oncopeptides

Pepaxti® 20 mg
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pepaxti® 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 20 mg Melphalanflufenamid (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).
Lyophilisiertes weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Pepaxti muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms besitzen.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Pepaxti beträgt 40 mg an Tag 1 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus. Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis 60 kg beträgt die empfohlene Anfangsdosis 30 mg an Tag 1 eines jeden 28-tägigen Zyklus. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen (siehe Abschnitt 5.1).

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-tägigen Behandlungszyklus. Für Patienten ab einem Alter von 75 Jahren beträgt die empfohlene Dosis Dexamethason 20 mg. Weitere Informationen zur Anwendung von Dexamethason sind Abschnitt 5.1 und der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu entnehmen.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen
Die Behandlung mit Pepaxti muss ausgesetzt werden, wenn die Neutrophilenzahl weniger als 1×10^9/l oder die Thrombozytenzahl weniger als 50×10^9/l beträgt.

Die empfohlene Dosisreduktion bzw. Dosisänderung bei Nebenwirkungen von Pepaxti sind in Tabelle 1 bzw. Tabelle 2 aufgeführt.

Siehe Tabellen 1 und 2

Empfohlene Begleitmedikation
Eine prophylaktische Begleitbehandlung mit antimikrobiellen Mitteln ist in Betracht zu ziehen, um das Infektionsrisiko zu verringern (siehe Abschnitt 4.8).
Vor und während der Behandlung mit Pepaxti sollten nach ärztlichem Ermessen und gemäß der örtlichen Praxis Antiemetika angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von über 45 ml/min/1,73 m^2 ist keine Dosisanpassung von Pepaxti erforderlich. Bei Patienten mit einer eGFR von 30 – 45 ml/min/1,73 m^2 wird eine Pepaxti-Dosis von 30 mg empfohlen. Es liegen keine ausreichenden Daten zu Patienten mit einer eGFR unter 30 ml/min/1,73 m^2 vor, die eine Dosisempfehlung stützen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Pepaxti erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine ausreichenden Daten zu Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung vor, die eine Dosisempfehlung stützen.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pepaxti bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Pepaxti ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen.
Pepaxti sollte als 30-minütige Infusion über einen peripher- oder zentralvenösen Zugang, wie z. B. einen peripher eingeführten zen-

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktion bei Nebenwirkungen von Pepaxti

Dosisreduktion	Dosis* bei Patienten mit einem Körpergewicht über 60 kg	Dosis* bei Patienten mit einem Körpergewicht bis 60 kg
	40 mg	30 mg
Erste	30 mg	20 mg
Zweite	20 mg	15 mg
Dritte	15 mg	Bei Patienten, die 15 mg nicht vertragen, ist Pepaxti dauerhaft abzusetzen.
Nachfolgende	Bei Patienten, die 15 mg nicht vertragen, ist Pepaxti dauerhaft abzusetzen.	-

Intravenöse Gabe an Tag 1 eines jeden 28-tägigen Zyklus. Dosisanpassungen siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen von Pepaxti (Einstufung der Nebenwirkungen gemäß CTCAE Version 5.0)

Nebenwirkung	Schwere(grad)	Dosisanpassung
Hämatologische Nebenwirkung *(siehe Abschnitt 4.4)*	Thrombozytenzahl < 50×10^9/l an einem vorgesehenen Pepaxti-Dosiertag	• Die Behandlung mit Pepaxti ist zu unterbrechen und die Thrombozytenzahl wöchentlich zu überwachen, bis die Thrombozytenzahl mindestens 50×10^9/l beträgt. • Die Behandlung mit Pepaxti ist auf einer Dosisstufe niedriger wieder aufzunehmen.
	Absolute Neutrophilenzahl < 1×10^9/l an einem vorgesehenen Pepaxti-Dosiertag	• Die Behandlung mit Pepaxti ist zu unterbrechen und die Neutrophilenzahl wöchentlich zu überwachen, bis die Neutrophilenzahl mindestens 1×10^9/l beträgt. • Die Behandlung mit Pepaxti ist auf einer Dosisstufe niedriger wieder aufzunehmen.
Nichthämatologische Nebenwirkung *(siehe Abschnitt 4.8)*	Grad 2	• Eine Unterbrechung der Anwendung von Pepaxti ist so lange in Erwägung zu ziehen, bis mindestens Grad 1 erreicht oder der Ausgangszustand erreicht ist. • Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Pepaxti auf einer Dosisstufe niedriger kann in Erwägung gezogen werden.
	Grad 3 oder 4	• Die Behandlung mit Pepaxti ist zu unterbrechen, bis mindestens Grad 1 erreicht oder der Ausgangszustand erreicht ist. • Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Pepaxti auf einer Dosisstufe niedriger kann in Erwägung gezogen werden.

tralen Katheter (PICC) oder einen getunnelten zentralen Venenkatheter, gegeben werden. Bei peripherer Verabreichung wird empfohlen, die Infusionen über alternierende Venen zu verabreichen. Im Falle einer Extravasation ist die Verabreichung sofort zu unterbrechen und ein zentralvenöser Zugang zu legen.

