

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pepaxti 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename miltelių flakone yra 20 mg melfalano flufenamido (hidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui)
Liofilizuoti balti arba beveik balti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pepaxti skirtas kartu su deksametazonu daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų, kuriems anksčiau taikytas gydymas bent trijų eilių vaistiniaisiais preparatais, kurių liga yra atspari bent vienam proteosomos inhibitoriui, vienam imunomoduliatoriui ir vienam prieš CD38 veikiančiam monokloniniam antikūnui ir kurių liga progresavo paskutinės terapijos metu arba po jos, gydymui. Pacientų, kuriems anksčiau buvo persodintos autologinės kamieninės ląstelės, atveju nuo transplantacijos iki ligos progresavimo turėtų būti praėję bent 3 metai (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Pepaxti turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis dauginės mielomos gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė Pepaxti dozė yra 40 mg kiekvieno 28 dienų gydymo ciklo 1-ą dieną. 60 kg ir mažiau sveriantiems pacientams rekomenduojama pradinė dozė yra 30 mg kiekvieno 28 dienų ciklo 1-ą dieną. Gydymą rekomenduojama tęsti, kol liga neprogresuoja arba kol nepasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis (žr. 5.1 skyrių).

Rekomenduojama deksametazono dozė yra 40 mg per os kiekvieno 28 dienų gydymo ciklo 1-ą, 8-ą, 15-ą ir 22-ą dieną. 75 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama deksametazono dozė – 20 mg. Daugiau informacijos, susijusios su deksametazono skyrimu, rasite 5.1 skyriuje ir atitinkamo vaistinio preparato charakteristikų santraukoje.

Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Gydymą Pepaxti reikia laikinai nutraukti, jeigu neutrofilų skaičius mažesnis nei $1 \times 10^9/l$ arba trombocitų skaičius mažesnis nei $50 \times 10^9/l$.

Rekomendacijos dėl dozės sumažinimo ir koregavimo pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms, vartojant Pepaxti, pateiktos atitinkamai 1 ir 2 lentelėse.

1 lentelė. Rekomendacijos dėl Pepaxti dozės sumažinimo pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Sumažinta dozė	Dozė* pacientams, kurių kūno svoris didesnis nei 60 kg	Dozė* pacientams, kurių kūno svoris – 60 kg arba mažesnis
	40 mg	30 mg
Pirmas kartas	30 mg	20 mg
Antras kartas	20 mg	15 mg
Trečias kartas	15 mg	Visiškai nutraukti gydymą Pepaxti, jeigu pacientas netoleruoja 15 mg.
Tolesni kartai	Visiškai nutraukti gydymą Pepaxti, jeigu pacientas netoleruoja 15 mg.	-

Lašinama į veną kiekvieno 28 dienų ciklo 1-ą dieną. Dėl dozės koregavimo žr. 2 lentelę.

2 lentelė. Rekomendacijos dėl Pepaxti dozės koregavimo pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms (nepageidaujamų reakcijų sunkumo laipsnis pagal nepageidaujamų reiškinių bendrųjų terminologijos kriterijų 5.0 versiją (angl. CTCAE v5.0))

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Dozės koregavimas
Hematologinės nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 skyrių).	Trombocitų skaičius mažesnis nei $50 \times 10^9/l$ numatytą Pepaxti infuzijos dieną	- Laikinaai nutraukite gydymą Pepaxti ir tikrinkite trombocitų skaičių kas savaitę, kol trombocitų skaičius bus $50 \times 10^9/l$ arba didesnis. - Atnaujinkite gydymą 1 lygmeniu mažesne Pepaxti doze.
	Absoliutus neutrofilų skaičius mažesnis nei $1 \times 10^9/l$ numatytą Pepaxti infuzijos dieną	- Laikinaai nutraukite gydymą Pepaxti ir tikrinkite neutrofilų skaičių kas savaitę, kol neutrofilų skaičius bus $1 \times 10^9/l$ arba didesnis. - Atnaujinkite gydymą 1 lygmeniu mažesne Pepaxti doze.
Ne hematologinės nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių).	2 laipsnio	- Įvertinkite galimybę laikinaai nutraukti gydymą Pepaxti, kol nepageidaujama reakcija susilpnės bent iki 1 laipsnio arba atsistatys pradinė būklė. - Įvertinkite galimybę atnaujinti gydymą 1 lygmeniu mažesne Pepaxti doze.
	3 arba 4 laipsnio	- Laikinaai nutraukite gydymą Pepaxti, kol nepageidaujama reakcija susilpnės bent iki 1 laipsnio arba atsistatys pradinė būklė. - Įvertinkite galimybę atnaujinti gydymą 1 lygmeniu mažesne Pepaxti doze.

Derinyje vartoti rekomenduojami vaistiniai preparatai

Reikia apsvarstyti, ar nereikėtų derinyje skirti gydymo antimikrobiniais vaistiniais preparatais siekiant sumažinti infekcijų riziką (žr. 4.8 skyrių).

Gydytojo sprendimu ir atsižvelgiant į vietinę praktiką, prieš pradedant Pepaxti infuziją ir jos metu pacientui reikia skirti antiemetikų (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams koreguoti vaistinio preparato dozės nerekomenduojama.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) didesnis nei 45 ml/min/1,73 m², koreguoti Pepaxti dozės nereikia. Pacientams, kurių aGFG – 30-45 ml/min/1,73 m², rekomenduojama 30 mg dozė. Duomenų, susijusių su pacientais, kurių aGFG mažesnis nei 30 ml/min/1,73 m², nepakanka, kad būtų galima pateikti rekomendacijas dėl vaistinio preparato dozės šiems pacientams (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, koreguoti Pepaxti dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų, susijusių su pacientais, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka, kad būtų galima pateikti rekomendacijas dėl vaistinio preparato dozės šiems pacientams.

Vaikų populiacija

Pepaxti saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Pepaxti skirtas leisti į veną.

Pepaxti turi būti leidžiamas atliekant 30 minučių trukmės infuziją į periferinę veną arba į centrinę veną įvestą prietaisą, pvz., per į periferinę veną įvestą centrinės venos kateterį arba tunelinį centrinės venos kateterį. Jei leidžiama į periferinę veną, rekomenduojama infuzijai naudoti vis kitą veną.

Ekstravazacijos atveju reikia nedelsiant nutraukti vartojimą ir naudoti centrinės venos liniją.

Prieš pradėdamas infuziją, sveikatos priežiūros specialistas turi ištirpinti Pepaxti miltelius ir praskiesti gautą koncentratą. Praskiesto tirpalo infuziją reikia pradėti per 60 minučių nuo pirminio vaistinio preparato paruošimo pradžios arba jį reikia padėti į šaldytuvą per 30 minučių nuo pirminio paruošimo pradžios.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Žindymas (žr. 4.6. skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Melfalanas flufenamidas gali sukelti vietinį audinių pažeidimą. Pasireiškus ekstravazacijai, negalima jo leisti tiesiogine infuziją į periferinę veną (žr. 4.2 skyrių).

Trombocitopenija

Pepaxti gali sukelti trombocitopeniją. Atliekant klinikinius tyrimus, pacientams buvo dažnai nustatoma trombocitopenija (įskaitant sumažėjusį trombocitų skaičių) (žr. 4.8 skyrių). Kadangi dėl trombocitopenijos gali padidėti sunkių kraujavimų rizika, pacientams reikia patarti pasireiškus kraujavimo ir kraujosruvų požymiams ar simptomams kreiptis į gydytoją.

Trombocitų skaičių reikia patikrinti prieš pradedant gydymą, gydymo laikotarpiu ir esant klinikinėms indikacijoms. Pirmus du gydymo mėnesius pacientus tikrinti reikia dažniau. Pepaxti infuzijos negalima atlikti, jeigu trombocitų skaičius mažesnis nei $50 \times 10^9/l$. Gydymą reikia laikinai nutraukti, kol trombocitų skaičius bus $50 \times 10^9/l$ arba didesnis (be neseniai atlikto kraujo perpylimo), tada reikia atnaujinti gydymą vienu lygmeniu mažesne doze. Vaistinio preparato dozę ir (arba) dozavimo grafiką reikia koreguoti atsižvelgiant į kraujavimo požymius ir simptomus (žr. 4.2 skyrių). Esant klinikinėms indikacijoms, reikia įvertinti galimybę gydyti trombocitopeniją atliekant kraujo perpylimą ir (arba) kitais gydymo būdais.

