

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pepaxti 20 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 20 mg melfalaanflufenamiidi (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.  
Lüofiliseeritud valge kuni valkjast pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Pepaxti koos deksametasooniga on näidustatud hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on varem saanud vähemalt kolm ravikuuri, kelle haigus ei ole allunud vähemalt ühele proteasoomi inhibiitorile, ühele immunomodulaatorile ja ühele CD38-vastasele monoklonaalsele antikehale ning kelle haigus on viimase ravi ajal või pärast seda progresseerunud. Patsientidel, kellele on varem siiratud autoloogseid tüvirakke, peab siirdamise ja progresseerumise vaheline aeg olema vähemalt 3 aastat (vt lõik 4.4).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Pepaxtiga peab alustama ja jälgima hulgimüeloomi ravis kogenud arst.

#### Annustamine

Pepaxti soovitatav algannus on 40 mg iga 28-päevase ravitsükli 1. päeval. Kuni 60 kg kaaluvatele patsientidele on soovitatav algannus 30 mg iga 28-päevase tsükli 1. päeval. Ravi on soovitatav jätkata kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuseni (vt lõik 5.1).

Soovitatav deksametasooni annus on 40 mg suu kaudu iga 28-päevase ravitsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval. Soovitatav deksametasooni annus vähemalt 75-aastastele patsientidele on 20 mg. Lisateave deksametasooni manustamise kohta on esitatud lõigus 5.1 ja vastavas ravimi omaduste kokkuvõttes.

#### *Annuse muutmine kõrvaltoimete esinemisel*

Pepaxti võtmine tuleb peatada, kui neutrofiilide arv on alla  $1 \times 10^9/l$  või trombotsüütide arv alla  $50 \times 10^9/l$ .

Soovitatav Pepaxti annuse vähendamine ja annuse muutmine kõrvaltoimete esinemisel on esitatud vastavalt tabelis 1 ja tabelis 2.

**Tabel 1: Soovitav annuse vähendamine Pepaxti kõrvalnähtude korral**

Annuse vähendamine	Annus* üle 60 kg kaaluvatel patsientidel	Annus* kuni 60 kg kaaluvatel patsientidel
	40 mg	30 mg
Esimene	30 mg	20 mg
Teine	20 mg	15 mg
Kolmas	15 mg	Lõpetage ravi Pepaxtiga lõplikult patsientidel, kes ei talu annust 15 mg.
Järgnevad	Lõpetage ravi Pepaxtiga lõplikult patsientidel, kes ei talu annust 15 mg.	–

Manustatakse intravenoosselt iga 28-päevase tsükli 1. päeval. Annuse muutmine: vt tabel 2

**Tabel 2: Soovitav annuse muutmine Pepaxti kõrvaltoimete korral (kõrvaltoime klassifitseerimine CTCAE versiooni 5.0 järgi)**

Kõrvaltoime	Raskusaste	Annuse muudatus
Hematoloogiline kõrvaltoime (vt lõik 4.4)	Trombotsüütide arv kavandatud Pepaxti annustamise päeval on alla $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ärge manustage Pepaxti ja jälgige trombotsüütide arvu kord nädalas, kuni trombotsüütide arv on <math>50 \times 10^9/l</math> või suurem.</li> <li>Jätkake Pepaxtiga ühe tasandi võrra madalama annusega.</li> </ul>
	Neutrofiilide absoluutarv kavandataval Pepaxti annustamispäeval on alla $1 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ärge manustage Pepaxtit ja jälgige neutrofiilide arvu kord nädalas, kuni neutrofiilide arv on <math>1 \times 10^9/l</math> või suurem.</li> <li>Jätkake Pepaxtiga ühe tasandi võrra madalama annusega.</li> </ul>
Mitte-hematoloogiline kõrvaltoime (vt lõik 4.8)	2. raskusaste	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kaaluge Pepaxti kasutamise katkestamist, kuni see on taandunud vähemalt 1. raskusastmele või ravigeelsele tasemele.</li> <li>Kaaluge Pepaxti-ravi jätkamist 1 tasandi võrra madalama annusega.</li> </ul>
	3. või 4. raskusaste	<ul style="list-style-type: none"> <li>Katkestage ravi Pepaxtiga, kuni see on taandunud vähemalt 1. raskusastmele või ravigeelsele tasemele.</li> <li>Kaaluge ravi taasalustamist Pepaxti 1 tasandi võrra madalama annusega.</li> </ul>

#### Soovitavad samaaegsed ravimid

Infektsioonide riski vähendamiseks tuleb kaaluda samaaegset profülaktilist ravi antimikroobikumidega (vt lõik 4.8).

Antimeetikume tuleb manustada enne ravi Pepaxtiga ja ravi ajal arsti äranägemisel ja vastavalt kohalikule tavale (vt lõik 4.4).

#### Patsientide erirühmad

##### Eakad

Eakatel patsientidel ei soovitata annust kohandada.

##### Neerukahjustus

Pepaxti annust ei ole vaja kohandada patsientidel, kelle hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) on üle  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Patsientidel, kelle eGFR on  $30 \dots 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , on soovitatav annus 30 mg. Patsientide kohta, kelle eGFR on alla  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , ei ole piisavalt andmeid annuse soovitamiseks (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole Pepaxti annust kohandada vaja (vt lõik 5.2). Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide kohta ei ole piisavalt andmeid annuse soovitamiseks.

### *Lapsed*

Pepaxti ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Pepaxti on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks.

Pepaxtit tuleb manustada 30-minutilise infusioonina tsentraalse veenikateetri, näiteks perifeerselt paigaldatud tsentraalse kateetri või tunneldatud tsentraalse veenikateetri kaudu.

Enne manustamist peab tervishoiutöötaja Pepaxti manustamiskõlblikuks muutma ja seda lahjendama. Lahjendatud lahuse infundeerimine peab algama 60 minuti jooksul pärast esmast manustamiskõlblikuks muutmist või tuleb asetada külmikusse 30 minuti jooksul pärast esmast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Imetamine (vt lõik 4.6).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Trombotsütopeenia

Pepaxti võib põhjustada trombotsütopeeniat. Kliinilistes uuringutes on sageli teatatud trombotsütopeeniast (sh trombotsüütide arvu vähenemisest) (vt lõik 4.8). Et trombotsütopeenia võib suurendada raskete verejooksujuhtude riski, tuleb patsientidele soovitada, et nad pöörduksid verejooksu ja verevalumite tunnuste või sümptomite ilmnemisel arsti poole.

Trombotsüütide arvu tuleb jälgida ravi alguses, ravi ajal ja vastavalt kliinilistele näidustustele. Patsiente tuleb ravi esimese kahe kuu jooksul sagedamini jälgida. Pepaxtit ei tohi manustada, kui trombotsüütide arv on alla  $50 \times 10^9/l$ . Ravi tuleb katkestada, kuni trombotsüütide arv on  $50 \times 10^9/l$  või rohkem (ilma hiljutiste vereülekanneteta), ja jätkata ravi ühe taseme võrra väiksema annusega. Annust ja/või annustamisskeemi tuleb kohandada verejooksu nähtude ja sümptomite alusel (vt lõik 4.2). Trombotsütopeenia ravi vereülekannetega ja/või muu raviga tuleb kaaluda vastavalt kliinilisele näidustusele.

### Neutropeenia

Pepaxti võib põhjustada neutropeeniat. Kliinilistes uuringutes teatati sageli neutropeeniast (sh neutrofiilide arvu vähenemisest) (vt lõik 4.8). Kuna neutropeenia võib suurendada infektsiooniriski, tuleb patsientidel soovitada infektsiooni nähtude või sümptomite tekkimisel pöörduda arsti poole.