Pepaxti muss vor der Anwendung von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt werden. Die Infusion der verdünnten Pepaxti-Lösung muss innerhalb von 60 Minuten nach Beginn der ersten Rekonstitution beginnen oder innerhalb von 30 Minuten nach Beginn der ersten Rekonstitution in einem Kühlschrank gelagert werden.
Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Melphalanflufenamid kann lokale Gewebeschäden verursachen. Bei Auftreten einer Extravasation darf es nicht durch eine direkte Infusion in eine periphere Vene verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Thrombozytopenie

Pepaxti kann eine Thrombozytopenie verursachen. Thrombozytopenie (einschließlich einer verminderten Thrombozytenzahl) wurde in klinischen Studien häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Da Thrombozytopenie das Risiko für schwerwiegende Blutungsereignisse erhöhen kann, sollten die Patienten angewiesen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn Anzeichen oder Symptome von Blutungen und Hämatome auftreten.

Die Thrombozytenzahl ist bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation zu überwachen. Die Patienten sind in den ersten beiden Monaten der Behandlung häufiger zu überwachen. Pepaxti darf nicht angewendet werden, wenn die Thrombozytenzahl weniger als 50×10^9/l beträgt. Die Behandlung mit Pepaxti sollte so lange ausgesetzt werden, bis die Thrombozytenzahl mindestens 50×10^9/l beträgt (ohne kürzliche Transfusionen). Anschließend kann die Behandlung auf einer Dosisstufe niedriger fortgesetzt werden. Dosis und/oder Dosierungsschema sollten auf Grundlage von Blutungsanzeichen und -symptomen angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung einer Thrombozytopenie mit Transfusionen und/oder anderen Behandlungen ist je nach klinischer Indikation in Betracht zu ziehen.

Neutropenie

Pepaxti kann eine Neutropenie verursachen. Neutropenie (einschließlich einer verminderten Neutrophilenzahl) wurde in klinischen Studien häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Da Neutropenie das Risiko für Infektionen erhöhen kann, sollten die Patienten angewiesen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn Anzeichen oder Symptome einer Infektion auftreten.

Die Neutrophilenzahl ist bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation zu überwachen. Die Patienten sind in den ersten beiden Monaten der Behandlung häufiger zu überwachen. Pepaxti darf nicht angewendet werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl weniger als 1×10^9/l beträgt. Die Behandlung mit Pepaxti sollte so lange ausgesetzt werden, bis die absolute Neutrophilenzahl mindestens 1×10^9/l beträgt. Anschließend kann die Behandlung auf einer Dosisstufe niedriger fortgesetzt werden. Dosis und/oder Dosierungsschema sollten auf Grundlage von Infektionsanzeichen und -symptomen angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung neutropenischer Patienten mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und/oder prophylaktischen Antimikrobiotika ist je nach klinischer Indikation in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Anämie

Anämie wurde in klinischen Studien häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Erythrozytenzahl sollte bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation überwacht werden. Die Patienten sind in den ersten beiden Monaten der Behandlung häufiger zu überwachen. Die Behandlung einer Anämie mit Transfusionen und/oder Erythropoetin sollte je nach klinischer Indikation in Betracht gezogen werden.

Infektionen

Pepaxti kann Infektionen verursachen, einschließlich Infektionen ≥ 3. Grades, wie Pneumonie und Infektionen der oberen Atemwege (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Eine Behandlung von Infektionen mit Antimikrobiotika ist nach klinischer Indikation in Betracht zu ziehen.

Gastrointestinale Ereignisse

Übelkeit und Durchfälle sind sehr häufig, und Erbrechen tritt während der Behandlung mit Pepaxti häufig auf (siehe Abschnitt 4.8). Eine Prophylaxe mit Antiemetika sollte vor und während der Infusion mit Melphalanflufenamid in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Thromboembolische Ereignisse

Venöse thromboembolische Ereignisse wurden bei Patienten beobachtet, die Pepaxti in Kombination mit Dexamethason erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien, einschließlich früherer Thrombosen, sollten engmaschig überwacht werden. Eine Entscheidung über die Einleitung prophylaktischer Maßnahmen sollte nach sorgfältiger Beurteilung der bei dem einzelnen Patienten zugrunde liegenden Risikofaktoren getroffen werden, einschließlich des Auftretens einer Thrombozytopenie. Bei Hochrisikopatienten kann eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden.

Mutagenität

Melphalan, ein Metabolit von Melphalanflufenamid, ist bei Tieren mutagen, und bei Patienten, die mit Melphalan behandelt wurden, wurden Chromosomenaberrationen beobachtet.

Karzinogenität

Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome (MDS)
AML und MDS traten bei Patienten mit multiplem Myelom auf, die Pepaxti erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8). Bei Erwägung einer Anwendung von Melphalanflufenamid muss das Leukämierisiko gegen den potenziellen therapeutischen Nutzen abgewogen werden. Die Patienten sind vor und während der Behandlung engmaschig auf das Auftreten von AML und MDS zu überwachen.

Sekundäre Primärmalignome (SPM)
Die Anwendung von Alkylanzien wurde mit der Entwicklung eines SPM in Verbindung gebracht, und SPM wurden auch nach Anwendung von Pepaxti berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Anwendung des Pepaxti-Metaboliten Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison, und in geringerem Maße in Kombination mit Thalidomid und Prednison, wurde diese mit einem erhöhten Risiko für solide SPM bei älteren Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom in Verbindung gebracht. Melphalanflufenamid ist nicht angezeigt in Kombination mit Lenalidomid oder Thalidomid. Die Patienten sind vor und während der Behandlung engmaschig auf das Auftreten von SPM zu überwachen.

