

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pepaxti 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens pulvera flakons satur 20 mg melfalāna flufenamīda (hidrohlorīda veidā) (*melfalan flufenamide*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).
Liofilizēts balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Pepaxti kombinācijā ar deksametazonu ir indicēts multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz trīs iepriekšējas izvēles terapijas, kuriem slimība ir refraktāra pret vismaz vienu proteasomu inhibitoru, vienu imūnmodulatoru un vienu anti-CD38 monoklonālu antivielu un kuriem slimības progresēšana ir pierādīta pēdējās terapijas laikā vai pēc tās. Pacientiem, kuriem iepriekš veikta autologo cīmes šūnu transplantācija, laikam no transplantācijas līdz slimības progresēšanai jābūt vismaz 3 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Pepaxti jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem ar pieredzi multiplās mielomas ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā Pepaxti sākumdeva ir 40 mg katra 28 dienu ārstēšanas cikla 1. dienā. Pacienti, kuru ķermeņa masa ir 60 kg vai mazāk, ieteicamā sākumdeva ir 30 mg katra 28 dienu cikla 1. dienā. Ārstēšanu ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ieteicamā deksametazona deva ir 40 mg iekšķīgi katra 28 dienu ārstēšanas cikla 1., 8., 15. un 22. dienā. Pacienti no 75 gadu vecuma ieteicamā deksametazona deva ir 20 mg. Papildu informāciju par deksametazona lietošanu skatīt 5.1. apakšpunktā un attiecīgajā zāļu aprakstā.

Devas pielāgošana blakusparādību gadījumā

Pepaxti lietošana jāpārtrauc, ja neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par $1 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir mazāks par $50 \times 10^9/l$.

Ieteicamā Pepaxti devas samazināšana un devas pielāgošana blakusparādību gadījumā ir norādīta attiecīgi 1. un 2. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā Pepaxti devas samazināšana blakusparādību gadījumā

Devas samazināšana	Deva* pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 60 kg	Deva* pacientiem ar ķermeņa masu 60 kg vai mazāk
	40 mg	30 mg
Pirmā	30 mg	20 mg
Otrā	20 mg	15 mg
Trešā	15 mg	Pilnīgi pārtraukt Pepaxti lietošanu pacientiem, kuri nepanes 15 mg
Turpmākā	Pilnīgi pārtraukt Pepaxti lietošanu pacientiem, kuri nepanes 15 mg	-

Intravenozi ievada katra 28 dienu cikla 1. dienā. Informāciju par devas pielāgošanu skatīt 2. tabulā

2. tabula. Pepaxti ieteicamās devas pielāgošana blakusparādību gadījumā (blakusparādību klasifikācija saskaņā ar CTCAE v 5.0)

Blakusparādība	Smaguma pakāpe	Devas pielāgošana
Hematoloģiska blakusparādība (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Trombocītu skaits mazāks par $50 \times 10^9/l$ dienā, kad paredzēts lietot Pepaxti	- Pārtraukt Pepaxti lietošanu un katru nedēļu novērot trombocītu skaitu līdz trombocītu skaits ir $50 \times 10^9/l$ vai lielāks. - Atsākt Pepaxti lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu.
	Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits mazāks par $1 \times 10^9/l$ dienā, kad paredzēts lietot Pepaxti	- Pārtraukt Pepaxti lietošanu un katru nedēļu novērot neitrofilo leukocītu skaitu, līdz neitrofilo leukocītu skaits ir $1 \times 10^9/l$ vai lielāks. - Atsākt Pepaxti lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu.
Nehematoloģiska blakusparādība (skatīt 4.8. apakšpunktu)	2. pakāpe	- Apsvērt iespēju pārtraukt Pepaxti lietošanu līdz samazinājušās vismaz līdz 1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. - Apsvērt iespēju atsākt Pepaxti lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu.
	3. vai 4. pakāpe	- Pārtraukt Pepaxti lietošanu, līdz samazinājušās vismaz līdz 1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim. - Apsvērt iespēju atsākt Pepaxti lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu.

Ieteicamās vienlaicīgi lietojamās zāles

Jāapsver, vai jāveic vienlaicīga profilaktiska ārstēšana ar antibakteriāliem līdzekļiem, lai mazinātu infekciju risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pretvemšanas līdzekļi pirms ārstēšanas ar Pepaxti un tās laikā jālieto pēc ārsta ieskatiem un saskaņā ar vietējo praksi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas populācijas***Gados vecāki cilvēki***

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana netiek rekomendēta.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem, kuriem aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) pārsniedz $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Pepaxti deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar aGFĀ $30\text{--}45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ieteicams lietot 30 mg devu. Nav pietiekamu datu par pacientiem ar aGFĀ zem $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, lai pamatotu ieteikumus par devu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem Pepaxti deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pietiekamu datu par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, lai pamatotu ieteikumus par devām.

Pediatriskā populācija

Pepaxti drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pepaxti ir paredzēts intravenozai lietošanai.

Pepaxti jāievada 30 minūšu ilgās infūzijas veidā caur perifēro vēnu vai centrālās vēnas piekļuves ierīci, piemēram, perifēri ievietotu centrālo katetru (PICK) vai tuneļa centrālo venozo katetru. Ievadot perifēri, infūzijas veikšanai ieteicams mainīt vēnas. Ekstravazācijas gadījumā ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāizmanto centrālais venozais katetrs.

Pepaxti pirms ievadīšanas jāizšķīdina un jāatšķaida veselības aprūpes speciālistam. Atšķaidītā šķīduma infūzija jāsāk 60 minūšu laikā pēc sākotnējās izšķīdināšanas vai jāievieto ledusskapī 30 minūšu laikā pēc sākotnējās izšķīdināšanas.

Norādījumus par zāļu izšķīdināšanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Melfalāna flufenamīds var izraisīt vietējo audu bojājumu. Ja notiek ekstravazācija, zāles nedrīkst ievadīt tiešas infūzijas veidā perifērā vēnā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Trombocitopēnija

Pepaxti var izraisīt trombocitopēniju. Klīniskajos pētījumos bieži tika ziņots par trombocitopēniju (tostarp samazinātu trombocītu skaitu) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā kā trombocitopēnija var palielināt nopietnu asiņošanas notikumu risku, pacientiem jāiesaka sazināties ar ārstu, ja rodas asiņošanas un zilumu pazīmes vai simptomi.

Trombocītu skaits ir jākontrolē pētījuma sākumā, ārstēšanas laikā un atbilstoši klīniskajām indikācijām. Pirmajos divos ārstēšanas mēnešos pacienti ir jānovēro biežāk. Pepaxti nedrīkst ievadīt, ja trombocītu skaits ir mazāks par $50 \times 10^9/l$. Ārstēšana ir jāpārtrauc, līdz trombocītu skaits ir $50 \times 10^9/l$ vai lielāks (bez nesenām transfūzijām), un jāatsāk ārstēšana ar vienu līmeni zemāku devu. Deva un/vai devas grafiks ir jāpielāgo, ņemot vērā asiņošanas pazīmes un simptomus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Trombocitopēnijas ārstēšana ar transfūziju un/vai citām zālēm jāuzskata par klīniski indicētu.

