

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pepaxti 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un flaconcino di polvere contiene 20 mg di melfalan flufenamide (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).  
Polvere liofilizzata bianca o biancastra.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Pepaxti è indicato, in associazione con desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno tre linee di terapia precedenti, la cui malattia è refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale antiCD38, e che hanno mostrato progressione della malattia durante o dopo l'ultima terapia. Per i pazienti sottoposti in precedenza a trapianto autologo di cellule staminali, il tempo intercorso fino alla progressione deve essere di almeno 3 anni dal trapianto (vedere paragrafo 4.4).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia con Pepaxti deve essere iniziata e condotta sotto la supervisione di medici esperti nel trattamento del mieloma multiplo.

#### Posologia

La dose iniziale raccomandata di Pepaxti è di 40 mg il giorno 1 di ciascun ciclo di trattamento di 28 giorni. Per i pazienti con peso corporeo pari o inferiore a 60 kg, la dose iniziale raccomandata è di 30 mg il giorno 1 di ciascun ciclo di 28 giorni. Si raccomanda di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 5.1).

La dose raccomandata di desametasone è di 40 mg per via orale nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ciascun ciclo di trattamento di 28 giorni. Per i pazienti di età pari o superiore a 75 anni, la dose raccomandata di desametasone è di 20 mg. Per ulteriori informazioni sulla somministrazione di desametasone, vedere paragrafo 5.1 e il riassunto delle caratteristiche del prodotto corrispondente.

#### *Modifica della dose in caso di reazioni avverse*

Pepaxti deve essere sospeso se la conta dei neutrofili è inferiore a  $1 \times 10^9/L$  o la conta piastrinica è inferiore a  $50 \times 10^9/L$ .

La riduzione della dose raccomandata e le modifiche della dose in caso di reazioni avverse di Pepaxti sono presentate rispettivamente nella tabella 1 e nella tabella 2.

**Tabella 1. Riduzione della dose raccomandata di Pepaxti in caso di reazioni avverse**

Riduzione della dose	Dose* in pazienti con peso corporeo superiore a 60 kg	Dose* in pazienti con peso corporeo pari o inferiore a 60 kg
	40 mg	30 mg
Prima	30 mg	20 mg
Seconda	20 mg	15 mg
Terza	15 mg	Interrompere definitivamente la somministrazione di Pepaxti nei pazienti che non sono in grado di tollerare 15 mg
Successiva	Interrompere definitivamente la somministrazione di Pepaxti nei pazienti che non sono in grado di tollerare 15 mg	-

Somministrato per via endovenosa il giorno 1 di ciascun ciclo di 28 giorni. Per le modifiche della dose, vedere la tabella 2.

**Tabella 2. Modifiche della dose raccomandate in caso di reazioni avverse di Pepaxti (classificazione delle reazioni avverse secondo la versione 5.0 del CTCAE)**

Reazione avversa	Severità	Modifica della dose
Reazione avversa ematologica (vedere paragrafo 4.4)	Conta piastrinica inferiore a $50 \times 10^9/L$ in un giorno in cui è prevista la somministrazione di Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere Pepaxti e monitorare settimanalmente la conta piastrinica fino a quando non è pari o superiore a <math>50 \times 10^9/L</math>.</li> <li>Riprendere Pepaxti al livello di dosaggio inferiore successivo.</li> </ul>
	Conta assoluta dei neutrofili inferiore a $1 \times 10^9/L$ in un giorno in cui è prevista la somministrazione di Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere Pepaxti e monitorare settimanalmente la conta dei neutrofili fino a quando non è pari o superiore a <math>1 \times 10^9/L</math>.</li> <li>Riprendere Pepaxti al livello di dosaggio inferiore successivo.</li> </ul>
Reazione avversa non ematologica (vedere paragrafo 4.8)	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valutare la sospensione del trattamento con Pepaxti fino alla risoluzione almeno al grado 1 o al basale.</li> <li>Valutare la possibilità di riprendere Pepaxti al livello di dosaggio inferiore successivo.</li> </ul>
	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere Pepaxti fino alla risoluzione almeno al grado 1 o al basale.</li> <li>Valutare la possibilità di riprendere Pepaxti al livello di dosaggio inferiore successivo.</li> </ul>

**Medicinali concomitanti raccomandati**

Valutare l'eventualità di somministrare un trattamento profilattico concomitante con antimicrobici per ridurre il rischio di infezioni (vedere paragrafo 4.8).

A discrezione del medico e in conformità con la prassi locale, prima e durante il trattamento con Pepaxti devono essere somministrati agenti antiemetici (vedere paragrafo 4.4).

**Popolazioni speciali****Anziani**

Non si raccomanda nessuna modifica della dose nei pazienti anziani.

**Compromissione renale**

Non è necessaria alcuna modifica della dose di Pepaxti nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) stimata superiore a  $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . Nei pazienti con eGFR  $30\text{-}45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  si raccomanda una dose di 30 mg. Non ci sono dati sufficienti nei pazienti con

eGFR inferiore a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per formulare una raccomandazione posologica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non è necessaria alcuna modifica della dose di Pepaxti nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati sufficienti nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa per formulare una raccomandazione posologica.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Pepaxti nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Pepaxti è per uso endovenoso.

Pepaxti deve essere somministrato come infusione della durata di 30 minuti tramite un dispositivo di accesso venoso centrale, come un catetere centrale a inserimento periferico (PICC) o un catetere venoso centrale tunnellizzato.

Pepaxti deve essere ricostituito e diluito da un operatore sanitario prima della somministrazione. L'infusione della soluzione diluita deve iniziare entro 60 minuti dall'inizio della ricostituzione iniziale o essere posta in frigorifero entro 30 minuti dall'inizio della ricostituzione iniziale. Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipsersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Trombocitopenia

Pepaxti può causare trombocitopenia. La trombocitopenia (compresa conta piastrinica diminuita) è stata segnalata frequentemente negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Poiché la trombocitopenia può aumentare il rischio di eventi emorragici gravi, si deve raccomandare ai pazienti di rivolgersi a un medico in caso di comparsa di segni o sintomi di sanguinamento e lividura.

La conta piastrinica deve essere monitorata al basale, durante il trattamento e se clinicamente indicato. I pazienti devono essere monitorati con maggiore frequenza durante i primi due mesi di trattamento. Pepaxti non deve essere somministrato se la conta piastrinica è inferiore a  $50 \times 10^9/L$ . Il trattamento deve essere sospeso fino a quando la conta piastrinica non è pari a  $50 \times 10^9/L$  o superiore (in assenza di trasfusioni recenti). Il trattamento deve essere ripreso al livello di dosaggio inferiore successivo. La dose e/o lo schema posologico devono essere modificati in base ai segni e ai sintomi emorragici (vedere paragrafo 4.2). Valutare il trattamento della trombocitopenia con trasfusioni e/o altri trattamenti in base alle indicazioni cliniche.

#### Neutropenia

Pepaxti può causare neutropenia. La neutropenia (compresa conta dei neutrofili diminuita) è stata segnalata frequentemente negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Poiché la neutropenia può aumentare il rischio di infezioni, si deve raccomandare ai pazienti di rivolgersi a un medico in caso di comparsa di segni o sintomi di infezione.