Neutrofiilide arvu tuleb jälgida ravi alguses, ajal ja vastavalt kliinilistele näidustustele. Patsiente tuleb ravi esimese kahe kuu jooksul sagedamini jälgida. Pepaxtit ei tohi manustada, kui neutrofiilide absoluutarv on alla  $1 \times 10^9/l$ . Ravi tuleb katkestada seniks, kuni neutrofiilide absoluutarv on  $1 \times 10^9/l$  või rohkem ja jätkata ravi ühe taseme võrra väiksema annusega. Annust ja/või annustamisskeemi tuleb kohandada vastavalt infektsiooni nähtudele ja sümptomitele (vt lõik 4.2). Neutropeeniaga patsientide ravi vereloome kasvufaktoritega ja/või profülaktiliste antimikroobsete ainetega tuleb kaaluda vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.2).

## Aneemia

Kliinilistes uuringutes teatati sageli aneemiast (vt lõik 4.8). Ravi alguses, ravi ajal ja vastavalt kliinilisele näidustusele tuleb jälgida erütrotsüütide sisaldust veres. Patsiente tuleb ravi esimese kahe kuu jooksul sagedamini jälgida. Aneemia ravi vereülekannetega ja/või erütropoetiiniga kaaluda vastavalt kliinilisele näidustusele.

## Infektsioonid

Pepaxti võib põhjustada infektsioone, sealhulgas  $\geq 3$ . raskusastme infektsioone, näiteks kopsupõletikku ja ülemiste hingamisteede infektsioone (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infektsiooni sümptomite suhtes. Infektsioonide ravi antimikroobikumidega tuleks kaaluda vastavalt kliinilisele näidustusele.

## Seedetrakti häired

Pepaxtiga ravi ajal on iiveldus ja kõhulahtisus väga sagedased ning oksendamine sage kõrvaltoime (vt lõik 4.8). Enne melfalaanflufenamiidiinfusiooni ja selle ajal tuleb kaaluda antiemeetikumide profülaktilist kasutamist (vt lõik 4.2).

## Trombemboolia

Pepaxtit koos deksametasooniga kasutanud patsientidel on täheldatud venoosset trombembooliat (vt lõik 4.8). Teadaolevate trombemboolia riskiteguritega, sealhulgas eelneva tromboosiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Pärast iga patsiendi võimalike riskitegurite, sealhulgas trombotsütopeenia esinemissageduse, hoolikat hindamist tuleb teha otsus profülaktiliste meetmete võtmise kohta. Suure riskiga patsientidel võib kaaluda tromboosivastast profülaktilist ravi.

## Mutageensus

Melfalaanflufenamiidi metaboliit on loomadele mutageenne ja melfalaaniga ravitud patsientidel on täheldatud kromosoomianomaaliaid.

## Kantserogeensus

### *Äge müeloidleukeemia (AML) ja müelodüsplastilised sündroomid (MDS)*

Hulgimüeloomiga patsientidel, kes on saanud Pepaxtit, on esinenud äge müeloidleukeemia ja müelodüsplastiline sündroom (vt lõik 4.8). Melfalaanflufenamiidi kasutamise kaalumisel peab leukemogeenne risk olema tasakaalus võimaliku ravist saadava kasuga. Patsiente tuleb enne ravi ja ravi ajal hoolikalt jälgida ägeda müeloidleukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi esinemise suhtes.

### *Teine primaarne pahaloomuline kasvaja*

Alküülivate ainete kasutamist seostatakse sekundaarsete primaarsete pahaloomuliste kasvajate tekkega ning sekundaarsetest primaarsetest pahaloomulistest kasvajatest on teatatud ka pärast Pepaxti kasutamist (vt lõik 4.8). Kui melfalaanflufenamiidi metaboliiti melfalaani kasutatakse koos lenalidomiidi ja prednisooniga ning vähemal määral koos talidomiidi ja prednisooniga, on seda seostatud soliidtuumorite suurenenud riskiga hulgimüeloomi esmadiagnosiga eakatel patsientidel. Melfalaanflufenamiid ei ole näidustatud kasutamiseks koos lenalidomiidi või talidomiidiga. Patsiente tuleb enne ja pärast ravi hoolikalt jälgida teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajate esinemise suhtes.

## Eelnev autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamine

Pepaxtit ei soovitata kasutada patsientidel, kelle haigus on progresseerunud 36 kuu jooksul pärast autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamist (vt lõik 4.1). See põhineb uuringu OP-103 (OCEAN) tulemustel, mis oli randomiseeritud 3. faasi uuring hulgimüeloomi retsidiveerunud või refraktoorse hulgimüeloomiga patsientidel pärast 2...4 varasemat ravikuuri ning oli refraktoorne lenalidomiidi ja viimase ravikuuri suhtes. Järelanalüüsid näitasid, et melfalaanflufenamiidi/deksametasooni kasutanud patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud vähem kui 36 kuud pärast autoloogsete vereloome

tüvirakkude siirdamist, oli väiksem elumus kui pomalidomiidi/deksametasooni rühmas, üldise elumuse mediaaniga vastavalt 15,7 kuud (95% usaldusvahemik: 11,9, 20,5, n=101) ja 28,7 kuud (95% usaldusvahemik: 20,2, 34,1; n=101). Patsientidel, kellel ei olnud varem autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamist tehtud või kelle haigus oli progresseerunud rohkem kui 36 kuud pärast autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamist, oli üldise elumuse mediaan 23,6 kuud (95% usaldusvahemik: 18,9, 28,0; n=145) melfalaanflufenamiidi/deksametasooni rühmas ja 19,8 kuud (95% usaldusvahemik: 12,6; 26,5; n = 148) pomalidomiidi/deksametasooni rühmas.

#### Müeloablatiivne konditsioneeriv ravi

Pepaxti efektiivsust ja ohutust müeloablatsiooniks vajalikes annustes ei ole inimestel uuritud. Pepaxtit ei tohi kasutada konditsioneerivaks raviks enne tüvirakkude siirdamist.

#### Neerukahjustus

Et neerupuudulikkusega patsientidel võib olla oluline luuüdi supressioon, tuleb selliseid patsiente hoolikalt jälgida. Patsientide kohta, kelle eGFR on alla 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ei ole piisavalt andmeid annuse soovitamiseks (vt lõik 4.2).

#### Nõrgestatud elusvaktsiinid

Nõrgestatud elusvaktsiine saavatel patsientidel on kirjeldatud melfalaani metaboliidiga raske haiguse riski, mis võib lõppeda surmaga. Risk on suurem patsientidel, kellel on juba immuunpuudulikkus olemasoleva haiguse tõttu. Kui inaktiveeritud või mRNA-põhine vaktsiin on olemas, tuleb seda kasutada.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Melfalaanflufenamiidiga ei ole tehtud koostoimete uuringuid. Kättesaadavate *in vitro* ja kliiniliste andmete alusel on melfalaanflufenamiidi farmakokineetiliste või farmakodünaamiliste koostoimete risk väike (vt lõik 5.2).

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

Nagu kõigi tsütotoksiliste ravimitega, peavad nii mees- kui ka naissoost patsiendid, kes kasutavad melfalaanflufenamiidi, kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid seni, kuni ravi lõpust on möödunud kuus kuud.