Vorangegangene autologe Stammzelltransplantation

Pepaxti wird nicht bei Patienten empfohlen, die innerhalb von 36 Monaten nach einer autologen Stammzelltransplantation eine Krankheitsprogression aufwiesen (siehe Abschnitt 4.1). Dies basiert auf den Ergebnissen aus der Studie OP-103 (OCEAN), einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mit 2 bis 4 Therapielinien vorbehandelt wurden und in der letzten Therapielinie Lenalidomid-refraktär waren. Post-hoc-Analysen zeigten, dass mit Melphalanflufenamid/Dexamethason behandelte Patienten, die weniger als 36 Monate nach einer autologen Stammzelltransplantation eine Krankheitsprogression aufwiesen, gegenüber dem Kontrollarm mit Pomalidomid/Dexamethason eine geringere Wahrscheinlichkeit des Überlebens hatten, wobei das mediane OS 15,7 Monate (95-%-KI: 11,9, 20,5, n = 101) bzw. 28,7 Monate (95-%-KI: 20,2, 34,1; n = 101) betrug. Patienten, die zuvor keine autologe Stammzelltransplantation hatten oder bei denen die Erkrankung mehr als 36 Monate nach einer autologen Stammzelltransplantation fortgeschritten war, zeigten ein medianes OS von 23,6 Monaten (95-%-KI: 18,9, 28,0; n = 145) unter Melphalanflufenamid/Dexamethason im Vergleich zu 19,8 Monaten (95-%-KI: 12,6, 26,5; n = 148) im Behandlungsarm unter Pomalidomid/Dexamethason.

Myeloablative Konditionierungstherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pepaxti in den für eine Myeloablation erforderlichen Dosen wurden beim Menschen nicht untersucht. Pepaxti sollte nicht zur Konditionierungstherapie vor einer Stammzelltransplantation angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Da bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine ausgeprägte Knochenmarkdepression vorliegen kann, sind diese Patienten engmaschig zu überwachen. Es liegen keine ausreichenden Daten zu Patienten mit einer eGFR unter 30 ml/min/1,73 m^2 vor, die eine Dosisempfehlung stützen (siehe Abschnitt 4.2).

Attenuierte Lebendimpfstoffe

Bei Patienten, die attenuierte Lebendimpfstoffe erhalten, wurde für den Metaboliten Melphalan ein Risiko für eine schwere Erkrankung mit potenziell tödlichem Ausgang beschrieben. Das Risiko ist bei Patienten, die bereits aufgrund Ihrer Grunderkrankung immungeschwächt sind, erhöht. Sofern möglich, sollte ein inaktivierter oder mRNA-basierter Impfstoff verwendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Melphalanflufenamid durchgeführt. Basierend auf den verfügbaren In-vitro-Daten und klinischen Daten besteht für Melphalanflufenamid ein geringes Risiko für pharmakokinetische oder pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Wie bei allen zytotoxischen Behandlungen sollten Patientinnen und Patienten, die Melphalanflufenamid anwenden, bis sechs Monate nach Ende der Behandlung wirksame und zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Melphalanflufenamid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit dem Melphalanflufenamid-Metaboliten Melphalan haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der genotoxischen Eigenschaften und der strukturellen Ähnlichkeit von Melphalanflufenamid mit bekannten teratogenen Substanzen ist es möglich, dass Melphalanflufenamid bei Kindern behandelter Patientinnen und Patienten angeborene Fehlbildungen hervorrufen kann. Melphalanflufenamid sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Melphalanflufenamid.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Melphalanflufenamid oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund seiner genotoxischen Eigenschaften ist Melphalanflufenamid während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es ist zu erwarten, dass Melphalanflufenamid – wie andere Wirkstoffe mit alkylierenden Eigenschaften – die Ovarialfunktion bei prämenopausalen Frauen unterdrückt, was bei einer großen Anzahl von Patientinnen zu Amenorrhoe führt.
Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Melphalanflufenamid unerwünschte Wirkungen auf die Spermatogenese haben kann (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist es möglich, dass Melphalanflufenamid vorübergehende oder dauerhafte unerwünschte Wirkungen auf die männliche Fertilität verursachen kann.