Neutropenija

Pepaxti gali sukelti neutropeniją. Atliekant klinikinius tyrimus, pacientams dažnai buvo nustatoma neutropenija (įskaitant sumažėjusį neutrofilų skaičių) (žr. 4.8 skyrių). Kadangi dėl neutropenijos gali padidėti infekcijų rizika, pacientams reikia patarti pasireiškus infekcijų požymiams ar simptomams kreiptis į gydytoją.

Neutrofilų skaičių reikia patikrinti prieš pradedant gydymą, gydymo laikotarpiu ir esant klinikinėms indikacijoms. Pirmus du gydymo mėnesius pacientus tikrinti reikia dažniau. Pepaxti infuzijos negalima atlikti, jeigu absoliutus neutrofilų skaičius mažesnis nei $1 \times 10^9/l$. Gydymą reikia laikinai nutraukti, kol absoliutus neutrofilų skaičius bus $1 \times 10^9/l$ arba didesnis, tada reikia atnaujinti gydymą vienu lygmeniu mažesne doze. Vaistinio preparato dozę ir (arba) dozavimo grafiką reikia koreguoti atsižvelgiant į infekcijos požymius ir simptomus (žr. 4.2 skyrių). Esant klinikinėms indikacijoms, reikia įvertinti galimybę pacientus, kuriems nustatyta neutropenija, gydyti hematopoetiniais augimo faktoriais ir (arba) profilaktiškai skirti jiems antimikrobinį vaistinių preparatų (žr. 4.2 skyrių).

Anemija

Atliekant klinikinius tyrimus, pacientams dažnai buvo nustatoma anemija (žr. 4.8 skyrių). Raudonųjų kraujo ląstelių skaičių reikia patikrinti prieš pradedant gydymą, gydymo laikotarpiu ir esant klinikinėms indikacijoms. Pirmus du gydymo mėnesius pacientus tikrinti reikia dažniau. Esant klinikinėms indikacijoms, reikia įvertinti galimybę gydyti anemiją atliekant kraujo perpylimą ir (arba) eritropoetinu.

Infekcijos

Pepaxti gali sukelti infekcijas, įskaitant ≥ 3 laipsnio infekcijas, kaip antai pneumoniją ir viršutinių kvėpavimo takų infekciją (žr. 4.8 skyrių). Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia infekcijos požymiai. Esant klinikinėms indikacijoms, reikia įvertinti galimybę gydyti infekcijas antimikrobiniais vaistiniais preparatais.

Virškinamojo trakto reiškiniai

Taikant gydymą Pepaxti, pykinimas ir viduriavimas pasireiškia labai dažnai, o vėmimas – dažnai (žr. 4.8 skyrių). Reikia įvertinti galimybę pacientams profilaktiškai skirti antiemetikų prieš pradedant melfalano flufenamido infuziją ir infuzijos metu (žr. 4.2 skyrių).

Tromboemboliniai reiškiniai

Pacientams, kurie vartojo Pepaxti kartu su deksametazonu, nustatyti venų tromboembolijos reiškiniai (žr. 4.8 skyrių). Reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems nustatyta tromboembolijos rizikos veiksnių, įskaitant praityje diagnozuotą trombozę. Sprendimą taikyti profilaktines priemones reikia priimti atidžiai įvertinus kiekvieno paciento esminius rizikos veiksnius, įskaitant nustatytą trombocitopeniją. Galima įvertinti galimybę didelės rizikos grupei priskiriamiesiems pacientams profilaktiškai skirti antitrombozinių vaistinių preparatų.

Mutageniškumas

Melfalano flufenamido metabolitas melfalanas yra mutageniškas gyvūnams, ir melfalanu gydomiems pacientams nustatyta chromosomų aberacijų.

Kancerogeniškumas

Ūminė mieloidinė leukemija (ŪML) ir mielodisplazinis sindromas (MDS)

Daugine mieloma sergantiems pacientams, kurie vartojo Pepaxti, nustatyta ŪML ir MDS atvejų (žr. 4.8 skyrių). Vertinant galimybę taikyti gydymą melfalanu flufenamidu, leukemijos pasireiškimo

rizika turi būti mažesnė už galimą terapinę naudą. Prieš pradėdant gydymą ir gydymo laikotarpiu reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia ŪML ir MDS.

Antriniai navikai

Alkilizuojančių vaistinių preparatų vartojimas siejamas su antrinių navikų vystymusi; antrinių navikų atvejų nustatyta ir vartojusiems Pepaxti (žr. 4.8 skyrių). Kai melfalano flufenamido metabolitas melfalanas vartojamas kartu su lenalidomidu ir prednizonu ir šiek tiek rečiau – kai jis vartojamas kartu su talidomidu ir prednizonu, šis vaistinis preparatas siejamas su didesne solidinių antrinių navikų rizika senyviems pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota dauginė mieloma. Melfalanas flufenamidas neskiriamas kartu su lenalidomidu ar talidomidu. Prieš pradėdant gydymą ir gydymo laikotarpiu reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nesivysto antriniai navikai.

Anksčiau atlikta autologinių kamieninių ląstelių transplantacija (AKLT)

Pepaxti nerekomenduojamas pacientams, kurių liga progresavo praėjus 36 mėnesiams po AKLT (žr. 4.1 skyrių). Tokia išvada padaryta remiantis atsitiktinių imčių 3 fazės OP-103 (OCEAN) tyrimo su pacientais, kuriems buvo diagnozuota recidyvavusi arba refrakterinė dauginė mieloma po anksčiau taikyto gydymo 2–4 eilių vaistiniais preparatais, kuri buvo atspari lenalidomidui ir paskutinės eilės vaistiniam preparatui, rezultatais. *Post-hoc* analizė parodė, kad palyginamosios atšakos pacientų, kurių liga progresavo praėjus mažiau nei 36 mėnesiams po AKLT ir kurie buvo gydomi melfalano flufenamido ir deksametazono deriniu, BIT mediana buvo 15,7 mėn. (95 % PI: 11,9–20,5; n=101), palyginti su 28,7 mėn. (95 % PI: 20,2–34,1; n=101) atitinkamai. Pacientų, kuriems nebuvo atlikta AKLT arba kurių liga progresavo praėjus daugiau kaip 36 mėnesiams po AKLT, BIT mediana buvo 23,6 mėn. (95 % PI: 18,9–20,5; n=145), palyginti su 19,8 mėn. (95 % PI: 12,6–26,5; n=148) pomalidomido ir deksametazono derinio grupėje.

Mieloabliacinis kondicionavimas

Mieloabliacijai sukelti būtinomis dozėmis vartojamo Pepaxti veiksmingumas ir saugumas žmonėms neištirti. Pepaxti negalima naudoti mieloabliacinio kondicionavimo tikslais prieš kamieninių ląstelių transplantaciją.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, gali pasireikšti stiprus kaulų čiulpų slopinimas, šie pacientai turėtų būti atidžiai stebimi. Duomenų, susijusių su pacientais, kurių aGFG mažesnis nei 30 ml/min/1,73 m², nepakanka, kad būtų galima pateikti rekomendacijas dėl vaistinio preparato dozės šiems pacientams (žr. 4.2 skyrių).

Susilpnintos gyvosios vakcinos

Metabolitą melfalaną vartojančių pacientų, paskiepytų susilpnintomis gyvosiomis vakcinomis, grupėje nustatyta sunkios ligos, kuri gali baigtis paciento mirtimi, rizikos atvejų. Ši rizika didesnė pacientams, kurių imuninė sistema jau yra susilpnėjusi dėl pagrindinės ligos. Jeigu tokia vakcina yra, šie pacientai turi būti skiepijami inaktyvuota arba iRNR pagrindu sukurta vakcina.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų su melfalanu flufenamidu neatlikta. Remiantis turimais *in vitro* ir klinikiniais duomenimis, farmakokinetinės ar farmakodinaminės melfalano flufenamido sąveikos su kitais vaistiniais preparatais rizika yra nedidelė (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir vyrų bei moterų kontracepcija

Kaip ir vartojant visus citotoksinius vaistinius preparatus, melfalanu flufenamidu gydomi pacientai ir pacientės turi naudoti patikimas kontracepcijos priemones iki 6 mėnesių po gydymo nutraukimo.

Nėštumas

Duomenų apie melfalano flufenamido vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti melfalano flufenamido metabolito melfalano tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Dėl melfalano flufenamido genotoksiškų savybių ir jo struktūrinio panašumo į žinomus teratogeniškus junginius, gali būti, kad melfalanas flufenamidas gali sukelti gydomų pacienčių vaisiaus formavimosi ydas. Melfalano flufenamido negalima vartoti nėštumo metu, nebent dėl klinikinės būklės moteriai būtinas gydymas melfalanu flufenamidu.