#### Rasedus

Melfalaanflufenamiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Melfalaanflufenamiidi metaboliidi melfalaaniga tehtud loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Melfalaanflufenamiidi genotoksiliste omaduste ja struktuurse sarnasuse tõttu teadaolevate teratogeensete ühenditega on võimalik, et melfalaanflufenamiid võib põhjustada ravitud patsientide lastel kaasasündinud väärarenguid. Melfalaanflufenamiidi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi melfalaanflufenamiidiga.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas melfalaanflufenamiid või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Melfalaanflufenamiid on oma genotoksiliste omaduste tõttu imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Fertiilsus

Melfalaanflufenamiid nagu ka teised alküülivate omadustega ained eeldatavalt pärsvivad menopausieelsetel naistel munasarjade funktsiooni, mille tulemusena tekib paljudel patsientidel amenorröa.

Loomkatsed on näidanud, et melfalaanflufenamiid võib kahjustada spermatogeneesi (vt lõik 5.3). Seetõttu on võimalik, et melfalaanflufenamiid võib ajutiselt või püsivalt kahjustada meeste viljakust.

Enne ravi on soovitatav sperma krüopreservatsioon.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Melfalaan mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Seda võimet võivad mõjutada melfalaanflufenamiidi teatavad kõrvaltoimed, näiteks pearinglus ja iiveldus.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Pepaxti ohutust koos deksametasooniga on hinnatud 491 hulgimüeloomiga patsiendil, sealhulgas 147 kolmele ravimklassile refraktoorse haigusega patsiendil, keda oli varem ravitud vähemalt kolme ravikuuriga. Kõige sagedamad kõrvaltoimed on trombotsütopeenia (83%), neutropeenia (72%), aneemia (66%), iiveldus (21%), kõhulahtisus (19%) ja pürektsia (19%). Kõige sagedamad rasked kõrvalnähud on kopsupõletik (11%), trombotsütopeenia (5%) ja hingamisteede infektsioon (4%).

##### Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 3 on kokkuvõte Pepaxtit kasutanud patsientidel teatatud kõrvaltoimetest. Andmed kajastavad Pepaxti kasutamist monoterapiiana või kombinatsioonis deksametasooniga 491 hulgimüeloomiga patsiendil.

Kõrvaltoimeid kirjeldatakse MedDRA terminitega.

väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

**Tabel 3. Kõrvaltoimed, millest on teatatud kliinilistes uuringutes hulgimüeloomiga patsientidel, keda raviti Pepaxtiga**

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Üldine esinemissagedus	Esinemissagedus 3/4
Infektsioonid ja infestatsioonid	Septiline šokk	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Sepsis <sup>5</sup>	Sage	Sage
	Kopsupõletik <sup>2</sup>	Väga sage	Sage
	Hingamisteede infektsioon <sup>1</sup>	Väga sage	Sage
Hea- ja pahaloomulised ning täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	Müelodüsplastiline sündroom (MDS)	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Äge müeloidleukeemia (AML).	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia	Sage	Sage
	Trombotsütopeenia <sup>3</sup>	Väga sage	Väga sage
	Neutropeenia <sup>4</sup>	Väga sage	Väga sage
	Aneemia	Väga sage	Väga sage
	Leukopeenia	Sage	Sage
	Lümfopeenia	Sage	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Sage	Aeg-ajalt
	Hüpokaleemia	Sage	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Üldine esinemissagedus	Esinemissagedus 3/4
	Hüperurikeemia	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage	Aeg-ajalt
	Pearinglus	Sage	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Süvaveeni tromboos,	Sage	Aeg-ajalt
	Hematoom	Sage	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kopsuemboolia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Düspnoe	Väga sage	Aeg-ajalt
	Pingutusdüspnoe	Sage	-
	Köha	Väga sage	Aeg-ajalt
	Ninaverejooks	Sage	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage	Sage
	Iiveldus	Väga sage	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Sage	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Väga sage	Sage
	Väsimus	Väga sage	Sage
	Asteenia	Väga sage	Sage

<sup>1</sup> Hingamisteede infektsioonid on muu hulgas hingamisteede infektsioon, hingamisteede viirusinfektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon, bronhiit, viiruslik bronhiit ja alumiste hingamisteede infektsioon

<sup>2</sup> Kopsupõletik hõlmab järgmist: kopsupõletik, *pneumocystis jirovecii* pneumoonia, COVID-19 pneumoonia, gripipneumoonia ja viiruspneumoonia.

<sup>3</sup> Trombotsütopeenia hõlmab trombotsütopeeniat ja trombotsüütide arvu vähenemist

<sup>4</sup> Neutropeenia hõlmab neutropeeniat ja neutrofiilide arvu vähenemist

<sup>5</sup> Sepsis hõlmab sepsist, *escherichia* sepsist, bakteriaalset sepsist ja urosepsist.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Trombotsütopeenia

Trombotsütopeeniast teatati 83%-l patsientidest ning 3./4. raskusastme trombotsütopeeniast teatati 74%-l Pepaxtiga ravitud patsientidest. 33%-l patsientidest tekkis esimese ravitsükli jooksul 3./4. raskusastme trombotsütopeenia. Mediaanaeg 3. või 4. raskusastme trombotsütopeenia tekkeni oli 43 päeva alates esimesest annusest. 3./4. raskusastme trombotsütopeenia puhul lõpetati Pepaxti annuse manustamine edasi, vähendati annust või lõpetati annustamine vastavalt 41%, 23% ja 12% juhtudest.

### Verejooks

Mis tahes raskusastme verejooksust teatati 21%-l patsientidest. 3. raskusastme verejooksust teatati 2%-l ja 4. raskusastme verejooksust < 1%-l patsientidest. Kõige sagedamini teatatud verejooksud olid ninaverejooks, mis esines 6%-l patsientidest, ja täpsustamata hematoom, mis esines 2%-l patsientidest. Verejooksudest, mis kaasnesid 3./4. raskusastme trombotsütopeenia tsükliga, teatati 14%-l patsientidest.

### Neutropeenia

Neutropeeniast teatati 72%-l patsientidest, 3./4. raskusastme neutropeeniast teatati 66%-l Pepaxtiga ravitud patsientidest. 38%-l patsientidest tekkis esimese ravitsükli jooksul 3./4. raskusastme neutropeenia. Mediaanaeg 3. või 4. raskusastme neutropeenia tekkeni oli 22 päeva alates esimesest annusest.

3./4. raskusastme neutropeenia puhul lõpetati Pepaxti annuse manustamine edasi, vähendati annust või lõpetati annustamine vastavalt 26%-l, 9%-l ja 4%-l patsientidest.



Tsükli ajal esines infektsioone 21%-l 3./4. raskusastme neutropeeniaga patsientidest. Kliiniliselt olulistest infektsioonidest (3. või kõrgem raskusaste) teatati 8%-l patsientidest, kellel oli samaaegne 3. kuni 4. raskusastme neutropeenia. Febriilsest neutropeeniast teatati 4%-l patsientidest.

#### Infektsioonid

Kõigil sihtrühma patsientidel on immuunpuudulikkuse tõttu infektsioonide risk. Melfalaanflufenamiidi indutseeritud müelosupressioon ja immunosupressiivsed toimed võivad soodustada infektsioonide teket, mis võivad kõige raskemal kujul lõppeda surmaga. Kasuks võib tulla profülaktiliste meetmete võtmine, näiteks antimikroobikumide manustamine (vt lõik 4.2).

Pepaxtit kasutanud patsientidest esines 52%-l mis tahes liiki infektsioon. Kõige sagedasemad infektsiooniliigid on kopsupõletik ja muud hingamisteede põletikud.