Vor der Behandlung wird eine Sperma-Kryokonservierung empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pepaxti hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es ist möglich, dass bestimmte Nebenwirkungen von Melphalanflufenamid, wie Schwindel und Übelkeit, diese Fähigkeit beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Pepaxti in Kombination mit Dexamethason wurde bei 491 Patienten mit multiplem Myelom untersucht, darunter 147 Patienten mit dreifach refraktärem (*triple-class refractory,* TCR) multiplem Myelom, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten hatten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Thrombozytopenie (83 %), Neutropenie (72 %), Anämie (66 %), Übelkeit (21 %), Diarrhö (19 %) und Fieber (19 %). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Pneumonie (11 %), Thrombozytopenie (5 %) und Atemwegsinfektionen (4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die bei Patienten unter Pepaxti berichtet wurden. Die Daten spiegeln die Exposition gegenüber Pepaxti bei 13 Patienten als Monotherapie und bei 478 Patienten in Kombination mit Dexamethason wider.
Die Nebenwirkungen werden anhand der MedDRA-Begriffe beschrieben.
Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 3: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit multiplem Myelom unter Pepaxti in klinischen Studien berichtet wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Gesamthäufigkeit	Häufigkeit Grad 3/4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Septischer Schock	Gelegentlich	Gelegentlich
	Sepsis[1]	Häufig	Häufig
	Pneumonie[2]	Sehr häufig	Häufig
	Infektionen der Atemwege[3]	Sehr häufig	Häufig
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	Gelegentlich	Gelegentlich
	Akute myeloische Leukämie (AML)	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie	Häufig	Häufig
	Thrombozytopenie[4]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Neutropenie[5]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Anämie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Leukopenie	Häufig	Häufig
	Lymphopenie	Häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Häufig	Gelegentlich
	Hypokaliämie	Häufig	Häufig
	Hyperurikämie	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Schwindel	Häufig	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Tiefe Venenthrombose	Häufig	Gelegentlich
	Hämatom	Häufig	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Lungenembolie	Gelegentlich	Gelegentlich
	Dyspnoe	Sehr häufig	Gelegentlich
	Belastungsdyspnoe	Häufig	-
	Husten	Sehr häufig	Gelegentlich
	Nasenbluten	Häufig	Gelegentlich

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Gesamt-häufigkeit	Häufigkeit Grad 3/4
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	Häufig
	Übelkeit	Sehr häufig	Gelegentlich
	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Fieber	Sehr häufig	Häufig
	Ermüdung	Sehr häufig	Häufig
	Asthenie	Sehr häufig	Häufig

[1] Sepsis umfasst die Ereignisse Sepsis, Escherichia-Sepsis, bakterielle Sepsis und Urosepsis
[2] Pneumonie umfasst die Ereignisse Pneumonie, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, COVID-19-Pneumonie, Pneumonia influenzae und virale Pneumonie
[3] Atemwegsinfektionen umfassen die Ereignisse Atemwegsinfektionen, virale Infektionen der Atemwege, Infektionen der oberen Atemwege, virale Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, virale Bronchitis und Infektionen der unteren Atemwege
[4] Thrombozytopenie umfasst die Ereignisse Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl
[5] Neutropenie umfasst die Ereignisse Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thrombozytopenie

Thrombozytopenie wurde bei 83 %, Thrombozytopenie Grad 3/4 bei 74 % der mit Pepaxti behandelten Patienten berichtet. Bei 33 % der Patienten trat während des ersten Behandlungszyklus eine Thrombozytopenie Grad 3/4 auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Grad-3- oder -4-Thrombozytopenie betrug 43 Tage ab der ersten Dosis. Thrombozytopenie Grad 3/4 führte bei 41 % zu einer Dosisverzögerung, bei 23 % zu einer Dosisreduzierung und bei 12 % zum Absetzen der Behandlung mit Pepaxti.

Blutungen

Blutungen jeglichen Grades wurden bei 21 % der Patienten berichtet. Blutungen 3. Grades wurden bei 2 % und Blutungen 4. Grades bei < 1 % der Patienten berichtet. Die am häufigsten berichteten Blutungen waren Nasenbluten bei 6 % der Patienten und unspezifisches Hämatom bei 2 % der Patienten. Blutungen, die während des Zyklus begleitet von einer Thrombozytopenie Grad 3/4 begannen, wurden bei 14 % der Patienten berichtet.

Neutropenie

Neutropenie wurde bei 72 % der Patienten, Neutropenie Grad 3/4 wurde bei 66 % der mit Pepaxti behandelten Patienten berichtet. Bei 38 % der Patienten trat während des ersten Behandlungszyklus eine Neutropenie Grad 3/4 auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Neutropenie 3. oder 4. Grades betrug 22 Tage ab der ersten Dosis.

Neutropenie Grad 3/4 führte bei 26 % zu einer Dosisverzögerung, bei 9 % zu einer Dosisreduzierung und bei 4 % zum Absetzen der Behandlung mit Pepaxti.

Infektionen traten bei 21 % der Patienten während des Zyklus begleitet von einer Neutropenie Grad 3/4 auf. Klinisch signifikante Infektionen (Grad 3 oder höher) wurden bei 8 % der Patienten mit begleitender Neutropenie Grad 3–4 berichtet. Febrile Neutropenie wurde bei 4 % der Patienten berichtet.

Infektionen

Alle Patienten in der Zielpopulation haben aufgrund ihrer Immundefizienz ein Infektionsrisiko. Durch Melphalanflufenamid induzierte Myelosuppression und immunsupprimierende Wirkungen können die Entstehung von Infektionen, die in den schwersten Manifestationen tödlich verlaufen können, begünstigen. Die Durchführung prophylaktischer Maßnahmen, wie die Gabe von Antimikrobiotika, kann von Nutzen sein (siehe Abschnitt 4.2).
Insgesamt traten bei 52 % der Patienten, die Pepaxti erhielten, Infektionen jeglicher Art auf. Pneumonie und andere Infektionen der Atemwege sind die häufigsten Arten von Infektionen.