Neitropēnija

Pepaxti var izraisīt neitropēniju. Klīniskajos pētījumos bieži tika ziņots par neitropēniju (tostarp neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā kā neitropēnija var palielināt infekciju risku, pacientiem jāiesaka sazināties ar ārstu, ja rodas infekcijas pazīmes vai simptomi.

Neitrofilo leukocītu skaits jāuzrauga terapijas sākumā, ārstēšanas laikā un atbilstoši klīniskajām indikācijām. Pirmajos divos ārstēšanas mēnešos pacienti ir jānovēro biežāk. Pepaxti nedrīkst lietot, ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par $1 \times 10^9/l$. Ārstēšana jāpārtrauc, līdz absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir $1 \times 10^9/l$ vai lielāks, un jāatsāk ārstēšana ar vienu mazāku devu. Deva

un/vai devas shēma jāpielāgo, ņemot vērā infekcijas pazīmes un simptomus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Neitropēnijas pacientu ārstēšana ar hematopoētiskiem augšanas faktoriem un/vai profilaktiskiem antibakteriāliem līdzekļiem ir uzskatāma par klīniski indicētu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Anēmija

Klīniskajos pētījumos bieži tika ziņots par anēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Terapijas sākumā, tās laikā un atbilstoši klīniskajām indikācijām jākontrolē eritrocītu skaits. Pirmajos divos ārstēšanas mēnešos pacienti ir jānovēro biežāk. Anēmijas ārstēšana ar transfūzijām un/vai eritropoetīnu jāuzskata par klīniski indicētu.

Infekcijas

Pepaxti var izraisīt infekcijas, tostarp ≥ 3 . pakāpes infekcijas, piemēram, pneimoniju un augšējo elpceļu infekciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti rūpīgi jānovēro, lai pamanītu infekcijas pazīmes. Infekciju ārstēšana ar pretmikrobu līdzekļiem jāuzskata par klīniski indicētu.

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi

Pepaxti terapijas laikā ļoti bieži novēro sliktu dūšu un caureju un bieži – vemšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms melfalāna flufenamīda infūzijas un tās laikā jāapsver profilakse ar pretvemšanas līdzekļiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Trombemboliski notikumi

Pacientiem, kuri saņēma Pepaxti kombinācijā ar deksametazonu, tika novēroti venozi trombemboliski notikumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar zināmiem trombembolijas riska faktoriem, tostarp iepriekšēju trombozi, ir rūpīgi jānovēro. Lēmums par profilaktisku pasākumu veikšanu jāpieņem pēc rūpīga konkrētā pacienta riska pamatfaktoru, tostarp trombocitopēnijas rašanās, novērtējuma. Augsta riska pacientiem var apsvērt antitrombotisku profilaksi.

Mutagenitāte

Melfalāns, melfalāna flufenamīda metabolīts, ir mutagēns dzīvniekiem, un ar melfalānu ārstētiem pacientiem ir novērotas hromosomu aberācijas.

Kancerogenitāte

Akūta mieloleikoze (AML) un mielodisplāzijas sindromi (MDS)

AML un MDS radās multiplās mielomas pacientiem, kuri saņēma Pepaxti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Apsverot melfalāna flufenamīda lietošanu, leikozes veicināšanas risks jālīdzsvaro ar potenciālo terapeitisko ieguvumu. Pirms ārstēšanas un tās laikā pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai viņiem nerodas AML un MDS.

Sekundāri primārie ļaundabīgie audzēji (second primary malignancies, SPM)

Alkilējošu līdzekļu lietošana ir saistīta ar SPM attīstību, un ir ziņots arī par SPM attīstību pēc Pepaxti lietošanas, skatīt 4.8. apakšpunktu. Ja melfalāna flufenamīda metabolītu melfalānu lieto kombinācijā ar lenalidomīdu un prednizonu un, mazākā mērā, ja to lieto kombinācijā ar talidomīdu un prednizonu, tas ir saistīts ar paaugstinātu norobežotu SPM risku gados vecākiem pacientiem ar pirmoreiz diagnosticētu multiplo mielomu. Melfalāna flufenamīds nav indicēts kombinācijā ar lenalidomīdu vai talidomīdu. Pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas SPM.

Iepriekšēja autologo cilmes šūnu transplantācija

Pepaxti nav ieteicams pacientiem, kuriem slimība progresējusi 36 mēnešu laikā pēc ASCT (*autologous stem cell transplantation, ASCT*) (skatīt 4.1. apakšpunktu). To pamato rezultāti no OP-103 (*OCEAN*) pētījuma, kas ir randomizēts 3. fāzes pētījums pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu pēc divām līdz četrām iepriekšējām izvēles terapijām un refraktāru mielomu pret

lenalidomīdu un pēdējo izvēles terapiju. *Post-hoc* analīzes parādīja, ka pacientiem, kuri ārstēti ar melfalāna flufenamīdu/deksametazonu un kuriem slimība progresējusi mazāk nekā 36 mēnešus pēc ASCT, ir mazāka dzīvildze salīdzinājumā ar pomalidomīda/deksametazona salīdzinājuma zāļu grupu ar kopējās dzīvildzes mediānu attiecīgi 15,7 mēneši (95 % TI: 11,9; 20,5; N=101), salīdzinot ar 28,7 mēnešiem (95% TI: 20,2; 34,1; N=101). Pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ASCT vai kuriem slimība progresējusi vairāk nekā 36 mēnešus pēc ASCT, kopējās dzīvildzes mediāna bija 23,6 mēneši (95% TI: 18,9; 28,0; N=145), ārstējot ar melfalāna flufenamīdu/deksametazonu, salīdzinot ar 19,8 mēnešiem (95 % TI: 12,6; 26,5; N=148) pomalidomīda/deksametazona kontroles grupā.