#### Aneemia

Aneemiast teatati 66%-l patsientidest ning 3. raskusastme aneemiast teatati 41%-l patsientidest ja 4. raskusastme aneemiast 1%-l Pepaxtiga ravitud patsientidest.

#### Teine primaarne pahaloomuline kasvaja

Alkүүлivaid aineid on seostatud müelodüsplastiliste kasvajate, ägeda müeloidleukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvajate tekkega. Kliinilistes uuringutes esines Pepaxtit kasutanud patsientidel MDS-i ja AML-i harva. Teatatud on ka teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajate väikesest arvust, millest kõige sagedamad on basaarakuline kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise korral võivad tekkida seedetrakti häired, nagu iiveldus ja oksendamine, ning luuüdi supressioonist tingitud hematoloogilised nähud. Patsienti tuleb vähemalt 4 nädala jooksul jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes (sh iga nädal täielik vereanalüüs) ning vajaduse korral tuleb alustada sobivat toetavat ravi (nt vereülekanne, antimikroobsed ained ja/või vereloome kasvufaktorid). Melfalaanflufenamiidile ei ole teadaolevat spetsiifilist antidooti.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, lämmastikipriidi analoogid, ATC-kood: L01AA10

#### Toimemehhanism

Melfalaanflufenamiid on konjugeeritud alküüliv peptiid. Ravim koosneb di-peptiidist ja lämmastikipriidi analoogide rühma alküülivast osast. Lipofiilne intaktne peptiidi konjugaat jaotub passiivse ülekande teel kiiresti rakkudesse, kus see seondub esteraaside ja peptidaasidega ning katalüüsib neid metaboliidiks melfalaaniks. Nagu teised lämmastikipriidravimid, osaleb ka DNA ristsidumine melfalaanflufenamiidi kasvajavastases toimes. Rakuanalüüsides inhibeeris melfalaanflufenamiid vereloome kasvajakude proliferatsiooni ja indutseeris apoptoosi. Säilitavat tsütotoksilist toimet näidati hulgimüeloomi rakkudes, kus p53 funktsioon puudub või on kahjustunud. Melfalaanflufenamiidi kasutamisel esines sünergistlik tsütotoksilisus deksametasooniga melfalaanile resistentsetel ja mitteresistentsetel hulgimüeloomi rakuliinidel.

#### Farmakodünaamilised toimed

##### Südametele mõju

Heakskiidetud annuses ei mõjuta melfalaanflufenamiid kliiniliselt olulisel määral EKG-parameetreid PR-intervalli, QRS-intervalli ega QTc-intervalli.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Melfalaanflufenamiidi efektiivsust ja ohutust kasutamisel koos deksametasooniga hinnati mitmekeskuselises ühe ravirühmaga uuringus HORIZON 157 retsidiveerunud refraktoorse hulгимüeloomiga patsiendil. Iga 28-päevase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval said kokku 157 patsienti 40 mg melfalaanflufenamiidi 1. päeval ja 40 mg deksametasooni (20 mg  $\geq$  75-aastastel patsientidel). Patsiente raviti kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. 110 patsiendil oli hulгимüeloom, mis ei allunud ravile vähemalt ühe proteasoomi inhibiitori, vähemalt ühe immunomodulaatori ja CD38-vastase monoklonaalse antikehaga, st need olid kolmele ravimklassile refraktoorsed ning olid saanud varem vähemalt 3 ravikuuri. Uuringusse ei kaasatud primaarse refraktoorse haigusega patsiente.

Kolmele ravimklassile refraktoorse patsientide populatsioonis (n = 110) oli ravi mediaankestus melfalaanflufenamiidiga 3,0 kuud (vahemik 1,0...28,0 kuud).

Uuringus HORIZON osalenud 110  $\geq$ 3. ravikuuri saanud kolmele ravimklassile refraktoorsest patsiendist 52-l ei tehtud autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamist või haigus progresseerus rohkem kui 36 kuu jooksul pärast autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamist ning 58 patsiendil haigus progresseerus 36 kuu jooksul pärast autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamist. Haiguse omadused ja efektiivsuse tulemused kolmele ravimklassile refraktoorsest patsiendil, kes olid varem saanud vähemalt 3 ravikuuri ja kellele ei olnud tehtud autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamist või kelle haigus oli progresseerunud rohkem kui 36 kuud pärast autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamist, on kokku võetud tabelites 4 ja 5.

Peamine efektiivsusnäitaja oli üldine ravivastuse määr, mida uurijad hindasid IMWG kriteeriumide alusel.

**Tabel 4. Haiguse omadused kolmele ravimklassile refraktoorsest patsiendil, keda oli varem ravitud vähemalt 3 ravikuuriga ja kellele ei olnud tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamist või kelle haigus oli progresseerunud rohkem kui 36 kuud pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist uuringus HORIZON**

Näitaja	Uuring HORIZON (n = 52)
Mediaanaastad diagnoosimisest kuni uuringuravi alguseni (vahemik)	7,4 (0,7...24,6)
Varasem raviskeem, mediaan (vahemik)	5 (3...10)
Vanus, mediaan (vahemik)	70 (42...86)
Patsiendid <65-aastased, n (%)	18 (35%)
65...74-aastased patsiendid, n (%)	18 (35%)
Üle 75-aastased patsiendid, n (%)	16 (31%)
Dokumenteeritud refraktoorne seisund, n (%)	
Lenalidomiid	47 (90%)
Pomalidomiid	49 (94%)
Bortesomiib	37 (71%)
Karfilsomiib	26 (50%)
Daratumumab	49 (94%)
Alküüliljale refraktoorne	32 (62%)
Melfalaanile eksponeeritud	30 (58%)
Melfalaanile refraktoorne	11 (21%)
Varasem tüvirakkude siirdamine, n (%)	19 (37%)
ECOG algtasemel, n (%)	
0/1	9 (17%)/34 (65%)
2/3	8 (15%)/1 (2%)
Rahvusvaheline astmeline süsteem algtasemel, n (%)	
I	15 (29%)
II	15 (29%)
III	19 (37%)

Näitaja	Uuring HORIZON (n = 52)
Puudub / teadmata	3 (6%)
Suure riskiga tsütogeneetika <sup>a</sup> , n (%)	21 (40%)
Ekstramedullaarne haigus (EMD), n (%)	22 (42%)

<sup>a</sup> del(17p), t(4;14), t(14;16), gain (1q) ja t(14;20)

**Tabel 5. Efektiivsustulemused kolmele ravimklassile refraktoorse patsientide kohta, kes olid varem saanud vähemalt 3 ravikuuri ja kellele ei olnud tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamist või kelle haigus oli progresseerunud rohkem kui 36 kuud pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist uuringus HORIZON**

	uuring HORIZON, n = 52
<b>Ravivastus</b>	<b>Urija poolt hinnatud</b>
Üldine ravivastuse määr (ORR) <sup>a</sup> , 95% CI (%)	28,8% (17,1%, 43,1%)
Range täielik ravivastus (sCR)	0
Täielik ravivastus	0
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	5 (9,6%)
Osaline ravivastus (PR)	10 (19,2%)
<b>Ravivastuse kestus (DOR)</b>	
Mediaan, 95% usaldusvahemik (kuud)	7,6 (3,0...12,3)
Ravivastuse kestus, mediaanvahemik (kuud)	2,3 (1,0...10,5)

<sup>a</sup> Sealhulgas sCR + CR + VGPR + PR.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei ole kohustatud esitama Pepaxtiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hulgiülooli ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt punkt 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Pärast 40 mg Pepaxti manustamist saavutati melfalaanflufenamiidi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid keskmiselt 159 ng/ml (CV% 39) 30-minutilise infusiooni ajal. Aktiivse metaboliidi melfalaani maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutati 4...15 minutit pärast 40 mg Pepaxti infusiooni. Pärast 40 mg Pepaxti manustamist oli metaboliidi melfalaani keskmine (CV%)  $C_{max}$  432 ng/ml (30%) ja  $AUC_{0-INF}$  3143  $\mu$ g/ml·h (28%). Metaboliidi melfalaani keskmine (CV%)  $C_{max}$  oli püsi kontsentratsiooni staadiumis 419 ng/ml (33%) ja  $AUC_{0-INF}$  oli 2933  $\mu$ g/ml·h (29%).