Anämie

Anämie wurde bei 66 %, Anämie 3. Grades bei 41 % und Anämie 4. Grades bei 1 % der mit Pepaxti behandelten Patienten berichtet.

Sekundäre Primärmalignome

Alkylanzien werden mit der Entwicklung von MDS, AML und anderer sekundärer Primärmalignome in Verbindung gebracht. Gelegentlich kam es bei Patienten, die Pepaxti in klinischen Studien erhielten, zu MDS und AML. Darüber hinaus wurde eine geringe Anzahl weiterer primärer Malignome berichtet, wobei die häufigsten Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome waren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sind gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit und Erbrechen sowie hämatologische Ereignisse aufgrund einer Knochenmarkdepression wahrscheinlich. Die Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, einschließlich eines wöchentlichen Blutbilds über mindestens 4 Wochen, und bei Bedarf sollte eine geeignete unterstützende Behandlung eingeleitet werden, z. B. mit Bluttransfusionen, Antimikrobiotika und/oder hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Es ist kein spezifisches Antidot für Melphalanflufenamid bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Stickstofflost-Analoga, ATC-Code: L01AA10

Wirkmechanismus

Melphalanflufenamid ist ein peptidkonjugiertes Alkylans. Das Arzneimittel besteht aus einem Dipeptid und einem alkylierenden Teil aus der Gruppe der Stickstoffsenfanaloga. Das lipophile intakte Peptidkonjugat wird rasch über einen passiven Transport in die Zellen verteilt, wo es an Esterasen und Peptidasen bindet und zum Metaboliten Melphalan katalysiert wird. Ähnlich wie bei anderen Stickstoffsenf-Arzneimitteln ist die Vernetzung der DNA an der Antitumoraktivität von Melphalanflufenamid beteiligt. In zellulären Testsystemen hemmte Melphalanflufenamid die Proliferation und induzierte eine Apoptose hämatopoetischer Tumorzellen. Eine erhaltene zytotoxische Aktivität wurde in multiplen Myelomzellen mit fehlender oder beeinträchtigter p53-Funktionalität nachgewiesen. Melphalanflufenamid zeigte in Kombination mit Dexamethason eine synergistische Zytotoxizität bei Zelllinien des Melphalan-resistenten und -nichtresistenten multiplen Myeloms.

Pharmakodynamische Wirkungen

Elektrophysiologie des Herzens
In der zugelassenen Dosis hat Melphalanflufenamid keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die EKG-Parameter PR-Intervall, QRS-Intervall oder QTc-Intervall.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason wurden im Rahmen von HORIZON, einer multizentrischen, einarmigen Studie bei 157 Patienten mit rezidiviertem refraktärem multiplem Myelom (RRMM), untersucht. Insgesamt 157 Patienten erhielten an Tag 1 Melphalanflufenamid 40 mg und an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes 28-Tage-Zyklus Dexamethason 40 mg (20 mg bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren). Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität behandelt. 110 Patienten litten an einem multiplen Myelom, das gegenüber mindes-

tens einem Proteasom-Inhibitor, mindestens einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär war, d. h. ihr multiples Myelom war dreifach refraktär (TCR), und sie waren mit mindestens 3 Therapielinien vorbehandelt. Primär refraktäre Patienten waren von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Die mediane Dauer der Melphalanflufenamid-Behandlung in der TCR-Patientenpopulation (n = 110) betrug 3,0 Monate (Bereich 1,0 bis 28,0 Monate).

Von den 110 dreifach refraktären (TCR-) Patienten in ≥ 3. Linie in der HORIZON-Studie hatten 52 Patienten keine autologe Stammzelltherapie (ASCT) erhalten oder zeigten mehr als 36 Monate nach einer ASCT eine Progression. Bei 58 Patienten kam es innerhalb von 36 Monaten nach einer ASCT zu einer Progression. Die Krankheitsmerkmale und Wirksamkeitsdaten von TCR-Patienten, die mit mindestens 3 Therapielinien vorbehandelt waren und keine ASCT erhalten hatten oder mehr als 36 Monate nach einer ASCT eine Krankheitsprogression aufwiesen, sind in Tabelle 4 und Tabelle 5 zusammengefasst.

Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR), die von Prüfärzten gemäß den IMWG-Kriterien beurteilt wurde.

Siehe Tabellen 4 und 5

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pepaxti eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung des multiplen Myeloms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Pepaxti 40 mg wurden während der 30-minütigen Infusion Melphalanflufenamid-Plasmaspitzenspiegel von durchschnittlich 159 ng/ml (VK % 39) erreicht. Die maximalen Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten Melphalan wurden 4 bis 15 Minuten nach dem Ende der Infusion von Pepaxti 40 mg erreicht. Nach einer Einzeldosis Pepaxti 40 mg betrugen die mittlere (VK %) C_{max} 432 ng/ml (30 %) und die AUC_{0-INF} 873 ng/ml/h (28 %) für den Metaboliten Melphalan. Im Steady-State lagen die mittlere (VK %) C_{max} für den Metaboliten Melphalan bei 419 ng/ml (33 %) und die AUC_{0-INF} bei 815 ng/ml/h (29 %). Der Vergleich der PK-Parameter des Metaboliten Melphalan zeigte, dass das 90 %-KI für das bereinigte geometrische Mittelverhältnis für die periphere und zentrale intravenöse Infusion innerhalb von 0,8 und 1,25 für C_{max}, $AUC_{(0-t)}$ und $AUC_{(0-\infty)}$ lag, was auf Bioäquivalenz für die peripher- und zentralvenöse Infusion von Melphalanflufenamid schließen lässt.

