żmien 36 xahar minn ASCT. Il-karatteristiċi tal-marda u r-rizultati tal-effikaċja f'pazjenti b'TCR li rċevew mill-inqas 3 linji preċedenti ta' terapiji u li ma kellhom l-ebda ASCT jew progressaw aktar minn 36 xahar wara ASCT huma miġbura fil-qosor f'Tabella 4 u f'Tabella 5.

Il-kejl ewlieni tal-eżitu tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons globali (ORR – *overall response rate*) ivvalutata skont il-kriterji tal-IMWG mill-investigaturi.

Tabella 4: Karatteristiċi tal-marda f'pazjenti refrattarji tal-klassi trippla li rċevew mill-inqas 3 linji preċedenti ta' terapiji u li ma kellhom l-ebda ASCT jew progressaw aktar minn 36 xahar wara ASCT fl-istudju HORIZON

Parametru	Studju HORIZON (n=52)
Snin medjani mid-dijanjozi sal-bidu tat-ttrattament tal-istudju (medda)	7.4 (0.7 - 24.6)
Reġimens tat-ttrattament preċedenti, medjan (medda)	5 (3 - 10)
Età, medjana (medda)	70 (42 - 86)
Pazjenti b'età ta' <65 sena, n (%)	18 (35 %)
Pazjenti b'età ta' 65-74 sena, n (%)	18 (35 %)
Pazjenti b'età ta' ≥ 75 sena, n (%)	16 (31 %)
Status refrattarju dokumentat, n (%)	
Lenalidomide	47 (90 %)
Pomalidomide	49 (94 %)
Bortezomib	37 (71 %)
Carfilzomib	26 (50 %)
Daratumumab	49 (94 %)
Refrattarja għal <i>alkylator</i>	32 (62 %)
Espost għal melphalan	30 (58 %)
Refrattarja għal melphalan	11 (21 %)
Trapjant ta' ċelluli staminali preċedenti, n (%)	19 (37 %)

Parametru	Studju HORIZON (n=52)
ECOG fil-linja baži, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)
Sistema Internazzjonali ta' Stadji fil-Linja Baži, n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III	19 (37 %)
Nieqes/Mhux magħruf	3 (6 %)
Ċitogenetika ta' riskju għoli ^a , n (%)	21 (40 %)
Marda ekstramedullari (EMD <i>Extramedullary disease</i>), n (%)	22 (42 %)

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

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja għal pazjenti refrattarji tal-klassi trippla li rċewew mill-inqas 3 linji preċedenti ta' terapiji u li ma kellhom l-ebda ASCT jew progressaw aktar minn 36 xahar wara ASCT fl-istudju HORIZON

	Studju HORIZON, n=52
Rispons	Ivvalutat mill-investigatur
Rata ta' rispons globali (ORR) ^a , 95 % CI (%)	28.8 % (17.1 %, 43.1 %)
Rispons sħiħ strett (sCR - <i>Stringent complete response</i>)	0
Rispons sħiħ (CR - <i>Complete response</i>)	0
Rispons parzjali tajjeb hafna (VGPR - <i>Very good partial response</i>)	5 (9.6 %)
Rispons parzjali (PR - <i>Partial response</i>)	10 (19.2 %)
Durata tar-rispons (DOR - <i>Duration of response</i>)	
Medjana, 95 % CI (xhur)	7.6 (3.0-12.3)
Żmien għar-rispons, medda medjana (xhur)	2.3 (1.0-10.5)

^aTinkludi sCR + CR + VGPR + PR.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Pepaxti f'kull subsett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' mijeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara Pepaxti 40 mg, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta' melphalan flufenamide ta' medja ta' 159 ng/mL (CV% 39) intlaħqu matul l-infużjoni ta' 30 minuta. Il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma tal-metabolit attiv melphalan intlaħqu 4 minuti sa 15-il minuta wara t-tmiem tal-infużjoni ta' Pepaxti 40 mg. Wara Pepaxti 40 mg, is- C_{max} medja (CV %) kienet ta' 432 ng/mL (30 %) u l- AUC_{0-INF} kienet ta' 873 ng/mL·hr (28 %) għall-metabolit melphalan wara doża waħda. Is- C_{max} medja (CV%) kienet ta' 419 ng/mL (33 %) u l- AUC_{0-INF} kienet ta' 815 ng/mL·hr (29 %) għall-metabolit melphalan fi stat fiss. Paragun tal-parametri PK tal-metabolit melphalan wera li CI ta' 90% għall-proporzjon ġeometriku medju agġustat għall-infużjoni fil-vini periferali u ċentrali kien bejn 0.8 u 1.25 għal C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, u $AUC_{(0-\infty)}$, li jikkonkludi b'joekwivalenza għal infużjoni fil-vini periferali u ċentrali ta' melphalan flufenamide.

L-AUC ta' melphalan flufenamide u l-metabolit melphalan tiżdied bejn wieħed u ieħor b'mod proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 25 sa 130 mg.