Melfalaanflufenamiidi ja metaboliit melfalaani AUC suureneb annusevahemikus 25...130 mg ligikaudu proportsionaalselt annusega.

### Jaotumine

*In vivo* on melfalaanflufenamiidi kadumine plasmast kiire ja seda seostatakse jaotumisega perifeersetesse kudedesse.

Melfalaanflufenamiidi keskmine (CV%) jaotusruumala oli 35 l (71%) ja melfalaani metaboliidi melfalaani keskmine näiv jaotusruumala on 76 l (32%) pärast melfalaanflufenamiidi ühekordse annuse manustamist.

### Biotransformatsioon

Melfalaanflufenamiid metaboliseerub kudedes metaboliidiks desetüül-melfalaan flufenamiid ja metaboliidiks melfalaan. Melfalaanflufenamiidi oluline metabolism plasmast metaboliidiks melfalaaniks puudub. Melfalaan metaboliseerub peamiselt spontaanse hüdrolyüsi teel monohüdroksümelfalaaniks ja dihüdroksümelfalaaniks.

### Eritumine

Pärast 40 mg Pepaxti infusiooni on melfalaanflufenamiidi keskmine (CV%) eliminatsiooni poolväärtusaeg 2,1 minutit (34%). Melfalaani metaboliidi keskmine (CV%) eliminatsiooni poolväärtusaeg on 70 minutit (21%). Melfalaanflufenamiidi ja metaboliidi melfalaani keskmine (CV%) kliirens on 40 mg Pepaxti soovitatava annuse puhul vastavalt 692 l/h (49%) ja 23 l/h (23%).

Melfalaanflufenamiidi muutumatu eritumine neerude ja maksa kaudu on hinnatud ebaoluliseks, sest melfalaanflufenamiidi plasma kogukliirens ületab oluliselt neerude glomerulaarfiltratsiooni kiirust (GFR) ja maksa verevoolu.

### Patsientide eripopulatsioonid

#### Eakad patsiendid (> 65 a)

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud metaboliidi melfalaani farmakokineetikas erinevusi vanuse või soo alusel.

### Neerukahjustus

Melfalaanflufenamiidi metaboliit melfalaan elimineeritakse osaliselt neerude kaudu.

Melfalaanflufenamiidiga ravitud patsientidel oli uuringus OP-103 58 normaalne neerufunktsioon, 103 patsiendil oli kerge neerukahjustus ja 117 patsiendil mõõdukas neerukahjustus.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli melfalaani AUC kerge kahjustuse korral keskmiselt 6% suurem, mõõduka neerukahjustusega patsientidel 18% suurem eGFR 45...60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel 32% suurem eGFR 30...45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Pepaxti suuremat toimet trombotsüütide sisaldusele täheldati patsientidel, kellel oli madalam eGFR. Patsientidel, kelle eGFR on 30...45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, on soovitatav Pepaxti 30 mg annus. Patsientidel, kelle eGFR on alla 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ei ole piisavalt andmeid, et toetada annusesoovitust.

### Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei täheldatud metaboliidi melfalaani farmakokineetikas erinevusi (kogu bilirubiin  $\leq$  ULN ja ASAT  $>$  ULN või üldbilirubiin  $1...1,5 \times$  ULN ja mis tahes ASAT). Mõõduka kuni raske maksakahjustuse (üldbilirubiin  $> 1,5 \times$  ULN ja mis tahes ASAT) toime farmakokineetikale ei ole teada.

### Kehamass

Väiksema kehamassiga patsientidel täheldati metaboliidi melfalaani suuremat ekspositsiooni. Kehamassil 60 kg oli C<sub>max</sub> keskmiselt 36% suurem ja AUC keskmiselt 31% suurem kui kehamassil 95 kg. Trombotsütopeenia ja neutropeenia suuremat esinemissagedust täheldati väiksema kehakaaluga patsientidel. Patsientidel kehamassiga 60 kg või vähem on soovitatav Pepaxti annus 30 mg.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Kantserogeensus ja mutageensus

Pepaxti on genotoksiline. Mehhanistlikud *in vitro* uuringud tõendasid, et melfalaanflufenamiid põhjustas pöördumatuid DNA kahjustusi.

Melfalaanflufenamiidiga ei ole tehtud kantserogeensusse ega mutageensusse uuringuid.

### Reproduktiivtoksilisus

Korduvannuse toksikoloogilistes uuringutes manustati melfalaanflufenamiidi intravenoosselt rottidele annuses 20, 40 või 55 mg/m<sup>2</sup> ja koertele annuses 0,45 või 0,90 mg/kg (9 või 18 mg/m<sup>2</sup>) iga 21 päeva järel kahe või kolme annusena. Mõlemal liigil täheldati munandite kaalu vähenemist ja idurakkude ammendumist ning koertel täheldati munandimanuse oligospermiat. Koertel täheldati soovitatud kliinilisest annusest 40 mg madalama annuse korral kõrvaltoimeid isasloomade suguelunditele. Kõrvalnähtude pöörduvust isasloomade suguelunditele ei hinnatud.

Reproduktiivtoksilisuse uuringuid ei ole melfalaanflufenamiidiga läbi viidud.

Melfalaanflufenamiidi metaboliit melfalaan oli ühekordse annuse manustamise järel rottidele teratogeenne. Korduvannuse reproduktiivtoksilisuse uuringutes põhjustas melfalaani ekspositsioon emasloomale toksilisust ja põhjustas kaasasündinud väärarenguid. Hiirte uuringus täheldati pesakondade suuruse vähenemist.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Sahharoos.

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaal

3 aastat

Lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C.

Kui pakendi avamise / preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/ lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Mitte külmutada. Kui lahjendatud lahust säilitatakse külmikus, laske lahusel enne manustamist maksimaalselt 30 minutit toatemperatuurini (20...25 °C) soojeneda.

Lahjendatud infusioonilahust võib hoida toatemperatuuril kuni 1,5 tundi (sealhulgas infusiooni aeg).

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte külmutada.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitustingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist on lõigus 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Klorobutüülkummist korgi ja alumiiniumist kattega 50 ml I tüüpi klaasviaal, mis on suletud eemaldatava plastkattega. Viaal sisaldab 20 mg pulbrit. Pakendis on 1 viaal.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Pepaxti peab valmistama tervishoiutöötaja, kasutades aseptilist tehnikat, et tagada valmislahuse steriilsus.

Valmistamiseks vajalikud lisalahustid:

5% glükoosi süste-/infusioonilahus (toatemperatuuril).

250 ml külma (2...8 °C) naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust (külmkapis hoitud vähemalt 4 tundi).