Die AUC für Melphalanflufenamid und den Metaboliten Melphalan steigt über den Dosierungsbereich von 25 – 130 mg annähernd dosisproportional an.

Tabelle 4: Krankheitsmerkmale bei dreifach refraktären (TCR-)Patienten, die mit mindestens 3 Therapielinien vorbehandelt waren und keine ASCT erhalten hatten oder mehr als 36 Monate nach einer ASCT eine Progression aufwiesen, in der HORIZON-Studie

Parameter	**HORIZON-Studie (n = 52)**
Mediane Jahre von der Diagnose bis zum Beginn der Studienbehandlung (Bereich)	7,4 (0,7 – 24,6)
Vorbehandlungen, median (Bereich)	5 (3 – 10)
Alter, median (Bereich) Patienten im Alter von < 65 Jahren, n (%) Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren, n (%) Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren, n (%)	70 (42 – 86) 18 (35 %) 18 (35 %) 16 (31 %)
Dokumentierter Refraktärstatus, n (%) Lenalidomid Pomalidomid Bortezomib Carfilzomib Daratumumab	 47 (90 %) 49 (94 %) 37 (71 %) 26 (50 %) 49 (94 %)
Alkylator-refraktär Exposition gegenüber Melphalan Melphalan-refraktär	32 (62 %) 30 (58 %) 11 (21 %)
Vorangegangene Stammzelltransplantation, n (%)	19 (37 %)
ECOG-Status bei Studienbeginn, n (%) 0/1 2/3	 9 (17 %)/34 (65 %) 8 (15 %)/1 (2 %)
Internationales Staging-System bei Studienbeginn, n (%) I II III Fehlt/Unbekannt	 15 (29 %) 15 (29 %) 19 (37 %) 3 (6 %)
Hochrisiko-Zytogenetik[a], n (%)	21 (40 %)
Extramedulläre Erkrankung (EMD), n (%)	22 (42 %)

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

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse bei dreifach refraktären (TCR-)Patienten, die mit mindestens 3 Therapielinien vorbehandelt worden waren und keine ASCT hatten oder mehr als 36 Monate nach einer ASCT eine Progression aufwiesen, in der HORIZON-Studie

	HORIZON-Studie, n = 52
Ansprechen	**Vom Prüfarzt beurteilt**
Gesamtansprechrate (ORR)[a], 95 %-KI (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Stringente komplette Remission (*stringent complete response*, sCR)	0
Komplette Remission (*complete response*, CR)	0
Sehr gutes partielles Ansprechen (*very good partial response*, VGPR)	5 (9,6 %)
Partielles Ansprechen (*partial response*, PR)	10 (19,2 %)
Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR)	
Median, 95 %-KI (Monate)	7,6 (3,0 – 12,3)
Zeit bis zum Ansprechen, medianer Bereich (Monate)	2,3 (1,0 – 10,5)

[a] Umfasst sCR + CR + VGPR + PR.

Verteilung

In vivo wird Melphalanflufenamid rasch aus dem Plasma entfernt, was auf eine Verteilung in die peripheren Gewebe zurückgeführt wird.

Nach einer Einzeldosis Melphalanflufenamid betrugen das mittlere (VK %) Verteilungsvolumen für Melphalanflufenamid 35 l (71 %) und das mittlere apparente Verteilungsvolumen für den Metaboliten Melphalan 76 l (32 %).

Biotransformation

Melphalanflufenamid wird in Geweben in den Metaboliten Desethyl-Melphalanflufenamid und in den Metaboliten Melphalan verstoffwechselt. Im Plasma findet keine nennenswerte Verstoffwechslung von Melphalanflufenamid zum Metaboliten Melphalan statt. Melphalan wird hauptsächlich durch spon-

tane Hydrolyse zu Monohydroxy-Melphalan und Dihydroxy-Melphalan metabolisiert.

Elimination

Nach Beendigung der Infusion von Pepaxti 40 mg beträgt die mittlere (VK %) Eliminationshalbwertszeit von Melphalanflufenamid 2,1 Minuten (34 %). Die mittlere (VK %) Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten Melphalan beträgt 70 Minuten (21 %). Die mittlere (VK %) Clearance von Melphalanflufenamid und dem Metaboliten Melphalan beträgt bei der empfohlenen Dosis von Pepaxti 40 mg 692 l/h (49 %) bzw. 23 l/h (23 %).

Die renale und hepatische Ausscheidung von unverändertem Melphalanflufenamid wird als vernachlässigbar bewertet, da die Plasmaclearance von Melphalanflufenamid insgesamt die renale glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und den hepatischen Blutfluss deutlich übersteigt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine Unterschiede in der Pharmakokinetik des Metaboliten Melphalan je nach Alter oder Geschlecht beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

Der Melphalanflufenamid-Metabolit Melphalan wird teilweise über die Nieren ausgeschieden. Bei den mit Melphalanflufenamid behandelten Patienten in der Studie OP-103 hatten 72 Patienten eine normale Nierenfunktion, 112 Patienten eine leichte Nierenfunktionsstörung und 43 Patienten eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung.