Mieloablatīva sagatavojošā terapija

Pepaxti efektivitāte un drošums mieloablācijai nepieciešamajās devās nav pētīts cilvēkiem. Pepaxti nedrīkst lietot sagatavojošai terapijai pirms cilmes šūnu transplantācijas.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var būt izteikti nomākta kaulu smadzeņu darbība, šie pacienti ir rūpīgi jānovēro. Nav pietiekamu datu par pacientiem ar aGFĀ zem 30 ml/min/1,73 m², lai pamatotu ieteikumus par devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Novājinātas dzīvas vakcīnas

Saistībā ar metabolītu melfalānu pacientiem, kuri saņem novājinātas dzīvas vakcīnas, ir aprakstīts smagas slimības risks, kas var izraisīt letālu iznākumu. Risks ir paaugstināts pacientiem, kuriem pamatslimības dēļ jau ir imūnsupresija. Ja ir pieejama inaktivēta vakcīna vai vakcīna uz mRNS bāzes, jālieto tā.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ar melfalāna flufenamīdu nav veikti. Pamatojoties uz pieejamajiem *in vitro* un klīniskajiem datiem, melfalāna flufenamīdam ir zems farmakokinētiskās vai farmakodinamiskās mijiedarbības risks ar citām zālēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Tāpat kā visu citotoksisko terapiju gadījumā, vīriešiem un sievietēm, kuri lieto melfalāna flufenamīdu, jāizmanto efektīvas un uzticamas kontracepcijas metodes līdz brīdim, kad pagājuši seši mēneši pēc ārstēšanas beigām.

Grūtniecība

Nav datu par melfalāna flufenamīda lietošanu grūtniecēm. Pētījumos dzīvniekiem ar melfalāna flufenamīda metabolītu melfalānu tika konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Melfalāna flufenamīda genotoksisko īpašību un strukturālās līdzības ar zināmiem teratogēniem savienojumiem dēļ ir iespējams, ka melfalāna flufenamīds var izraisīt iedzimtas malformācijas ārstēto pacientu pēcnācējiem. Melfalāna flufenamīdu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar melfalāna flufenamīdu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai melfalāns vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Genotoksisko īpašību dēļ melfalāna flufenamīds ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Sagaidāms, ka melfalāna flufenamīds, tāpat kā citi līdzekļi ar alkilējošām īpašībām, nomāks olnīcu darbību sievietēm pirms menopauzes, kā rezultātā daudziem pacientiem ir amenoreja.

Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka melfalāna flufenamīds var nelabvēlīgi ietekmēt spermatoģenēzi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc ir iespējams, ka melfalāna flufenamīds var izraisīt īslaicīgu vai pastāvīgu nelabvēlīgu ietekmi uz vīriešu fertilitāti. Pirms ārstēšanas ieteicams saglabāt spermu ar kriokonservēšanas metodi.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pepaxti mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējams, ka dažas melfalāna flufenamīda nevēlamās blakusparādības, piemēram, reibonis un slikta dūša, var ietekmēt šo spēju.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pepaxti kombinācijas ar deksametazonu drošums tika novērtēts 491 multiplās mielomas pacientam, tostarp 147 pacientiem ar trīskāršās klases refraktāru slimību, kuri bija saņēmuši vismaz trīs iepriekšējās izvēles terapijas. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir trombocitopēnija (83 %), neitropēnija (72 %), anēmija (66 %), slikta dūša (21 %), caureja (19 %) un pireksija (19 %). Visbiežākās būtiskās blakusparādības ir pneimonija (11 %), trombocitopēnija (5 %) un elpceļu infekcija (4 %).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri saņēma Pepaxti, ir apkopotas 3. tabulā. Dati atspoguļo Pepaxti kā vienīgā līdzekļa iedarbību 13 pacientiem un kombinācijas ar deksametazonu iedarbību 478 pacientiem.

Blakusparādības ir aprakstītas, izmantojot MedDRA terminus.

Biežums ir definēts kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/1000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to būtiskuma samazinājuma secībā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām klīniskajos pētījumos ziņots ar Pepaxti ārstētiem multiplās mielomas pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Kopējais biežums	3./4. pakāpes biežums
Infekcijas un infestācijas	Septiskais šoks	Retāk	Retāk
	Sepse ¹	Bieži	Bieži
	Pneimonija ²	Ļoti bieži	Bieži
	Elpceļu infekcija ³	Ļoti bieži	Bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un nezināmas etioloģijas audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Mielodisplastiskais sindroms (MDS)	Retāk	Retāk
	Akūta mieloīda leikēmija (AML)	Retāk	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrila neitropēnija	Bieži	Bieži
	Trombocitopēnija ⁴	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Neitropēnija ⁵	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Anēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Leikopēnija	Bieži	Bieži
	Limfopēnija	Bieži	Bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Kopējais biežums	3./4. pakāpes biežums
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Bieži	Retāk
	Hipokaliēmija	Bieži	Bieži
	Hiperurikēmija	Bieži	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži	Retāk
	Reibonis	Bieži	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Dziļo vēnu tromboze	Bieži	Retāk
	Hematoma	Bieži	-
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības	Plaušu embolija	Retāk	Retāk
	Aizdusa	Ļoti bieži	Retāk
	Aizdusa slodzes laikā	Bieži	-
	Klepus	Ļoti bieži	Retāk
	Deguna asiņošana	Bieži	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži	Bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži	Retāk
	Vemšana	Bieži	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Pireksija	Ļoti bieži	Bieži
	Nogurums	Ļoti bieži	Bieži
	Astēnija	Ļoti bieži	Bieži

¹ Sepse ietver notikumus: sepse, *escherichia* sepse, bakteriāla sepse un urosepse.

² Pnevmonija ietver notikumus: pneimonija, *pneimocistu jirovecii* pneimonija, Covid-19 pneimonija, gripas pneimonija un vīrusu pneimonija.

³ Elpceļu infekcija ietver notikumus: elpceļu infekcija, elpceļu vīrusu infekcija, augšējo elpceļu infekcija, augšējo elpceļu vīrusu infekcija, bronhīts, vīrusu bronhīts un apakšējo elpceļu infekcija.

⁴ Trombocitopēnija ietver notikumus: trombocitopēnija un samazināts trombocītu skaits.

⁵ Neitropēnija ietver notikumus: neitropēnija un neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Trombocitopēnija

Par trombocitopēniju ziņoja 83 % pacientu, par 3./4. pakāpes trombocitopēniju ziņoja 74 % pacientu, kurus ārstēja ar Pepaxti. 33 % pacientu pirmā ārstēšanas cikla laikā bija 3./4. pakāpes trombocitopēnija. Vidējais laiks līdz 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnijas sākumam bija 43 dienas no pirmās devas. 3./4. pakāpes trombocitopēnijas dēļ Pepaxti devas ievade bija jāaizkavē, deva jāsamazina un jāpārtrauc devas lietošana attiecīgi 41 %, 23 % un 12 %.

Asiņošana

Par asiņošanu jebkurā pakāpē ziņoja 21 % pacientu. Par 3. pakāpes asiņošanu ziņoja 2 % pacientu, un par 4. pakāpes asiņošanu ziņoja <1 % pacientu. Visbiežāk ziņotā asiņošana bija epistakse, kas skāra 6 % pacientu, un nezināmas etioloģijas hematoma, kas skāra 2 % pacientu. Par asiņošanu, kas sākās ciklā un līdztekus izraisīja 3./4. pakāpes trombocitopēniju, ziņoja 14 % pacientu.