**Tabel 6. Lahjendamismahud Pepaxti annuse kohta**

Mahu kirjeldus	Pepaxti annus			
	40 mg (2 viaali)	30 mg (1,5 viaali)	20 mg (1 viaal)	15 mg (0,75 viaali)
Valmisravimi jaoks vajaliku manustamiskõlblikuks muudetud Pepaxti lahuse maht	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Infusioonikoti lõplik kogumaht pärast lahjendamist	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Pepaxti kontsentratsioon pärast lahjendamist	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Ettevalmistus

Enne ettevalmistamise alustamist lugege läbi kõik juhised.

3.–5. etapp tuleb lõpule viia 30 minuti jooksul.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise etapid*1. samm*

Määrake annuse jaoks vajalike viaalide arv vastavalt tabelile 6 „Lahjendamismahud Pepaxti annuse kohta“. Asetage Pepaxti viaal (viaalid) toatemperatuuril vähemalt 30 minutiks.

*2. samm*

Loksutage viaali (viaale) tugevasti või vorteksige, et lüofiliseeritud pulbrikook laguneks pulbriks.

3.–5. etapp tuleb lõpule viia 30 minuti jooksul.

*3. samm*

Pepaxti 40 mg annus	Pepaxti 30 mg annus	Pepaxti 20 mg annus	Pepaxti 15 mg annus
Lahustage aseptiliselt iga 2 viaali sisu 40 ml 5% glükoosilahusega, et saada lõppkontsentratsioon 0,5 mg/ml.	Lahustage aseptiliselt iga 2 viaali sisu 40 ml 5% glükoosilahusega, et saada lõppkontsentratsioon 0,5 mg/ml.	Valmistage aseptiliselt kokku 1 viaal 40 ml 5% glükoosilahusega, et saada lõppkontsentratsioon 0,5 mg/ml.	Valmistage aseptiliselt kokku 1 viaal 40 ml 5% glükoosilahusega, et saada lõppkontsentratsioon 0,5 mg/ml.

Veenduge, et 5% glükoosilahus on toatemperatuuril (20...25 °C). Loksutage viaali (viaale) tugevasti, kuni lahus on selge.

Laske viaalil (viaalidel) seista, et õhumullid saaksid selge lahuse olemasolu kinnitamiseks hajuda.

#### 4. samm

Külmkapis (2...8 °C) hoitud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse 250 ml kotist tõmmake välja 80 ml. Visake eemaldatud 80 ml lahust ära.

#### 5. samm

Pepaxti 40 mg annus	Pepaxti 30 mg annus	Pepaxti 20 mg annus	Pepaxti 15 mg annus
Võtke 80 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust Pepaxti viaalidest ja viige see üle intravenoossesse (IV) süstelahusesse, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), et saada lõppkontsentratsioon 0,16 mg/ml.	Võtke 60 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust Pepaxti viaalidest ja viige üle intravenoossesse (IV) süstelahusesse, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), et saada lõppkontsentratsioon 0,13 mg/ml.	Võtke 40 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust Pepaxti viaalidest ja viige see üle intravenoossesse (IV) süstelahusesse, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), et saada lõppkontsentratsioon 0,10 mg/ml.	Võtke 30 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust Pepaxti viaalidest ja viige see üle intravenoossesse (IV) süstelahusesse, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), et saada lõppkontsentratsioon 0,08 mg/ml.

Visake viaali(desse) jäänud kasutamata osa ära.

Pöörata õrnalt lahuse segamiseks kotti. Mitte raputada. Kontrollige, kas lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane. Ärge kasutage, kui lahuse värvus on muutunud või selles on nähtavaid osakesi.

#### Säilitamise tähtajad

Pepaxti laguneb lahuses, eriti toatemperatuuril, ning lahjendatud lahuse säilitamise tähtaegu ei tohi ületada.

#### Koheseks manustamiseks

Lahjendatud Pepaxti lahuse infusioon peab algama **60 minuti jooksul** pärast manustamiskõlblikuks muutmise algust (3. etapp).

#### Manustamise edasilükkamine

Kui lahjendatud Pepaxti lahust ei manustata kohe, tuleb see 30 minuti jooksul pärast esmast manustamiskõlblikuks muutmist (3. etapp) asetada külmikusse (2...8 °C) ja säilitada **kuni 6 tundi**.

#### Manustamine

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes. Ärge kasutage, kui märkate nähtavalt läbipaistmatuid osakesi, värvimuutust või vöörosakesi.

#### Manustamise etapid

##### 6. samm

Manustage Pepaxtit 30-minutilise intravenoosse infusioonina tsentraalse veenikateetri, näiteks PICC või tunneleeritud tsentraalse veenikateetri kaudu. Kui infusioonikotti on hoitud külmikus, laske sellel soojustada toatemperatuurini (20...25 °C). Alustage infusiooni 30 minuti jooksul pärast lahjendatud lahuse eemaldamist külmikust.

##### 7. samm

Pärast Pepaxti infusiooni lõppu loputage tsentraalkateeter naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

*Hävitamine*

Pepaxti on tsütotoksiline ravim, mis on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Lämmastikipriidi analoogide ohutu käsitlemise ja hävitamise protseduuri peavad järgima tervishoiutöötajad või meditsiinitöötajad ja see peab järgima tsütotoksiliste ravimite kohta kehtivaid nõudeid. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Oncopeptiidid AB (publ)  
Västra Trädgårdsgatan 15  
111 53 Stockholm  
Rootsi

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/22/1669/001

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. august 2022

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.



## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutusse lubamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Eumedita NV  
Chemin de Nauwelette 1  
7170 Ravi  
Belgia

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### Välispakend

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pepaxti 20 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
melfalaanflufenamiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 20 mg melfalaanflufenamiidi (vesinikkloriidina)

#### 3. ABIAINETE LOETELU

sahharoos.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Intravenoosne kasutamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatlikult.**

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Säilitada originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Oncopeptiidid AB (publ)  
111 53 Stockholm  
Rootsi

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1669/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaali etikett**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Pepaxti 20 mg kontsentradi pulber  
melfalaanflufenamiid

**2. MANUSTAMISVIIS**

Intravenoosne kasutamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

0,5 mg/ml pärast manustamiskõlblikuks muutmist

**6. MUU**

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatlikult.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Pepaxti 20 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber melfalaanflufenamiid

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pepaxti ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pepaxti kasutamist
3. Kuidas Pepaxtit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pepaxtit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Pepaxti ja milleks seda kasutatakse

Pepaxti kuulub alküülivateks aineteks nimetatavate vähiravimite rühma. See seondub DNAGA (rakkude ellujäämiseks ja paljunemiseks vajalik geneetiline juhised) ja kahjustab seda, takistades sellega vähirakkude kasvu.

Pepaxtit manustatakse koos deksametasooniga (steroid), et täiskasvanutel ravida verevähki hulgimüeloomi. Seda kasutatakse, kui haigus ei allu vähemalt kolme liiki vähiravimitele. Kui teile on tehtud vereloome tüvirakkude siirdamine (protseduur, kus vere rakud eemaldatakse ja asendatakse), peab siirdamise ja hulgimüeloomi taastekke vahele jääma vähemalt 3 aastat.

#### 2. Mida on vaja teada enne Pepaxti kasutamist

##### Ärge kasutage Pepaxtit

- kui olete melfalaanflufenamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui imetate.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pepaxti kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

##### Ebanormaalne veritsemine ja verevalumid ning trombotsüütide (vererakkude) väike arv

Pepaxti võib vähendada vere hüübimist soodustavate vererakkude, trombotsüütide (vereliistakute) arvu. Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib verejooks, näiteks ninaverejooks või verevalumid.