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse war die AUC von Melphalan bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung durchschnittlich 6 %, bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung mit einer eGFR von 45–60 ml/min/1,73 m² 18 % und bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung mit einer eGFR von 30–45 ml/min/1,73 m² 32 % größer als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit einer niedrigeren eGFR wurde eine stärkere Wirkung von Pepaxti auf die Thrombozytenwerte beobachtet. Bei Patienten mit einer eGFR von 30–45 ml/min/1,73 m² wird eine Pepaxti-Dosis von 30 mg empfohlen. Die vorliegenden Daten zu Patienten mit einer eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² sind nicht ausreichend, um eine Dosisempfehlung zu stützen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Gesamtbilirubin 1 bis 1,5 × ULN bei beliebigem AST-Wert) wurden keine Unterschiede hinsichtlich der PK des Metaboliten Melphalan beobachtet. Der Effekt einer mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN und beliebiger AST-Wert) auf die PK ist unbekannt.

Körpergewicht

Bei Patienten mit niedrigerem Körpergewicht wurde eine höhere Exposition gegenüber dem Metaboliten Melphalan beobachtet. Bei einem Körpergewicht von 60 kg waren die C_{max} im Durchschnitt 36 % höher und die AUC im Durchschnitt 31 % größer als bei einem Körpergewicht von 95 kg. Bei Patienten mit geringerem Körpergewicht wurde eine höhere Inzidenz von Thrombozytopenie und Neutropenie beobachtet. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von höchstens 60 kg wird eine Pepaxti-Dosis von 30 mg empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität und Mutagenität

Pepaxti ist genotoxisch. Mechanistische In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Melphalanflufenamid irreversible DNA-Schäden verursacht.
Mit Melphalanflufenamid wurden keine Studien zur Karzinogenität oder Mutagenität durchgeführt.

Reproduktionstoxikologie

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden alle 21 Tage zwei oder drei Dosen Melphalanflufenamid in einer Dosis von 20 mg, 40 mg oder 55 mg/m² an Ratten und in einer Dosis von 0,45 mg/kg oder 0,90 mg/kg (9 mg oder 18 mg/m²) an Hunde gegeben. Bei beiden Tierarten wurden ein vermindertes Hodengewicht und eine Depletion der Keimzellen beobachtet, und bei Hunden wurde eine epididymale Oligospermie beobachtet. Bei Hunden wurden bei Expositionen unterhalb der empfohlenen klinischen Dosis von 40 mg unerwünschte Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet. Die Reversibilität von unerwünschten Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane wurde nicht untersucht.

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität mit Melphalanflufenamid durchgeführt. Der Melphalanflufenamid-Metabolit Melphalan erwies sich bei Ratten nach Gabe einer Einzeldosis als teratogen. In Studien zur Reproduktionstoxizität bei wiederholter Gabe führte die Melphalan-Exposition zu maternaler Toxizität und induzierte angeborene Fehlbildungen. In einer Studie an Mäusen wurde eine Verringerung der Anzahl an Jungtieren pro Wurf beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre

Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet, kann sie vor der Anwendung bis zu 6 Stunden im Kühlschrank (2 °C–8 °C) gelagert werden. Nicht einfrieren. Wurde die verdünnte Lösung gekühlt, sollte sie vor der Anwendung maximal 30 Minuten lang auf Raumtemperatur (20 °C–25 °C) gebracht werden.

Die verdünnte Infusionslösung kann bis zu 1,5 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (einschließlich Infusionszeit).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50-ml-Durchstechflasche aus Typ 1-Glas, verschlossen mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumversiegelung mit einer abnehmbaren Kunststoffkappe, die 20 mg Pulver enthält. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Pepaxti sollte von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Lösung zu gewährleisten.

Zusätzliche Lösungsmittel, die für die Zubereitung benötigt werden:

Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektions-/Infusionslösung (Raumtemperatur).
250-ml-Beutel mit kalter (2 °C–8 °C) Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung (mindestens 4 Stunden im Kühlschrank lagern).

Siehe Tabelle 6 auf Seite 7

Zubereitungsschritte

Lesen Sie vor Beginn der Zubereitung die Anweisungen vollständig durch.
Die Schritte 3 bis 5 müssen innerhalb von 30 Minuten abgeschlossen sein.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 7

Aufbewahrungsfristen

Pepaxti wird in Lösung abgebaut, insbesondere bei Raumtemperatur, und die Aufbewahrungsfristen für die verdünnte Lösung sollten nicht überschritten werden.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 7

Anwendung

Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Nicht verwenden, wenn Trübungen, Verfärbungen oder Fremdpartikel erkennbar sind.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 7

Entsorgung

Pepaxti ist ein zytotoxisches Arzneimittel, das nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist. Das Verfahren zur sicheren Handhabung und Entsorgung von Stickstofflost-Analoga muss von Angehörigen der Gesundheitsberufe oder medizinischem Personal befolgt werden und muss den aktuellen Empfehlungen für zytotoxische Arzneimittel entsprechen. Nicht verwendetes Arzneimittel