Žindymas

Nežinoma, ar melfalanas flufenamidas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Dėl melfalano flufenamido genotoksiškų savybių jo negalima vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Manoma, kad melfalanas flufenamidas, kaip ir kiti alkilizuojančių medžiagų savybių turintys vaistiniai preparatai, slopintų ikimenopauzinio amžiaus moterų kiaušidžių funkciją, daugeliui pacienčių sukeldamas amenorėją.

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad melfalanas flufenamidas gali turėti nepageidaujamą poveikį spermatogenezei (žr. 5.3 skyrių). Todėl gali būti, kad melfalanas flufenamidas gali sukelti laikiną arba ilgalaikį neigiamą poveikį vyrų nevaisingumui. Prieš gydymą rekomenduojama užšaldyti spermą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pepaxti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Gali būti, kad tam tikros melfalano flufenamido sukeliamos nepageidaujamos reakcijos, kaip antai galvos svaigimas ir pykinimas, gali pakenkti šiam gebėjimui.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Kartu su deksametazonu vartojamo Pepaxti saugumas buvo vertinamas tiriant 491 daugine mieloma sergantį pacientą, įskaitant 147 trijų klasių vaistiniams preparatams atsparia liga sergančius pacientus, kuriems anksčiau taikytas gydymas bent trijų eilių vaistiniais preparatais. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra trombocitopenija, (83 %), neutropenija (72 %), anemija (66 %), pykinimas (21 %), viduriavimas (19 %) ir karščiavimas (19 %). Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos yra pneumonija (11 %), trombocitopenija (5 %) ir kvėpavimo takų infekcijos (4 %).

Lentelės forma pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

3 lentelėje apibendrintos nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos Pepaxti vartojantiems pacientams. Duomenys susiję su poveikiu, kuris pasireiškė 13 pacientų, kurie vartojo vieną Pepaxti, ir 478 pacientams, kurie vartojo šį vaistinį preparatą kartu su deksametazonu.

Nepageidaujamos reakcijos aprašytos vartojant MedDRA terminus.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) arba dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos daigine mieloma sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi Pepaxti klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Bendras dažnis	Dažnis 3–4 laipsnio
Infekcijos ir infestacijos	Septinis šokas	Nedažnas	Nedažnas
	Sepsis ¹	Dažnas	Dažnas
	Pneumonija ²	Labai dažnas	Dažnas
	Kvėpavimo takų infekcija ³	Labai dažnas	Dažnas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatiksinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Mielodisplazinis sindromas (MDS)	Nedažnas	Nedažnas
	Ūminė mieloidinė leukemija	Nedažnas	Nedažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija	Dažnas	Dažnas
	Trombocitopenija ⁴	Labai dažnas	Labai dažnas
	Neutropenija ⁵	Labai dažnas	Labai dažnas
	Anemija	Labai dažnas	Labai dažnas
	Leukopenija	Dažnas	Dažnas
	Limfopenija	Dažnas	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas	Dažnas	Nedažnas
	Hipokalemija	Dažnas	Dažnas
	Hiperurikemija	Dažnas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Dažnas	Nedažnas
	Galvos svaigimas	Dažnas	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Giliųjų venų trombozė	Dažnas	Nedažnas
	Hematoma	Dažnas	-
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Plaučių embolija	Nedažnas	Nedažnas
	Dispėja	Labai dažnas	Nedažnas
	Fizinio krūvio sukelta dispėja	Dažnas	-
	Kosulys	Labai dažnas	Nedažnas
	Kraujavimas iš nosies	Dažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas	Dažnas
	Pykinimas	Labai dažnas	Nedažnas
	Vėmimas	Dažnas	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas	Labai dažnas	Dažnas
	Nuovargis	Labai dažnas	Dažnas
	Astenija	Labai dažnas	Dažnas

¹ Sepsis apima šiuos reiškinius: sepsį, *Escherichia coli* sukeltą sepsį, bakterinį sepsį ir šlapimo takų infekcijos sukeltą sepsį.

² Pneumonija apima šiuos reiškinius: pneumoniją, pneumocistozę (pneumonija, sukelta *Pneumocystis jirovecii*), COVID-19 sukeltą pneumoniją, gripo sukeltą pneumoniją ir virusinę pneumoniją.

³ Kvėpavimo takų infekcijos apima šiuos reiškinius: kvėpavimo takų infekciją, virusinę kvėpavimo takų infekciją, viršutinių kvėpavimo takų infekciją, virusinę viršutinių kvėpavimo takų infekciją, bronchitą, virusinį bronchitą ir apatinių kvėpavimo takų infekciją.

⁴ Trombocitopenija apima šiuos reiškinius: trombocitopeniją ir sumažėjusį trombocitų skaičių.

⁵ Neutropenija apima šiuos reiškinius: neutropeniją ir sumažėjusį neutrofilų skaičių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Trombocitopenija

Trombocitopenija nustatyta 83 % pacientų, 3–4 laipsnio trombocitopenija – 74 % Pepaxti gydomų pacientų. 33 % pacientų 3–4 laipsnio trombocitopenija pasireiškė per pirmą gydymo ciklą. Vidutinis laikas iki 3 ar 4 laipsnio trombocitopenijos išsivystymo buvo 43 dienos po pirmos dozės. Išsivysčius 3–4 laipsnio trombocitopenijai, 41 % pacientų Pepaxti infuzija atidėta vėlesniam laikui, 23 % pacientų sumažinta vaistinio preparato dozė ir 12 % pacientų visiškai nutrauktas gydymas šiuo vaistiniu preparatu.

Kraujavimas

Įvairaus laipsnio kraujavimas nustatytas 21 % pacientų. 3 laipsnio kraujavimas nustatytas 2 % pacientų, 4 laipsnio – <1 % pacientų. Dažniausia kraujavimo forma buvo kraujavimas iš nosies, pasireiškusi 6 % pacientų, ir nespecifinė hematoma, nustatyta 2 % pacientų. Tame pačiame cikle kaip ir 3–4 laipsnio trombocitopenija kraujavimas pasireiškė 14 % pacientų.

Neutropenija

Neutropenija nustatyta 72 % pacientų, 3–4 laipsnio neutropenija – 66 % Pepaxti gydomų pacientų. 38 % pacientų 3–4 laipsnio neutropenija pasireiškė per pirmą gydymo ciklą. Vidutinis laikas iki 3 ar 4 laipsnio neutropenijos išsivystymo buvo 22 dienos po pirmos dozės.

Išsivysčius 3–4 laipsnio neutropenijai, 26 % pacientų Pepaxti infuzija atidėta vėlesniam laikui, 9 % pacientų sumažinta vaistinio preparato dozė ir 4 % pacientų visiškai nutrauktas gydymas šiuo vaistiniu preparatu.

Tame pačiame cikle kaip ir 3–4 laipsnio trombocitopenija infekcijos pasireiškė 21 % pacientų. Kliniškai reikšmingos infekcijos (3 arba aukštesnio laipsnio) nustatytos 8 % pacientų, kuriems tuo pat metu išsivystė 3–4 laipsnio neutropenija. Febrilinė neutropenija nustatyta 4 % pacientų.

Infekcijos

Dėl susilpnėjusios imuninės sistemos visiems tikslinės populiacijos pacientams kyla infekcijų pavojus. Dėl mielosupresijos ir slopinamojo poveikio imuninei sistemai melfalanas flufenamidas gali paskatinti infekcijų vystymą, o sunkiausiais infekcijos atvejais tai gali lemti paciento mirtį. Gali būti naudinga taikyti profilaktines priemones, pvz., profilaktiškai pacientui skirti antimikrobinų vaistinių preparatų (žr. 4.2 skyrių).

52 % Pepaxti vartojančių pacientų pasireiškė kokia nors infekcija. Dažniausios infekcijos – pneumonija ir kitos kvėpavimo takų infekcijos.

Anemija

Anemija nustatyta 66 % pacientų; 3 laipsnio anemija nustatyta 41 % pacientų, 4 laipsnio – 1 % Pepaxti gydomų pacientų.