##### Palavik ja valgeliblede vähesus

Pepaxti võib vähendada infektsioonide vastu võitlemiseks vajalike leukotsüütide arvu. Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekivad infektsioonisümpptomid, nt palavik, külmavärinad või köha.

### Erütrotsüütide väike arv

Pepaxti võib vähendada vere punaliblede arvu, mis organismis transpordivad hapnikku rakkudesse. Teie arst võtab teie vererakkude jälgimiseks regulaarselt vereproove. Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui tunnete nõrkust või väsimust, kui olete kahvatu või hingeldate.

### Infektsioonid

Sellised infektsioonid nagu kopsuinfektsioon (kopsupõletik) ja ülemiste hingamisteede infektsioon (mis põhjustavad külmetuse laadseid sümptomeid) on Pepaxti kasutamisel väga sagedad. Teavitage oma arsti või meditsiiniõde viivitamatult, kui teil tekib palavik või muud infektsiooninähud. Arst võib soovitada ennetavaid antibiootikume infektsioonide tekkeriski vähendamiseks.

### Kõhulahtisuse, iivelduse või oksendamise risk

Rääkige oma arstile, kui teil tekib kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine.

### Trombide tekke risk

Pepaxti kasutamine koos deksametasooniga võib suurendada trombide tekke riski. Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui teil on kunagi olnud veenis tromb (tromboos). Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib jala või käsivarre turse või kui teil on raskem hingata või kui teil tekib rindkerevalu.

### Täiendava vähi risk

On oluline märkida, et Pepaxtiga ravitud hulgemüeloomiga patsientidel võivad tekkida muud tüüpi vähkkasvajad, mistõttu peab arst hoolikalt hindama ravimi manustamisest saadavat kasu ja riske teile.

### Neeruhaigus

Kui teil on vähenenud neerufunktsioon, võivad Pepaxti kõrvaltoimed teie vererakkudele olla raskemad. Ravimi kasutamise kohta raske neerupuudulikkusega patsientidel on liiga vähe teavet, et soovitada ohutut ja efektiivset annust.

### Vaktsineerimine

Elus, kuid nõrgestatud organisme sisaldavaid vaktsiine (nt leetrite, mumpsi ja punetiste nõrgestatud elusvaktsiinid) ei tohi Pepaxtiga toimuva ravi ajal kasutada, sest need võivad tekitada infektsiooni. Kasutada saab ka muid vaktsiine, näiteks inaktiveeritud vaktsiine või mRNA-põhiseid vaktsiine. Enne vaktsineerimist teavitage oma tervishoiutöötajat, et teid ravitakse Pepaxtiga.

### **Lapsed ja noorukid**

Pepaxti ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel ega alla 18-aastastel noorukitel.

### **Muud ravimid ja Pepaxti**

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga.

### Rasedus

Seda ravimit ei soovitata kasutada raseduse ajal, v.a kui see on selgelt vajalik. Vältige rasestumist selle ravimi kasutamise ajal, sest see võib kahjustada loodet. Teie arst arutab teiega võimalikke riske seoses Pepaxti kasutamisega raseduse ajal.

Kui olete rasestumisvõimeline naine:

- Enne Pepaxtiga ravi alustamist palub arst teil teha rasedustesti.
- Ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast Pepaxti viimast annust peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Rääkige oma arstiga tõhusatest rasestumisvastastest meetoditest, mis võivad teile sobida.

Kui olete mees, kes võib eostada lapse:

- Ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast Pepaxti viimast annust peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

### Imetamine

Ravi ajal Pepaxtiga ei tohi last imetada, sest see võib kahjustada teie last.

### Fertiilsus

Pepaxti võib mõjutada munasarju või spermat, mis võib põhjustada viljatust (võimetust last saada). Naistel võib menstruatsioon lõppeda. Meestel võib võimetus eostada last (steriilsus) seemnerakkude vähesuse tõttu olla püsiv. Enne ravi pidage nõu oma arstiga sperma säilitamise küsimuses.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Pepaxti võib põhjustada iiveldust ja pearinglust, mis võib vähendada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

## **3. Kuidas Pepaxtit kasutada**

Pepaxtist valmistatakse lahus, mida arst või meditsiiniõde manustab 30 minuti jooksul intravenoosse (veeni tilgutatava) infusioonina. Teie arst otsustab, milline on Pepaxti õige annus. Soovitatav algannus on 40 mg üks kord iga 4 nädala järel. Kui teie kehamass on kuni 60 kg, on soovitatav algannus 30 mg üks kord iga 4 nädala järel. Ravi jätkatakse seni, kuni see on teile kasulik ja teil ei teki vastuvõetamatuid kõrvalnähte. Osana ravist võtate ka suukaudset ravimit (deksametasooni).

### **Kui teile manustatakse ettenähtust rohkem Pepaxtit**

Seda ravimit manustab teie arst või meditsiiniõde. Ebatõenäolisel juhul, kui teile manustatakse ravimit liiga palju (üleannustamine), kontrollib arst teid, sealhulgas võtab vereproove vererakkude jälgimiseks.

### **Kui Pepaxti annus jääb vahele**

Väga oluline on käia kõigil visiitidel, et ravi toimiks. Kui teil jääb vastuvõtuaeg vahele, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või haiglagaga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest rasketest kõrvaltoimetest, sest võite vajada erakorralist meditsiinilist abi:**

- palavik, külmavärinad, kurguvalu, köha või muud infektsiooninäht (nakkuste vastu võitlevate vere valgeliblede (neutrofiilide) vähesuse tõttu);
- kiire hingamine, kiire pulss, palavik ja külmavärinad, mille uriini eritumine on väga väike või see puudub, iiveldus ja oksendamine, segasus, teadvusetus (mida põhjustab raske bakteriaalne sepsis või septiline šokk);
- põhjuseta veritsus või verevalumid, sealhulgas ninaverejooksud (trombotsüütide ehk vereliistakute vähesuse tõttu [trombotsütopeenia]);
- õhupuudus (raske rindkereinfektsioon, kopsupõletik või kopsutrombid);
- jala- või õlavalu ja turse, eriti säärtel või sääremarjadel (mida põhjustavad trombid).

### Muud võimalikud kõrvaltoimed

Väga sagedased (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- vereliistakute arvu vähenemine (trombotsütopeenia);
- neutrofiilide (teatud valgelibled) väiksem arv (neutropeenia);
- vere hapnikku kandvate erütrotsüütide (vere punaliblede) väiksem arv (aneemia), mis põhjustab nõrkust ja väsimust;

- kopsuinfektsioon (kopsupõletik);
- hingamisteede infektsioon, millega kaasnevad nt palavik, köha ja külmetuslaadsed sümptomid;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- palavik;
- köha;
- raskendatud hingamine;
- äärmine väsimus;
- nõrkus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- vere raske bakteriaalne infektsioon (sepsis);
- palavik koos teatud valgeliblede arvu vähenemisega (neutropeenia);
- lümfotsüütide arvu vähenemine, mis aitab võidelda infektsioonidega (lümfopeenia);
- leukotsüütide üldarv;
- söögiisu langus;
- kaaliumivaegus (võib põhjustada lihassenõrkust ja südame rütmihäireid);
- suur kusihappesisaldus veres (võib põhjustada podagrat ja neeruprobleeme);
- peavalu;
- pearinglus;
- õhupuudus aktiivsel kasutamisel;
- ninaverejooks;
- oksendamine;
- süvaveenitromboos (verehüüve veenis);
- verevalumid.