La conta dei neutrofili deve essere monitorata al basale, durante il trattamento e se clinicamente indicato. I pazienti devono essere monitorati con maggiore frequenza durante i primi due mesi di

trattamento. Pepaxti non deve essere somministrato se la conta assoluta dei neutrofili è inferiore a  $1 \times 10^9/L$ . Il trattamento deve essere sospeso fino a quando la conta assoluta dei neutrofili non è pari a  $1 \times 10^9/L$  o superiore. Il trattamento deve essere ripreso al livello di dosaggio inferiore successivo. La dose e/o lo schema posologico devono essere modificati in base ai segni e ai sintomi di infezione (vedere paragrafo 4.2). Valutare il trattamento dei pazienti neutropenici con fattori di crescita ematopoietici e/o antimicrobici profilattici in base alle indicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.2).

### Anemia

L'anemia è stata segnalata frequentemente negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). La conta eritrocitaria deve essere monitorata al basale, durante il trattamento e se clinicamente indicato. I pazienti devono essere monitorati con maggiore frequenza durante i primi due mesi di trattamento. Valutare il trattamento dell'anemia con trasfusioni e/o eritropoietina in base alle indicazioni cliniche.

### Infezioni

Pepaxti può causare infezioni, comprese infezioni di grado  $\geq 3$  come polmonite e infezioni delle vie respiratorie superiori (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni di infezione. Valutare il trattamento delle infezioni con antimicrobici in base alle indicazioni cliniche.

### Eventi gastrointestinali

Nausea e diarrea sono molto comuni e il vomito è comune durante il trattamento con Pepaxti (vedere paragrafo 4.8). Valutare la profilassi con agenti antiemetici prima e durante l'infusione con melfalan flufenamide (vedere paragrafo 4.2).

### Eventi tromboembolici

In pazienti trattati con Pepaxti in associazione con desametasone sono stati osservati eventi tromboembolici venosi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con fattori di rischio noti di tromboembolia, compresa la trombosi pregressa, devono essere attentamente monitorati. La decisione di adottare misure profilattiche deve essere presa dopo un'attenta valutazione dei fattori di rischio sottostanti del singolo paziente, tra cui l'insorgenza di trombocitopenia. Nei pazienti ad alto rischio può essere valutata la profilassi antitrombotica.

### Mutagenicità

Melfalan, un metabolita di melfalan flufenamide, è mutageno negli animali e sono state osservate aberrazioni cromosomiche nei pazienti trattati con melfalan.

### Cancerogenicità

#### *Leucemia mieloide acuta (AML) e sindromi mielodisplastiche (MDS)*

In pazienti affetti da mieloma multiplo a cui è stato somministrato Pepaxti si sono verificati casi di AML e MDS (vedere paragrafo 4.8). Quando si prende in considerazione l'uso di melfalan flufenamide, il rischio leucemogeno deve essere valutato in rapporto al potenziale beneficio terapeutico. I pazienti devono essere attentamente monitorati prima e durante il trattamento per rilevare l'insorgenza di AML e MDS.

#### *Secondi tumori maligni primari (SPM)*

L'uso di agenti alchilanti è stato collegato allo sviluppo di un secondo tumore maligno primario (SPM) e sono stati segnalati SPM anche dopo l'uso di Pepaxti, vedere paragrafo 4.8. Quando il metabolita melfalan di melfalan flufenamide è usato in associazione a lenalidomide e prednisone, e in misura minore in associazione a talidomide e prednisone, è stato collegato a un aumento del rischio di SPM solidi in pazienti anziani con mieloma multiplo di nuova diagnosi. Melfalan flufenamide non è

indicato in associazione a lenalidomide o talidomide. I pazienti devono essere attentamente monitorati prima e durante il trattamento per rilevare l'insorgenza di un secondo tumore maligno primario.

#### Precedente trapianto autologo di cellule staminali

Pepaxti non è raccomandato in pazienti che hanno avuto una progressione entro 36 mesi dopo un ASCT (vedere paragrafo 4.1.). Ciò si basa sui risultati dello studio OP-103 (OCEAN), uno studio di fase 3 randomizzato in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario dopo 2-4 linee di terapia precedente e refrattario a lenalidomide e all'ultima linea di terapia. Analisi post-hoc hanno dimostrato che i pazienti trattati con melfalan flufenamide/desametasone che avevano avuto una progressione meno di 36 mesi dopo un ASCT avevano una sopravvivenza inferiore rispetto al braccio di confronto pomalidomide/desametasone, con una OS mediana di 15,7 mesi (IC 95%: 11,9; 20,5, n=101) rispetto a 28,7 mesi (IC 95%: 20,2; 34,1; n=101), rispettivamente. Per i pazienti che non avevano avuto un ASCT in precedenza o che avevano avuto una progressione più di 36 mesi dopo un ASCT, l'OS mediana era di 23,6 mesi (IC 95%: 18,9; 28,0; n=145) con melfalan flufenamide/desametasone rispetto a 19,8 mesi (IC 95%: 12,6; 26,5; n=148) nel braccio con pomalidomide/desametasone.

#### Regime di condizionamento mieloablattivo

L'efficacia e la sicurezza di Pepaxti alle dosi necessarie per la mieloablazione non sono state studiate nell'uomo. Pepaxti non deve essere usato per il regime di condizionamento prima del trapianto di cellule staminali.

#### Compromissione renale

I pazienti con compromissione renale devono essere attentamente monitorati, dal momento che possono presentare una marcata soppressione del midollo osseo. Non ci sono dati sufficienti nei pazienti con eGFR inferiore a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per formulare una raccomandazione posologica (vedere paragrafo 4.2).

#### Vaccini vivi attenuati

È stato descritto un rischio di malattia severa che può portare a un esito fatale con il metabolita melfalan in pazienti che ricevono vaccini vivi attenuati. Questo rischio è maggiore nei pazienti già immunosoppressi a causa della malattia preesistente. È opportuno utilizzare un vaccino inattivato o a mRNA, qualora esista.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con melfalan flufenamide. Sulla base dei dati *in vitro* e clinici disponibili, per melfalan flufenamide esiste un basso rischio di interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche (vedere paragrafo 5.2).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile/contraccezione per uomini e donne

Come per tutti i trattamenti citotossici, i pazienti di sesso maschile e femminile che utilizzano melfalan flufenamide devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci e affidabili fino a sei mesi dopo la cessazione del trattamento.

#### Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di melfalan flufenamide nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali con il metabolita di melfalan flufenamide melfalan hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A causa delle proprietà genotossiche e della somiglianza strutturale di melfalan flufenamide con composti teratogeni noti, è possibile che melfalan flufenamide possa indurre malformazioni congenite nella prole dei pazienti trattati. Melfalan flufenamide non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della paziente non richiedano il trattamento con melfalan flufenamide.

### Allattamento

Non è noto se melfalan flufenamide o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. A causa delle sue proprietà genotossiche, melfalan flufenamide è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

Si prevede che melfalan flufenamide, come altri agenti con proprietà alchilanti, sopprima la funzione ovarica nelle donne in premenopausa, con conseguente amenorrea in un ampio numero di pazienti. Studi condotti su animali hanno dimostrato che melfalan flufenamide può avere effetti avversi sulla spermatogenesi (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, è possibile che melfalan flufenamide possa causare effetti avversi temporanei o permanenti sulla fertilità maschile.