Antriniai navikai

Alkilizuojančios medžiagos siejamos su MDS, ŪML ir kitų antinių navikų vystymusi. Pacientų, kurie vartojo Pepaxti klinikinių tyrimų metu, grupėje MDS ir ŪML atvejai nebuvo dažni. Kitų rūšių antrinių navikų atvejų skaičius taip pat buvo nedidelis; dažniausi iš jų – bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju tikėtini virškinimo trakto reiškiniai, kaip antai pykinimas ir vėmimas, ir hematologiniai reiškiniai dėl kaulų čiulpų supresijos. Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymiai ar simptomai, pvz., bent keturias savaites kas savaitę reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą, ir pritekusi turi būti taikomos atitinkamos pagalbinės gydymo priemonės, pvz., kraujo perpylimas, gydymas antimikrobiniais vaistiniais preparatais ir (arba) hematopoetiniais augimo faktoriais. Specifinio melfalano flufenamido priešnuodžio nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, azoto iprito analogai, ATC kodas – L01AA10.

Veikimo mechanizmas

Melfalanas flufenamidas yra su peptidais sujungtas alkilizuojantis vaistinis preparatas. Vaistinis preparatas sudarytas iš dipeptido ir alkilizuojančios dalies, priklausančios azoto iprito analogų grupei. Šis lipofiliškai neveikiamas peptidinis konjugatas pasyviojo transporto būdu greitai pasiskirsto į ląsteles, kuriose jis prisijungia prie esterazių ir peptidazių ir jų katalizuojamas pavirsta į metabolitą melfalaną. Panašiai kaip iš kitų vaistinių preparatų su azoto ipritu atveju, antinavikinis melfalano flufenamido veikimas susijęs su DNR gijų sujungimu. Atliekant ląstelių analizę, melfalanas flufenamidas slopino hematopoetinių naviko ląstelių proliferaciją ir sukėlė jų apoptozę. Citotoksinis poveikis išliko dauginės mielomos pažeistose ląstelėse, kurių genas p53 neveikė arba kurių to geno funkcija buvo sutrikusi. Melfalanui atsparių ir neatsparių dauginės mielomos pažeistų ląstelių linijose nustatytas sinerginis melfalano flufenamido ir deksametazono citotoksiškumas.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Patvirtintomis dozėmis vartojamas melfalanas flufenamidas nesukelia jokių kliniškai svarbių EKG parametrų P-R intervalo, QRS komplekso trukmės ar QTs intervalo pokyčių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Kartu su deksametazonu vartojamo melfalano flufenamido veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant daugiacentrį, vienos atšakos HORIZON tyrimą su 157 recidyvavusia ir refrakterine daugine mieloma (RRDM) sergančiais pacientais. Iš viso 157 pacientams kiekvieno 28 dienų ciklo 1-ą dieną buvo lašinama po 40 mg melfalano flufenamido ir 1-ą, 8-ą, 15-ą ir 22-ą dieną buvo duodama po 40 mg deksametazono (20 mg – $\geq$ 75 metų pacientams). Toks gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. 110-iai iš tų pacientų buvo diagnozuota dauginė mieloma, kuri buvo atspari bent vienam proteosomos inhibitoriui, bent vienam imunomoduliatoriui ir prieš CD38 veikiančiam monokloniniam antikūnui, t. y. kuri buvo atspari trijų klasių vaistiniams preparatams (TKVA, angl. triple-class refractory, TCR), ir tiems pacientams anksčiau buvo taikytas gydymas bent trijų eilių vaistiniais preparatais. Pacientai, kurių liga buvo atspari pirminiam gydymui, nebuvo įtraukti į tyrimą.

Vidutinė gydymo melfalano flufenamidu trukmė gydant pacientus, kuriems buvo diagnozuota TKVA liga (n=110) (toliau – TKVA pacientai), buvo 3.0 mėn. (nuo 1,0 iki 28,0 mėn.).

Iš 110 $\geq$ 3 linijos TKVA pacientų atliekant tyrimą HORIZON, 52 pacientams nebuvo atlikta autologinių kamieninių ląstelių transplantacijos (AKLT) arba jų liga progresavo praėjus daugiau kaip 36 mėn. po AKLT, o 58 pacientų liga progresavo praėjus 36 mėn. po AKLT. TKVA pacientų, kuriems buvo taikytas gydymas bent trijų eilių vaistiniais preparatais ir kuriems nebuvo atlikta AKLT arba kurių liga progresavo praėjus daugiau kaip 36 mėnesiams po AKLT, ligos charakteristikos ir veiksmingumo rezultatai apibendrinti 4 ir 5 lentelėse.

Pagrindinis veiksmingumo vertinimo rodiklis buvo bendras atsako rodiklis (BAR), kurį pagal Tarptautinės mielomos darbo grupės (IMWG) kriterijus įvertino tyrėjai.

4 lentelė. Pacientų, kuriems diagnozuota trijų klasių vaistiniams preparatams atspari liga, kuriems buvo taikytas gydymas bent trijų eilių vaistiniais preparatais ir kuriems nebuvo atlikta AKLT arba kurių liga progresavo praėjus daugiau kaip 36 mėnesiams po AKLT, ligos charakteristikos atliekant tyrimą HORIZON

Parametras	Tyrimas HORIZON (n=52)
Metų, praėjusių nuo ligos diagnozavimo iki gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu pradžios, skaičiaus mediana (intervalas)	7,4 (0,7–24,6)
Anksčiau taikyti gydymo režimai, mediana (intervalas)	5 (3–10)
Amžius, mediana (intervalas)	70 (42–86)
<65 metų pacientai, n (%)	18 (35 %)
65–74 metų pacientai, n (%)	18 (35 %)
≥75 metų pacientai, n (%)	16 (31 %)
Dokumentais patvirtinta refrakterinė liga, n (%)	
Lenalidomidas	47 (90 %)
Pomalidomidas	49 (94 %)
Bortezomibas	37 (71 %)
Karfilzomibas	26 (50 %)
Daratumumabas	49 (94 %)
Liga atspari alkilizuojančioms medžiagoms	32 (62 %)
Taikytas gydymas melfalanu	30 (58 %)
Liga atspari melfalanui	11 (21 %)
Anksčiau atlikta kamieninių ląstelių transplantacija, n (%)	19 (37 %)
Vertinimas pagal ECOG skalę prieš pradedant gydymą, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)
Vertinimas pagal Tarptautinę dauginės mielomos stadijos nustatymo sistemą (ISS) prieš pradedant gydymą, n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III	19 (37 %)
Trūksta duomenų / nežinoma	3 (6 %)
Didelė citogenetinė rizika ^a , n (%)	21 (40 %)
Ekstramedulinė liga (EML), n (%)	22 (42 %)

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

5 lentelė. Pacientų, kuriems diagnozuota trijų klasių vaistiniams preparatams atspari liga, kuriems buvo taikytas gydymas bent trijų eilių vaistiniais preparatais ir kuriems nebuvo atlikta AKLT arba kurių liga progresavo praėjus daugiau kaip 36 mėnesiams po AKLT, veiksmingumo rezultatai atliekant tyrimą HORIZON

	Tyrimas HORIZON, (n=52)
Atsakas	Įvertinta tyrėjo
Bendras atsako rodiklis (BAR) ^a , 95 % PI (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Įtikinamas visiškas atsakas (iVA)	0
Visiškas atsakas (VA)	0
Labai geras dalinis atsakas (LGDA)	5 (9,6 %)

	Tyrimas HORIZON, (n=52)
Atsakas	Ivertinta tyrėjo
Dalinis atsakas (DA)	10 (19,2 %)
Atsako trukmė (AT)	
Mediana, 95 % PI (mėn.)	7,6 (3,0–12,3)
Laikas iki atsako, intervalo mediana (mėn.)	2,3 (1,0–10,5)

^a Apima įVA + VA + LGDA + DA.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti Pepaxti tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais gydant dauginę mielomą rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suleidus Pepaxti 40 mg dozę, didžiausia melfalano flufenamido koncentracija plazmoje buvo vidutiniškai 159 ng/ml (proc. VK – 39 %) – pasiekta 30 minučių trukmės infuzijos metu. Didžiausia aktyviojo metabolito melfalano koncentracija plazmoje pasiekta praėjus 4–15 minučių po Pepaxti 40 mg infuzijos pabaigos. Suleidus Pepaxti 40 mg dozę, metabolito melfalano vidutinė (proc. VK) $C_{\max}$ buvo 432 ng/ml (30 %), o AUC_{0-12h} – 873 ng/ml·h (28 %) po vienos dozės. Metabolito melfalano vidutinė (proc. VK) $C_{\max}$ buvo 419 ng/ml (33 %), o AUC_{0-12h} – 815 ng/ml·h (29 %) esant nusistovėjusiai koncentracijai. Metabolito melfalano FK parametrų palyginimas parodė, kad periferinės ir centrinės intraveninės infuzijos plazmoje koreguoto geometrinio vidurkio santykio 90 % PI buvo nuo 0,8 iki 1,25 pagal $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ ir $AUC_{(0-\infty)}$, tai rodo melfalano flufenamido periferinės ir centrinės intraveninės infuzijos biologinį ekvivalentiškumą.