Neitropēnija

Par neitropēniju ziņoja 72 % pacientu, par 3./4. pakāpes neitropēniju ziņoja 66 % pacientu, kurus ārstēja ar Pepaxti. 38 % pacientu pirmā ārstēšanas cikla laikā radās 3./4. pakāpes neitropēnija. Vidējais laiks līdz 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas sākumam bija 22 dienas no pirmās devas.

3./4. pakāpes neitropēnijas dēļ Pepaxti devas ievade bija jāaizkavē, deva jāsamazina un jāpārtrauc devas lietošana attiecīgi 26 %, 9 % un 4 %.

Infekcijas radās ciklā vienlaikus ar 3./4. pakāpes neitropēniju 21 % pacientu. Par klīniski nozīmīgām (3. vai augstākas pakāpes) infekcijām ziņoja 8 % pacientu, kuriem vienlaikus bija 3.–4. pakāpes neitropēnija. Par febrilo neitropēniju ziņoja 4 % pacientu.

Infekcijas

Visiem mērķa populācijas pacientiem ir infekciju risks, jo viņiem ir imūndeficīta stāvoklis. Melfalāna flufenamīda izraisītā mielosupresija un imūnsupresīvā ietekme var veicināt infekciju attīstību, kam vissmagākajās izpausmēs var būt letāls iznākums. Var būt lietderīgi veikt profilaktiskus pasākumus, piemēram, ievadīt pretmikrobu līdzekļus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

52 % pacientu, kuri saņēma Pepaxti, bija jebkāda veida infekcija. Visbiežāk sastopamie infekciju veidi ir pneimonija un citas elpceļu infekcijas.

Anēmija

Par anēmiju tika ziņots 66 % pacientu, par 3. pakāpes anēmiju – 41 % pacientu, bet par 4. pakāpes anēmiju – 1 % pacientu, kurus ārstēja ar Pepaxti.

Sekundāri primārie ļaundabīgie audzēji

Alkilējošie līdzekļi ir bijuši saistīti ar MDS, AML un citu sekundāru primāri ļaundabīgu audzēju attīstību. MDS un AML attīstība pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma Pepaxti, bija retāka. Ir ziņots arī par nelielu skaitu citu sekundāro ļaundabīgo audzēju, no kuriem visbiežākie ir bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/ riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā iespējami kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša un vemšana, kā arī hematoloģiski traucējumi, kas saistīti ar kaulu smadzeņu nomākumu. Jānovēro, vai pacientam nerodas kādas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, tostarp reizi nedēļā vismaz 4 nedēļas jāveic pilna asinsaina, kā arī nepieciešamības gadījumā jāuzsāk attiecīga atbalstoša ārstēšana, piemēram, asins pārliešana, jālieto pretmikrobu līdzekļi un/vai asinsrades augšanas faktori. Specifiski antidoti pret melfalāna flufenamīdu nav zināmi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, slāpekļa iprīta analogi, ATĶ kods: L01AA10

Darbības mehānisms

Melfalāna flufenamīds ir ar peptīdu konjugētas alkilējošas zāles. Zāles sastāv no dipeptīda un slāpekļa iprīta analogu grupas alkilējošas daļas. Lipofīlais neskartais peptīdu konjugāts ātri izplatās pasīva transporta veidā šūnās, kur tas saistās ar esterāzēm un peptidāzēm un tās katalizē par metabolītu melfalānu. Līdzīgi kā citām slāpekļa iprīta zālēm melfalāna flufenamīda pretaudzēju aktivitāte ir saistīta ar DNS šķērssaistīšanu. Šūnu testos melfalāna flufenamīds kavēja asinsrades audzēja šūnu proliferāciju un inducēja apoptozi. Saglabāto citotoksisko aktivitāti pierādīja multiplās mielomas šūnās ar neesošu vai traucētu p53 funkcionalitāti. Melfalāna flufenamīds uzrādīja sinerģisku citotoksicitāti ar deksametazonu pret melfalānu rezistentās un nerezistentās multiplās mielomas šūnu līnijās.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

Lietojot apstiprināto devu, melfalāna flufenamīds klīniski nozīmīgi neietekmē EKG rādītājus- PR intervālu, QRS intervālu vai QTc intervālu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Melfalāna flufenamīda efektivitāte un drošums, lietojot kombinācijā ar deksametazonu, tika novērtēts “Horizon”, daudzcentru vienas grupas pētījumā 157 pacientiem ar recidivējošu–refraktāru multiplo mielomu (RRMM). Kopumā 157 pacienti saņēma melfalāna flufenamīdu 40 mg 1. dienā un deksametazonu 40 mg (20 mg pacientiem vecumā ≥ 75 gadiem) katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā. Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

110 pacientiem bija multiplā mieloma, kas bija refraktāra pret vismaz vienu proteasomu inhibitoru, vismaz vienu imūnmodulatoru un anti-CD38 monoklonālo antivielu, t. i., bija refraktāra pret trim terapijas veidiem (*triple-class refractory*, TCR) un bija saņēmusi vismaz 3 iepriekšējās izvēles terapijas. No pētījuma tika izslēgti primāri refraktāri pacienti.

Melfalāna flufenamīda terapijas ilguma mediāna TCR pacientu populācijā (n=110) bija 3,0 mēneši (diapazons no 1,0 līdz 28,0 mēnešiem).

No 110 vismaz 3. izvēles TCR pacientiem “Horizon” pētījumā 52 pacientiem nebija ASCT vai slimība bija progresējusi vairāk nekā 36 mēnešus pēc ASCT, un 58 pacientiem slimība bija progresējusi 36 mēnešu laikā pēc ASCT. Slimības raksturojums un efektivitātes rezultāti TCR pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz 3 iepriekšējās izvēles terapijas un kuriem nav bijusi ASCT vai slimība ir progresējusi vairāk nekā 36 mēnešus pēc ASCT, ir apkopoti 4. un 5. tabulā.

Galvenais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate*, ORR), ko pētnieki novērtēja saskaņā ar IMWG kritērijiem.