Si consiglia la crioconservazione del liquido seminale prima del trattamento.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Pepaxti altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È possibile che determinate reazioni avverse di melfalan flufenamide, quali capogiro e nausea, possano influire su tale capacità.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Pepaxti in associazione con desametasone è stata valutata in 491 pazienti con mieloma multiplo, tra cui 147 pazienti con malattia refrattaria alla tripla classe che hanno ricevuto almeno tre linee di terapia precedenti. Le reazioni avverse più frequenti sono trombocitopenia (83%), neutropenia (72%), anemia (66%), nausea (21%), diarrea (19%) e piresia (19%). Le reazioni avverse gravi più frequenti sono polmonite (11%), trombocitopenia (5%) e infezione delle vie respiratorie (4%).

### Tabella delle reazioni avverse

La tabella 3 sintetizza le reazioni avverse segnalate nei pazienti trattati con Pepaxti. I dati si riferiscono all'esposizione a Pepaxti come agente singolo o in associazione con desametasone in 491 pazienti con mieloma multiplo.

Le reazioni avverse sono descritte utilizzando i termini MedDRA.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 3. Reazioni avverse segnalate in pazienti con mieloma multiplo trattati con Pepaxti negli studi clinici**

<b>Classificazione e per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza complessiva</b>	<b>Frequenza grado 3/4</b>
Infezioni ed infestazioni	Shock settico	Non comune	Non comune
	Sepsi <sup>5</sup>	Comune	Comune
	Infezione polmonare <sup>2</sup>	Molto comune	Comune
	Infezione delle vie respiratorie <sup>1</sup>	Molto comune	Comune
Tumori benigni, maligni e non	Sindrome mielodisplastica (MDS)	Non comune	Non comune

<b>Classificazion e per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza complessiva</b>	<b>Frequenza grado 3/4</b>
specificati (incl. cisti e polipi)	Leucemia mieloide acuta (AML)	Non comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia febbrile	Comune	Comune
	Trombocitopenia <sup>3</sup>	Molto comune	Molto comune
	Neutropenia <sup>4</sup>	Molto comune	Molto comune
	Anemia	Molto comune	Molto comune
	Leucopenia	Comune	Comune
	Linfopenia	Comune	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Comune	Non comune
	Ipokaliemia	Comune	Comune
	Iperuricemia	Comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune	Non comune
	Capogiro	Comune	Non comune
Patologie vascolari	Trombosi venosa profonda	Comune	Non comune
	Ematoma	Comune	-
Patologie respiratorie, toraciche e mediastinic he	Embolia polmonare	Non comune	Non comune
	Dispnea	Molto comune	Non comune
	Dispnea da sforzo	Comune	-
	Tosse	Molto comune	Non comune
	Epistassi	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinal i	Diarrea	Molto comune	Comune
	Nausea	Molto comune	Non comune
	Vomito	Comune	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Molto comune	Comune
	Stanchezza	Molto comune	Comune
	Astenia	Molto comune	Comune

<sup>1</sup> L'infezione delle vie respiratorie comprende gli eventi di infezione delle vie respiratorie, infezione virale delle vie respiratorie, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori, bronchite, bronchite virale e infezione delle vie respiratorie inferiori.

<sup>2</sup> L'infezione polmonare comprende gli eventi di polmonite, polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, polmonite da COVID-19, polmonite influenzale e polmonite virale.

<sup>3</sup> La trombocitopenia comprende gli eventi di trombocitopenia e conta piastrinica diminuita.

<sup>4</sup> La neutropenia comprende gli eventi di neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.

<sup>5</sup> La sepsi comprende gli eventi di sepsi, sepsi da *Escherichia*, sepsi batterica e urosepsi.

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### Trombocitopenia

La trombocitopenia è stata segnalata nell'83% dei pazienti e la trombocitopenia di grado 3/4 è stata segnalata nel 74% dei pazienti trattati con Pepaxti. Il 33% dei pazienti ha manifestato trombocitopenia di grado 3/4 durante il primo ciclo di trattamento. Il tempo mediano all'insorgenza di trombocitopenia di grado 3 o 4 è stato di 43 giorni dalla prima dose. La trombocitopenia di grado 3/4 ha determinato un ritardo nella somministrazione, una riduzione della dose e la sospensione della somministrazione di Pepaxti nel 41%, 23% e 12% dei pazienti, rispettivamente.

### Sanguinamento

Un sanguinamento di qualsiasi grado è stato segnalato nel 21% dei pazienti. Un sanguinamento di grado 3 è stato segnalato nel 2% dei pazienti e un sanguinamento di grado 4 è stato segnalato in <1%

dei pazienti. I sanguinamenti più comunemente riferiti sono epistassi, che ha interessato il 6% dei pazienti, ed ematoma non specificato, che ha interessato il 2% dei pazienti. Sono stati segnalati sanguinamenti iniziati durante il ciclo in concomitanza con trombocitopenia di grado 3/4 nel 14% dei pazienti.

#### Neutropenia

La neutropenia è stata segnalata nel 72% dei pazienti, mentre la neutropenia di grado 3/4 è stata segnalata nel 66% dei pazienti trattati con Pepaxti. Il 38% dei pazienti ha manifestato neutropenia di grado 3/4 durante il primo ciclo di trattamento. Il tempo mediano all'insorgenza di neutropenia di grado 3 o 4 è stato di 22 giorni dalla prima dose.

La neutropenia di grado 3/4 ha determinato un ritardo nella somministrazione, una riduzione della dose e la sospensione della somministrazione di Pepaxti nel 26%, 9% e 4% dei pazienti, rispettivamente.

Si sono verificate infezioni durante il ciclo in concomitanza con neutropenia di grado 3/4 nel 21% dei pazienti. Sono state segnalate infezioni clinicamente significative (grado 3 o superiore) nell'8% dei pazienti con neutropenia concomitante di grado 3/4. La neutropenia febbrile è stata segnalata nel 4% dei pazienti.

#### Infezioni

Tutti i pazienti della popolazione bersaglio sono a rischio di infezioni a causa del loro stato di immunodeficienza. Esiste la possibilità che la mielosoppressione e gli effetti immunosoppressivi indotti da melfalan flufenamide facilitino lo sviluppo di infezioni che possono avere esito fatale nelle manifestazioni più severe. Può essere utile adottare misure profilattiche come la somministrazione di antimicrobici (vedere paragrafo 4.2).

Il 52% dei pazienti trattati con Pepaxti ha sviluppato un'infezione di qualsiasi tipo. L'infezione polmonare e altre infezioni delle vie respiratorie sono i tipi di infezioni più comuni.

#### Anemia

L'anemia è stata segnalata nel 66% dei pazienti, l'anemia di grado 3 è stata segnalata nel 41% dei pazienti e l'anemia di grado 4 è stata segnalata nell'1% dei pazienti trattati con Pepaxti.