Melfalano flufenamido ir metabolito melfalano AUC didėja maždaug proporcingai vaistinio preparato dozei, kai dozė svyruoja nuo 25 iki 130 mg.

Pasiskirstymas

In vivo melfalanas flufenamidas greitai pasišalina iš plazmos, ir tai siejama su pasiskirstymu į periferinius audinius.

Melfalano flufenamido vidutinis (proc. VK) pasiskirstymo tūris buvo 35 l (71 %), o metabolito melfalano vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris po vienos melfalano flufenamido dozės yra 76 l (32 %).

Biotransformacija

Melfalanas flufenamidas audiniuose metabolizuojamas į metabolitą des-etil-melfalaną flufenamidą ir į metabolitą melfalaną. Plazmoje nevyksta jokio pastebimo melfalano flufenamido metabolizmo į metabolitą melfalaną. Vykstant daugiausia spontaninei hidrolizei melfalanas metabolizuojamas į monohidroksi-melfalaną ir dihidroksi-melfalaną.

Eliminacija

Užbaigus Pepaxti 40 mg infuziją, melfalano flufenamido vidutinis (proc. VK) pusinės eliminacijos laikas yra 2,1 min. (34 %). Metabolito melfalano vidutinis (proc. VK) pusinės eliminacijos laikas yra 70 min. (21 %). Sulašinus rekomenduojamą 40 mg Pepaxti dozę, melfalano flufenamido ir metabolito melfalano vidutinis (proc. VK) klirensas yra atitinkamai 692 l/h (49 %) ir 23 l/h (23 %).

Manoma, kad per inkstus ir kepenis iš organizmo pašalinama nereikšminga nepakitusio melfalano flufenamido dalis, kadangi melfalano flufenamido bendras klirensas iš plazmos yra gerokai didesnis už inkstų glomerulų filtracijos greitį (GFG) ir kraujo srautą per kepenis.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai (> 65 metų)

Remiantis populiacine farmakokinetine analize, jokių nuo amžiaus ar lyties priklausomų metabolito melfalano farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Dalis melfalano flufenamido metabolito melfalano pašalinama iš organizmo per inkstus. Iš pacientų, kurie buvo gydomi melfalanu flufenamidu atliekant tyrimą OP-103, 72 pacientų inkstų funkcija buvo nesutrikusi, 112 pacientai turėjo lengvą inkstų funkcijos sutrikimą ir 43 – vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą.

Remiantis populiacine farmakokinetine analize, melfalano AUC buvo vidutiniškai 6 % didesnis lengvą inkstų funkcijos sutrikimą turinčių pacientų grupėje, 18 % didesnis vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą, kai aGFG siekė 45–60 ml/min/1,73 m², turinčių pacientų grupėje ir 32 % didesnis vidutinio sunkumo inkstų sutrikimą, kai aGFG siekė 30–45 ml/min/1,73 m², turinčių pacientų grupėje, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija nebuvo sutrikusi. Didesnis Pepaxti poveikis trombocitų kiekiui nustatytas pacientų, kurių aGFG buvo mažesnis, grupėje. Pacientams, kurių aGFG – 30–45 ml/min/1,73 m², rekomenduojama 30 mg Pepaxti dozė. Duomenų, susijusių su pacientais, kurių aGFG mažesnis nei 30 ml/min/1,73 m², nepakanka, kad būtų galima pateikti rekomendacijas dėl vaistinio preparato dozės šiems pacientams.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Jokių metabolito melfalano farmakokinetikos skirtumų pacientų, turinčių lengvą kepenų funkcijos sutrikimą (bendras bilirubinas ≤ VNR ir AST > VNR arba bendras bilirubinas 1–1,5 × VNR ir bet koks AST), grupėje nenustatyta. Vidutinio sunkumo ir sunkių kepenų funkcijos sutrikimų (bendras bilirubinas > 1,5 × VNR ir bet koks AST) poveikis farmakokinetikai neištyrtas.

Kūno svoris

Metabolito melfalano ekspozicija buvo didesnė mažesnio kūno svorio pacientų organizme. Esant 60 kg kūno svoriui, C_{max} buvo vidutiniškai 36 % didesnis, o AUC – vidutiniškai 31 % didesnis, nei esant 95 kg kūno svoriui. Mažesnio kūno svorio pacientų grupėje trombocitopenijos ir neutropenijos atvejų buvo daugiau. 60 kg ir mažiau sveriantiems pacientams rekomenduojama 30 mg Pepaxti dozė.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Pepaxti yra genotoksiškas. Mechanistiniai *in vitro* tyrimai parodė, kad melfalanas flufenamidas sukėlė negrįžtamų DNR pažeidimų.

Kancerogeniškumo ar mutageniškumo tyrimų su melfalanu flufenamidu neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcinei sistemai

Atliekant kartotinių dozių toksikologinius tyrimus, melfalanas flufenamidas buvo leidžiamas žiurkėms į veną po 20, 40 arba 55 mg/m², o šunims – po 0,45 arba 0,90 mg/kg (9 arba 18 mg/m²) kas 21 dieną po dvi arba tris dozes. Abiejų rūšių gyvūnams nustatytas sumažėjęs sėklidžių svoris ir lytinių ląstelių skaičius mažėjimas, taip pat šunims nustatyta epididiminė oligospermija. Nepageidaujamas poveikis šunų (patinų) reprodukciniams organams nustatytas esant mažesnei ekspozicijai, nei vartojant rekomenduojamą klinikinę 40 mg dozę. Nepageidaujamo poveikio patinų reprodukciniams organams grįžtamumas nebuvo vertinamas.

Melfalano flufenamido toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta. Melfalano flufenamido metabolitas melfalanas buvo teratogeniškas žiurkėms po vienos dozės. Atliekant kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus, motininėms patelėms leidžiamas melfalanas sukėlė toksinį poveikį patelėms ir lėmė jų vaisiaus formavimosi ydas. Atliekant tyrimą su pelėmis, nustatytas jauniklių skaičiaus vadoje sumažėjimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai

Praskiestas tirpalas

Dėl mikrobiologinių ypatumų šį vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Nedelsiant nesuvartojus praskiesto tirpalo, iki infuzijos jį galima iki 6 valandų laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Jeigu praskiestas tirpalas buvo laikomas šaldytuve, reikia palaukti iki 30 minučių, kol jis sušils iki kambario temperatūros (20 °C–25 °C).

Praskiestą infuzinį tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje ne ilgiau kaip 1,5 val. (įskaitant infuzijos laiką).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

50 ml I tipo stiklo flakonas, sandariai uždarytas chlorobutilo gumos kamščiu su aliuminio dangteliu ir nuimamu plastikiniu gaubteliu, kuriame yra 20 mg miltelių. Pakuotės dydis – 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Pepaxti turi ruošti sveikatos priežiūros specialistas, laikydamasis aseptinių sąlygų, kad būtų užtikrintas ruošiamo tirpalo sterilumas.

Papildomi tirpikliai, kurių reikia vaistiniam preparatui paruošti

5 % gliukozės injekcinis ar infuzinis tirpalas (kambario temperatūros);

250 ml maišelis šalto (2 °C–8 °C) natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo (laikyti šaldytuve ne mažiau kaip 4 valandas).

6 lentelė. Tūriai skiedžiant vaistinį preparatą konkrečioms Pepaxti dozėms paruošti

Tūrio apibūdinimas	Pepaxti dozė			
	40 mg (2 flakonai)	30 mg (1,5 flakonai)	20 mg (1 flakonas)	15 mg (0,75 flakonas)
Galutiniam vaistiniam preparatui reikalingas paruošto Pepaxti tirpalo tūris	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Galutinis bendras infuzinio maišelio tūris praskiedus	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Pepaxti koncentracija po praskiedimo	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Vaistinio preparato ruošimo eiga

Prieš pradėdami ruošti vaistinį preparatą, perskaitykite visą instrukciją.

3–5 žingsnius būtina atlikti per 30 minučių.

Miltelių ištirpinimo ir gauto koncentrato praskiedimo žingsniai

1 žingsnis

Pagal 6 lentelę „Tūriai skiedžiant vaistinį preparatą konkrečioms Pepaxti dozėms paruošti“ nustatykite, kiek flakonų Jums reikės atitinkamai vaistinio preparato dozei paruošti. Palaikykite flakoną (-us) kambario temperatūroje ne mažiau kaip 30 minučių.