4. tabula. Slimības raksturojums pret trim terapijas veidiem refraktāriem pacientiem, kuri saņēmuši vismaz 3 iepriekšējās izvēles terapijas un kuriem nav bijusi ASCT vai slimība ir progresējusi vairāk nekā 36 mēnešus pēc ASCT “Horizon” pētījumā

Rādītājs	“Horizon” pētījums (n=52)
Mediānais gadu skaits no diagnozes noteikšanas līdz ārstēšanas sākumam pētījumā (diapazons)	7,4 (0,7–24,6)
Iepriekšējās ārstēšanas režīmi, mediāni (diapazons)	5 (3–10)
Vecums, mediānais (diapazons)	70 (42–86)
Pacienti, vecums < 65 gadi, n (%)	18 (35 %)
Pacienti, vecums 65–74 gadi, n (%)	18 (35 %)
Pacienti, vecums ≥ 75 gadi, n (%)	16 (31 %)
Dokumentēts refraktāras rezistences statuss, n (%)	
Lenalidomīds	47 (90 %)
Pomalidomīds	49 (94 %)
Bortezomīds	37 (71 %)
Karfilzomīds	26 (50 %)
Daratumumabs	49 (94 %)
Refraktāri pret alkilējošiem līdzekļiem	32 (62 %)
Melfalāna iedarbība	30 (58 %)
Refraktāri pret melfalānu	11 (21 %)
Iepriekšējā cilmes šūnu transplantācija, n (%)	19 (37 %)
ECOG pētījuma sākumā, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)

Rādītājs	“Horizon” pētījums (n=52)
Starptautiskā stadiju klasifikācijas sistēma sākumā, n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III	19 (37 %)
Trūkst/nav zināms	3 (6 %)
Augsts citoģenētiskais risks ^a , n (%)	21 (40 %)
Ekstramedullāra slimība (<i>extramedullary disease</i> , EMD), n (%)	22 (42 %)

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

5. tabula. Efektivitātes rezultāti pret trim terapijas veidiem refraktāriem pacientiem, kuri ir saņēmuši vismaz 3 iepriekšējas izvēles terapijas un kuriem nav bijusi ASCT vai slimība ir progresējusi vairāk nekā 36 mēnešus pēc ASCT “Horizon” pētījumā

	“Horizon” pētījums – n=52
Atbildes reakcija	Izvērtējis pētnieks
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) ^a , 95 % TI (%)	28,8 % (17,1 %; 43,1 %)
Pilnīga atbildes reakcija pēc stingriem kritērijiem (<i>stringent complete response</i> , sCR)	0
Pilnīga atbildes reakcija (<i>complete response</i> , CR)	0
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (<i>very good partial response</i> , VGPR)	5 (9,6 %)
Daļēja atbildes reakcija (<i>partial response</i> , PR)	10 (19,2 %)
Atbildes reakcijas ilgums (<i>duration of response</i>, DOR)	
Mediāna, 95 % TI (mēneši)	7,6 (3,0–12,3)
Laiks līdz atbildes reakcijai, mediāna (mēneši)	2,3 (1,0–10,5)

^a Ietver sCR + CR + VGPR + PR.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvoja no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Pepaxti visās pediatriskās populācijas apakšgrupās multiplās mielomas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc Pepaxti 40 mg lietošanas melfalāna flufenamīda maksimālā koncentrācija plazmā bija vidēji 159 ng/ml (VK % 39), un tā tika sasniegta 30 minūšu ilgās infūzijas laikā. Aktīvā metabolīta melfalāna maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta 4–15 minūtes pēc Pepaxti 40 mg infūzijas beigām. Pēc Pepaxti 40 mg vienreizējas devas ievadīšanas vidējā (VK %) C_{max} bija 432 ng/ml (30 %), un metabolīta melfalāna AUC_{0-INF} bija 873 ng/ml·h (28 %). Līdzsvara stāvoklī metabolīta melfalāna vidējā (VK %) C_{max} bija 419 ng/ml (33 %) un AUC_{0-INF} bija 815 ng/ml·h (29 %). Metabolīta melfalāna FK parametru salīdzinājums parādīja, ka 90% TI koriģētais ģeometriskais vidējais rādītājs perifērai un centrālai intravenozai infūzijai bija 0,8 un 1,25 robežās attiecībā uz C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ un $AUC_{(0-\infty)}$, pierādot melfalāna flufenamīda perifērās un centrālās venozās infūzijas bioekvivalenci.

Melfalāna flufenamīda un metabolīta melfalāna AUC palielinās aptuveni proporcionāli devai devu diapazonā no 25 līdz 130 mg.

Izskliede

In vivo melfalāna flufenamīda izdalīšanās no plazmas ir strauja un saistīta ar izplatīšanos perifērajos audos.

Melfalāna flufenamīda vidējais (VK %) izkļiedes tilpums bija 35 l (71 %), un metabolīta melfalāna vidējais šķīstamais izkļiedes tilpums bija 76 l (32 %) pēc vienas melfalāna flufenamīda devas.

Biotransformācija

Melfalāna flufenamīds tiek metabolizēts audos par metabolītu dezetilmelfalāna flufenamīdu un par metabolītu melfalānu. Plazmā melfalāna flufenamīda metabolisms par metabolītu melfalānu nav ievērojams. Melfalāns galvenokārt tiek metabolizēts spontānas hidrolīzes ceļā par monohidroksimelfalānu un dihidroksimelfalānu.

Eliminācija

Pēc Pepaxti 40 mg infūzijas pabeigšanas melfalāna flufenamīda vidējais (VK %) eliminācijas pusperiods ir 2,1 minūte (34 %). Metabolīta melfalāna vidējais (VK %) eliminācijas pusperiods ir 70 minūtes (21 %). Melfalāna flufenamīda un metabolīta melfalāna vidējais (VK %) klīrenss ir attiecīgi 692 l/h (49 %) un 23 l/h (23 %) ieteicamajā Pepaxti 40 mg devā.

Neizmainīta melfalāna flufenamīda izdalīšanās caur nierēm un aknām tiek vērtēta kā nenozīmīga, jo melfalāna flufenamīda kopējais plazmas klīrenss ievērojami pārsniedz nieru glomerulārās filtrācijas ātrumu (GFĀ) un aknu asins plūsmu.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti (> 65 gadus veci)

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, netika novērotas metabolīta melfalāna farmakokinētikas atšķirības, pamatojoties uz vecumu vai dzimumu.

Nieru darbības traucējumi

Melfalāna flufenamīda metabolīts melfalāns daļēji tiek izvadīts caur nierēm. Pētījumā OP-103 72 ar melfalānu ārstētiem pacientiem bija normāla nieru darbība, 112 pacientiem bija viegli nieru darbības traucējumi, bet 43 pacientiem bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, melfalāna AUC bija vidēji par 6 % augstāks viegļu nieru darbības traucējumu gadījumā, par 18 % augstāks pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ar aGFĀ 45–60 ml/min/1,73 m² un par 32 % augstāks pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ar aGFĀ 30–45 ml/min/1,73 m² salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar zemāku aGFĀ tika novērota lielāka Pepaxti ietekme uz trombocitopēnijas līmeni. Pacientiem ar aGFĀ 30–45 ml/min/1,73 m² ieteicams lietot 30 mg devu. Nav pietiekamu datu par pacientiem ar aGFĀ zem 30 ml/min/1,73 m², lai pamatotu ieteiktās devas.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns ≤ NAR un ASAT > NAR vai kopējais bilirubīns no 1 līdz 1,5 × NAR un jebkāda ASAT līmeņa) netika novērotas metabolīta melfalāna FK atšķirības. Nav zināma vidēji smagu līdz smagu aknu darbības traucējumu (kopējā bilirubīna > 1,5 × NAR un jebkāda ASAT līmeņa) ietekme uz FK.

Ķermeņa masa

Pacientiem ar mazāku ķermeņa masu novēroja lielāku metabolīta melfalāna iedarbību. Ar ķermeņa masu 60 kg C_{max} bija vidēji par 36 % lielāks un AUC bija vidēji par 31 % lielāks nekā ar 95 kg ķermeņa masu. Pacientiem ar mazāku ķermeņa masu novēroja lielāku trombocitopēnijas un neitropēnijas sastopamību. Pepaxti 30 mg deva ir ieteicama pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 60 kg vai mazāk.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Pepaxti ir genotoksisks. Mehāniskajos *in vitro* pētījumos tika pierādīts, ka melfalāna flufenamīds izraisa neatgriezenisku DNS bojājumu.

Ar melfalāna flufenamīdu nav veikti kancerogenitātes vai mutagenitātes pētījumi.

Reproduktīvā toksikoloģija

Atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos melfalāna flufenamīds tika ievadīts intravenozi žurkām 20, 40 vai 55 mg/m² un suņiem 0,45 vai 0,90 mg/kg (9 vai 18 mg/m²) ik pēc 21 dienas divās vai trīs devās. Abām sugām novēroja samazinātu sēklinieku masu un dzimumšūnu skaita samazināšanos, un suņiem novēroja sēklinieku piedēkļu oligospermiju. Suņiem tika novērota nelabvēlīga ietekme uz vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem, ja zāļu iedarbības līmenis bija zemāks par ieteicamo klīnisko devu 40 mg. Netika novērtēts nelabvēlīgās ietekmes uz vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem atgriezeniskums.

Ar melfalāna flufenamīdu nav veikti reproduktīvās toksicitātes pētījumi. Melfalāna flufenamīda metabolīts melfalāns bija teratogēns žurkām pēc vienreizējas devas iedarbības. Atkārtotu devu reproduktīvās toksicitātes pētījumos melfalāna iedarbība izraisīja toksicitāti mātītēm un izraisīja iedzimtas malformācijas. Pētījumā ar pelēm novēroja mazuļu skaita samazināšanos metienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Derīguma termiņš

Neatvērts flakons

4 gadi

Atšķaidīts šķīdums

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja atšķaidīto šķīdumu neizlieto nekavējoties, to pirms lietošanas var uzglabāt ledusskapī (2–8 °C temperatūrā) līdz 6 stundām. Nesasaldēt. Ja atdzesēts, pirms lietošanas atšķaidītajam šķīdumam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (20–25 °C) ne ilgāk kā 30 minūtes.

Atšķaidīto šķīdumu infūzijām var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 1,5 stundām (ieskaitot infūzijas laiku).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C temperatūrā). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

50 ml 1. tipa stikla flakons ar hlorbutilgumijas aizbāzni un alumīnija noslēgu ar noņemamu plastmasas vāciņu, satur 20 mg pulvera. Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pepaxti jā sagatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti.

Sagatavošanai nepieciešamie papildu šķīdinātāji:

5 % glikozes šķīdums injekcijām/infūzijām (istabas temperatūrā).

250 ml maiss ar aukstu (2–8 °C) nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām (atdzesēts vismaz 4 stundas).

6. tabula. Atšķaidīšanas tilpumi atbilstoši Pepaxti devai

Tilpuma apraksts	Pepaxti deva			
	40 mg (2 flakoni)	30 mg (1,5 flakoni)	20 mg (1 flakons)	15 mg (0,75 flakoni)
Izšķīdinātā Pepaxti šķīduma tilpums, kas nepieciešams galaproduktam	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Galīgais kopējais infūzijas maisa tilpums pēc atšķaidīšanas	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Pepaxti koncentrācija pēc atšķaidīšanas	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Sagatavošanās pasākumi

Pirms sākat sagatavošanu, izlasiet visus norādījumus.

3.–5. darbība jāpabeidz 30 minūšu laikā.

<u><i>Izšķīdināšanas un atšķaidīšanas posmi</i></u>
<i>1. darbība</i> Nosakiet devai nepieciešamo flakonu skaitu, kā norādīts 6. tabulā “Atšķaidīšanas tilpumi atbilstoši Pepaxti devai”. Turiet flakonu(-us) istabas temperatūrā vismaz 30 minūtes.
<i>2. darbība</i> Enerģiski kratiet vai virpiniet flakonu(-us), lai liofilizētās pulvera nogulsnes veidotu irdenu pulveri.
3.–5. darbība jāpabeidz 30 minūšu laikā.

3. darbība

Pepaxti 40 mg devai	Pepaxti 30 mg devai	Pepaxti 20 mg devai	Pepaxti 15 mg devai
Aseptiski izšķīdiniet katru no 2 flakoniem 40 ml-os 5 % glikozes šķīduma infūzijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,5 mg/ml.	Aseptiski izšķīdiniet katru no 2 flakoniem 40 ml-os 5 % glikozes šķīduma infūzijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,5 mg/ml.	Aseptiski izšķīdiniet 1 flakonu 40 ml-os 5 % glikozes šķīduma infūzijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,5 mg/ml.	Aseptiski izšķīdiniet 1 flakonu 40 ml-os 5 % glikozes šķīduma infūzijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,5 mg/ml.

Nodrošiniet, ka 5 % glikozes šķīdums infūzijām ir istabas temperatūrā (no 20–25 °C). Enerģiski kratiet flakonu(-us), līdz šķīdums ir dzidrs.

Ļaujiet flakonam(-iem) pastāvēt un gaisa burbuļiem izkļiedēties, lai pārlicinātos, ka šķīdums ir dzidrs.

4. darbība

Ievelciet 80 ml no atdzesēta (2–8 °C) 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām maisa. Izmetiet izvilkto 80 ml.

5. darbība

Pepaxti 40 mg devai	Pepaxti 30 mg devai	Pepaxti 20 mg devai	Pepaxti 15 mg devai
No Pepaxti flakoniem ievelciet 80 ml izšķīdinātā šķīduma un pārnēsiet to intravenozā (i. v.) šķīdumā injekcijām, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,16 mg/ml.	No Pepaxti flakoniem ievelciet 60 ml izšķīdinātā šķīduma un pārnēsiet to intravenozā (i. v.) šķīdumā injekcijām, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,13 mg/ml.	No Pepaxti flakoniem ievelciet 40 ml izšķīdinātā šķīduma un pārnēsiet to intravenozā (i. v.) šķīdumā injekcijām, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,10 mg/ml.	No Pepaxti flakoniem ievelciet 30 ml izšķīdinātā šķīduma un pārnēsiet to intravenozā (i. v.) šķīdumā injekcijām, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,08 mg/ml.

Izmetiet flakonā(-os) atlikušo neizmantoto daļu.

Viegli apvēršiet maisu, lai sajauktu šķīdumu. Nekratiet. Pārbaudiet, vai šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Nelietojiet, ja novērojat šķīduma krāsas izmaiņas vai daļiņas šķīdumā.

Uzglabāšanas laiks

Pepaxti sadalās šķīdumā, īpaši istabas temperatūrā, un atšķaidīta šķīduma uzglabāšanas laiku nedrīkst pārsniegt.

Tūlītējai ievadīšanai

Atšķaidītā šķīduma infūzija jāsāk **60 minūšu laikā** pēc izšķīdināšanas sākuma (3. darbība).

Aizkavētai ievadīšanai

Ja atšķaidīto šķīdumu nelieto tūlītējai ievadīšanai, tas ir jāievieto ledusskapī (2–8 °C) 30 minūšu laikā pēc sākotnējās izšķīdināšanas (3. darbība), un to var uzglabāt **līdz 6 stundām**.

Ievadīšana

Parenterāli ievadāmām zālēm pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai nav cieto daļiņu un krāsas izmaiņu. Nelietojiet, ja ir redzamas necaurspīdīgas daļiņas, krāsas izmaiņas vai svešas daļiņas.

<i>Ievadīšanas posmi</i>
6. darbība Ievadiet Pepaxti 30 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā caur perifēro vēnu vai centrālās vēnas piekļuves ierīci, piemēram, PICC vai tuneļa centrālo venozo katetru. Ja infūzijas maiss ir glabāts ledusskapī, ļaujiet tam sasilt līdz istabas temperatūrai (20–25 °C). Sāciet infūziju 30 minūšu laikā pēc atšķaidītā šķīduma izņemšanas no ledusskapja.
7. darbība Pēc Pepaxti infūzijas pabeigšanas izskalojiet katetru ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Likvidēšana

Pepaxti ir citotoksiskas zāles tikai vienreizējai lietošanai. Veselības aprūpes speciālistiem vai medicīniskajam personālam jāievēro procedūra slāpekļa iprīta analogu drošai lietošanai un iznīcināšanai, un tai jāatbilst spēkā esošajiem ieteikumiem par citotoksiskām zālēm. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/22/1669/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 17. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pepaxti 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
melfalan flufenamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 20 mg melfalāna flufenamīda (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

un saharozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: rīkoties piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, li pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Stockholm
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1669/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Flakona marķējums****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pepaxti 20 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
melphalan flufenamide

2. IEVADĪŠANAS METODE

i.v. lietošana pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 mg/ml pēc izšķīdināšanas.

6. CITS

Citotoksisks: rīkoties piesardzīgi.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Pepaxti 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai melphalan flufenamide

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai medmāsai.
- Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Pepaxti un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pepaxti lietošanas
3. Kā lieto Pepaxti
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pepaxti
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pepaxti un kādam nolūkam to lieto

Pepaxti pieder pretvēža zāļu grupai, ko sauc par alkilējošiem līdzekļiem. Tas darbojas, piesaistoties DNS (ģenētiskajai instrukcijai, kas nepieciešama, lai šūnas varētu izdzīvot un vairoties) un bojājot to, tādējādi palīdzot apturēt vēža šūnu augšanu.

Pepaxti lieto kopā ar steroīdu deksametazonu, lai pieaugušajiem ārstētu asins vēzi multiplo mielomu. To lieto, ja slimībai nav atbildes reakcijas uz vismaz trim pretvēža zāļu veidiem. Ja Jūs esat saņēmis asins cilmes šūnu transplantāciju (procedūru, kurā tiek likvidētas un aizstātas šūnas, kas ražo Jūsu asinis), laikam līdz multiplās mielomas recidīvam pēc transplantācijas jābūt vismaz 3 gadiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Pepaxti lietošanas

Nelietojiet Pepaxti šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret melfalānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pepaxti lietošanas konsultējiēties ar ārstu vai medmāsu.

Patoloģiska asiņošana un zilumu veidošanās, kā arī mazs trombocītu (asins šūnu) skaits

Pepaxti var samazināt asins šūnu, ko sauc par trombocītiem un kas palīdz asinīm sarecēt, skaitu. Nekavējiēties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas asiņošana, piemēram, deguna asiņošana vai zilumi uz ādas.

Drudzis un mazs balto asins šūnu skaits

Pepaxti var samazināt balto asins šūnu, kas ir svarīgas infekciju apkarošanā, skaitu. Nekavējiēties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus.

Mazs sarkano asins šūnu skaits

Pepaxti var samazināt sarkano asins šūnu, kas transportē skābekli uz organisma šūnām, skaitu. Ārsts regulāri ņems asins paraugus, lai kontrolētu Jūsu asins šūnas. Nekavējiēties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas vājums vai nogurums, Jūs izskatāties bāls vai Jums rodas elpas trūkums.

Infekcijas

Lietojot Pepaxti, ļoti bieži rodas tādas infekcijas kā plaušu infekcija (pneimonijs) un augšējo elpceļu infekcija (izraisot līdzīgus simptomus kā saaukstēšanās). Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas drudzis vai citas infekcijas pazīmes. Jūsu ārsts var ieteikt profilaktiskas antibiotikas, lai mazinātu infekciju attīstības risku.

Caurejas, slikta dūša vai vemšanas risks

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums rodas caureja, slikta dūša vai vemšana.

Trombu veidošanās risks

Pepaxti lietošana kombinācijā ar deksametazonu var palielināt trombu veidošanās risku. Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums kādreiz ir bijis trombs vēnā (tromboze). Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāju vai roku pietūkums, ja Jums ir grūtāk elpot vai rodas sāpes krūtīs.

Papildu vēža risks

Svarīgi atzīmēt, ka ar Pepaxti ārstētiem multiplās mielomas pacientiem var rasties papildu vēža veidi, tāpēc ārstam ir rūpīgi jāizvērtē ieguvums un risks, parakstot Jums šīs zāles.

Nieru slimība

Ja Jums ir pazemināta nieru funkcija, Pepaxti blakusparādības saistībā ar asins šūnām var būt smagākas. Ir pārāk maz informācijas par šo zāļu lietošanu pacientiem ar stipri pavājinātu nieru darbību, lai varētu ieteikt drošu un efektīvu devu.

Vakcinācija

Vakcīnas, kas satur dzīvus novājinātus organismus un ko sauc par dzīvām novājinātām vakcīnām (piemēram, masalu, epidēmiskā parotīta un masaliņu vakcīnām), nedrīkst lietot, kamēr Jūs ārstē ar Pepaxti, jo tās var izraisīt infekciju. Tomēr var izmantot arī dažus citus vakcīnu veidus, ko sauc par inaktivētām vakcīnām vai vakcīnām uz mRNS bāzes. Pirms vakcinācijas pastāstiet veselības aprūpes sniedzējam, ka Jūs tiek ārstēti ar Pepaxti.