#### Secondi tumori maligni primari

Gli agenti alchilanti sono stati associati allo sviluppo di MDS, AML e secondi tumori maligni di altro tipo. Lo sviluppo di MDS e AML nei pazienti che hanno ricevuto Pepaxti negli studi clinici è stato non comune. È stato segnalato anche un basso numero di secondi tumori maligni primari di altro tipo, i più comuni dei quali sono il carcinoma basocellulare e il carcinoma a cellule squamose.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischi/benefici del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, è probabile che si verifichino eventi gastrointestinali quali nausea e vomito ed eventi ematologici dovuti alla soppressione del midollo osseo. Il paziente deve essere monitorato per individuare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse, compreso un esame emocromocitometrico completo a cadenza settimanale per almeno 4 settimane e, se necessario, deve essere istituito un adeguato trattamento di supporto, come trasfusioni di sangue, antimicrobici e/o fattori di crescita ematopoietici. Non esiste un antidoto specifico noto per melfalan flufenamide.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, analoghi della mostarda azotata, codice ATC: L01AA10

#### Meccanismo d'azione

Melfalan flufenamide è un farmaco alchilante coniugato peptidico. Il farmaco è costituito da un dipeptide e da una frazione alchilante del gruppo degli analoghi della mostarda azotata. Il coniugato peptidico intatto lipofilo si distribuisce rapidamente tramite trasporto passivo nelle cellule, dove è legato e catalizzato dalle esterasi e dalle peptidasi nel metabolita melfalan. Come avviene per altri farmaci del gruppo delle mostarde azotate, la formazione di legami incrociati (cross-linking) del DNA è coinvolta nell'attività antitumorale di melfalan flufenamide. In saggi cellulari, melfalan flufenamide ha inibito la proliferazione e ha indotto l'apoptosi delle cellule tumorali ematopoietiche. La conservazione dell'attività citotossica è stata dimostrata in cellule di mieloma multiplo con funzionalità p53 assente o compromessa. Melfalan flufenamide ha mostrato citotossicità sinergica con desametasone in linee cellulari di mieloma multiplo resistenti e non resistenti a melfalan.

#### Effetti farmacodinamici

##### *Elettrofisiologia cardiaca*

Alla dose approvata, melfalan flufenamide non incide in misura clinicamente rilevante su parametri ECG quali intervallo PR, intervallo QRS o intervallo QTc.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di melfalan flufenamide in associazione con desametasone sono state valutate in HORIZON, uno studio multicentrico a braccio singolo condotto su 157 pazienti con mieloma multiplo recidivante-refrattario (RRMM). Un totale di 157 pazienti ha ricevuto melfalan flufenamide 40 mg il giorno 1 e desametasone 40 mg (20 mg per pazienti di età  $\geq 75$  anni) il giorno 1, 8, 15 e 22 di ciascun ciclo di 28 giorni. I pazienti sono stati trattati fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di tossicità inaccettabile. Centodieci di questi pazienti erano affetti da mieloma multiplo refrattario ad almeno un inibitore del proteasoma, almeno un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale antiCD38, ossia erano refrattari alla tripla classe (TCR) e avevano ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti. I pazienti con malattia refrattaria primaria sono stati esclusi dallo studio.

La durata mediana del trattamento con melfalan flufenamide nella popolazione di pazienti TCR (n=110) è stata di 3,0 mesi (intervallo da 1,0 a 28,0 mesi).

Dei 110 pazienti TCR che hanno ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti nello studio HORIZON, 52 pazienti non sono stati sottoposti ad ASCT o hanno avuto una progressione più di 36 mesi dopo un ASCT e 58 pazienti hanno mostrato progressione entro 36 mesi da un ASCT. Le caratteristiche della malattia e i risultati relativi all'efficacia nei pazienti TCR che hanno ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti e non sono stati sottoposti ad ASCT o hanno mostrato progressione più di 36 mesi dopo un ASCT sono presentati in sintesi nella tabella 4 e nella tabella 5.

La misura principale degli esiti di efficacia era il tasso di risposta complessiva (ORR, Overall Response Rate) valutato dagli sperimentatori in base ai criteri IMWG.

**Tabella 4. Caratteristiche della malattia in pazienti refrattari alla tripla classe che hanno ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti e non sono stati sottoposti ad ASCT o hanno mostrato progressione più di 36 mesi dopo un ASCT nello studio HORIZON**

Parametro	Studio HORIZON (n=52)
Tempo mediano in anni dalla diagnosi all'inizio del trattamento in studio (intervallo)	7,4 (0,7-24,6)

<b>Parametro</b>	<b>Studio HORIZON (n=52)</b>
Regimi di trattamento precedenti, numero mediano (intervallo)	5 (3-10)
Età, mediana (intervallo)	70 (42-86)
Pazienti <65 anni di età, n (%)	18 (35%)
Pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni, n (%)	18 (35%)
Pazienti di età ≥ 75 anni, n (%)	16 (31%)
Stato refrattario documentato, n (%)	
Lenalidomide	47 (90%)
Pomalidomide	49 (94%)
Bortezomib	37 (71%)
Carfilzomib	26 (50%)
Daratumumab	49 (94%)
Refrattari agli alchilanti	32 (62%)
Esposti a melfalan	30 (58%)
Refrattari a melfalan	11 (21%)
Trapianto di cellule staminali precedente, n (%)	19 (37%)
ECOG al basale, n (%)	
0/1	9 (17%)/34 (65%)
2/3	8 (15%)/1 (2%)
Sistema internazionale di stadiazione al basale, n (%)	
I	15 (29%)
II	15 (29%)
III	19 (37%)
Mancante/non noto	3 (6%)
Citogenetica ad alto rischio <sup>a</sup> , n (%)	21 (40%)
Malattia extramidollare (EMD), n (%)	22 (42%)

<sup>a</sup> del(17p), t(4;14), t(14;16), guadagno (1q) e t(14;20).

**Tabella 5. Risultati in termini di efficacia in pazienti refrattari alla tripla classe che hanno ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti e non sono stati sottoposti ad ASCT o hanno mostrato progressione più di 36 mesi dopo un ASCT nello studio HORIZON**

	<b>Studio HORIZON, n=52</b>
<b>Risposta</b>	<b>Valutata dallo sperimentatore</b>
Tasso di risposta complessiva (ORR) <sup>a</sup> , IC 95% (%)	28,8% (17,1%, 43,1%)
Risposta completa stringente (sCR)	0
Risposta completa (CR)	0
Risposta parziale molto buona (VGPR)	5 (9,6%)
Risposta parziale (PR)	10 (19,2%)
<b>Durata della risposta (DOR)</b>	
Mediana, IC 95% (mesi)	7,6 (3,0-12,3)
Tempo alla risposta, intervallo mediano (mesi)	2,3 (1,0-10,5)

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

#### Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pepaxti in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione di Pepaxti 40 mg, durante l'infusione di 30 minuti sono state raggiunte concentrazioni plasmatiche di picco di melfalan flufenamide pari in media a 159 ng/mL (CV% 39). Le concentrazioni plasmatiche di picco del metabolita attivo melfalan sono state raggiunte da 4 a 15 minuti dopo la fine dell'infusione di Pepaxti 40 mg. In seguito alla somministrazione di Pepaxti 40 mg, la  $C_{max}$  media (CV%) è stata di 432 ng/mL (30%) e l' $AUC_{0-INF}$  è stata di 3 143 mcg/mL/h (28%) per il metabolita melfalan a seguito di una dose singola. La  $C_{max}$  media (CV%) è stata di 419 ng/mL (33%) e l' $AUC_{0-INF}$  è stata di 2 933 mcg/mL/h (29%) per il metabolita melfalan allo stato stazionario.

L'AUC di melfalan flufenamide e del metabolita melfalan aumenta approssimativamente in modo proporzionale alla dose nell'intervallo di dosaggio da 25 a 130 mg.