2 žingsnis

Gerau pakratykite arba pasukite flakoną (-us) rankose, kad į gabalėlį šalčiu sudžiovinti milteliai sutrupėtų.

3–5 žingsnius būtina atlikti per 30 minučių.

3 žingsnis

Pepaxti 40 mg dozei paruošti	Pepaxti 30 mg dozei paruošti	Pepaxti 20 mg dozei paruošti	Pepaxti 15 mg dozei paruošti
Aseptinėmis sąlygomis ištirpinkite miltelius į kiekvieną iš 2 flakonų suleidami po 40 ml infuzinio 5 % gliukozės tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 0,5 mg/ml.	Aseptinėmis sąlygomis ištirpinkite miltelius į kiekvieną iš 2 flakonų suleidami po 40 ml infuzinio 5 % gliukozės tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 0,5 mg/ml.	Aseptinėmis sąlygomis ištirpinkite miltelius į 1 flakoną suleidami 40 ml infuzinio 5 % gliukozės tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 0,5 mg/ml.	Aseptinėmis sąlygomis ištirpinkite miltelius į 1 flakoną suleidami 40 ml infuzinio 5 % gliukozės tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 0,5 mg/ml.

Užtikrinkite, kad infuzinis 5 % gliukozės tirpalas būtų kambario temperatūros (20 °C–25 °C). Gerau pakratykite flakoną (-us), kol tirpalas taps skaidrus.

Leiskite oro burbuliukams flakone (-uose) išsisklaidyti, kad galėtumėte įsitikinti, jog tirpalas yra skaidrus.

4 žingsnis

Ištraukite 80 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo iš šaldytuve (2 °C–8°C) laikyto 250 ml maišelio. Išpilkite ištrauktus 80 ml.

5 žingsnis

Pepaxti 40 mg dozei paruošti	Pepaxti 30 mg dozei paruošti	Pepaxti 20 mg dozei paruošti	Pepaxti 15 mg dozei paruošti
Ištraukite 80 ml paruošto tirpalo iš Pepaxti flakonų ir suleiskite jį į intraveninę (i.v.) injekcinį tirpalą, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, kad galutinė koncentracija būtų 0,16 mg/ml.	Ištraukite 60 ml paruošto tirpalo iš Pepaxti flakonų ir suleiskite jį į intraveninę (i.v.) injekcinį tirpalą, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, kad galutinė koncentracija būtų 0,13 mg/ml.	Ištraukite 40 ml paruošto tirpalo iš Pepaxti flakono ir suleiskite jį į intraveninę (i.v.) injekcinį tirpalą, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, kad galutinė koncentracija būtų 0,10 mg/ml.	Ištraukite 30 ml paruošto tirpalo iš Pepaxti flakono ir suleiskite jį į intraveninę (i.v.) injekcinį tirpalą, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, kad galutinė koncentracija būtų 0,08 mg/ml.

Flakone (-uose) likusią nesunaudotą koncentrato dalį išmeskite. Palengva apverskite maišelį, kad tirpalas išsimaišytų. Nekratykite. Patikrinkite, ar tirpalas yra skaidrus ir bespalvis arba gelsvas. Nevartokite tirpalo, jeigu pakitusi jo spalva arba jame matomos kietosios dalelės.

Laikymo terminai

Pepaxti skyla tirpale, ypač kambario temperatūroje, todėl negalima jo laikyti ilgiau, nei nurodyta.

Vaistinių preparatų vartojant nedelsiant

Praskiesto tirpalo infuzija būtina pradėti **per 60 minučių** nuo jo ruošimo pradžios (3 žingsnis).

Vaistinių preparatų vartojant vėliau

Jeigu praskiestas tirpalas nesuvartojamas nedelsiant, jį reikėtų padėti į šaldytuvą (2 °C–8 °C) per 30 minučių nuo jo pirminio paruošimo (3 žingsnis) ir jį galima laikyti jame **ne daugiau kaip 6 valandas**.

Vaistinio preparato lašinimas į veną

Prieš atliekant infuziją, reikėtų apžiūrėti, ar parenteriniu būdu vartojamame vaistiniame preparate nesimato kietųjų dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Nevartokite vaistinio preparato, jeigu jame matomos matinės kietosios dalelės, pakitusi jo spalva arba jame yra dalelių, kurių ten neturėtų būti.

Infuzijos procedūros eiga

6 žingsnis

Suleiskite Pepaxti atlikdami 30 minučių trukmės intraveninę infuziją į periferinę veną arba naudodami į centrinę veną įvestą prietaisą, pvz., per į periferinę veną įvestą centrinės venos kateterį arba tunelinį centrinės venos kateterį. Jeigu infuzinis maišelis buvo laikomas šaldytuve, leiskite jam sušilti iki kambario temperatūros (20 °C–25 °C). Pradėkite infuziją per 30 minučių nuo praskiesto tirpalo išėmimo iš šaldytuvo.

7 žingsnis

Užbaigę Pepaxti infuziją, praplaukite kateterį natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

Atliekų tvarkymas

Pepaxti yra citotoksinis vaistinis preparatas, skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Sveikatos priežiūros specialistai arba medicinos personalas turi laikytis azoto iprito analogų saugaus tvarkymo ir atliekų šalinimo tvarkos, kuri turėtų atitikti dabartines rekomendacijas dėl citotoksinių vaistinių preparatų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietos reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Oncopeptides AB (publ)
Luntnakargatan 46
111 37 Stockholm
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/22/1669/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. Rugpjūtis 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už vaisto serijos išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pepaxti 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
melfalanas flufenamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 20 mg melfalano flufenamido (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

ir sacharozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Ištirpinus ir praskiedus, leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis: ruoškite atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Stockholm
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1669/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakono etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Pepaxti 20 mg milteliai koncentratui
melfalanas flufenamidas

2. VARTOJIMO METODAS

Ištirpinus ir praskiedus, leisti i.v..

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 mg/ml po paruošimo.

6. KITA

Citotoksinis: ruoškite atsargiai.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Pepaxti 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui melfalanas flufenamidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Pepaxti ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina, prieš jums suleidžiant Pepaxti
3. Kaip Pepaxti suleidžiamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pepaxti
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Pepaxti ir kam jis vartojamas

Pepaxti priskiriamas prie vaistų nuo vėžio grupės, vadinamos alkilizuojančiomis medžiagomis. Jis veikia jungdamasis prie DNR (genetinę informaciją, kurios reikia ląstelei tam, kad ji išgyventų ir galėtų daugintis) ir ją pažeisdamas; taip šis vaistas padeda sustabdyti vėžinių ląstelių augimą.

Pepaxti skiriamas kartu su steroidu deksametazonu gydant suaugusiuosius, sergančius kraujo vėžiu daugine mieloma. Šis vaistas skiriamas tais atvejais, kai ligos gydymas bent trijų rūšių vaistais nuo vėžio neveiksmingas. Jeigu Jums buvo taikomas gydymas kraujo kamieninių ląstelių transplantatu (atlikta procedūra, kurios metu kraują gaminančios ląstelės sunaikinamos ir pakeičiamos kitomis), nuo transplantacijos iki dauginės mielomos atsinaujinimo turi būti praėję bent 3 metai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Pepaxti

Pepaxti vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija melfalanui flufenamidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- žindymo laikotarpiu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums suleidžiant Pepaxti.

Neįprastas kraujavimas ir kraujosruvos ir sumažėjęs trombocitų (kraujo ląstelių) skaičius

Vartojant Pepaxti gali sumažėti kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais, kurios padeda Jūsų kraujui krešėti, skaičius. Nedelsdami praneškite savo gydytojui arba slaugytojui, jeigu pradėtumėte kraujuoti, pvz., pradėtų bėgti kraujas iš nosies arba odoje atsirastų kraujosruvų.

Karščiavimas ir sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius

Vartojant Pepaxti gali sumažėti baltųjų kraujo ląstelių, kurios yra svarbios organizmui kovojant su infekcijomis, skaičius. Jeigu Jums pasireikštų infekcijos simptomai, kaip antai karščiavimas, šaltkrėtis arba kosulys, nedelsdami praneškite apie tai savo gydytojui arba slaugytojui.

Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius

Vartojant Pepaxti gali sumažėti raudonųjų kraujo ląstelių, kurios nuneša deguonį į Jūsų organizmo ląsteles, skaičius. Jūsų gydytojas reguliariai atliks Jums kraujo tyrimus, kad galėtų patikrinti kraujo ląstelių skaičių. Nedelsdami praneškite savo gydytojui arba slaugytojui, jeigu pajustumėte silpnumą arba nuovargį, jeigu išblykštų Jūsų veido oda arba pradėtumėte dusti.

Infekcijos

Vartojant Pepaxti, labai dažnai pasireiškia infekcijos, pvz., plaučių infekcija (pneumonija) ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija (sukelianti į peršalimą panašius simptomus). Nedelsdami praneškite savo gydytojui arba slaugytojui, jeigu pradėtumėte karščiuoti arba Jums pasireikštų kiti infekcijos požymiai. Jūsų gydytojas gali rekomenduoti profilaktiškai vartoti antibiotikus, kad infekcijų rizika būtų mažesnė.

Viduriavimo, pykinimo ar vėmimo rizika

Jūs turėtumėte pranešti gydytojui, jeigu pradėtumėte viduriuoti, Jus pradėtų pykinti arba pradėtumėte vėmti.

Trombų susidarymo rizika

Pepaxti vartojant kartu su deksametazonu, gali padidėti trombų susidarymo rizika. Praneškite savo gydytojui arba slaugytojai, jeigu Jums venoje kada nors buvo susidaręs trombas (diagnozuota trombozė). Nedelsdami praneškite savo gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums patintų koja arba ranka, jeigu Jums pasidarytų sunku kvėpuoti arba pajustumėte skausmą krūtinės srityje.

Kitos rūšies vėžio rizika

Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad daugine mieloma sergantiems pacientams, kurie gydomi Pepaxti, gali išsivystyti kitų rūšių vėžys, todėl, skirdamas šį vaistą Jums, Jūsų gydytojas turi atidžiai įvertinti gydymo šiuo vaistu naudą ir riziką Jums.

Inkstų ligos

Jeigu sutrikusi Jūsų inkstų veikla, Pepaxti gali turėti stipresnį šalutinį poveikį Jūsų kraujo ląstelėms. Turima pernelyg mažai informacijos apie šio vaisto vartojimą gydant pacientus, turinčius sunkių inkstų veiklos sutrikimų, kad būtų galima rekomenduoti saugią ir veiksmingą jo dozę.

Skiepijimas

Gydymo Pepaxti laikotarpiu negalima skiepytis vakcinomis, kurių sudėtyje yra gyvų, bet susilpnintų organizmų (jos vadinamos gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis; tai gali būti vakcinos nuo tymų, kiaulytės ir raudonukės), nes tai gali sukelti infekciją. Tačiau galima skiepytis kai kurių kitų rūšių vakcinomis, dar vadinamomis inaktyvuotomis arba iRNR pagrindu sukurtomis vakcinomis. Prieš skiepydamiesi, pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui, kad Jums taikomas gydymas Pepaxti.

Vaikams ir paaugliams

Pepaxti nėra skirtas vartoti vaikams ar paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Pepaxti

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš sulašinant šį vaistą Jums į veną, pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent gydymas juo tikrai būtinas. Gydymo šiuo vaistu laikotarpiu stenkitės nepastoti, nes šis vaistas gali pakenkti Jūsų dar negimusiam kūdikiui. Jūsų gydytojas aptars su Jumis galimą Pepaxti vartojimo nėštumo laikotarpiu riziką.

Jeigu esate pastoti galinti moteris:

- Jūsų gydytojas paprašys Jūsų pasidaryti nėštumo tyrimą prieš pradedant gydymą Pepaxti;
- gydymo laikotarpiu ir 6 mėnesius po paskutinės Pepaxti dozės suleidimo turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. pasitarkite su gydytoju apie veiksmingas kontracepcijos priemones, kurios galėtų Jums tikti.

Jeigu esate susilaukti vaikų galintis vyras:

- gydymo laikotarpiu ir 6 mėnesius po paskutinės Pepaxti dozės suleidimo turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Žindymas

Gydymo Pepaxti laikotarpiu negalima žindyti, nes šis vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vaisingumas

Pepaxti gali pakenkti kiaušidėms ir spermai, o tai gali sukelti nevaisingumą (lemti negalėjimą susilaukti kūdikio). Moterims gali išnykti mėnesinės. Vyrui gali visam laikui tapti nevaisingi (sterilūs) dėl sutrikusios spermatozoidų gamybos. Pasiteiraukite gydytojo patarimo dėl galimybės prieš pradedant gydymą išsaugoti spermą ateičiai.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pepaxti gali sukelti pykinimą ir galvos svaigimą, o tai gali pakenkti Jūsų gebėjimui vairuoti arba valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Pepaxti

Iš Pepaxti miltelių paruošiamas tirpalas, kurį gydytojas arba slaugytojas per 30 minučių sulašina į veną (atlieka intraveninę infuziją). Tinkamą Pepaxti dozę nustatys Jūsų gydytojas. Rekomenduojama pradinė dozė – 40 mg, sulašinama į veną vieną kartą kas 4 savaites. Jeigu sveriate 60 kg arba mažiau, rekomenduojama pradinė dozė yra 30 mg, sulašinama į veną vieną kartą kas 4 savaites. Gydymas bus tęsiamas tol, kol jis Jums bus naudingas ir kol Jums nepasireikš nepriimtinas šalutinis poveikis. Kartu su Jums paskirtu vaistu, Jūs vartosite ir kitą – geriamąjį – vaistą deksametazoną.

Ką daryti pavartojus per didelę Pepaxti dozę?

Šį vaistą Jums sulašins Jūsų gydytojas arba slaugytojas. Jeigu Jums būtų sulašinta pernelyg didelė vaisto dozė (perdozuotumėte vaisto), nors tai mažai tikėtina, Jūsų gydytojas patikrins Jūsų būklę, pvz., atliks kraujo tyrimus kraujo ląstelių skaičiui patikrinti.

Praleidus Pepaxti dozę

Labai svarbu, kad Jūs atvyktumėte visų Jums paskirtų vizitų pas gydytoją, kad jis galėtų įsitikinti, jog gydymas veiksmingas. Praleidę vizitui paskirtą laiką, kuo greičiau susisieki su savo gydytoju arba ligonine.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėję bent vieną iš toliau nurodytų sunkių šalutinio poveikio reiškinių, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją – Jums gali reikėti skubios medicininės pagalbos:

- karščiavimas, šaltkrėtis, skaudama gerklė, kosulys arba kiti infekcijos požymiai (dėl sumažėjusio baltųjų kraujo ląstelių neutrofilų, kurios kovoja su infekcijomis, skaičiaus);
- pagreitėjęs kvėpavimas, pagreitėjęs pulsas, karščiavimas ir šaltkrėtis, labai sumažėjęs šlapimo kiekis arba jo nebuvimas, pykinimas ir vėmimas, sumišimo būseną, sąmonės praradimas (dėl rimtos bakterinės kraujo infekcijos, vadinamos sepsiu arba septiniu šoku);
- kraujavimas arba kraujosruvų susidarymas be jokių akivaizdžių priežasčių, įskaitant kraujavimą iš nosies (dėl sumažėjusio trombocitų skaičiaus kraujyje (trombocitopenijos));

- dusulys (dėl rimtos infekcijos krūtinės srityje, plaučių uždegimo arba trombų plaučiuose);
- kojų arba rankų skausmas ir patinimas, ypač apatinės kojos dalies arba blauzdos (tokius reiškinius gali sukelti trombai).

Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje (trombocitopenija);
- sumažėjęs tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičius (neutropenija);
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių, kurioje perneša deguonį kraujyje, skaičius (mažakraujystė), dėl kurio pasireiškia silpnumas ir nuovargis;
- plaučių infekcija ir uždegimas (pneumonija);
- kvėpavimo takų infekcija, kuri pasireiškia, pvz., karščiavimu, kosuliu ir į peršalimą panašiais simptomais;
- viduriavimas;
- pykinimas;
- karščiavimas,
- kosulys;
- dusulys;
- stiprūs nuovargis;
- silpnumas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- rimta bakterinė kraujo infekcija (sepsis);
- karščiavimas kartu su sumažėjusiu kai kurių baltųjų kraujo ląstelių skaičiumi (neutropenija);
- sumažėjęs tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų limfocitais, kurios taip pat padeda kovoti su infekcijoms, skaičius (limfopenija);
- sumažėjęs visų baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- sumažėjęs apetitas;
- sumažėjęs kalio kiekis (gali sukelti raumenų silpnumą ir širdies ritmo sutrikimus);
- didelė šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje (gali sukelti podagrą ir inkstų veiklos sutrikimus);
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- fizinės veiklos sukeliamas dusulys;
- kraujavimas iš nosies;
- vėmimas;
- giliųjų venų trombozė (trombas venoje);
- kraujosruvos.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- rimta bakterinė kraujo infekcija su pavojingai sumažėjusiu kraujospūdžiu (sepsinis šokas), kuris gali kelti grėsmę gyvybei ar net lemti paciento mirtį;
- trombai plaučiuose;
- tam tikros rūšies kraujo vėžys, vadinamas mielodisplaziniu sindromu (MDS);
- tam tikros rūšies kraujo vėžys, vadinamas ūmine mieloidine leukemija (ŪML).