Distribuzzjoni

In vivo l-għajbien ta' melphalan flufenamide mill-plażma huwa rapidu u huwa attribwit għal distribuzzjoni lil tessuti periferali.

Il-volum ta' distribuzzjoni medju (CV%) kien ta' 35 L (71 %) għal melphalan flufenamide u l-volum ta' distribuzzjoni apparenti medju huwa ta' 76 L (32 %) għall-metabolit melphalan wara doża waħda ta' melphalan flufenamide.

Bijotrasformazzjoni

Melphalan flufenamide jiġi metabolizzat fit-tessuti fil-metabolit desethyl-melphalan flufenamide u fil-metabolit melphalan. M'hemm l-ebda metabolizmu sinifikanti ta' melphalan flufenamide għall-metabolit melphalan fil-plażma. Melphalan jiġi metabolizzat primarjament minn idroliżi spontanja għal monohydroxy-melphalan u dihydroxy-melphalan.

Eliminazzjoni

Wara t-tmim tal-infużjoni ta' Pepaxti 40 mg, il-half-life tal-eliminazzjoni medja (CV %) ta' melphalan flufenamide hija ta' 2.1 minuti (34 %). Il-half-life tal-eliminazzjoni medja (CV %) tal-metabolit melphalan hija ta' 70 minuta (21 %). It-tneħħija medja (CV %) ta' melphalan flufenamide u l-metabolit melphalan hija ta' 692 L/hr (49 %) u 23 L/hr (23 %), rispettivament, bid-doża rakkomandata ta' Pepaxti 40 mg.

L-eliminazzjoni mill-kliewi u mill-fwied ta' melphalan flufenamide mhux mibdul hija vvalutata li hija negligibbli peress li t-tneħħija totali mill-plażma ta' melphalan flufenamide taqbez ħafna r-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (GFR – *Glomerular filtration rate*) tal-kliewi u l-fluss tad-demem epatiku.

Popolazzjonijiet speċifiċi

Pazjenti anzjani (> 65 sena)

Abbaži ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, ma giet osservata l-ebda differenza fil-farmakokinetika tal-metabolit melphalan abbaži tal-età jew is-sess.

Indeboliment tal-kliewi

Il-metabolit melphalan ta' melphalan flufenamide jitneħħa parzjalment permezz ta' eliminazzjoni mill-kliewi. F'pazjenti ttrattati b'melphalan flufenamide fl-istudju OP-103, 58 pazjent kellhom funzjoni tal-kliewi normali, 103 pazjenti kellhom indeboliment tal-kliewi ħafif u 117-il pazjent kellhom indeboliment tal-kliewi moderat.

Abbaži ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, l-AUC ta' melphalan kienet bħala medja 6 % oghla f'indeboliment ħafif, 18 % oghla f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat b'eGFR ta' 45-60 mL/min/1.73 m² u 32 % oghla f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat b'eGFR 30-45 mL/min/1.73 m² meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Ġie osservat effett akbar ta' Pepaxti fuq il-livelli ta' tromboċiti f'pazjenti b'eGFR aktar baxx. Hija rakkomandata doża ta' Pepaxti ta' 30 mg f'pazjenti b'eGFR ta' 30-45 mL/min/1.73 m². Ma hemmx biżżejjed *data* fuq pazjenti b'eGFR taħt 30 mL/min/1.73 m² biex tappoġġja rakkomandazzjoni tad-doża.

Indeboliment tal-fwied

Ma giet osservata l-ebda differenza fil-PK tal-metabolit melphalan f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina totali ≤ ULN u AST > ULN, jew bilirubina totali 1 sa 1.5 × ULN u kwalunkwe AST). L-effett ta' indeboliment tal-fwied moderat sa sever (bilirubina totali > 1.5 × ULN u kwalunkwe AST) fuq il-PK mhuwiex magħruf.

Piż tal-ġisem

Ġew osservati esponimenti oghla tal-metabolit melphalan f'pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx. B'piż tal-ġisem ta' 60 kg is-C_{max} kien bħala medja 36 % oghla u l-AUC kienet bħala medja 31 % oghla meta mqabbel ma' piż tal-ġisem ta' 95 kg. Ġiet osservata inċidenza oghla ta' tromboċitopenija u newtrogenija f'pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx. F'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 60 kg jew inqas, hija rakkomandata doża ta' Pepaxti ta' 30 mg.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinogeniċità u mutaġeniċità

Pepaxti huwa ġenotossiku. Studji *in vitro* mekkanistiċi wrew li melphalan flufenamide kkawża ħsara irriversibbli fid-DNA.

Ma sar l-ebda studju dwar il-karċinogeniċità jew il-mutaġeniċità b' melphalan flufenamide.