### Distribuzione

*In vivo* la scomparsa di melfalan flufenamide dal plasma è rapida ed è attribuita alla distribuzione nei tessuti periferici.

Il volume di distribuzione medio (CV%) è stato di 35 L (71%) per melfalan flufenamide e il volume apparente di distribuzione medio è stato di 76 L (32%) per il metabolita melfalan a seguito di una dose singola di melfalan flufenamide.

### Biotrasformazione

Melfalan flufenamide viene metabolizzato nei tessuti nel metabolita desetil-melfalan flufenamide e nel metabolita melfalan. Non si osserva un metabolismo apprezzabile di melfalan flufenamide nel metabolita melfalan nel plasma. Melfalan viene metabolizzato principalmente tramite idrolisi spontanea in monoidrossimelfalan e diidrossimelfalan.

### Eliminazione

Dopo la fine dell'infusione di Pepaxti 40 mg, l'emivita di eliminazione media (CV%) di melfalan flufenamide è di 2,1 minuti (34%). L'emivita di eliminazione media (CV%) del metabolita melfalan è di 70 minuti (21%). La clearance media (CV%) di melfalan flufenamide e del metabolita melfalan è di 692 L/h (49%) e 23 L/h (23%), rispettivamente, alla dose raccomandata di Pepaxti di 40 mg.

Si ritiene che l'escrezione renale ed epatica di melfalan flufenamide invariato sia trascurabile, in quanto la clearance plasmatica totale di melfalan flufenamide supera di gran lunga la velocità di filtrazione glomerulare renale (GFR) e il flusso ematico epatico.

### Popolazioni specifiche

#### Pazienti anziani (> 65 anni)

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono state osservate differenze nella farmacocinetica del metabolita melfalan in base all'età o al sesso.

#### Compromissione renale

Il metabolita di melfalan flufenamide melfalan viene parzialmente eliminato tramite escrezione renale. Nello studio OP-103, 58 pazienti trattati con melfalan flufenamide presentavano una funzionalità renale normale, 103 pazienti presentavano compromissione renale lieve e 117 pazienti presentavano compromissione renale moderata.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'AUC di melfalan è risultata in media superiore del 6% nei pazienti con insufficienza renale lieve, del 18% nei pazienti con insufficienza renale moderata con eGFR 45-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e del 32% nei pazienti con insufficienza renale moderata con eGFR 30-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. Nei pazienti con eGFR inferiore è stato osservato un effetto maggiore di Pepaxti sui livelli di trombociti. Nei pazienti con eGFR 30-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> si raccomanda una dose di Pepaxti di 30 mg. Non ci

sono dati sufficienti nei pazienti con eGFR inferiore a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per formulare una raccomandazione posologica.

#### Compromissione epatica

Non sono state osservate differenze nella farmacocinetica del metabolita melfalan in pazienti con compromissione epatica lieve [bilirubina totale  $\leq$  limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN) e aspartato aminotransferasi (AST)  $>$  ULN o bilirubina totale da 1 a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST]. L'effetto della compromissione epatica da moderata a severa (bilirubina totale  $>$  1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) sulla farmacocinetica non è noto.

#### Peso corporeo

Nei pazienti con peso corporeo inferiore sono state osservate esposizioni più elevate al metabolita melfalan. A un peso corporeo di 60 kg, la C<sub>max</sub> era in media superiore del 36% e l'AUC in media superiore del 31% rispetto a un peso corporeo di 95 kg. In pazienti con peso corporeo inferiore è stata osservata un'incidenza più elevata di trombocitopenia e neutropenia. Nei pazienti con peso corporeo pari o inferiore a 60 kg si raccomanda una dose di Pepaxti di 30 mg.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Cancerogenicità e mutagenicità

Pepaxti è genotossico. Studi meccanicistici *in vitro* hanno dimostrato che melfalan flufenamide causa danni irreversibili al DNA.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità o di mutagenicità con melfalan flufenamide.

#### Tossicologia riproduttiva

In studi di tossicologia a dosi ripetute, melfalan flufenamide è stato somministrato per via endovenosa nei ratti a 20, 40 o 55 mg/m<sup>2</sup> e nei cani a 0,45 o 0,90 mg/kg (9 o 18 mg/m<sup>2</sup>) ogni 21 giorni per due o tre dosi. In entrambe le specie sono state osservate diminuzione del peso dei testicoli e deplezione delle cellule germinali ed è stata osservata oligospermia epididimale nei cani. Nei cani sono stati osservati effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili a esposizioni inferiori alla dose clinica raccomandata di 40 mg. La reversibilità degli effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili non è stata valutata.

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva con melfalan flufenamide. Il metabolita di melfalan flufenamide melfalan è risultato teratogeno nei ratti dopo l'esposizione a una dose singola. In studi di tossicità riproduttiva a dose ripetuta, l'esposizione a melfalan ha portato a tossicità materna e ha indotto malformazioni congenite. In uno studio sui topi è stata osservata una riduzione del numero di piccoli per figliata.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino integro

3 anni

### Soluzione diluita

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, la soluzione diluita può essere conservata in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) per massimo 6 ore prima della somministrazione. Non congelare. Se conservata in frigorifero, attendere che la soluzione diluita raggiunga l'equilibrio a temperatura ambiente (da 20 °C a 25 °C) per massimo 30 minuti prima della somministrazione.

La soluzione per infusione diluita può essere conservata a temperatura ambiente per massimo 1,5 ore (incluso il tempo di infusione).

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (da 2 °C a 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro di tipo 1 da 50 mL sigillato con tappo in gomma clorobutilica e sigillo in alluminio con capsula rimovibile in plastica contenente 20 mg di polvere. Confezione da 1 flaconcino.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Pepaxti deve essere preparato da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica per garantire la sterilità della soluzione preparata.

### Solventi aggiuntivi necessari per la preparazione

Soluzione di glucosio 5% per iniezione/infusione (temperatura ambiente).

Sacca da 250 mL di soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) fredda (da 2 °C a 8 °C, refrigerare per almeno 4 ore) per iniezione.

**Tabella 6. Volumi di diluizione per dose di Pepaxti**

Descrizione del volume	Dose di Pepaxti			
	40 mg (2 flaconcini)	30 mg (1,5 flaconcini)	20 mg (1 flaconcino)	15 mg (0,75 flaconcino)
Volume della soluzione ricostituita di Pepaxti necessario per il prodotto finale	80 mL	60 mL	40 mL	30 mL
Volume totale finale della sacca per infusione dopo la diluizione	250 mL	230 mL	210 mL	200 mL
Concentrazione di Pepaxti dopo la diluizione	0,16 mg/mL	0,13 mg/mL	0,10 mg/mL	0,08 mg/mL

### Fasi di preparazione

Leggere integralmente le istruzioni prima di iniziare la preparazione.

Le fasi da 3 a 5 devono essere completate entro 30 minuti.

<u>Fasi di ricostituzione e diluizione</u>
<i>Fase 1</i> Determinare il numero di flaconcini necessari per la dose, come da tabella 6 “Volumi di diluizione per dose di Pepaxti”. Lasciare il flaconcino o i flaconcini di Pepaxti a temperatura ambiente per almeno 30 minuti.
<i>Fase 2</i> Agitare vigorosamente o agitare su vortex il flaconcino o i flaconcini per disintegrare l'agglomerato di polvere liofilizzata in polvere sfusa.

Le fasi da 3 a 5 devono essere completate entro 30 minuti.

*Fase 3*

Per una dose di Pepaxti di 40 mg	Per una dose di Pepaxti di 30 mg	Per una dose di Pepaxti di 20 mg	Per una dose di Pepaxti di 15 mg
Ricostituire in condizioni asettiche ciascuno dei 2 flaconcini con 40 mL di soluzione di glucosio al 5% per infusione per ottenere una concentrazione finale di 0,5 mg/mL.	Ricostituire in condizioni asettiche ciascuno dei 2 flaconcini con 40 mL di soluzione di glucosio al 5% per infusione per ottenere una concentrazione finale di 0,5 mg/mL.	Ricostituire in condizioni asettiche 1 flaconcino con 40 mL di soluzione di glucosio al 5% per infusione per ottenere una concentrazione finale di 0,5 mg/mL.	Ricostituire in condizioni asettiche 1 flaconcino con 40 mL di soluzione di glucosio al 5% per infusione per ottenere una concentrazione finale di 0,5 mg/mL.

Assicurarsi che la soluzione di glucosio al 5% per infusione sia a temperatura ambiente (da 20 °C a 25 °C). Agitare vigorosamente il flaconcino o i flaconcini fino a ottenere una soluzione limpida. Lasciare riposare il flaconcino o i flaconcini per consentire la dispersione delle bolle d'aria e verificare che la soluzione sia limpida.

*Fase 4*

Prelevare 80 mL da una sacca refrigerata (da 2 °C a 8 °C) da 250 mL di soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Eliminare gli 80 mL prelevati.

*Fase 5*

Per una dose di Pepaxti di 40 mg	Per una dose di Pepaxti di 30 mg	Per una dose di Pepaxti di 20 mg	Per una dose di Pepaxti di 15 mg
Prelevare 80 mL di soluzione ricostituita dai flaconcini di Pepaxti e trasferirli in una soluzione per iniezione per via endovenosa (e.v.) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere una concentrazione finale di 0,16 mg/mL.	Prelevare 60 mL di soluzione ricostituita dai flaconcini di Pepaxti e trasferirli in una soluzione per iniezione per via endovenosa (e.v.) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere una concentrazione finale di 0,13 mg/mL.	Prelevare 40 mL di soluzione ricostituita dai flaconcini di Pepaxti e trasferirli in una soluzione per iniezione per via endovenosa (e.v.) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere una concentrazione finale di 0,10 mg/mL.	Prelevare 30 mL di soluzione ricostituita dai flaconcini di Pepaxti e trasferirli in una soluzione per iniezione per via endovenosa (e.v.) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere una concentrazione finale di 0,08 mg/mL.

Eliminare eventuali porzioni non utilizzate rimanenti nel flaconcino o nei flaconcini. Capovolgere delicatamente la sacca per miscelare la soluzione. Non agitare. Controllare che la soluzione sia da limpida e incolore a giallo chiaro. Non utilizzarla se si osserva un'alterazione del colore della soluzione o la presenza di particelle.

*Tempi di conservazione*

Pepaxti si degrada in soluzione, soprattutto a temperatura ambiente. Non superare i tempi di conservazione prescritti della soluzione diluita.

*Per la somministrazione immediata*

L'infusione della soluzione diluita deve iniziare **entro 60 minuti** dall'inizio della ricostituzione (fase 3).

*In caso di somministrazione ritardata*

Se non viene utilizzata immediatamente per la somministrazione, la soluzione diluita deve essere posta in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) entro 30 minuti dalla ricostituzione iniziale (fase 3) e può essere conservata **per massimo 6 ore**.

Somministrazione

I medicinali per via parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolato e alterazione del colore. Non utilizzare se si osservano particelle visibilmente opache, alterazione del colore o particelle estranee.

*Fasi della somministrazione*

*Fase 6*

Somministrare Pepaxti mediante un'infusione endovenosa della durata di 30 minuti tramite un dispositivo di accesso venoso centrale, ad esempio PICC o catetere venoso centrale tunnellizzato. Se la sacca per infusione è stata conservata in frigorifero, attendere che raggiunga la temperatura ambiente (da 20 °C a 25 °C). Iniziare l'infusione entro 30 minuti dal momento in cui la soluzione diluita viene prelevata dal frigorifero.

*Fase 7*

Al termine dell'infusione di Pepaxti, sciacquare il catetere centrale con una soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Smaltimento

Pepaxti è un medicinale citotossico esclusivamente monouso. Gli operatori sanitari o il personale medico devono seguire la procedura per la manipolazione e lo smaltimento sicuri degli analoghi della mostarda azotata, che deve essere conforme alle attuali raccomandazioni per i medicinali citotossici. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Oncopeptides AB (publ)  
Västra Trädgårdsgatan 15  
111 53 Stoccolma  
Svezia

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/22/1669/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 agosto 2022

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Eumedita NV  
Chemin de Nauwelette 1  
7170 Manage  
Belgio

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Scatola esterna**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pepaxti 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
melfalan flufenamide

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 20 mg di melfalan flufenamide (come cloridrato)

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

e saccarosio.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino

### **5. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Esclusivamente monouso.  
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**Citotossico: manipolare con cautela.**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Oncopeptides AB (publ)  
111 53 Stoccolma  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/22/1669/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Etichetta del flaconcino**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Pepaxti 20 mg polvere per concentrato  
melfalan flufenamide

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,5 mg/mL dopo ricostituzione

**6. ALTRO**

Citotossico: manipolare con cautela.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### **Pepaxti 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione** Melfalan flufenamide

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Pepaxti e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Pepaxti
3. Come viene somministrato Pepaxti
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pepaxti
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Pepaxti e a cosa serve**

Pepaxti appartiene a un gruppo di medicinali antitumorali chiamati agenti alchilanti. Agisce legandosi al DNA (l'istruzione genetica necessaria per la sopravvivenza e la moltiplicazione delle cellule) e danneggiandolo, contribuendo in tal modo ad arrestare la crescita delle cellule tumorali.

Pepaxti è somministrato con lo steroide desametasone per il trattamento di adulti affetti da mieloma multiplo, un tumore del sangue. È usato quando la malattia non risponde ad almeno tre tipi di medicinali antitumorali. Se è stato sottoposto a trapianto di cellule staminali del sangue (una procedura in cui le cellule che compongono il sangue vengono eliminate e sostituite), l'intervallo di tempo fino alla ricomparsa del mieloma multiplo dopo il trapianto deve essere di almeno 3 anni.

#### **2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Pepaxti**

##### **Non usi Pepaxti**

- se è allergico a melfalan flufenamide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta allattando al seno.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Pepaxti.

##### Sanguinamento e lividura anomali e basso numero di piastrine (cellule del sangue)

Pepaxti può ridurre il numero di cellule del sangue chiamate piastrine che aiutano a coagulare il sangue. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se inizia a sanguinare, ad es. se le sanguina il naso o sviluppa dei lividi sulla pelle.

##### Febbre e basso numero di globuli bianchi

Pepaxti può ridurre il numero di globuli bianchi, cellule importanti nella lotta contro le infezioni. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se presenta sintomi di infezione come febbre, brividi o tosse.

### Basso numero di globuli rossi

Pepaxti può ridurre il numero di globuli rossi, che trasportano l'ossigeno alle cellule dell'organismo. Il medico la sottoporrà regolarmente a prelievi di sangue per monitorare le sue cellule ematiche. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se si sente debole o stanco, se è pallido o ha il respiro affannoso.

### Infezioni

Infezioni come l'infezione ai polmoni (infezione polmonare) e l'infezione delle vie respiratorie superiori (che causa sintomi simili al raffreddore) sono molto comuni con Pepaxti. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se sviluppa febbre o altri segni di infezione. Il medico potrebbe raccomandare degli antibiotici preventivi per ridurre il rischio di sviluppare infezioni.

### Rischio di diarrea, nausea o vomito

Informi il medico se manifesta diarrea, nausea o vomito.

### Rischio di sviluppo di coaguli di sangue

L'uso di Pepaxti in associazione con desametasone può aumentare il rischio di sviluppare coaguli di sangue. Informi il medico o l'infermiere se ha avuto in passato un coagulo di sangue in una vena (trombosi). Informi immediatamente il medico o l'infermiere se sviluppa gonfiore a una gamba o un braccio, se ha difficoltà a respirare o avverte dolore al torace.

### Rischio di un altro cancro

È importante ricordare che i pazienti con mieloma multiplo trattati con Pepaxti possono sviluppare altri tipi di cancro, pertanto il medico deve valutare attentamente i benefici e i rischi per lei quando le viene prescritto questo medicinale.

### Nefropatia

Se ha una funzionalità renale ridotta, gli effetti indesiderati di Pepaxti sulle cellule del sangue potrebbero essere più gravi. Le informazioni disponibili sull'uso del medicinale nei pazienti con funzionalità renale gravemente ridotta sono insufficienti per poter raccomandare una dose sicura ed efficace.

### Vaccinazioni

I vaccini che contengono organismi vivi ma indeboliti, chiamati vaccini vivi attenuati (come i vaccini contro morbillo, parotite e rosolia) non devono essere usati durante il trattamento con Pepaxti, in quanto possono causare un'infezione. Tuttavia, possono essere utilizzati alcuni altri tipi di vaccini, chiamati vaccini inattivati o vaccini a mRNA. Informi l'operatore sanitario che sta ricevendo il trattamento con Pepaxti prima di sottoporsi a vaccinazione.

### **Bambini e adolescenti**

Pepaxti non è destinato all'uso nei bambini o negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e Pepaxti**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale.

### Gravidanza

L'uso di questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Eviti di iniziare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, perché potrebbe danneggiare il feto. Il medico discuterà con lei dei potenziali rischi dell'uso di Pepaxti durante la gravidanza.

Se è una donna in età fertile:

- il medico le chiederà di sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Pepaxti;
- durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose di Pepaxti deve usare un metodo contraccettivo efficace. Si rivolga al medico per conoscere i metodi contraccettivi efficaci che potrebbero essere adatti a lei.

Se è un uomo che potrebbe concepire un figlio:

- durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose di Pepaxti deve usare un metodo contraccettivo efficace.

#### Allattamento

Non deve allattare durante il trattamento con Pepaxti, in quanto potrebbe essere dannoso per il bambino.

#### Fertilità

Pepaxti può incidere sulle ovaie o sullo sperma, causando infertilità (incapacità di avere un bambino). Nelle donne, il ciclo mestruale può interrompersi. Negli uomini, l'incapacità di concepire un figlio (sterilità) dovuta alla mancanza di sperma può essere permanente. Chieda informazioni al medico sulla conservazione dello sperma prima del trattamento.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Pepaxti può causare nausea e capogiro, che possono ridurre la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **3. Come viene somministrato Pepaxti**

Pepaxti viene ricostituito in soluzione e somministrato dal medico o dall'infermiere con una flebo in una vena (infusione endovenosa) nell'arco di 30 minuti. Il medico stabilirà la dose corretta di Pepaxti. La dose iniziale raccomandata è di 40 mg una volta ogni 4 settimane. Se ha un peso corporeo pari o inferiore a 60 kg, la dose iniziale raccomandata è di 30 mg una volta ogni 4 settimane. Il trattamento continuerà finché lei ne trae beneficio e non manifesta effetti indesiderati inaccettabili. Nell'ambito del trattamento prenderà anche un altro medicinale, desametasone, per bocca.

#### **Se le viene somministrato più Pepaxti di quanto deve ricevere**

Questo medicinale sarà somministrato dal medico o dall'infermiere. Nell'improbabile eventualità che le venga somministrata una dose eccessiva (sovradosaggio), il medico la controllerà, anche prelevando campioni di sangue per monitorare le cellule del sangue.

#### **Se dimentica una dose di Pepaxti**

È molto importante recarsi a tutti gli appuntamenti, per assicurarsi che il trattamento sia efficace. Se salta un appuntamento, contatti il medico o l'ospedale il prima possibile.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, si rivolga immediatamente al medico perché potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente:**

- febbre, brividi, mal di gola, tosse o altri segni di infezione (dovuti alla mancanza dei globuli bianchi chiamati neutrofili, che combattono le infezioni);
- respirazione rapida, polso accelerato, febbre e brividi, minzione scarsa o nulla, nausea e vomito, confusione, incoscienza (dovuti a una grave infezione batterica del sangue chiamata sepsi o shock settico);

- sanguinamento o lividura senza causa evidente, compreso il sangue dal naso [dovuto a un basso numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia)];
- respiro affannoso (derivante da grave infezione toracica, infiammazione dei polmoni o coagulo di sangue nei polmoni);
- dolore e gonfiore alle gambe o alle braccia, in particolare alla parte inferiore della gamba o ai polpacci (causati da coaguli di sangue).

#### Altri effetti indesiderati che possono verificarsi

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- riduzione del numero di piastrine (trombocitopenia)
- riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi chiamati neutrofili (neutropenia)
- riduzione del numero di globuli rossi che trasportano l'ossigeno nel sangue (anemia), con conseguente debolezza e stanchezza
- infezione ai polmoni (infezione polmonare)
- infezione delle vie respiratorie che si presenta, ad esempio, con febbre, tosse e sintomi simili al raffreddore
- diarrea
- nausea
- febbre
- tosse
- respiro affannoso
- estrema stanchezza
- debolezza

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- infezione batterica grave del sangue (sepsi)
- febbre associata a riduzione del numero di globuli bianchi (neutropenia)
- riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti (linfopenia), che contribuiscono anch'essi a combattere le infezioni
- riduzione del numero complessivo di globuli bianchi
- appetito ridotto
- basso livello di potassio (può causare debolezza muscolare e battito cardiaco irregolare)
- alto livello di acido urico nel sangue (può causare gotta e problemi ai reni)
- cefalea
- capogiro
- respiro affannoso durante l'attività
- sangue dal naso
- vomito
- trombosi venosa profonda (coagulo di sangue in una vena)
- lividi

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- infezione batterica grave del sangue con pressione sanguigna pericolosamente bassa (shock settico) che può essere pericolosa per la vita o persino fatale
- coagulo di sangue nei polmoni
- un tipo di tumore del sangue chiamato sindrome mielodisplastica (MDS)
- un tipo di tumore del sangue chiamato leucemia mieloide acuta (AML).

Il medico o l'infermiere possono somministrarle ulteriori medicinali per trattare i sintomi e/o prevenire effetti indesiderati.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema

nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Pepaxti**

Pepaxti sarà conservato presso l'ospedale o la clinica, pertanto queste istruzioni sono destinate agli operatori sanitari.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (da 2 °C a 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Pepaxti**

- Il principio attivo è melfalan flufenamide. Un flaconcino contiene 20 mg di melfalan flufenamide (come cloridrato).
- L'altro ingrediente è il saccarosio (zucchero).

### **Descrizione dell'aspetto di Pepaxti e contenuto della confezione**

Pepaxti è una polvere di colore da bianco a biancastro contenuta in un flaconcino di vetro.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Oncopeptides AB (publ)  
Västra Trädgårdsgatan 15  
111 53 Stoccolma  
Svezia

### **Produttore**

Eumedita NV  
Chemin de Nauwelette 1  
7170 Manage  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.**

## Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

-----

## Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

### Istruzioni dettagliate per l'uso e la manipolazione, la ricostituzione e la somministrazione

Pepaxti deve essere preparato da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica per garantire la sterilità della soluzione preparata.

### Solventi aggiuntivi necessari per la preparazione

Soluzione di glucosio 5% per iniezione/infusione (temperatura ambiente).

Sacca da 250 mL di soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) fredda (da 2 °C a 8 °C, refrigerare per almeno 4 ore) per iniezione.

**Tabella 1. Volumi di diluizione per dose di Pepaxti**

Descrizione del volume	Dose di Pepaxti			
	40 mg (2 flaconcini)	30 mg (1,5 flaconcini)	20 mg (1 flaconcino)	15 mg (0,75 flaconcino)
Volume della soluzione ricostituita di Pepaxti necessario per il prodotto finale	80 mL	60 mL	40 mL	30 mL
Volume totale finale della sacca per infusione dopo la diluizione	250 mL	230 mL	210 mL	200 mL
Concentrazione di Pepaxti dopo la diluizione	0,16 mg/mL	0,13 mg/mL	0,10 mg/mL	0,08 mg/mL

### Fasi di preparazione

Leggere integralmente le istruzioni prima di iniziare la preparazione.

Le fasi da 3 a 5 devono essere completate entro 30 minuti.

<u>Fasi di ricostituzione e diluizione</u>			
<i>Fase 1</i> Determinare il numero di flaconcini necessari per la dose, come da tabella 1 "Volumi di diluizione per dose di Pepaxti". Lasciare il flaconcino o i flaconcini a temperatura ambiente per almeno 30 minuti.			
<i>Fase 2</i> Agitare vigorosamente o agitare su vortex il flaconcino o i flaconcini per disintegrare l'agglomerato di polvere liofilizzata in polvere sfusa.			
Le fasi da 3 a 5 devono essere completate entro 30 minuti.			
<i>Fase 3</i>			
Per una dose di Pepaxti di 40 mg	Per una dose di Pepaxti di 30 mg	Per una dose di Pepaxti di 20 mg	Per una dose di Pepaxti di 15 mg
Ricostituire in condizioni asettiche ciascuno dei	Ricostituire in condizioni asettiche ciascuno dei	Ricostituire in condizioni asettiche 1 flaconcino con	Ricostituire in condizioni asettiche 1 flaconcino con

2 flaconcini con 40 mL di soluzione di glucosio al 5% per infusione per ottenere una concentrazione finale di 0,5 mg/mL.	2 flaconcini con 40 mL di soluzione di glucosio al 5% per infusione per ottenere una concentrazione finale di 0,5 mg/mL.	40 mL di soluzione di glucosio al 5% per infusione per ottenere una concentrazione finale di 0,5 mg/mL.	40 mL di soluzione di glucosio al 5% per infusione per ottenere una concentrazione finale di 0,5 mg/mL.
--	--	---	---

Assicurarsi che la soluzione di glucosio al 5% per infusione sia a temperatura ambiente (da 20 °C a 25 °C). Agitare vigorosamente il flaconcino o i flaconcini fino a ottenere una soluzione limpida. Lasciare riposare il flaconcino o i flaconcini per consentire la dispersione delle bolle d'aria e verificare che la soluzione sia limpida.

#### *Fase 4*

Prelevare 80 mL da una sacca refrigerata (da 2 °C a 8 °C) da 250 mL di soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Eliminare gli 80 mL prelevati.

#### *Fase 5*

Per una dose di Pepaxti di 40 mg	Per una dose di Pepaxti di 30 mg	Per una dose di Pepaxti di 20 mg	Per una dose di Pepaxti di 15 mg
Prelevare 80 mL di soluzione ricostituita dai flaconcini di Pepaxti e trasferirli in una soluzione per iniezione per via endovenosa (e.v.) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere una concentrazione finale di 0,16 mg/mL.	Prelevare 60 mL di soluzione ricostituita dai flaconcini di Pepaxti e trasferirli in una soluzione per iniezione per via endovenosa (e.v.) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere una concentrazione finale di 0,13 mg/mL.	Prelevare 40 mL di soluzione ricostituita dai flaconcini di Pepaxti e trasferirli in una soluzione per iniezione per via endovenosa (e.v.) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere una concentrazione finale di 0,10 mg/mL.	Prelevare 30 mL di soluzione ricostituita dai flaconcini di Pepaxti e trasferirli in una soluzione per iniezione per via endovenosa (e.v.) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere una concentrazione finale di 0,08 mg/mL.

Eliminare eventuali porzioni non utilizzate rimanenti nel flaconcino o nei flaconcini.

Capovolgere delicatamente la sacca per miscelare la soluzione. Non agitare. Controllare che la soluzione sia da limpida e incolore a giallo chiaro. Non utilizzarla se si osserva un'alterazione del colore della soluzione o la presenza di particelle.

#### Tempi di conservazione

Pepaxti si degrada in soluzione, soprattutto a temperatura ambiente. Non superare i tempi di conservazione prescritti della soluzione diluita.

#### *Per la somministrazione immediata*

L'infusione della soluzione diluita deve iniziare **entro 60 minuti** dall'inizio della ricostituzione (fase 3).

#### *In caso di somministrazione ritardata*

Se non viene utilizzata immediatamente per la somministrazione, la soluzione diluita deve essere posta in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) entro 30 minuti dalla ricostituzione iniziale (fase 3) e conservata **per massimo 6 ore**.

#### Somministrazione

I medicinali per via parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolato e alterazione del colore. Non utilizzare se si osservano particelle visibilmente opache, alterazione del colore o particelle estranee.

### Fasi della somministrazione

#### *Fase 6*

Somministrare Pepaxti mediante un'infusione endovenosa della durata di 30 minuti tramite un dispositivo di accesso venoso centrale, ad esempio PICC o catetere venoso centrale tunnellizzato. Se la sacca per infusione è stata conservata in frigorifero, attendere che raggiunga la temperatura ambiente (da 20 °C a 25 °C). Iniziare l'infusione entro 30 minuti dal momento in cui la soluzione diluita viene prelevata dal frigorifero.

#### *Fase 7*

Al termine dell'infusione di Pepaxti, sciacquare il catetere centrale con una soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

### Smaltimento

Pepaxti è un medicinale citotossico esclusivamente monouso. Gli operatori sanitari o il personale medico devono seguire la procedura per la manipolazione e lo smaltimento sicuri degli analoghi della mostarda azotata, che deve essere conforme alle attuali raccomandazioni per i medicinali citotossici. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.