Jūsų gydytojas arba slaugytojas gali Jums duoti daugiau vaistų, siekdami palengvinti Jums pasireiškiančius simptomus ir (arba) užkirsti kelią šalutiniam poveikiui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Pepaxti

Pepaxti bus laikomas ligoninėje arba klinikoje, todėl šie nurodymai skirti sveikatos priežiūros specialistams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Flakono etiketėje ir ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Pepaxti sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra melfalanas flufenamidas. Vienaflakone yra 20 mg melfalano flufenamido (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinė medžiaga yra sacharozė (cukrus).

Pepaxti išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pepaxti – tai balti arba beveik balti milteliai injekciniam tirpalui stiklo flakone.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Švedija

Gamintojas

Eumetica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotoją:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Išsamūs nurodymai, kaip vartoti ir tvarkyti, paruošti ir sulašinti į veną vaistinį preparatą

Pepaxti turi ruošti sveikatos priežiūros specialistas, laikydamasis aseptinių sąlygų, kad būtų užtikrintas ruošiamo tirpalo sterilumas.

Papildomi tirpikliai, kurių reikia vaistiniam preparatui paruošti

5 % gliukozės injekcinis ar infuzinis tirpalas (kambario temperatūros);

250 ml maišelis šalto (2 °C–8 °C) natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo (laikyti šaldytuve ne mažiau kaip 4 valandas).

1 lentelė. Tūriai skiedžiant vaistinį preparatą konkrečioms Pepaxti dozėms paruošti

Tūrio apibūdinimas	Pepaxti dozė			
	40 mg (2 flakonai)	30 mg (1,5 flakonai)	20 mg (1 flakonas)	15 mg (0,75 flakonas)
Galutiniam vaistiniam preparatui reikalingas paruošto Pepaxti tirpalo tūris	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Galutinis bendras infuzinio maišelio tūris praskiedus	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Pepaxti koncentracija po praskiedimo	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Vaistinio preparato ruošimo eiga

Prieš pradėdami ruošti vaistinį preparatą, perskaitykite visą instrukciją.

3–5 žingsnius būtina atlikti per 30 minučių.

Miltelių ištirpinimo ir gauto koncentrato praskiedimo žingsniai

1 žingsnis

Pagal 1 lentelę „Tūriai skiedžiant vaistinį preparatą konkrečioms Pepaxti dozėms paruošti“ nustatykite, kiek flakonų Jums reikės atitinkamai vaistinio preparato dozei paruošti. Palaikykite flakoną (-us) kambario temperatūroje ne mažiau kaip 30 minučių.

2 žingsnis

Gerau pakratykite arba pasukite flakoną (-us) rankose, kad į gabalėlį šalčiu sudžiovinti milteliai sutrupėtų.

3–5 žingsnius būtina atlikti per 30 minučių.

3 žingsnis

Pepaxti 40 mg dozei paruošti	Pepaxti 30 mg dozei paruošti	Pepaxti 20 mg dozei paruošti	Pepaxti 15 mg dozei paruošti
Aseptinėmis sąlygomis ištirpinkite miltelius į kiekvieną iš 2 flakonų suleisdami po 40 ml infuzinio 5 % gliukozės tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 0,5 mg/ml.	Aseptinėmis sąlygomis ištirpinkite miltelius į kiekvieną iš 2 flakonų suleisdami po 40 ml infuzinio 5 % gliukozės tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 0,5 mg/ml.	Aseptinėmis sąlygomis ištirpinkite miltelius į 1 flakoną suleisdami 40 ml infuzinio 5 % gliukozės tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 0,5 mg/ml.	Aseptinėmis sąlygomis ištirpinkite miltelius į 1 flakoną suleisdami 40 ml infuzinio 5 % gliukozės tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 0,5 mg/ml.

Užtikrinkite, kad infuzinis 5 % gliukozės tirpalas būtų kambario temperatūros (20 °C–25 °C). Gerau pakratykite flakoną (-us), kol tirpalas taps skaidrus.

Leiskite oro burbuliukams flakone (-uose) išsisklaidyti, kad galėtumėte įsitikinti, jog tirpalas yra skaidrus.

4 žingsnis

Ištraukite 80 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo iš šaldytuve (2 °C–8 °C) laikyto 250 ml maišelio. Išpilkite ištrauktus 80 ml.

5 žingsnis

Pepaxti 40 mg dozei paruošti	Pepaxti 30 mg dozei paruošti	Pepaxti 20 mg dozei paruošti	Pepaxti 15 mg dozei paruošti
Ištraukite 80 ml paruošto tirpalo iš Pepaxti flakonų ir suleiskite jį į intraveninę (i.v.) injekcinį tirpalą, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, kad galutinė koncentracija būtų 0,16 mg/ml.	Ištraukite 60 ml paruošto tirpalo iš Pepaxti flakonų ir suleiskite jį į intraveninę (i.v.) injekcinį tirpalą, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, kad galutinė koncentracija būtų 0,13 mg/ml.	Ištraukite 40 ml paruošto tirpalo iš Pepaxti flakono ir suleiskite jį į intraveninę (i.v.) injekcinį tirpalą, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, kad galutinė koncentracija būtų 0,10 mg/ml.	Ištraukite 30 ml paruošto tirpalo iš Pepaxti flakono ir suleiskite jį į intraveninę (i.v.) injekcinį tirpalą, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, kad galutinė koncentracija būtų 0,08 mg/ml.

Flakone (-uose) likusią nesunaudotą koncentrato dalį išmeskite. Palengva apverskite maišelį, kad tirpalas išsimaišytų. Nekratykite. Patikrinkite, ar tirpalas yra skaidrus ir bespalvis arba gelsvas. Nevartokite tirpalo, jeigu pakitusi jo spalva arba jame matomos kietosios dalelės.

Laikymo terminai

Pepaxti skyla tirpale, ypač kambario temperatūroje, todėl negalima jo laikyti ilgiau, nei nurodyta.

Vaistinių preparatų vartojant nedelsiant

Praskiesto tirpalo infuzija būtina pradėti **per 60 minučių** nuo jo ruošimo pradžios (3 žingsnis).

Vaistinių preparatų vartojant vėliau

Jeigu praskiestas tirpalas nesuvartojamas nedelsiant, jį reikėtų padėti į šaldytuvą (2 °C–8 °C) per 30 minučių nuo jo pirminio paruošimo (3 žingsnis) ir laikyti jame **ne daugiau kaip 6 valandas**.

Vaistinio preparato lašinimas į veną

Prieš atliekant infuziją, reikia apžiūrėti, ar parenteriniu būdu vartojamame vaistiniame preparate nesimato kietųjų dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Nevartokite vaistinio preparato, jeigu jame matomos matinės kietosios dalelės, pakitusi jo spalva arba jame yra dalelių, kurių ten neturėtų būti.

Infuzijos procedūros eiga

6 žingsnis

Suleiskite Pepaxti atlikdami 30 minučių trukmės intraveninę infuziją į periferinę veną arba naudodami į centrinę veną įvestą prietaisą, pvz., per į periferinę veną įvestą centrinės venos kateterį arba tunelinį centrinės venos kateterį. Jeigu infuzinis maišelis buvo laikomas šaldytuve, leiskite jam sušilti iki kambario temperatūros (20 °C–25 °C). Pradėkite infuziją per 30 minučių nuo praskiesto tirpalo išėmimo iš šaldytuvo.

7 žingsnis

Užbaigę Pepaxti infuziją, praplaukite kateterį natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

Atliekų tvarkymas

Pepaxti yra citotoksinis vaistinis preparatas, skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Sveikatos priežiūros specialistai arba medicinos personalas turi laikytis azoto iprito analogų saugaus tvarkymo ir atliekų šalinimo tvarkos, kuri turėtų atitikti dabartines rekomendacijas dėl citotoksinių vaistinių preparatų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietos reikalavimų.