Aeg-ajalt: (esinevad 1...100 inimesel st):

- raske bakteriaalne infektsioon koos ohtlikult madala vererõhuga (septiline šokk), mis võib olla eluohtlik või isegi fataalne;
- verehüüve kopsudes;
- müelodüsplastiline sündroom (teatud tüüpi verevähk);
- äge müeloidleukeemia (teatud tüüpi verevähk).

Arst või meditsiiniõde võib anda teile sümptomite raviks ja/või kõrvalnähtude ennetamiseks lisaravimeid.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi \(vt V lisa\)](#) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Pepaxtit säilitada**

Pepaxtit säilitatakse haiglas või kliinikus, et need juhised oleksid tervishoiutöötajatele.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte külmutada.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Pepaxti sisaldab

- Toimeaine on melfalaanflufenamiid. Üks viaal sisaldab 20 mg melfalaanflufenamiidi (vesinikkloriidina).
- Teine koostisosa on sahharoos (suhkur).

### Kuidas Pepaxti välja näeb ja pakendi sisu

Pepaxti on valge kuni valkjast pulber klaasviaalis.

Igas karbis on üks viaal.

### Müügiloa hoidja

Oncopeptiidid AB (publ)  
Västra Trädgårdsgatan 15  
111 53 Stockholm  
Rootsi

### Tootja

Eumedita NV  
Chemin de Nauwelette 1  
7170 Ravi  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole:

Oncopeptiidid AB (publ)  
Tel: +46 8 615 20 40  
e-mail: info@oncopeptides.com

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.**

### Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

See infoleht on kõigis ELi/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

-----

### Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutamise, käsitlemise, manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise üksikasjalikud juhised

Pepaxti peab valmistama tervishoiutöötaja, kasutades aseptilist tehnikat, et tagada valmislahuse steriilsus.

#### Valmistamiseks vajalikud lisalahustid:

5% glükoosi süste-/infusioonilahus (toatemperatuuril).  
250 ml külma (2...8 °C) naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust (külmkapis hoitud vähemalt 4 tundi).

### Tabel 1. Lahjendamismahud Pepaxti annuse kohta

Mahu kirjeldus	Pepaxti annus			
	40 mg (2 viaali)	30 mg (1,5 viaali)	20 mg (1 viaal)	15 mg (0,75 viaali)
Valmisravimi jaoks vajaliku manustamiskõlblikuks muudetud Pepaxti lahuse maht	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Infusioonikoti lõplik kogumaht pärast lahjendamist	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Pepaxti kontsentratsioon pärast lahjendamist	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

### Ettevalmistus

Enne ettevalmistamise alustamist lugege läbi kõik juhised.

3.–5. etapp tuleb lõpule viia 30 minuti jooksul.

<u>Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise etapid</u>			
<i>1. samm</i>			
Määrake annuse jaoks vajalike viaalide arv vastavalt tabelile 1 „Lahjendamismahud Pepaxti annuse kohta“. Asetage viaal (viaalid) toatemperatuuril vähemalt 30 minutiks.			
<i>2. samm</i>			
Loksutage viaali (viaale) tugevasti või vorteksiga, et lüofiliseeritud pulbrikook laguneks pulbriks.			
3.–5. etapp tuleb lõpule viia 30 minuti jooksul.			
<i>3. samm</i>			
Pepaxti 40 mg annus	Pepaxti 30 mg annus	Pepaxti 20 mg annus	Pepaxti 15 mg annus
Lahustage aseptiliselt iga 2 viaali sisu 40 ml 5% glükoosilahusega, et saada lõppkontsentratsioon 0,5 mg/ml.	Lahustage aseptiliselt iga 2 viaali sisu 40 ml 5% glükoosilahusega, et saada lõppkontsentratsioon 0,5 mg/ml.	Valmistage aseptiliselt kokku 1 viaal 40 ml 5% glükoosilahusega, et saada lõppkontsentratsioon 0,5 mg/ml.	Valmistage aseptiliselt kokku 1 viaal 40 ml 5% glükoosilahusega, et saada lõppkontsentratsioon 0,5 mg/ml.
Veenduge, et 5% glükoosilahus on toatemperatuuril (20...25 °C). Loksutage viaali (viaale) tugevasti, kuni lahus on selge.			
Laske viaalil (viaalidel) seista, et õhumullid saaksid selge lahuse olemasolu kinnitamiseks hajuda.			
<i>4. samm</i>			
Külmkapis (2...8 °C) hoitud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse 250 ml kotist tõmmake välja 80 ml. Visake eemaldatud 80 ml lahust ära.			

<i>5. samm</i>			
Pepaxti 40 mg annus	Pepaxti 30 mg annus	Pepaxti 20 mg annus	Pepaxti 15 mg annus
Võtke 80 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust Pepaxti viaalidest ja viige see üle intravenoossesse süstelahusesse, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), et saada lõppkontsentratsioon 0,16 mg/ml.	Võtke 60 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust Pepaxti viaalidest ja viige üle intravenoossesse süstelahusesse, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), et saada lõppkontsentratsioon 0,13 mg/ml.	Võtke 40 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust Pepaxti viaalidest ja viige see üle intravenoossesse süstelahusesse, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), et saada lõppkontsentratsioon 0,10 mg/ml.	Võtke 30 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust Pepaxti viaalidest ja viige see üle intravenoossesse süstelahusesse, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), et saada lõppkontsentratsioon 0,08 mg/ml.
Visake viaali(desse) jäänud kasutamata osa ära. Pöörata õrnalt lahuse segamiseks kotti. Mitte raputada. Kontrollige, kas lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane. Ärge kasutage, kui lahuse värvus on muutunud või selles on nähtavaid osakesi.			

#### Säilitamise tähtajad

Pepaxti laguneb lahuses, eriti toatemperatuuril, ning lahjendatud lahuse säilitamise tähtaegu ei tohi ületada.

<i>Koheseks manustamiseks</i>
Lahjendatud Pepaxti lahuse infusioon peab algama <b>60 minuti jooksul</b> pärast manustamiskõlblikuks muutmise algust (3. etapp).
<i>Manustamise edasilükkamine</i>
Kui lahjendatud Pepaxti lahust ei manustata kohe, tuleb see 30 minuti jooksul pärast esmast manustamiskõlblikuks muutmist (3. etapp) asetada külmikusse (2...8 °C) ja säilitada <b>kuni 6 tundi</b> .

#### Manustamine

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes. Ärge kasutage, kui märkate nähtavalt läbipaistmatuid osakesi, värvimuutust või vööosakesi.

<i>Manustamise etapid</i>
<i>6. samm</i> Manustage Pepaxti 30-minutilise intravenoosse infusioonina tsentraalse veenikateetri, näiteks PICC või tunneleeritud tsentraalse veenikateetri kaudu. Kui infusioonikotti on hoitud külmikus, laske sellel soojeneda toatemperatuurini (20...25 °C). Alustage infusiooni 30 minuti jooksul pärast lahjendatud lahuse eemaldamist külmikust.
<i>7. samm</i> Pärast Pepaxti infusiooni lõppu loputage tsentraalkateeter naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

#### Hävitamine

Pepaxti on tsütotoksiline ravim, mis on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Lämmastikipriidi analoogide ohutu käsitlemise ja hävitamise protseduuri peavad järgima tervishoiutöötajad või

meditsiinitöötajad ja see peab järgima tsütotoksiliste ravimite kohta kehtivaid nõudeid. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

□