Tabelle 6 Verdünnungsvolumina je Pepaxti-Dosis

Beschreibung des Volumens	Pepaxti-Dosis			
	40 mg (2 Durchstech-flaschen)	30 mg (1,5 Durchstech-flaschen)	20 mg (1 Durchstech-flasche)	15 mg (0,75 Durchstech-flasche)
Volumen der rekonstituierten Pepaxti-Lösung, die für das Endprodukt benötigt wird	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Endgültiges Gesamtvolumen des Infusionsbeutels nach Verdünnung	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Pepaxti-Konzentration nach Verdünnung	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Tabelle 7

Schritte zur Rekonstitution und Verdünnung

Schritt 1
Bestimmen Sie die Anzahl der für die Dosis benötigten Durchstechflaschen gemäß Tabelle 6 „Verdünnungsvolumina je Pepaxti-Dosis“. Lagern Sie die Durchstechflasche(n) mindestens 30 Minuten lang bei Raumtemperatur.

Schritt 2
Die Durchstechflasche(n) kräftig schütteln oder vortexen, damit der lyophilisierte Pulverkuchen zu einem losen Pulver zerfällt.

Die Schritte 3 bis 5 müssen innerhalb von 30 Minuten abgeschlossen sein.

Schritt 3

Für eine Pepaxti-Dosis von 40 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 30 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 20 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 15 mg
Rekonstituieren Sie jede der 2 Durchstechflaschen unter aseptischen Bedingungen mit 40 ml 5%-iger Glucose-Infusionslösung, um eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml zu erhalten.	Rekonstituieren Sie jede der 2 Durchstechflaschen unter aseptischen Bedingungen mit 40 ml 5%-iger Glucose-Infusionslösung, um eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml zu erhalten.	Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit 40 ml 5%-iger Glucose-Infusionslösung, um eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml zu erhalten.	Rekonstituieren Sie 1 Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit 40 ml 5%-iger Glucose-Infusionslösung, um eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml zu erhalten.

Stellen Sie sicher, dass die 5%-ige Glucose-Infusionslösung Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) erreicht hat. Schütteln Sie die Durchstechflasche(n) kräftig, bis die Lösung klar ist.
Lassen Sie die Durchstechflasche(n) stehen, damit sich Luftblasen auflösen können, um eine klare Lösung zu erhalten.

Schritt 4
Entnehmen Sie 80 ml aus einem gekühlten (2 °C – 8 °C) 250-ml-Beutel Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %). Entsorgen Sie die entnommenen 80 ml.

Schritt 5

Für eine Pepaxti-Dosis von 40 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 30 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 20 mg	Für eine Pepaxti-Dosis von 15 mg
Entnehmen Sie 80 ml der rekonstituierten Lösung aus den Pepaxti-Durchstechflaschen und überführen Sie sie in eine intravenöse (i. v.) Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine Endkonzentration von 0,16 mg/ml zu erhalten.	Entnehmen Sie 60 ml der rekonstituierten Lösung aus den Pepaxti-Durchstechflaschen und überführen Sie sie in eine intravenöse (i. v.) Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine Endkonzentration von 0,13 mg/ml zu erhalten.	Entnehmen Sie 40 ml der rekonstituierten Lösung aus der Pepaxti-Durchstechflasche und überführen Sie sie in eine intravenöse (i. v.) Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine Endkonzentration von 0,10 mg/ml zu erhalten.	Entnehmen Sie 30 ml der rekonstituierten Lösung aus der Pepaxti-Durchstechflasche und überführen Sie sie in eine intravenöse (i. v.) Natriumchlorid-Injektionslösung, 9 mg/ml (0,9 %), um eine Endkonzentration von 0,08 mg/ml zu erhalten.

Entsorgen Sie den in der/den Durchstechflasche(n) verbliebenen, nicht verwendeten Anteil.
Drehen Sie den Beutel vorsichtig um, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln. Überprüfen Sie, dass die Lösung klar und farblos bis blassgelb ist. Nicht verwenden, wenn die Lösung erkennbar Verfärbungen oder Partikel aufweist.

Tabelle 8

Zur sofortigen Anwendung

Die Infusion der verdünnten Lösung muss **innerhalb von 60 Minuten** nach Beginn der Rekonstitution beginnen (Schritt 3).

Zur verzögerten Anwendung

Wird die verdünnte Lösung nicht sofort angewendet, sollte sie innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Rekonstitution (Schritt 3) im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werden. Sie kann **bis zu 6 Stunden lang** aufbewahrt werden.

Tabelle 9

Anwendungsschritte

Schritt 6
Geben Sie Pepaxti als 30-minütige intravenöse Infusion über einen peripher- oder zentralvenösen Zugang, z. B. einen PICC-Katheter oder einen getunnelten zentralen Venenkatheter. Wurde der Infusionsbeutel im Kühlschrank gelagert, lassen sie ihn auf Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) aufwärmen. Beginnen Sie die Infusion innerhalb von 30 Minuten nach Entnahme der verdünnten Lösung aus dem Kühlschrank.

Schritt 7
Spülen Sie den Katheter nach Beendigung der Pepaxti-Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).

oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1669/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. August 2022

10. STAND DER INFORMATION

01. 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND:

Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt