

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pepaxti 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 20 mg melfalanflufenamida (u obliku melfalanflufenamidklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).
Liofilizirani bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pepaxti je indiciran, u kombinaciji s deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili najmanje tri prethodne linije liječenja, čija je bolest refraktorna na najmanje jedan inhibitor proteasoma, jedan imunomodulatorni lijek i jedno anti-CD38 monoklonsko protutijelo, te u kojih je dokazana progresija bolesti tijekom ili nakon posljednje terapije.

U bolesnika s prethodnom autolognom transplantacijom matičnih stanica vrijeme od transplantacije do progresije trebalo bi biti najmanje 3 godine (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Pepaxti moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju multiplog mijeloma.

Doziranje

Preporučena početna doza lijeka Pepaxti je 40 mg prvog dana svakog 28-dnevnog ciklusa liječenja. Za bolesnike tjelesne težine 60 kg ili manje preporučena početna doza iznosi 30 mg prvog dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Preporučuje se nastavak liječenja do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 5.1).

Preporučena doza deksametazona iznosi 40 mg peroralno 1., 8., 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa liječenja. Za bolesnike u dobi od 75 godina i starije preporučena doza deksametazona iznosi 20 mg. Za dodatne informacije o primjeni deksametazona vidjeti dio 5.1 i odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Prilagodba doze u slučaju nuspojava

Primjena lijeka Pepaxti mora se prekinuti ako je broj neutrofila manji od $1 \times 10^9/l$ ili ako je broj trombocita manji od $50 \times 10^9/l$.

Preporučeno smanjenje doze i prilagodbe doze u slučaju nuspojava lijeka Pepaxti navedeni su u Tablici 1. odnosno Tablici 2.

Tablica 1.: Preporučeno smanjenje doze u slučaju nuspojava lijeka Pepaxti

Smanjenje doze	Doza* u bolesnika tjelesne težine veće od 60 kg	Doza* u bolesnika tjelesne težine 60 kg ili manje
	40 mg	30 mg
Prvo	30 mg	20 mg
Drugo	20 mg	15 mg
Treće	15 mg	Trajno prekinuti primjenu lijeka Pepaxti u bolesnika koji ne podnose dozu od 15 mg
Naknadno	Trajno prekinuti primjenu lijeka Pepaxti u bolesnika koji ne podnose dozu od 15 mg	-

Primjenjuje se intravenski prvog dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Za prilagodbe doze vidjeti Tablicu 2.

Tablica 2.: Preporučene prilagodbe doze u slučaju nuspojava lijeka Pepaxti (stupnjevanje nuspojava na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave (CTCAE) v. 5.0)

Nuspojava	Težina	Prilagodba doze
Hematološka nuspojava (vidjeti dio 4.4)	Broj trombocita manji od $50 \times 10^9/l$ na predviđeni dan doziranja lijeka Pepaxti	- Prekinuti primjenu lijeka Pepaxti i nadzirati broj trombocita jednom tjedno dok broj trombocita ne bude $50 \times 10^9/l$ ili veći. - Nastaviti s primjenom lijeka Pepaxti u dozi nižoj za jednu razinu.
	Apsolutni broj neutrofila manji od $1 \times 10^9/l$ na predviđeni dan doziranja lijeka Pepaxti	- Prekinuti primjenu lijeka Pepaxti i nadzirati broj neutrofila jednom tjedno dok broj neutrofila ne bude $1 \times 10^9/l$ ili veći. - Nastaviti s primjenom lijeka Pepaxti u dozi nižoj za jednu razinu.
Nehematološka nuspojava (vidjeti dio 4.8)	2. stupanj	- Razmotriti prekid primjene lijeka Pepaxti dok se nuspojave ne ublaže do barem 1. stupnja ili početne vrijednosti. - Razmotriti nastavak primjene lijeka Pepaxti u dozi nižoj za jednu razinu.
	3. ili 4. stupanj	- Prekinuti primjenu lijeka Pepaxti dok se nuspojave ne ublaže do barem 1. stupnja ili početne vrijednosti. - Razmotriti nastavak primjene lijeka Pepaxti u dozi nižoj za jednu razinu.

Preporučena istodobna primjena lijekova

Treba razmotriti je li potrebno primijeniti profilaktičko istodobno liječenje antimikrobnim lijekovima kako bi se smanjio rizik od infekcija (vidjeti dio 4.8).

Antiemetike treba primjenjivati prije i tijekom terapije lijekom Pepaxti prema nahođenju liječnika i u skladu s lokalnom praksom (vidjeti dio 4.4).

Posebne skupine

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagodba doze za starije bolesnike.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Pepaxti u bolesnika s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR) većom od $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Doza od 30 mg preporučuje se u bolesnika s eGFR-om od 30 do $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Nema dovoljno podataka u bolesnika s eGFR-om ispod $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kojima bi se potkrijepilo davanje preporuke o dozi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Pepaxti u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Nema dovoljno podataka u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre kojima bi se potkrijepilo davanje preporuke o dozi.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Pepaxti u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Pepaxti je namijenjen za intravensku primjenu.

Pepaxti treba primjenjivati kao infuziju u trajanju od 30 minuta putem perifernog venskog puta ili centralnog venskog pristupa, kao što je periferno umetnuti centralni kateter (engl. *peripherally inserted central catheter*, PICC) ili tunelirani centralni venski kateter. Ako se primjenjuje perifernim putem, preporučuje se mijenjati odabranu venu za infuziju. U slučaju ektravazacije, primjenu treba odmah prekinuti i upotrijebiti centralnu vensku liniju.

Zdravstveni radnik mora prije primjene rekonstituirati i razrijediti lijek Pepaxti. Infuzija razrijeđene otopine mora započeti u roku od 60 minuta od samog početka rekonstitucije ili je treba staviti u hladnjak u roku od 30 minuta od samog početka rekonstitucije.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Melfalanflufenamid može prouzročiti lokalno oštećenje tkiva. Ako dođe do ektravazacije, ne smije se primijeniti infuzijom izravno u perifernu venu (vidjeti dio 4.2).

Trombocitopenija

Pepaxti može uzrokovati trombocitopeniju. Trombocitopenija (uključujući smanjenje broja trombocita) često je zabilježena u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Budući da trombocitopenija može povećati rizik od ozbiljnih krvarenja, bolesnicima treba savjetovati da se obrate liječniku ako se pojave znakovi ili simptomi krvarenja i modrica.

Broj trombocita treba pratiti na početku liječenja, tijekom liječenja i prema kliničkoj indikaciji. Bolesnike treba češće nadzirati tijekom prva dva mjeseca liječenja. Pepaxti se ne smije primjenjivati ako je broj trombocita manji od $50 \times 10^9/l$. Liječenje treba prekinuti sve dok broj trombocita ne bude $50 \times 10^9/l$ ili veći (bez nedavnih transfuzija), a liječenje treba nastaviti u dozi nižoj za jednu razinu. Dozu i/ili raspored doza treba prilagoditi na temelju znakova i simptoma krvarenja (vidjeti dio 4.2). Liječenje trombocitopenije transfuzijama i/ili drugim terapijama potrebno je razmotriti prema kliničkoj indikaciji.

Neutropenija

Pepaxti može uzrokovati neutropeniju. Neutropenija (uključujući smanjenje broja neutrofila) često je zabilježena u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Budući da neutropenija može povećati rizik od infekcija, bolesnicima treba savjetovati da se obrate liječniku ako se pojave znakovi ili simptomi infekcije.

Broj neutrofila treba pratiti na početku liječenja, tijekom liječenja i prema kliničkoj indikaciji. Bolesnike treba češće nadzirati tijekom prva dva mjeseca liječenja. Pepaxti se ne smije primjenjivati

ako je apsolutni broj neutrofila manji od $1 \times 10^9/l$. Liječenje treba prekinuti sve dok apsolutni broj neutrofila ne bude $1 \times 10^9/l$ ili veći, a liječenje treba nastaviti u dozi nižoj za jednu razinu. Dozu i/ili raspored doza treba prilagoditi na temelju znakova i simptoma infekcije (vidjeti dio 4.2). Liječenje neutropeničnih bolesnika hematopoetskim faktorima rasta i/ili profilaktičkim antimikrobnim lijekovima potrebno je razmotriti prema kliničkoj indikaciji (vidjeti dio 4.2).

Anemija

Anemija je često zabilježena u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Broj crvenih krvnih stanica treba pratiti na početku liječenja, tijekom liječenja i prema kliničkoj indikaciji. Bolesnike treba češće nadzirati tijekom prva dva mjeseca liječenja. Liječenje anemije transfuzijama i/ili eritropoetinom potrebno je razmotriti prema kliničkoj indikaciji.

Infekcije

Pepaxti može uzrokovati infekcije, uključujući infekcije ≥ 3 . stupnja, kao što su upala pluća i infekcija gornjeg dišnog sustava (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi infekcije. Liječenje infekcija antimikrobnim lijekovima potrebno je razmotriti prema kliničkoj indikaciji.

Gastrointestinalni događaji

Mučnina i proljev vrlo su česti, a povraćanje je često tijekom liječenja lijekom Pepaxti (vidjeti dio 4.8). Profilaksu antiemetika treba razmotriti prije i tijekom infuzije melfalanflufenamida (vidjeti dio 4.2).

Tromboembolijski događaji

Venski tromboembolijski događaji zabilježeni su u bolesnika koji su primali lijek Pepaxti u kombinaciji s deksametazonom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s poznatim čimbenicima rizika za tromboemboliju, uključujući prethodnu trombozu, potrebno je pomno nadzirati. Odluku o poduzimanju profilaktičkih mjera treba donijeti nakon pažljive procjene osnovnih čimbenika rizika za pojedinog bolesnika, uključujući pojavu trombocitopenije. U visokorizičnih bolesnika može se razmotriti antitrombotska profilaksa.

Mutagenost

Melfalan, metabolit melfalanflufenamida, mutagen je u životinja, a u bolesnika koji se liječe melfalanom primijećene su kromosomske aberacije.

Kancerogenost

Akutna mijeloična leukemija (AML) i mijelodisplastični sindromi (MDS)

AML i MDS pojavili su se u bolesnika s multiplim mijelomom koji su primali lijek Pepaxti (vidjeti dio 4.8). Leukemogeni rizik mora se uzeti u obzir u odnosu na potencijalnu terapijsku korist pri razmatranju primjene melfalanflufenamida. Bolesnike treba pomno nadzirati prije i tijekom liječenja kako bi se uočila pojava AML-a i MDS-a.

Druga primarna maligna bolest (SPM)

Uporaba alkilirajućih sredstava povezana je s razvojem SPM-a (engl. *second primary malignancy*), a prijavljeni su i SPM-ovi nakon primjene lijeka Pepaxti, vidjeti dio 4.8. Primjena melfalana, koji je metabolit melfalanflufenamida, u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom, a u manjoj mjeri u kombinaciji s talidomidom i prednizonom, povezana je s povećanim rizikom od solidnih SPM-ova u starijih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom. Melfalanflufenamid nije indiciran u kombinaciji s lenalidomidom ili talidomidom. Bolesnike treba pomno nadzirati prije i tijekom liječenja kako bi se uočila pojava SPM-a.

Prethodna autologna transplantacija matičnih stanica

Pepaxti se ne preporučuje u bolesnika u kojih je došlo do progresije unutar 36 mjeseci nakon ASCT-a (*autologous stem cell transplant*, engl. ASCT) (vidjeti dio 4.1). To se temelji na rezultatima ispitivanja OP-103 (OCEAN), randomiziranog ispitivanja 3. faze u bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom nakon 2 do 4 linije prethodnog liječenja i onih refraktornih na liječenje lenalidomidom i posljednju liniju liječenja. Post-hoc analize pokazale su da su bolesnici koji su primali melfalanflufenamid/deksametazon, u kojih je došlo do progresije u manje od 36 mjeseci nakon ASCT-a, imali kraće vrijeme preživljenja u odnosu na usporednu skupinu bolesnika koji su primali pomalidomid/deksametazon, uz medijan OS-a od 15,7 mjeseci (95 % CI: 11,9; 20,5, n=101) u odnosu na 28,7 mjeseci (95 % CI: 20,2; 34,1; n=101). Za bolesnike koji nisu imali prethodni ASCT ili u kojih je došlo do progresije više od 36 mjeseci nakon ASCT-a, medijan OS-a iznosio je 23,6 mjeseci (95 % CI: 18,9; 28,0, n=145) za one koji su primali melfalanflufenamid/deksametazon u odnosu na 19,8 mjeseci (95 % CI: 12,6; 26,5; n=148) za bolesnike u skupini koja je primala pomalidomid/deksametazon.

Liječenje mijeloablativnim kondicioniranjem

Djelotvornost i sigurnost lijeka Pepaxti pri dozama potrebnima za mijeloablaciju nisu ispitane u ljudi. Pepaxti se ne smije primjenjivati za terapiju kondicioniranja prije transplantacije matičnih stanica.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega mogu imati izraženu supresiju koštane srži, te se bolesnike mora pažljivo nadzirati. Nema dovoljno podataka u bolesnika s eGFR-om ispod 30 ml/min/1,73 m² koji bi potkrijepili preporuku o dozi (vidjeti dio 4.2).

Atenuirana živa cjepiva

Opisan je rizik od teške bolesti koja može dovesti do smrtnog ishoda s metabolitom melfalanom u bolesnika koji primaju atenuirana živa cjepiva. Rizik je povećan u bolesnika koji su već imunosuprimirani zbog osnovne bolesti. Moraju se upotrebljavati inaktivirana cjepiva ili cjepiva koja se temelje na mRNA ako takvo cjepivo postoji.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s melfalanflufenamidom. Na temelju dostupnih *in vitro* i kliničkih podataka postoji mali rizik od farmakokinetičkih ili farmakodinamičkih interakcija lijekova za melfalanflufenamid (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Kao i kod svih citotoksičnih terapija, muški i ženski bolesnici koji koriste melfalanflufenamid trebali bi upotrebljavati učinkovite i pouzdane metode kontracepcije do šest mjeseci nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni melfalanflufenamida u trudnica. Ispitivanja provedena na životinjama s metabolitom melfalana, melfalanflufenamidom, pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Zbog genotoksičnih svojstava i strukturne sličnosti melfalanflufenamida s poznatim teratogenim spojevima, moguće je da melfalanflufenamid može izazvati kongenitalne anomalije u potomaka liječenih bolesnika. Melfalanflufenamid ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje melfalanflufenamidom.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se melfalanflufenamid ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Zbog svojih genotoksičnih svojstava, melfalanflufenamid kontraindiciran je tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Očekuje se da će melfalanflufenamid, kao i drugi lijekovi s alkilirajućim svojstvima, potisnuti funkciju jajnika u žena u predmenopauzi, što će dovesti do amenoreje u velikog broja bolesnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da melfalanflufenamid može imati štetne učinke na spermatogenezu (vidjeti dio 5.3). Stoga je moguće da melfalanflufenamid može uzrokovati privremene ili trajne štetne učinke na plodnost muškaraca. Preporučuje se krioprezervacija sjemena prije početka liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pepaxti umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Moguće je da bi određene nuspojave melfalanflufenamida, kao što su omaglica i mučnina, mogle utjecati na tu sposobnost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Pepaxti u kombinaciji s deksametazonom ocijenjena je u 491 bolesnika s multiplim mijelomom, uključujući 147 bolesnika s bolešću refraktornom na tri skupine lijekova, koji su primili najmanje tri prethodne linije liječenja. Najčešće nuspojave jesu trombocitopenija (83 %), neutropenija (72 %), anemija (66 %), mučnina (21 %), proljev (19 %) i vrućica (19 %). Najčešće ozbiljne nuspojave jesu upala pluća (11 %), trombocitopenija (5 %) i infekcija dišnog sustava (4 %).

Tablični popis nuspojava

U Tablici 3. sažete su nuspojave prijavljene u bolesnika koji su primali lijek Pepaxti. Podaci odražavaju izloženost lijeku Pepaxti u monoterapiji u 13 bolesnika ili u kombinaciji s deksametazonom u 478 bolesnika.

Nuspojave su opisane MedDRA pojmovima.

Učestalosti nuspojava su određene kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 3.: Nuspojave prijavljene u bolesnika s multiplim mijelomom koji su liječeni lijekom Pepaxti u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Ukupna učestalost	Učestalost 3./4. stupnja
Infekcije i infestacije	septički šok	manje često	manje često
	sepsa ¹	često	često
	upala pluća ²	vrlo često	često
	infekcija dišnog sustava ³	vrlo često	često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	mijelodisplastični sindrom (MDS)	manje često	manje često
	akutna mijeloična leukemija (AML)	manje često	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija	često	često
	trombocitopenija ⁴	vrlo često	vrlo često
	neutropenija ⁵	vrlo često	vrlo često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Ukupna učestalost	Učestalost 3./4. stupnja
	anemija	vrlo često	vrlo često
	leukopenija	često	često
	limfopenija	često	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	često	manje često
	hipokalijemija	često	često
	hiperuricemija	često	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često	manje često
	omaglica	često	manje često
Krvožilni poremećaji	duboka venska tromboza	često	manje često
	hematom	često	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	plućna embolija	manje često	manje često
	dispneja	vrlo često	manje često
	dispneja pri naprezanju	često	-
	kašalj	vrlo često	manje često
	epistaksa	često	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	vrlo često	često
	mučnina	vrlo često	manje često
	povraćanje	često	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica	vrlo često	često
	umor	vrlo često	često
	astenija	vrlo često	često

¹ Sepsa uključuje sepsu, sepsu uzrokovanu bakterijom *Escherichia*, bakterijsku sepsu i urosepsu

² Upala pluća obuhvaća upalu pluća, upalu pluća uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii*, upalu pluća u sklopu bolesti COVID-19, upalu pluća uzrokovanu virusom gripe i virusnu upalu pluća

³ Infekcija dišnog sustava uključuje infekciju dišnog sustava, virusnu infekciju dišnog sustava, infekciju gornjeg dišnog sustava, virusnu infekciju gornjeg dišnog sustava, bronhitis, virusni bronhitis i infekciju donjeg dišnog sustava

⁴ Trombocitopenija uključuje trombocitopeniju i smanjen broj trombocita

⁵ Neutropenija uključuje neutropeniju i smanjen broj neutrofila

Opis odabranih nuspojava

Trombocitopenija

Trombocitopenija je zabilježena u 83 % bolesnika, a trombocitopenija 3./4. stupnja zabilježena je u 74 % bolesnika liječenih lijekom Pepaxti. Trombocitopeniju 3./4. stupnja razvilo je 33 % bolesnika tijekom prvog ciklusa liječenja. Medijan vremena do nastupa trombocitopenije 3. ili 4. stupnja iznosio je 43 dana od prve doze. Trombocitopenija 3./4. stupnja rezultirala je odgodom doze u 41 % slučajeva, smanjenjem doze u 23 % slučajeva i prekidom primjene lijeka Pepaxti u 12 % slučajeva.

Krvarenje

Krvarenje bilo kojeg stupnja zabilježeno je u 21 % bolesnika. Krvarenje 3. stupnja zabilježeno je u 2 %, a krvarenje 4. stupnja zabilježeno je u < 1 % bolesnika. Najčešće prijavljena krvarenja bila su epistaksa, koja je zahvatila 6 % bolesnika, i nespecificirani hematom, koji je zahvatio 2 % bolesnika. U 14 % bolesnika zabilježena su krvarenja koja su počela u ciklusu istodobno s trombocitopenijom 3./4. stupnja.

Neutropenija

Neutropenija je zabilježena u 72 % bolesnika, a neutropenija 3./4. stupnja zabilježena je u 66 % bolesnika liječenih lijekom Pepaxti. Neutropeniju 3./4. stupnja razvilo je 38 % bolesnika tijekom prvog ciklusa liječenja. Medijan vremena do nastupa neutropenije 3. ili 4. stupnja iznosio je 22 dana od prve doze.

Neutropenija 3./4. stupnja rezultirala je odgodom doze u 26 % slučajeva, smanjenjem doze u 9 % slučajeva i prekidom primjene lijeka Pepaxti u 4 % slučajeva.

U 21 % bolesnika pojavile su se infekcije u ciklusu istodobno s neutropenijom 3./4. stupnja. Klinički značajne infekcije (3. ili višeg stupnja) zabilježene su u 8 % bolesnika istodobno s neutropenijom 3. i 4. stupnja. Febrilna neutropenija zabilježena je u 4 % bolesnika.

Infekcije

Svi bolesnici u ciljnoj populaciji imaju rizik od razvoja infekcija zbog stanja imunodeficijencije. Mijelosupresija i imunosupresivni učinci prouzročeni melfalanflufenamidom mogu olakšati razvoj infekcija koje u najtežim manifestacijama mogu imati smrtni ishod. Može biti korisno donijeti profilaktičke mjere kao što je primjena antimikrobnih lijekova (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika koji su primali lijek Pepaxti 52 % bolesnika iskusilo je neku vrstu infekcije. Najčešće vrste infekcija jesu upala pluća i druge infekcije dišnog sustava.

Anemija

Anemija je zabilježena u 66 % bolesnika, anemija 3. stupnja zabilježena je u 41 % bolesnika, a anemija 4. stupnja u 1 % bolesnika liječenih lijekom Pepaxti.

Druga primarna maligna bolest

Alkilirajući lijekovi povezani su s razvojem MDS-a, AML-a i drugih primarnih malignih bolesti. Razvoj MDS-a i AML-a u bolesnika koji su primali lijek Pepaxti u kliničkim ispitivanjima bio je manje čest. Zabilježen je i mali broj ostalih drugih primarnih malignih bolesti, od kojih su najčešće karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, vrlo je vjerojatno da će doći do gastrointestinalnih događaja kao što su mučnina i povraćanje te hematoloških događaja uzrokovanih supresijom koštane srži. Bolesnike je potrebno nadzirati kako bi se uočili bilo kakvi znakovi ili simptomi nuspojava, uključujući kompletnu krvnu sliku svaki tjedan tijekom najmanje četiri tjedna, a po potrebi je potrebno uvesti odgovarajuće potpuno liječenje, kao što su transfuzija krvi, antimikrobni lijekovi i/ili hematopoetski faktori rasta. Ne postoji poseban antidot za melfalanflufenamid.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi, analozi dušikovog plikavca, ATK oznaka: L01AA10

Mehanizam djelovanja

Melfalanflufenamid je peptid konjugiran s alkilirajućim lijekom. Lijek se sastoji od dipeptida i alkilirajućeg dijela koji čini skupina analoga dušikovog plikavca. Lipofilni intaktni konjugat peptida brzo se distribuira pasivnim transportom u stanice u kojima se veže na i katalizira esterazama i peptidazama u metabolit melfalan. Slično drugim lijekovima s dušikvim plikavcem, unakrsno vezivanje DNA-a uključeno je u antitumorsku aktivnost melfalanflufenamida. U staničnim testovima, melfalanflufenamid inhibirao je proliferaciju i inducirao apoptozu hematopoetskih stanica tumora. Zadržana citotoksična aktivnost dokazana je u stanicama multiplog mijeloma kod kojih nije postojala

ili je narušena funkcionalnost p53. Melfalanflufenamid pokazao je sinergijsku citotoksičnost s deksametazonom u staničnim linijama multiplog mijeloma neovisno o tome jesu li rezistentne na melfalan.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Pri odobrenoj dozi melfalanflufenamid ne utječe na parametre EKG-a, PR interval, QRS interval ili QTc interval, ni u kakvoj klinički relevantnoj mjeri.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost melfalanflufenamida u kombinaciji s deksametazonom ocijenjene su u okviru multicentričnog ispitivanja HORIZON s jednom skupinom koja je obuhvaćala 157 bolesnika s relapsno-refraktornim multiplim mijelomom (RRMM). Ukupno je 157 bolesnika primilo melfalanflufenamid u dozi od 40 mg prvog dana, a deksametazon u dozi od 40 mg (20 mg za bolesnike u dobi ≥ 75 godina) 1., 8., 15. i 22. dana svakog ciklusa od 28 dana. Bolesnici su liječeni do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. U 110 bolesnika multipli mijelom bio je refraktoran na najmanje jedan inhibitor proteasoma, najmanje jedan imunomodulatorni lijek i anti-CD38 monoklonsko protutijelo, tj. bolesnici su bili refraktorni na tri skupine lijekova (engl. *triple-class refractory*, TCR) i primili su najmanje tri prethodne linije liječenja. Primarno refraktorni bolesnici isključeni su iz ispitivanja.

Medijan trajanja liječenja melfalanflufenamidom u TCR populaciji bolesnika (n=110) iznosio je 3,0 mjeseci (raspon od 1,0 do 28,0 mjeseci).

Od 110 TCR bolesnika s ≥ 3 linija liječenja, obuhvaćenih ispitivanjem HORIZON, 52 bolesnika nije imalo ASCT ili je u njih došlo do progresije više od 36 mjeseci nakon ASCT-a, a u 58 bolesnika došlo je do progresije unutar 36 mjeseci od ASCT-a. Karakteristike bolesti i rezultati djelotvornosti u TCR bolesnika koji su primili najmanje tri prethodne linije liječenja i koji nisu imali ASCT ili u kojih je došlo do progresije više od 36 mjeseci nakon ASCT-a prikazani su u Tablici 4. i Tablici 5.

Glavno mjera ishoda djelotvornosti bila je ukupna stopa odgovora (ORR) koju su ispitivači procijenili u skladu s kriterijima IMWG-a.

Tablica 4.: Karakteristike bolesti u bolesnika refraktornih na tri skupine lijekova koji su primili najmanje tri prethodne linije liječenja i koji nisu imali ASCT ili u kojih je došlo do progresije više od 36 mjeseci nakon ASCT-a u ispitivanju HORIZON

Parametar	Ispitivanje HORIZON (n=52)
Medijan godina od dijagnoze do početka liječenja (raspon)	7,4 (0,7 – 24,6)
Režimi prethodnog liječenja, medijan (raspon)	5 (3 – 10)
Dob, medijan (raspon)	70 (42 – 86)
Bolesnici u dobi od < 65 godina, n (%)	18 (35 %)
Bolesnici u dobi od 65 – 74 godine, n (%)	18 (35 %)
Bolesnici u dobi od ≥ 75 godina, n (%)	16 (31 %)
Dokumentirano refraktorno stanje, n (%)	
Lenalidomid	47 (90 %)
Pomalidomid	49 (94 %)
Bortezomib	37 (71 %)
Carfilzomib	26 (50 %)
Daratumumab	49 (94 %)
Refraktorni na alkilator	32 (62 %)
Izloženi melfalanu	30 (58 %)
Refraktorni na melfalan	11 (21 %)
Prethodna transplantacija matičnih stanica, n (%)	19 (37 %)
ECOG na početku liječenja, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)

Parametar	Ispitivanje HORIZON (n=52)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)
Stupanj na početku liječenja prema Međunarodnom sustavu stupnjevanja, n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III	19 (37 %)
Nedostaje/nije poznato	3 (6 %)
Visokorizična citogenetika ^a , n (%)	21 (40 %)
Ekstramedularna bolest (EMD), n (%)	22 (42 %)

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

Tablica 5.: Rezultati djelotvornosti u bolesnika refraktornih na tri skupine lijekova koji su primili najmanje tri prethodne linije liječenja i koji nisu imali ASCT ili u kojih je došlo do progresije više od 36 mjeseci nakon ASCT-a u ispitivanju HORIZON

	Ispitivanje HORIZON, n=52
Odgovor	Procijenio ispitivač
Ukupna stopa odgovora (ORR) ^a , 95 % CI (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Strogi potpuni odgovor (sCR)	0
Potpuni odgovor (CR)	0
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR)	5 (9,6 %)
Djelomičan odgovor (PR)	10 (19,2 %)
Trajanje odgovora (DOR)	
Medijan, 95 % CI (u mjesecima)	7,6 (3,0-12,3)
Vrijeme potrebno za odgovor, medijan raspona (u mjesecima)	2,3 (1,0-10,5)

^aUključuje sCR + CR + VGPR + PR.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Pepaxti u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju multiplog mijeloma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene lijeka Pepaxti u dozi od 40 mg, tijekom 30-minutne infuzije postignute su vršne koncentracije melfalanflufenamida u plazmi u prosjeku od 159 ng/ml (CV % 39). Vršne koncentracije aktivnog metabolita melfalana u plazmi postignute su 4 do 15 minuta nakon završetka infuzije lijeka Pepaxti u dozi od 40 mg. Nakon primjene lijeka Pepaxti u dozi od 40 mg srednja vrijednost (CV%) C_{max} iznosila je 432 ng/ml (30 %), a AUC_{0-INF} iznosio je 873 ng/ml·hr (28 %) za metabolit melfalan nakon jedne doze. Srednja vrijednost (CV%) C_{max} iznosila je 419 ng/ml (33 %), a AUC_{0-INF} bio je 815 ng/ml·hr (29 %) za metabolit melfalan u stanju dinamičke ravnoteže. Usporedba farmakokinetičkih parametara metabolita melfalana pokazala je da je 90 %-tni CI omjera prilagođenih geometrijskih sredina kod periferne i centralne intravenske infuzije bio između 0,8 i 1,25 za C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ i $AUC_{(0-\infty)}$, što dokazuje bioekvivalenciju periferne i centralne venske infuzije melfalanflufenamida.

Vrijednosti AUC za melfalanflufenamid i metabolit melfalan povećavaju se približno proporcionalno povećanju doze za raspon doza od 25 do 130 mg.

Distribucija

In vivo, nestanak melfalanflufenamida iz plazme brz je i pripisuje se distribuciji u periferna tkiva.

Srednja vrijednost (CV%) volumena distribucije bila je 35 l (71 %) za melfalanflufenamid, a srednja vrijednost prividnog volumena distribucije iznosi 76 l (32 %) za metabolit melfalan nakon jedne doze melfalanflufenamida.

Biotransformacija

Melfalanflufenamid metabolizira se u tkivima u metabolit desetil-melfalanflufenamid i u metabolit melfalan. U plazmi ne dolazi do značajnog metabolizma melfalanflufenamida u metabolit melfalan. Melfalan se metabolizira prvenstveno spontanom hidrolizom u monohidroksi-melfalan i dihidroksi-melfalan.

Eliminacija

Nakon završetka infuzije lijeka Pepaxti u dozi od 40 mg srednja vrijednost (CV%) poluvijeka eliminacije melfalanflufenamida iznosi 2,1 minutu (34 %). Srednja vrijednost (CV%) poluvijeka eliminacije metabolita melfalana je 70 minuta (21 %). Srednja vrijednost (CV%) klirensa melfalanflufenamida je 692 l/hr (49 %) odnosno metabolita melfalana 23 l/hr (23 %) pri preporučenoj dozi lijeka Pepaxti od 40 mg.

Procijenjeno je da je izlučivanje neizmijenjenog melfalanflufenamida putem bubrega i jetre zanemarivo jer ukupni klirens melfalanflufenamida iz plazme uvelike premašuje stopu glomerularne filtracije u bubrezima (GFR) i protok krvi u jetri.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (> 65 godina)

Na temelju populacijske analize farmakokinetike, nisu primijećene razlike u farmakokinetici metabolita melfalana na temelju dobi ili spola.

Oštećenje funkcije bubrega

Melfalan, metabolit melfalanflufenamida djelomično se izlučuje putem bubrega. U bolesnika liječenih melfalanflufenamidom u ispitivanju OP-103, 72 bolesnika imalo je normalnu funkciju bubrega, 112 bolesnika imalo je blago oštećenje funkcije bubrega, a 43 bolesnika imalo je umjereno oštećenje funkcije bubrega.

Na temelju populacijske analize farmakokinetike, AUC melfalana bio je u prosjeku 6 % viši u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 18 % viši u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega s eGFR-om od 45-60 ml/min/1,73 m² te 32 % viši u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega s eGFR-om od 30-45 ml/min/1,73 m² u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega. Veći učinak lijeka Pepaxti na razine trombocita opažen je u bolesnika s nižim razinama eGFR-a. Doza lijeka Pepaxti od 30 mg preporučuje se u bolesnika s eGFR-om od 30 do 45 ml/min/1,73 m². Nema dovoljno podataka u bolesnika s eGFR-om ispod 30 ml/min/1,73 m² kojima bi se potkrijepila preporuka o dozi.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu primijećene razlike u farmakokinetici metabolita melfalana u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq$ GGN i AST $>$ GGN ili ukupni bilirubin između 1 i 1,5 $\times$ GGN i bilo koja razina AST-a). Učinak umjerenog do teškog oštećenja funkcije jetre (ukupni bilirubin $>$ 1,5 $\times$ GGN i bilo koja razina AST-a) na farmakokinetiku nije poznat.

Tjelesna težina

Veća izloženost metabolitu melfalanu primijećena je u bolesnika s manjom tjelesnom težinom. Pri tjelesnoj težini od 60 kg C_{max} u prosjeku je bio 36 % viši, a AUC u prosjeku 31 % viši u usporedbi s tjelesnom težinom od 95 kg. Veća incidencija trombocitopenije i neutropenije zabilježena je u bolesnika s manjom tjelesnom težinom. U bolesnika tjelesne težine od 60 kg ili manje preporučena doza lijeka Pepaxti je 30 mg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost i mutagenost

Pepaxti je genotoksičan. Mehanistička *in vitro* ispitivanja pokazala su da melfalanflufenamid uzrokuje ireverzibilno oštećenje DNA-a.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti ili mutagenosti s melfalanflufenamidom.

Reproduktivna toksikologija

U toksikološkim ispitivanjima s ponovljenim dozama melfalanflufenamid se primjenjivao u štakora intravenski u dozi od 20, 40 ili 55 mg/m², a u pasa u dozi od 0,45 ili 0,90 mg/kg (9 ili 18 mg/m²) svakih 21 dan, dva ili tri puta. U obje vrste primijećena je smanjena težina testisa i deplecija spolnih stanica, a u pasa je primijećena epididimalna oligospermija. Štetni učinci na muške reproduktivne organe uočeni su u pasa pri izlaganjima manjim od preporučene kliničke doze od 40 mg. Reverzibilnost štetnih učinaka na muške reproduktivne organe nije procijenjena.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu provedena s melfalanflufenamidom. Melfalan, metabolit melfalanflufenamida, bio je teratogen u štakora nakon izlaganja jednoj dozi. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti s ponovljenim dozama izlaganje melfalanu bilo je toksično za majku i izazvalo je kongenitalne malformacije. U ispitivanju na miševima uočeno je smanjenje broja mladunaca po leglu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Razrijeđena otopina

S mikrobiološkog stajališta lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, razrijeđena otopina se do primjene može čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) do najviše 6 sati. Ne zamrzavati. Ako je bila u hladnjaku, ostavite razrijeđenu otopinu da postigne sobnu temperaturu (20°C – 25°C) najviše 30 minuta prije primjene.

Razrijeđena otopina za infuziju može se čuvati na sobnoj temperaturi do 1,5 sati (uključujući vrijeme infuzije).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa 1, od 50 ml, zatvorena čepom od klorobutilne gume i aluminijskim zatvaračem, s plastičnim odstranjivim poklopcem, koja sadrži 20 mg praška. Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek Pepaxti treba pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine.

Dodatna otapala potrebna za pripremu

5 %-tna otopina glukoze za injekciju/infuziju (sobna temperatura).

Vrećica s 250 ml hladne (2°C – 8°C) otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) (čuvati u hladnjaku najmanje 4 sata).

Tablica 6. Volumeni razrjeđivanja po dozi lijeka Pepaxti

Opis volumena	Doza lijeka Pepaxti			
	40 mg (2 bočice)	30 mg (1,5 bočica)	20 mg (1 bočica)	15 mg (0,75 bočice)
Volumen rekonstituirane otopine lijeka Pepaxti potreban za konačni lijek	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Konačni ukupni volumen infuzijske vrećice nakon razrjeđivanja	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Koncentracija lijeka Pepaxti nakon razrjeđivanja	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Koraci pripreme

Prije početka pripreme pročitajte cjelovite upute.

Koraci od 3. do 5. moraju se provesti u roku od 30 minuta.

Koraci rekonstitucije i razrjeđivanja

1. korak

Odredite broj bočica potrebnih za dozu prema Tablici 6. „Volumeni razrjeđivanja po dozi lijeka Pepaxti”. Bočicu(e) lijeka držite na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta.

2. korak

Snažno protresite bočicu(e) ručno ili u tresilici kako biste liofilizirani kolačić razmrvili u prašak.

Koraci od 3. do 5. moraju se provesti u roku od 30 minuta.

3. korak

Za dozu lijeka Pepaxti od 40 mg	Za dozu lijeka Pepaxti od 30 mg	Za dozu lijeka Pepaxti od 20 mg	Za dozu lijeka Pepaxti od 15 mg
U aseptičkim uvjetima rekonstituirajte svaku od dvije bočice s 40 ml 5 %-tne otopine glukoze za infuziju kako bi se dobila konačna koncentracija od 0,5 mg/ml.	U aseptičkim uvjetima rekonstituirajte svaku od dvije bočice s 40 ml 5 %-tne otopine glukoze za infuziju kako bi se dobila konačna koncentracija od 0,5 mg/ml.	U aseptičkim uvjetima rekonstituirajte 1 bočicu s 40 ml 5 %-tne otopine glukoze za infuziju kako bi se dobila konačna koncentracija od 0,5 mg/ml.	U aseptičkim uvjetima rekonstituirajte 1 bočicu s 40 ml 5 %-tne otopine glukoze za infuziju kako bi se dobila konačna koncentracija od 0,5 mg/ml.

Osigurajte da 5 %-tna otopina glukoze za infuziju bude na sobnoj temperaturi (20°C – 25°C).

Snažno protresite bočicu(e) dok otopina ne postane bistra.

Ostavite bočicu(e) da stoji kako bi se mjehurići zraka mogli raspršiti i kako biste se uvjerali da je otopina bistra.

4. korak

Izvućite 80 ml iz ohlađene (2°C – 8°C) vrećice s 250 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Bacite izvućenih 80 ml.

5. korak

Za dozu lijeka Pepaxti od 40 mg	Za dozu lijeka Pepaxti od 30 mg	Za dozu lijeka Pepaxti od 20 mg	Za dozu lijeka Pepaxti od 15 mg
Izvućite 80 ml rekonstituirane otopine iz boćica lijeka Pepaxti i prenesite u intravensku (i.v.) otopinu za injekciju koja sadrži natrijev klorid od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste dobili konaćnu koncentraciju od 0,16 mg/ml.	Izvućite 60 ml rekonstituirane otopine iz boćica lijeka Pepaxti i prenesite u intravensku (i.v.) otopinu za injekciju koja sadrži natrijev klorid od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste dobili konaćnu koncentraciju od 0,13 mg/ml.	Izvućite 40 ml rekonstituirane otopine iz boćice lijeka Pepaxti i prenesite u intravensku (i.v.) otopinu za injekciju koja sadrži natrijev klorid od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste dobili konaćnu koncentraciju od 0,10 mg/ml.	Izvućite 30 ml rekonstituirane otopine iz boćice lijeka Pepaxti i prenesite u intravensku (i.v.) otopinu za injekciju koja sadrži natrijev klorid od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste dobili konaćnu koncentraciju od 0,08 mg/ml.

Bacite neiskorišćteni dio koji preostane u boćici (boćicama).

Pažljivo preokrenite vrećicu kako biste promiješali otopinu. Nemojte tresti. Provjerite je li otopina bistra i bezbojna do blijedožuta. Otopinu nemojte upotrijebiti ako uoćite da je promijenila boju ili da sadrži ćestice.

Rokovi ćuvanja

Pepaxti se razgrađuje u otopini, osobito na sobnoj temperaturi, a rokovi ćuvanja za razrijeđenu otopinu ne smiju se prekoraćiti.

Za neposrednu primjenu

Infuzija razrijeđene otopine mora zapoćeti **u roku od 60 minuta** od poćetka rekonstitucije (3. korak).

Za odgoćenu primjenu

Ako se ne upotrijebi odmah, razrijeđenu otopinu treba staviti u hladnjak (2°C – 8°C) u roku od 30 minuta nakon poćetne rekonstitucije (3. korak) i ćuvati **do 6 sati**.

Primjena

Prije primjene potrebno je vizualno provjeriti parenteralne lijekove kako bi se utvrdilo da ne sadrže ćestice i da nije došlo do promjene boje. Nemojte primjenjivati ako uoćite neprozirne ćestice, primjenu boje ili strane ćestice.

Koraci primjene**6. korak**

Primijenite lijek Pepaxti kao intravensku infuziju u trajanju od 30 minuta putem perifernog venskog puta ili centralnog venskog pristupa, primjerice PICC-a ili tuneliranog centralnog venskog katetera. Ako je infuzijska vrećica bila ćuvana u hladnjaku, prićekajte da postigne sobnu temperaturu (20°C – 25°C). Infuziju zapoćnite u roku od 30 minuta nakon što ste razrijeđenu otopinu izvadili iz hladnjaka.

7. korak

Nakon infuzije lijeka Pepaxti isperite kateter otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml

(0,9 %).

Zbrinjavanje

Pepaxti je citotoksičan lijek samo za jednokratnu uporabu. Zdravstveni radnici ili medicinsko osoblje moraju slijediti postupak za sigurno rukovanje analozima dušikova plikavca i njihovo zbrinjavanje te moraju poštovati trenutačne preporuke za citotoksične lijekove. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Švedska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1669/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. kolovoza 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije u promet

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, koji se nalazi u modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Pepaxti 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
melfalanflufenamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 20 mg melfalanflufenamida (u obliku melfalanflufenamidklorida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

i saharozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.
Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: oprezno rukovati.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Stockholm
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1669/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pepaxti 20 mg prašak za koncentrat
melfalanflufenamid

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

i.v. primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 mg/ml nakon rekonstitucije.

6. DRUGO

Citotoksično: oprezno rukovati.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Pepaxti 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju melfalanflufenamid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Pepaxti i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Pepaxti
3. Kako se Pepaxti primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pepaxti
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Pepaxti i za što se koristi

Pepaxti pripada skupini lijekova protiv raka koji se nazivaju alkilirajući lijekovi. Djeluje na način da se veže na DNA (genetsku uputu koja je potrebna da stanice prežive i umnožavaju se) i oštećuje je te time doprinosi zaustavljanju rasta stanica raka.

Pepaxti se primjenjuje sa steroidom deksametazonom za liječenje odraslih osoba oboljelih od multiplog mijeloma, vrste raka krvi. Primjenjuje se kada bolest ne reagira na najmanje tri vrste lijekova protiv raka. Ako ste liječeni transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (postupak u kojem se stanice koje stvaraju krv odstranjuju i zamjenjuju), vrijeme između transplantacije i ponovne pojave multiplog mijeloma trebalo bi biti najmanje 3 godine.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Pepaxti

Nemojte primati Pepaxti

- ako ste alergični na melfalanflufenamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Pepaxti.

Neuobičajeno krvarenje i modrice te mali broj trombocita (krvnih stanica)

Pepaxti može smanjiti broj krvnih stanica koje se nazivaju trombociti, a koje pomažu pri zgrušavanju krvi. Odmah obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako počnete krvariti, npr. krvarenje iz nosa ili Vam se pojave modrice na koži.

Vrućica i mali broj bijelih krvnih stanica

Pepaxti može smanjiti broj bijelih krvnih stanica koje su važne za borbu protiv infekcija. Odmah obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako imate simptome infekcije kao što su vrućica, zimica ili kašalj.

Mali broj crvenih krvnih stanica

Pepaxti može smanjiti broj crvenih krvnih stanica koje prenose kisik do stanica u Vašem tijelu. Vaš će liječnik redovito uzimati uzorke krvi za praćenje krvnih stanica. Odmah obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako osjećate slabost ili umor, ako izgledate blijedo ili ako osjećate nedostatak zraka.

Infekcije

Kod liječenja lijekom Pepaxti vrlo su česte infekcije kao što su infekcija pluća (pneumonija) i infekcija gornjeg dišnog sustava (koja uzrokuje simptome nalik prehladi). Odmah obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite vrućicu ili druge znakove infekcije. Vaš liječnik može preporučiti preventivne antibiotike kako bi se smanjio rizik od razvoja infekcija.

Rizik od proljeva, mučnine ili povraćanja

Obavijestite svojeg liječnika ako se pojavi proljev, mučnina ili povraćanje.

Rizik od razvoja krvnih ugrušaka

Primjena lijeka Pepaxti u kombinaciji s deksametazonom može povećati rizik od nastanka krvnih ugrušaka. Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako ste ikada imali krvni ugrušak u veni (tromboza). Odmah obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite oticanje noge ili ruke, ako Vam je teže disati ili ako imate bol u prsima.

Rizik od dodatnog raka

Važno je napomenuti da bolesnici s multiplim mijelomom koji se uzimaju lijek Pepaxti mogu razviti dodatne vrste raka te stoga Vaš liječnik treba pažljivo procijeniti koristi i rizike za Vas kada Vam se propiše ovaj lijek.

Bolest bubrega

Ako imate smanjenu funkciju bubrega, nuspojave lijeka Pepaxti na krvnim stanicama mogu biti teže. U bolesnika s jako smanjenom funkcijom bubrega dostupno je premalo informacija o primjeni lijeka da bi se mogla preporučiti sigurna i učinkovita doza.

Cijepljenje

Cjepiva koja sadrže žive, ali oslabljene organizme, poznata kao živa atenuirana cjepiva (kao što su cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubele) ne smiju se upotrebljavati dok uzimate lijek Pepaxti jer mogu dovesti do infekcije. Međutim, mogu se upotrijebiti neke druge vrste cjepiva poznata kao inaktivirana cjepiva ili cjepiva koja se temelje na mRNA. Obavijestite svojeg zdravstvenog radnika da primite terapiju lijekom Pepaxti prije nego što se cijepite.

Djeca i adolescenti

Pepaxti nije namijenjen za primjenu u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Pepaxti

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Trudnoća

Ovaj se lijek ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno. Izbjegavajte trudnoću dok uzimate ovaj lijek jer on može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim rizicima povezanim s primjenom lijeka Pepaxti tijekom trudnoće.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti:

- prije početka terapije lijekom Pepaxti liječnik će Vas zamoliti da napravite test na trudnoću
- morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon primanja posljednje doze lijeka Pepaxti. Razgovarajte sa svojim liječnikom o učinkovitim metodama kontracepcije koje bi mogle biti za Vas odgovarajuće.

Ako ste muškarac koji bi mogao začeti dijete:

- morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon primanja posljednje doze lijeka Pepaxti.

Dojenje

Tijekom terapije lijekom Pepaxti ne smijete dojiti jer to može biti štetno za vaše dijete.

Plodnost

Pepaxti može utjecati na jajnike ili spermije, što može prouzročiti neplodnost (nemogućnost imanja djece). U žena menstruacija može prestati. U muškaraca nemogućnost začeća djeteta (sterilnost) zbog nedostatka sperme može biti trajna. Obratite se svojem liječniku za savjet o očuvanju (prezervaciji) sperme prije liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Pepaxti može uzrokovati mučninu i omaglicu, što može smanjiti vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

3. Kako uzimati Pepaxti

Pepaxti se priprema kao otopina koju liječnik ili medicinska sestra daju ukapavanjem u venu (intravenskom infuzijom) u trajanju od 30 minuta. Liječnik će odrediti točnu dozu lijeka Pepaxti za Vas. Preporučena početna doza iznosi 40 mg jedanput svaka četiri tjedna. Ako imate tjelesnu težinu od 60 kg ili manje, preporučena početna doza iznosi 30 mg jedanput svaka četiri tjedna. Liječenje će se nastaviti sve dok imate koristi od liječenja i dok nemate neprihvatljive nuspojave. Kao dio liječenja uzimat ćete i drugi lijek, deksametazon, koji se uzima kroz usta.

Ako uzmete više lijeka Pepaxti nego što ste trebali

Ovaj lijek daju Vaš liječnik ili medicinska sestra. U malo vjerojatnom slučaju da primite previše lijeka (predoziranje), liječnik će Vas pregledati, što uključuje uzimanje uzorka krvi za praćenje Vaših krvnih stanica.

Ako propustite uzeti dozu lijeka Pepaxti

Kako biste bili sigurni da Vaše liječenje djeluje, vrlo je važno da ne propustite nijedan dogovoreni termin. Ako propustite termin, obratite se svojem liječniku ili bolnici što je prije moguće.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno medicinsko liječenje:

- vrućica, zimica, grlobolja, kašalj ili bilo koji drugi znak infekcije (zbog nedostatka bijelih krvnih stanica koje se nazivaju neutrofili i koje se bore protiv infekcija)
- ubrzano disanje, ubrzani puls, vrućica i zimica, jako smanjeno mokrenje ili izostanak mokrenja, mučnina i povraćanje, zbunjenost, nesvjestica (zbog ozbiljne bakterijske infekcije krvi koja se naziva sepsa ili septički šok)
- krvarenje ili stvaranje modrica bez uzroka, uključujući krvarenje iz nosa (zbog malog broja trombocita u krvi [trombocitopenija])

- nedostatak zraka (zbog ozbiljne infekcije pluća ili veliki dišnih putova, upale pluća ili krvnog ugruška u plućima)
- bol i oticanje nogu ili ruku, posebno u potkoljenici ili listovima (uzrokovani krvnim ugrušcima).

Ostale nuspojave koje se mogu pojaviti

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- manji broj trombocita (trombocitopenija)
- manji broj vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju neutrofili (neutropenija)
- manji broj crvenih krvnih stanica koje prenose kisik u krvi (anemija), što uzrokuje slabost i umor
- infekcija pluća (pneumonija)
- infekcija dišnih putova sa simptomima kao što su vrućica, kašalj i simptomi prehlade
- proljev
- mučnina
- vrućica
- kašalj
- nedostatak zraka
- ekstremni umor (iscrpljenost)
- slabost

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- teška bakterijska infekcija krvi (sepsa)
- vrućica zajedno sa smanjenim brojem nekih bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- manji broj vrsta bijelih krvnih stanica koje se nazivaju limfociti (limfopenija), koje također pomažu u borbi protiv infekcija
- ukupni manji broj bijelih krvnih stanica
- smanjen apetit
- niska razina kalija (može uzrokovati slabost mišića i nepravilan rad srca)
- visoka razina mokraćne kiseline u krvi (može uzrokovati giht i probleme s bubrezima)
- glavobolja
- omaglica
- nedostatak zraka u aktivnosti
- krvarenje iz nosa
- povraćanje
- duboka venska tromboza (krvni ugrušak u veni)
- modrice

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- ozbiljna bakterijska infekcija krvi s opasno niskim krvnim tlakom (septički šok), što može biti opasno po život ili čak smrtonosno
- krvni ugrušak u plućima
- vrsta raka krvi koja se naziva mijelodisplastični sindrom (MDS)
- vrsta raka krvi koja se naziva akutna mijeloična leukemija (ALM)

Vaš liječnik ili medicinska sestra mogu vam dati dodatne lijekove za liječenje Vaših simptoma i/ili sprječavanje nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Pepaxti

Pepaxti će se čuvati u bolnici ili klinici tako da su ove upute namijenjene zdravstvenim radnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Pepaxti sadrži

- Djelatna tvar je melfalanflufenamid. Jedna bočica sadrži 20 mg melfalanaflufenamida (u obliku melfalanflufenamidklorida).
- Drugi je sastojak saharoza (šećer).

Kako Pepaxti izgleda i sadržaj pakiranja

Pepaxti je bijeli do gotovo bijeli prašak u staklenoj bočici.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Švedska

Proizvođač

Eumetica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Oncopeptides AB (publ)
e-mail: medinfo@oncopeptides.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Postupne upute za uporabu i rukovanje, rekonstituciju i primjenu

Lijek Pepaxti treba pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine.

Dodatna otapala potrebna za pripremu

5 %-tna otopina glukoze za injekciju/infuziju (sobna temperatura).

Vrećica s 250 ml hladne (2°C – 8°C) otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) (čuvati u hladnjaku najmanje 4 sata).

Tablica 1. Volumeni razrjeđivanja po dozi lijeka Pepaxti

Opis volumena	Doza lijeka Pepaxti			
	40 mg (2 bočice)	30 mg (1,5 bočica)	20 mg (1 bočica)	15 mg (0,75 bočice)
Volumen rekonstituirane otopine lijeka Pepaxti potreban za konačni lijek	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Konačni ukupni volumen infuzijske vrećice nakon razrjeđivanja	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Koncentracija lijeka Pepaxti nakon razrjeđivanja	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Koraci pripreme

Prije početka pripreme pročitajte cjelovite upute.

Koraci od 3. do 5. moraju se provesti u roku od 30 minuta.

<u>Koraci rekonstitucije i razrjeđivanja</u>			
<i>1. korak</i> Odredite broj bočica potrebnih za dozu prema Tablici 1. „Volumeni razrjeđivanja po dozi lijeka Pepaxti”. Bočicu(e) držite na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta.			
<i>2. korak</i> Snažno protresite bočicu(e) ručno ili u tresilici kako biste liofilizirani kolačić razmrvali u prašak.			
Koraci od 3. do 5. moraju se provesti u roku od 30 minuta.			
<i>3. korak</i>			
Za dozu lijeka Pepaxti od 40 mg	Za dozu lijeka Pepaxti od 30 mg	Za dozu lijeka Pepaxti od 20 mg	Za dozu lijeka Pepaxti od 15 mg
U aseptičkim uvjetima rekonstituirajte svaku od dvije bočice s 40 ml 5 %-tne otopine glukoze za infuziju kako bi se dobila konačna koncentracija od 0,5 mg/ml.	U aseptičkim uvjetima rekonstituirajte svaku od dvije bočice s 40 ml 5 %-tne otopine glukoze za infuziju kako bi se dobila konačna koncentracija od 0,5 mg/ml.	U aseptičkim uvjetima rekonstituirajte 1 bočicu s 40 ml 5 %-tne otopine glukoze za infuziju kako bi se dobila konačna koncentracija od 0,5 mg/ml.	U aseptičkim uvjetima rekonstituirajte 1 bočicu s 40 ml 5 %-tne otopine glukoze za infuziju kako bi se dobila konačna koncentracija od 0,5 mg/ml.
Osigurajte da 5 %-tna otopina glukoze za infuziju bude na sobnoj temperaturi (20°C – 25°C). Snažno protresite bočicu(e) dok otopina ne postane bistra. Ostavite bočicu(e) da stoji kako bi se mjehurići zraka mogli raspršiti i kako biste se uvjerali da je otopina bistra.			

4. korak

Izvućite 80 ml iz ohlađene (2°C – 8°C) vrećice s 250 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Bacite izvučenih 80 ml.

5. korak

Za dozu lijeka Pepaxti od 40 mg	Za dozu lijeka Pepaxti od 30 mg	Za dozu lijeka Pepaxti od 20 mg	Za dozu lijeka Pepaxti od 15 mg
Izvućite 80 ml rekonstituirane otopine iz boćica lijeka Pepaxti i prenesite u intravensku (i.v.) otopinu za injekciju koja sadrži natrijev klorid od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste dobili konaćnu koncentraciju od 0,16 mg/ml.	Izvućite 60 ml rekonstituirane otopine iz boćica lijeka Pepaxti i prenesite u intravensku (i.v.) otopinu za injekciju koja sadrži natrijev klorid od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste dobili konaćnu koncentraciju od 0,13 mg/ml.	Izvućite 40 ml rekonstituirane otopine iz boćice lijeka Pepaxti i prenesite u intravensku (i.v.) otopinu za injekciju koja sadrži natrijev klorid od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste dobili konaćnu koncentraciju od 0,10 mg/ml.	Izvućite 30 ml rekonstituirane otopine iz boćice lijeka Pepaxti i prenesite u intravensku (i.v.) otopinu za injekciju koja sadrži natrijev klorid od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste dobili konaćnu koncentraciju od 0,08 mg/ml.

Bacite neiskorišćteni dio koji preostane u boćici (boćicama).

Pažljivo preokrenite vrećicu kako biste promiješali otopinu. Nemojte tresti. Provjerite je li otopina bistra i bezbojna do blijedoćžuta. Otopinu nemojte upotrijebiti ako uoćite da je promijenila boju ili da sadrži ćestice.

Rokovi ćuvanja

Pepaxti se razgrađuje u otopini, osobito na sobnoj temperaturi, a rokovi ćuvanja za razrijećenu otopinu ne smiju se prekoraćiti.

Za neposrednu primjenu

Infuzija razrijećene otopine mora zapoćeti **u roku od 60 minuta** od poćetka rekonstitucije (3. korak).

Za odgoćenu primjenu

Ako se ne upotrijebi odmah, razrijećenu otopinu treba staviti u hladnjak (2°C – 8°C) u roku od 30 minuta nakon poćetne rekonstitucije (3. korak) i ćuvati **do 6 sati**.

Primjena

Prije primjene potrebno je vizualno provjeriti parenteralne lijekove kako bi se utvrdilo da ne sadrže ćestice i da nije došlo do promjene boje. Nemojte primjenjivati ako uoćite neprozirne ćestice, promjenu boje ili strane ćestice.

Koraci primjene**6. korak**

Primijenite lijek Pepaxti kao intravensku infuziju u trajanju od 30 minuta putem perifernog venskog puta ili centralnog venskog pristupa, primjerice PICC-a ili tuneliranog centralnog venskog katetera. Ako je infuzijska vrećica bila ćuvana u hladnjaku, prićekajte da postigne sobnu temperaturu (20°C – 25°C). Infuziju zapoćnite u roku od 30 minuta nakon što ste razrijećenu otopinu izvadili iz hladnjaka.

7. korak

Nakon infuzije lijeka Pepaxti isperite kateter otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %).

Zbrinjavanje

Pepaxti je citotoksičan lijek samo za jednokratnu uporabu. Zdravstveni radnici ili medicinsko osoblje moraju slijediti postupak za sigurno rukovanje analozima dušikova plikavca i njihovo zbrinjavanje te moraju poštovati trenutačne preporuke za citotoksične lijekove. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.