Tossikoloġija riproduttiva

Fi studji tossikoloġiċi b' dozi ripetuti, melphalan flufenamide ngħata ġol-vini lill-firien b' 20, 40, jew 55 mg/m², u lill-klieb b' 0.45 jew 0.90 mg/kg (9 jew 18 mg/m²) kull 21 jum għal żewġ jew tliet dozi. Ġew osservati tnaqqis fil-piżijiet tat-testikoli u tnaqqis taċ-ċelluli ġerminali fiż-żewġ speċijiet, u ġiet osservata oligospermja epididimali fil-klieb. Ġew osservati effetti avversi fuq l-organi riproduttivi maskili fil-klieb b' esponimenti taħt id-doża klinika rakkomandata ta' 40 mg. Ir-riversibbiltà ta' effetti avversi fuq l-organi riproduttivi maskili ma ġietx ivvalutata.

Ma sarux studji b' melphalan flufenamide dwar it-tossiċità riproduttiva. Il-metabolit melphalan ta' melphalan flufenamide kien teratoġeniku fil-firien wara esponiment għal doża waħda. Fi studji dwar it-tossiċità riproduttiva minn dozi ripetuti, l-esponiment għal melphalan irriżulta f' tossiċità materna u kkawża malformazzjonijiet kongenitali. Fi studju fil-ġrieden, ġie osservat tnaqqis fl-għadd ta' frieħ għal kull boton.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawm imsemmija f' sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

4 snin

Soluzzjoni dilwita

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, is-soluzzjoni dilwita tista' tinħażen fi friġġ (2 °C - 8 °C) qabel l-għoti sa 6 sigħat. Tagħmlux fil-friża. Jekk tinżamm fil-friġġ, halli s-soluzzjoni dilwita tilhaq temperatura ambjentali (20 °C - 25°C) għal massimu ta' 30 minuta qabel l-għoti.

Is-soluzzjoni dilwita għall-infuzjoni tista' tinżamm f' temperatura ambjentali għal mhux aktar minn 1.5 sigħat (inkluż il-ħin tal-infuzjoni).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett ta' 50 mL tal-ħgieg tat-Tip 1 issigillat b'tapp tal-gomma *chlorobutyl* u sigill tal-aluminju b'ghatu tal-plastik li jista' jitneħha li fih 20 mg ta' trab. Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniggar iehor

Pepaxti għandu jithejja minn professjonist tal-kura tas-saħha bl-użu ta' teknika asettika sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata.

Solventi addizzjonali meħtieġa għall-preparazzjoni

5 % soluzzjoni tal-glukożju għall-injezzjoni/infużjoni (temperatura ambjentali).

Borża ta' 250 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni kiesha (2 C - 8 C) (żommha fil-friġġ għal mill-inqas 4 sigħat).

Tabella 6 Volumi ta' dilwizzjoni għal kull doża ta' Pepaxti

Deskrizzjoni tal-volum	Doża ta' Pepaxti			
	40 mg (2 kunjetti)	30 mg (1.5 kunjetti)	20 mg (kunjett 1)	15 mg (0.75 ta' kunjett)
Volum ta' soluzzjoni rikostitwita ta' Pepaxti meħtieġa għall-prodott finali	80 mL	60 mL	40 mL	30 mL
Volum totali finali tal-borża tal-infużjoni wara d-dilwizzjoni	250 mL	230 mL	210 mL	200 mL
Koncentrazzjoni ta' Pepaxti wara d-dilwizzjoni	0.16 mg/mL	0.13 mg/mL	0.10 mg/mL	0.08 mg/mL

Passi ta' preparazzjoni

Aqra l-istruzzjonijiet kollha qabel tibda l-preparazzjoni.

Il-passi 3 sa 5 għandhom jitlestew fi żmien 30 minuta.

<u>Passi ta' rikostituzzjoni u dilwizzjoni</u>			
<i>Pass 1</i>			
Iddetermina n-numru ta' kunjetti meħtieġa għad-doża skont it-Tabella 6 "Volumi ta' dilwizzjoni għal kull doża ta' Pepaxti". Qieghed il-kunjett(i) f'temperatura ambjentali għal mill-inqas 30 minuta.			
<i>Pass 2</i>			
Hawwad il-kunjett(i) bis-saħha jew bil-vortex biex tiddizintegra l-kejk ta' trab lijoofilizzat fi trab maħlul.			
Il-passi 3 sa 5 għandhom jitlestew fi żmien 30 minuta			
<i>Pass 3</i>			
Għal doża ta' Pepaxti ta' 40 mg	Għal doża ta' Pepaxti ta' 30 mg	Għal doża ta' Pepaxti ta' 20 mg	Għal doża ta' Pepaxti ta' 15 mg
Irrikostitwixxi b'mod asettiku kull wiehed miż-2 kunjetti b'40 mL ta' 5 % soluzzjoni tal-glukożju għall-infużjoni biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 0.5 mg/mL.	Irrikostitwixxi b'mod asettiku kull wiehed miż-2 kunjetti b'40 mL ta' 5 % soluzzjoni tal-glukożju għall-infużjoni biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 0.5 mg/mL.	Irrikostitwixxi b'mod asettiku kunjett 1 b'40 mL ta' 5 % soluzzjoni tal-glukożju għall-infużjoni biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 0.5 mg/mL.	Irrikostitwixxi b'mod asettiku kunjett 1 b'40 mL ta' 5 % soluzzjoni tal-glukożju għall-infużjoni biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 0.5 mg/mL.

Kun żgur li 5 % soluzzjoni tal-glukożju għall-infużjoni tkun f' temperatura ambjentali (20 °C - 25°C). Hawwad il-kunjett(i) bis-saħħa sakemm is-soluzzjoni tkun ċara. Halli l-kunjett(i) joqgħod/joqogħdu biex il-bżieżaq tal-arja jitolqu halli tikkonferma soluzzjoni ċara.

Pass 4

Igbed 80 mL minn borża mkessha (2 °C – 8 °C) ta' 250 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni. Armi t-80 mL li tkun għbidt.

Pass 5

Għal doża ta' Pepaxti ta' 40 mg	Għal doża ta' Pepaxti ta' 30 mg	Għal doża ta' Pepaxti ta' 20 mg	Għal doża ta' Pepaxti ta' 15 mg
Igbed 80 mL ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjetti ta' Pepaxti u ttrasferixxi f' soluzzjoni għall-injezzjoni għal ġol-vini (IV) li fiha sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 0.16 mg/mL.	Igbed 60 mL ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjetti ta' Pepaxti u ttrasferixxi f' soluzzjoni għall-injezzjoni għal ġol-vini (IV) li fiha sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 0.13 mg/mL.	Igbed 40 mL ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjetti ta' Pepaxti u ttrasferixxi f' soluzzjoni għall-injezzjoni għal ġol-vini (IV) li fiha sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 0.10 mg/mL.	Igbed 30 mL ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjetti ta' Pepaxti u ttrasferixxi f' soluzzjoni għall-injezzjoni għal ġol-vini (IV) li fiha sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 0.08 mg/mL.

Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża li jifdal fil-kunjett(i). Aqleb il-borża bil-mod ta' taht fuq biex thallat is-soluzzjoni. Thawwadhiex. Ara li s-soluzzjoni tkun ċara u bla kulur għal safra ċara. Tużahix jekk jiġu osservati bdil-fil-kulur tas-soluzzjoni jew partikoli.

Skedi ta' żmien għall-ħażna

Pepaxti jiddegrada fis-soluzzjoni, speċjalment f' temperatura ambjentali, u l-iskedi ta' żmien għall-ħażna tas-soluzzjoni dilwita ma għandhomx jinqabzu.

Għal għoti immedjat

L-infużjoni tas-soluzzjoni dilwita għandha tibda **fi żmien 60 minuta** mill-bidu tar-rikostituzzjoni (pass 3).

Għal għoti aktar tard

Jekk ma tintużax għal għoti immedjat, is-soluzzjoni dilwita għandha titqiegħed fi friġġ (2 °C - 8°C) fi żmien 30 minuta wara r-rikostituzzjoni inizjali (pass 3) u tista' tinħażen għal **mhux aktar minn 6 sigħat**.

Għoti

Il-prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal materja partikolata u bdil-fil-kulur qabel ma jingħataw. Tużahomx jekk jidhru partikoli viżibbilment opaki, bdil-fil-kulur jew partikoli barranin.

Passi tal-għoti

Pass 6

Agħti Pepaxti bħala infużjoni ġol-vina ta' 30 minuta permezz ta' rotta venuża periferali jew apparat ta' aċċess venuż ċentrali, pereżempju PICC jew kateter venuż ċentrali tat-tip *tunnelled*. Jekk il-borża tal-infużjoni tkun inħażnet fi friġġ, halliha tilhaq it-temperatura ambjentali (20 °C - 25°C). Ibda l-infużjoni fi żmien 30 minuta minn meta tneħhi s-soluzzjoni dilwita mill-friġġ.

Pass 7

Malli titlesta l-infużjoni ta' Pepaxti, laħlaħ il-kateter b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Rimi

Pepaxti huwa prodott mediċinali ċitotossiku għal użu ta' darba biss. Il-proċedura għall-immaniġġar u r-rimi sikur tal-analogi tal-mustard tan-nitroġenu għandha tiġi segwita minn professjonisti tal-kura tas-saħħa jew persunal mediku u għandha tikkonforma mar-rakkomandazzjonijiet attwali għal prodotti mediċinali ċitotossiċi. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
L-Iżvezja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1669/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 Awissu 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-
PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pepaxti 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
melphalan flufenamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 20 mg melphalan flufenamide (bħala hydrochloride)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

u sucrose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ta' darba biss.
Użu għal gol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: uża b'attenzjoni.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-frیża.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Stockholm
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1669/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Tikketta tal-kunjett

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Pepaxti 20 mg trab għal konċentrat
melphalan flufenamide

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Użu IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.5 mg/mL wara r-rikostituzzjoni

6. OHRAJN

Ċitotossiku: uża b'attenzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Pepaxti 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni melphalan flufenamide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Pepaxti u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Pepaxti
3. Kif jingħata Pepaxti
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Pepaxti
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Pepaxti u għal xiex jintuża

Pepaxti jagħmel parti minn grupp ta' mediċini kontra l-kanċer li jissejhu agenti *alkylating*. Dan jahdem billi jehel mad-DNA (l-istruzzjoni ġenetika meħtieġa għaċ-ċelluli biex jibqgħu haġġin u jimmultiplikaw) u jagħmlilha l-ħsara, u b'hekk jgħin biex iwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer milli jikbru.

Pepaxti jingħata ma' l-isterojde dexamethasone, biex jittratta adulti bil-kanċer tad-demmm mijeloma multipla. Dan jintuża meta l-marda ma tirrispondix għal mill-inqas tliet tipi ta' mediċini kontra l-kanċer. Jekk tkun ġejt ittrattat bi trapjant taċ-ċelluli staminali tad-demmm (proċedura fejn iċ-ċelluli li jagħmlu d-demmm tiegħek jitneħhew u jiġu sostitwiti), iż-żmien sa meta reġgħet tfaċċat il-mijeloma multipla għandu jkun ta' mill-inqas 3 snin wara t-trapjant.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Pepaxti

Tużax Pepaxti

- jekk inti allergiku għal melphalan flufenamide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qiegħda tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Pepaxti.

Fsada u tbenġil mhux normali u għadd baxx ta' pjastrini (ċelluli tad-demmm)

Pepaxti jista' jbaxxi l-għadd ta' ċelluli tad-demmm imsejha pjastrini li jgħinu d-demmm tiegħek jagħqad. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk ikollok hrug ta' demm eż. tinfaġ minn imnieħrek jew ikollok tbenġil fuq il-ġilda tiegħek.

Deni u għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm

Pepaxti jista' jbaxxi l-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjonijiet. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk ikollok sintomi ta' infezzjoni bħal deni, tertir ta' bard jew soġħla.

Għadd baxx ta' ċelluli homor tad-demmm

Pepaxti jista' jibaxxi l-għadd ta' ċelluli homor tad-demmm, li jittrasportaw l-ossigenu lejn iċ-ċelluli fil-gisem tiegħek. It-tabib tiegħek se jieħu kampjuni tad-demmm regolament biex jimmonitorja iċ-ċelluli tad-demmm tiegħek. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk thossok dgħajjef jew għajjien, jekk tidher pallidu jew jekk thossok bla nifs.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet bħal infezzjoni fil-pulmun (pulmonite) u infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (li tikkawża sintomi bħal ta' riħ) huma komuni hafna b'Pepaxti. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tiżviluppa deni jew sinjali oħra ta' infezzjoni. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda antibijotiċi preventivi biex jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa infezzjonijiet.

Riskju ta' dijarea, nawsja jew rimettar

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok dijarea, nawsja, jew rimettar.

Riskju ta' żvilupp ta' demm magħqud

L-użu ta' Pepaxti flimkien ma' dexamethasone jista' jżid ir-riskju li tiġi żviluppata kundizzjoni fejn id-demmm jagħqud. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qatt kellek demm magħqud^f vina (trombozi). Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tiżviluppa nefha f'riġel jew fi driegħ, jekk issibha aktar diffiċli biex tieħu n-nifs, jew jekk tesperjenza wġiħ fis-sider.

Riskju addizzjonali ta' kanċer

Huwa importanti li jiġi nnotat li l-pazjenti b'mijeloma multipla li jkunu qed jiġu ttrattati b'Pepaxti jistgħu jiżviluppaw tipi addizzjonali ta' kanċer, għalhekk it-tabib tiegħek għandu jevalwa bir-reqqa l-benefiċċju u r-riskju għalik meta tingħata din il-medicina.

Mard tal-kliewi

Jekk għandek funzjoni tal-kliewi baxxa, l-effetti sekondarji ta' Pepaxti fuq iċ-ċelluli tad-demmm tiegħek jistgħu jkunu aġar. Hemm ftit wisq informazzjoni disponibbli dwar l-użu tal-medicina f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi mnaqqsa severament sabiex tkun tista' tiġi rakkomandata doża sikura u effettiva.

Tilqim

Vaċċini li fihom organiżmi ħajjin iżda mdgħajfa, magħrufa bħala vaċċini ħajjin attenwati (bhall-vaċċini kontra l-ħosba, il-gattone u r-rubella) m'għandhomx jintużaw waqt li inti tkun qed tiġi ttrattat b'Pepaxti, minhabba li jistgħu jwasslu għal infezzjoni. Madankollu, jistgħu jintużaw xi tipi oħra ta' vaċċini magħrufa bħala vaċċini inattivati jew vaċċini bbażati fuq l-mRNA. Għid lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek li qed tiġi kkurat b'Pepaxti qabel ma titlaqqam.

Tfal u adolexxenti

Pepaxti mhuwiex maħsub għall-użu fit-tfal jew fl-adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Mediċini oħra u Pepaxti

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tingħata din il-medicina.

Tqala

Din il-medicina mhijiex rakkomandata għall-użu mault it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Evita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'din il-medicina peress li tista' tagħmel ħsara lit-tarbija fil-guġ tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskji potenzjali tal-użu ta' Pepaxti matul it-tqala.

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila:

- It-tabib tiegħek se jitlob tagħmel test tat-tqala qabel tibda t-trattament b'Pepaxti.

- Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal 6 xhur wara l-aħħar doża tiegħek ta' Pepaxti. Kellew lit-tabib tiegħek dwar metodi effettivi ta' kontraċezzjoni li jistgħu jkunu tajbin għalik.

Jekk inti raġel li jista' jsir missier:

- Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal 6 xhur wara l-aħħar doża tiegħek ta' Pepaxti.

Treddiġh

M'għandekx tredda' matul it-trattament b'Pepaxti minħabba li jista' jkun ta' ħsara għat-tarbija tiegħek.

Fertilità

Pepaxti jista' jaffettwa l-ovarji jew l-isperma, li jista' jikkawża infertilità (inabbiltà li jkollok tarbija). Fin-nisa, il-mestrwazzjoni tista' tieqaf. Fl-irġiel, l-inabbiltà li jsiru missirijiet (sterilità) minħabba nuqqas ta' sperma tista' tkun permanenti. Itlob il-parir tat-tabib tiegħek dwar il-preservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Pepaxti jista' jikkawża nawsja u sturdament, li jistgħu jnaqqsu l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

3. Kif jinghata Pepaxti

Pepaxti jiġi magħmul f' soluzzjoni u jinghata mit-tabib jew mill-infermier tiegħek bħala dripp ġo vina (infużjoni ġol-vina) fuq perjodu ta' 30 minuta. It-tabib tiegħek ser jiddeciedi dwar id-doża korretta ta' Pepaxti. Id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 40 mg darba kull 4 ġimgħat. Jekk għandek piż tal-ġisem ta' 60 kg jew inqas, id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 30 mg darba kull 4 ġimgħat. It-trattament se jtkompla sakemm tkun qed tibbenefika minnu u ma jkollux effetti sekondarji mhux aċċettabbli. Bħala parti mit-trattament tiegħek, se tiehu wkoll medicina oħra, dexamethasone, mill-ħalq.

Jekk tinghata Pepaxti aktar milli suppost

Din il-medicina se tinghata mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. Fil-każ improbabbli li tinghata wisq (doża eċċessiva) it-tabib tiegħek se jiċċekkjak u dan jinkludi li jiehu kampjuni tad-demem biex jimmonitorja ċ-ċelluli tad-demem tiegħek.

Jekk tinqabeż doża ta' Pepaxti

Huwa importanti ħafna li tmur għall-appuntamenti kollha tiegħek, biex tiżgura li t-trattament tiegħek jaħdem. Jekk taqbeż appuntament, ikkuntattja lit-tabib jew lill-isptar tiegħek malajr kemm jista' jkun.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ikkuntattja tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin - jista' jkollok bżonn trattament mediku urġenti:

- Deni, tertir ta' bard, uġiġh fil-grizmejn, sogħla, jew kwalunkwe sinjal ieħor ta' infezzjoni (minħabba nuqqas ta' ċelluli bojod tad-demem imsejha newtrofili, li jiġġieldu infezzjonijiet).
- Tehid tan-nifs mgħaġġel, polz mgħaġġel, deni u tertir ta' bard, tgħaddi ftit jew l-ebda urina, nawsja u rimettar, konfużjoni, telf mis-sensi (minħabba infezzjoni batterika serja tad-demem imsejha sepsis jew xokk settiku).
- Fsada jew tbengiġ mingħajr kawża, inkluż tinfarag mill-immieher (minħabba għadd baxx ta' pjastrini tad-demem [tromboċitopenija]).

- Qtuġġ ta' nifs (minn infezzjoni serja fis-sider, infjammazzjoni tal-pulmun, jew demm magħqud fil-pulmun).
- Uġiġġ u nefħa fir-riglejn jew fid-dirġħajn, speċjalment fin-naħa t'isfel tar-riglejn jew fil-pxiexen (ikkawżata minn demm magħqud).

Effetti sekondarji oħra li jistgħu jseħħu

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Għadd aktar baxx ta' pjastrini tad-demmm (tromboċitopenija)
- Għadd aktar baxx ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm imsejħa newtrofili (newtrogenija)
- Għadd aktar baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm li jgħorru l-ossigenu fid-demmm (anemija), li jikkawża dgħufija u għeja
- Infezzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- Infezzjoni tal-passaġġi tal-arja li tippreżenta ruħħa b'pereżempju, deni, soġħla, u sintomi bħal ta' riħ
- Dijarea
- Nawsja
- Deni
- Soġħla
- Qtuġġ ta' nifs
- Għeja estrema (għeja)
- Dgħufija

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Infezzjoni batterika serja tad-demmm (sepsis)
- Deni flimkien ma' tnaqqis fl-għadd ta' xi ċelluli bojod tad-demmm (newtrogenija)
- Għadd aktar baxx ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm imsejħa limfoċiti (limfopenija), li wkoll jgħinu biex jiġġieldu l-infezzjonijiet
- Għadd globali aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm
- Tnaqqis fl-aptit
- Livell baxx ta' potassju (jista' jikkawża dgħufija fil-muskoli u taħbit tal-qalb irregolari)
- Livell għoli ta' acidu uriku fid-demmm (jista' jikkawża l-gotta u problemi fil-kliewi)
- Uġiġġ ta' ras
- Sturdament
- Qtuġġ ta' nifs meta tkun attiv
- Tinfaraġ minn imnieħrek
- Rimettar
- Trombozi tal-vini fondi (demmm magħqud f'vina)
- Tbenġil

Mħux komuni: (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Infezzjoni batterika serja tad-demmm bi pressjoni tad-demmm baxxa perikoluza (xokk settiku) li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja jew saħansitra fatali
- Demmm magħqud fil-pulmun
- Tip ta' kanċer tad-demmm imsejħa sindrome mijelodisplastika (MDS – *myelodysplastic syndrome*)
- Tip ta' kanċer tad-demmm imsejħa lewkimja mijeloidje akuta (AML – *acute myeloid leukaemia*)

It-tabib jew l-infermier tiegħek jista' jagħtik mediċini addizzjonali biex jittrattaw is-sintomi tiegħek u/jew jipprevjenu l-effetti sekondarji.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellemm lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-

effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Pepaxti

Pepaxti se jinħażen fl-isptar jew fil-klinika, għalhekk dawn l-istruzzjonijiet huma għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Pepaxti

- Is-sustanza attiva hi melphalan flufenamide. Kunjett wiehed fih 20 mg ta' melphalan flufenamide (bħala hydrochloride).
- Is-sustanza mhux attiva l-oħra hija sucrose (zokkor).

Kif jidher Pepaxti u l-kontenut tal-pakkett

Pepaxti huwa trab abjad għal abjad jagħti fl-isfar f'kunjett tal-ħgieg.

Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Oncopeptides AB (publ)

Luntmakargatan 46

111 37 Stockholm

L-Iżvezja

Manifattur

Eumedita NV

Chemin de Nauwelette 1

7170 Manage

Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Oncopeptides AB (publ)

e-mail: medinfo@oncopeptides.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħha biss:

Istruzzjonijiet pass pass għall-użu u l-immanigġjar, ir-rikostituzzjoni u l-għoti

Pepaxti għandu jithejja minn professjonist tal-kura tas-saħha bl-użu ta' teknika asettika sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata.

Solventi addizzjonali meħtieġa għall-preparazzjoni

5 % soluzzjoni tal-glukożju għall-injezzjoni/infużjoni (temperatura ambjentali).

Borża ta' 250 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni kiesha (2 C - 8 C) (żommha fil-frigġ għal mill-inqas 4 sigħat).

Tabella 1 Volumi ta' dilwizzjoni għal kull doża ta' Pepaxti

Deskrizzjoni tal-volum	Doża ta' Pepaxti			
	40 mg (2 kunjetti)	30 mg (1.5 kunjetti)	20 mg (kunjett 1)	15 mg (0.75 ta' kunjett)
Volum ta' soluzzjoni rikostitwita ta' Pepaxti meħtieġa għall-prodott finali	80 mL	60 mL	40 mL	30 mL
Volum totali finali tal-borża tal-infużjoni wara d-dilwizzjoni	250 mL	230 mL	210 mL	200 mL
Koncentrazzjoni ta' Pepaxti wara d-dilwizzjoni	0.16 mg/mL	0.13 mg/mL	0.10 mg/mL	0.08 mg/mL

Passi ta' preparazzjoni

Aqra l-istruzzjonijiet kollha qabel tibda l-preparazzjoni.

Il-passi 3 sa 5 għandhom jitlestew fi żmien 30 minuta.

<u>Passi ta' rikostituzzjoni u dilwizzjoni</u>			
<i>Pass 1</i>			
Iddetermina l-għadd ta' kunjetti meħtieġa għad-doża skont it-Tabella 1 "Volumi ta' dilwizzjoni għal kull Doża ta' Pepaxti". Qiegħed il-kunjett(i) f' temperatura ambjentali għal mill-inqas 30 minuta.			
<i>Pass 2</i>			
Hawwad il-kunjett(i) bis-saħha jew bil-vortex biex tiddizintegra l-kejk ta' trab lijoofilizzat fi trab mahlul.			
Il-passi 3 sa 5 għandhom jitlestew fi żmien 30 minuta			
<i>Pass 3</i>			
Għal doża ta' Pepaxti ta' 40 mg	Għal doża ta' Pepaxti ta' 30 mg	Għal doża ta' Pepaxti ta' 20 mg	Għal doża ta' Pepaxti ta' 15 mg
Irrikostitwixxi b'mod asettiku kull wiehed miż-2 kunjetti b'40 mL ta' 5 % soluzzjoni tal-glukożju għall-infużjoni biex tikseb koncentrazzjoni finali ta' 0.5 mg/mL.	Irrikostitwixxi b'mod asettiku kull wiehed miż-2 kunjetti b'40 mL ta' 5 % soluzzjoni tal-glukożju għall-infużjoni biex tikseb koncentrazzjoni finali ta' 0.5 mg/mL.	Irrikostitwixxi b'mod asettiku kunjett 1 b'40 mL ta' 5 % soluzzjoni tal-glukożju għall-infużjoni biex tikseb koncentrazzjoni finali ta' 0.5 mg/mL.	Irrikostitwixxi b'mod asettiku kunjett 1 b'40 mL ta' 5 % soluzzjoni tal-glukożju għall-infużjoni biex tikseb koncentrazzjoni finali ta' 0.5 mg/mL.

Kun żgur li 5 % soluzzjoni tal-glukożju għall-infużjoni tkun f' temperatura ambjentali (20 °C - 25 °C). Hawwad il-kunjett(i) bis-saħħa sakemm is-soluzzjoni tkun ċara. Ħalli l-kunjett(i) joqgħod/joqogħdu biex il-bżieqa tal-arja jtilqu halli tikkonferma soluzzjoni ċara.

Pass 4

Igbed 80 mL minn borża mkessha (2 °C - 8 °C) ta' 250 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni. Armi t-80 mL li tkun għbidt.

Pass 5

Għal doża ta' Pepaxti ta' 40 mg	Għal doża ta' Pepaxti ta' 30 mg	Għal doża ta' Pepaxti ta' 20 mg	Għal doża ta' Pepaxti ta' 15 mg
Igbed 80 mL ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjetti ta' Pepaxti u ttrasferixxi f' soluzzjoni għall-injezzjoni għal ġol-vini (IV) li fiha sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 0.16 mg/mL.	Igbed 60 mL ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjetti ta' Pepaxti u ttrasferixxi f' soluzzjoni għall-injezzjoni għal ġol-vini (IV) li fiha sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 0.13 mg/mL.	Igbed 40 mL ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjetti ta' Pepaxti u ttrasferixxi f' soluzzjoni għall-injezzjoni għal ġol-vini (IV) li fiha sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 0.10 mg/mL.	Igbed 30 mL ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjetti ta' Pepaxti u ttrasferixxi f' soluzzjoni għall-injezzjoni għal ġol-vini (IV) li fiha sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 0.08 mg/mL.

Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża li jifdal fil-kunjett(i).

Aqleb il-borża bil-mod ta' taht fuq biex thallat is-soluzzjoni. Thawwadhiex. Ara li s-soluzzjoni tkun ċara u bla kulur għal safra ċara. Tużahix jekk jiġu osservati bdil fil-kulur tas-soluzzjoni jew partikoli.

Skedi ta' żmien għall-ħażna

Pepaxti jiddegrada fis-soluzzjoni, speċjalment f' temperatura ambjentali, u l-iskedi ta' żmien għall-ħażna tas-soluzzjoni dilwita ma għandhomx jinqabżu.

Għal għoti immedjat

L-infużjoni tas-soluzzjoni dilwita għandha tibda **fi żmien 60 minuta** mill-bidu tar-rikostituzzjoni (pass 3).

Għal għoti aktar tard

Jekk ma tintużax għal għoti immedjat, is-soluzzjoni dilwita għandha titqiegħed fi frigg (2 °C - 8 °C) fi żmien 30 minuta wara r-rikostituzzjoni inizjali (pass 3) u tinħażen għal **mhux aktar minn 6 sigħat**.

Għoti

Il-prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal materja partikolata u bdil fil-kulur qabel ma jingħataw. Tużahomx jekk jidhru partikoli viżibbilment opaki, bdil fil-kulur jew partikoli barranin.

Passi tal-ghoti

Pass 6

Aġhti Pepaxti bħala infużjoni ġol-vini ta' 30-minuta permezz ta' rotta venuża periferali jew apparat ta' aċċess venuż ċentrali, pereżempju PICC jew kateter venuż ċentralitat-tip *tunnelled*. Jekk il-borża tal-infużjoni tkun inħażnet fi friġġ, halliha tilhaq it-temperatura ambjentali (20 °C - 25 °C). Ibda l-infużjoni fi żmien 30 minuta minn meta tneħhi s-soluzzjoni dilwita mill-friġġ.

Pass 7

Malli titlesta l-infużjoni ta' Pepaxti, laħlaħ il-kateter b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Rimi

Pepaxti huwa prodott mediċinali ċitotossiku għal użu ta' darba biss. Il-proċedura għall-immaniġġar u r-rimi sikur tal-analogi tal-mustarda tan-nitroġenu għandha tiġi segwita minn professjonisti tal-kura tas-saħħa jew persunal mediku u għandha tikkonforma mar-rakkomandazzjonijiet attwali għal prodotti mediċinali ċitotossici. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.