Bērni un pusaudži

Pepaxti nav paredzēta lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Pepaxti

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm izvairieties no grūtniecības, jo zāles var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamos riskus, kas saistīti ar Pepaxti lietošanu grūtniecības laikā.

Ja esat sievietē, kurai varētu iestāties grūtniecība:

- pirms ārstēšanas ar Pepaxti uzsākšanas ārsts lūgs Jums veikt grūtniecības testu.
- Ārstēšanas laikā un sešus mēnešus pēc pēdējās Pepaxti devas Jums ir jālieto efektīva kontracepcija. Pārrunāji ar ārstu efektīvās kontracepcijas metodes, kas Jums varētu būt piemērotākas.

Ja esat vīrietis, kurš varētu kļūt par bērna tēvu:

- ārstēšanas laikā un sešus mēnešus pēc pēdējās Pepaxti devas Jums ir jālieto efektīva kontracepcija.

Barošana ar krūti

Ārstēšanas laikā ar Pepaxti Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam.

Fertilitāte

Pepaxti var ietekmēt olnīcas vai spermatozoīdus un var izraisīt neauglību (nespēju radīt bērnu). Sievietēm var izpalikt menstruācijas. Vīriešiem nespēja kļūt par tēvu spermas trūkuma dēļ (sterilitāte) var būt pastāvīga. Pirms ārstēšanas konsultējieties ar ārstu par spermas konservēšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pepaxti var izraisīt sliktu dūšu un reiboni, kas var samazināt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lieto Pepaxti

No Pepaxti tiek pagatavots šķīdums, ko ārsts vai medmāsa ievada pilienu veidā vēnā (intravenoza infūzija) 30 minūšu laikā. Jūsu ārsts izlems par pareizo Pepaxti devu. Ieteicamā sākumdeva ir 40 mg vienu reizi 4 nedēļās. Ja Jūsu ķermeņa masa ir 60 kg vai mazāk, ieteicamā sākumdeva ir 30 mg vienu reizi 4 nedēļās. Ārstēšana tiks turpināta tik ilgi, kamēr Jums no tās būs ieguvums un nebūs nepieņemamu blakusparādību. Ārstēšanas ietvaros Jūs iekšķīgi lielosiet arī citas zāles – deksametazonu.

Ja esat lietojis Pepaxti vairāk nekā noteikts

Šīs zāles ievadīs ārsts vai medmāsa. Maz ticamā gadījumā, kad Jums būs ievadīts pārāk daudz (pārdozēšana), ārsts Jūs pārbaudīs, ieskaitot asins paraugu ņemšanu asins šūnu uzraudzībai.

Ja Pepaxti deva ir aizmirsta

Ir ļoti svarīgi doties uz visām vizītēm, lai pārliecinātos, ka ārstēšana iedarbojas. Ja esat izlaidis apmeklējumu, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai slimnīcu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat kādu no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība:

- drudzis, drebuļi, iekaisis kakls, klepus vai citas infekcijas pazīmes (jo trūkst balto asins šūnu, ko dēvē par neitrofiliem leukocītiem un kas cīnās pret infekcijām);
- ātra elpošana, ātrs pulss, drudzis un drebuļi, ļoti neliela urīna izdalīšanās, slikta dūša un vemšana, apjukums, bezsamaņa (ko izraisa nopietna bakteriāla asins infekcija, ko sauc par sepsi vai septisko šoku);
- asiņošana vai zilumu veidošanās, arī deguna asiņošana (sakarā ar mazu trombocītu skaitu asinīs [trombocitopēnija]);
- elpas trūkums (nopietnas krūškurvja infekcijas, plaušu iekaisuma vai asins recekļa plaušās dēļ);
- sāpes kājās vai rokās un pietūkums, īpaši apakšstilbos vai ikros (ko izraisa trombi).

Citas iespējamās blakusparādības, kas var rasties

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija);
- samazināts balto asins šūnu, ko dēvē par neitrofiliem leukocītiem, skaits (neitropēnija);
- samazināts sarkano asins šūnu, kas pārnēsā skābekli asinīs, skaits (anēmija), izraisot vājumu un nogurumu;
- plaušu infekcija (pneimoniya);
- elpceļu infekcija, kam ir, piemēram, drudzis, klepus un saaukstēšanās simptomi;
- caureja;
- slikta dūša;

- drudzis;
- klepus;
- elpas trūkums;
- ārkārtējs nogurums;
- vājums.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietna bakteriāla asins infekcija (sepsē);
- drudzis kopā ar samazinātu dažu balto asins šūnu skaitu (neitropēnija);
- samazināts balto asins šūnu limfocītu skaits (limfopēnija), kas arī palīdz cīnīties ar infekcijām;
- kopumā mazāks balto asins šūnu skaits;
- samazināta ēstgriba;
- zems kālija līmenis (var izraisīt muskuļu vājumu un neregulāru sirdsdarbību);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs (var izraisīt podagru un nieru darbības traucējumus);
- galvassāpes;
- reibonis;
- elpas trūkums, kad pacients ir aktīvs;
- deguna asiņošana;
- vemšana;
- dziļo vēnu tromboze (asins receklis vēnā);
- zilumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nopietna bakteriāla asiņu infekcija ar bīstami zemu asinsspiedienu (septisks šoks), kas var būt bīstama dzīvībai vai pat nāvējoša;
- asins receklis plaušās;
- asins vēža veids, ko dēvē par mielodisplastisko sindromu (MDS);
- asins vēža veids, ko dēvē par akūtu mieloleikozi (AML).

Ārsts vai medmāsa Jums var dot papildu zāles simptomu ārstēšanai un/vai blakusparādību novēršanai.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Pepaxti

Pepaxti tiks uzglabātas slimnīcā vai klīnikā, tātad šie norādījumi ir paredzēti veselības aprūpes speciālistiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes marķējuma pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pepaxti satur

- Aktīvā viela ir melfalāna flufenamīds. Viens flakons satur 20 mg melfalāna flufenamīda (hidrohlorīda veidā).
- Otrā sastāvdaļa ir saharoze (cukurs).

Pepaxti ārējais izskats un iepakojums

Pepaxti ir balts vai gandrīz balts pulveris stikla flakonā.

Katrā kastītē ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Zviedrija

Ražotājs

Eumédica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Beļģija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Secīgi norādījumi par lietošanu, rīkošanos ar zālēm, izšķīdināšanu un ievadīšanu

Pepaxti jā sagatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti.

Sagatavošanai nepieciešamie papildu šķīdinātāji

5 % glikozes šķīdums injekcijām/infūzijām (istabas temperatūrā).

250 ml auksta (2–8 °C) nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma maiss injekcijām (atkausēts vismaz 4 stundas).

1. tabula. Atšķaidīšanas tilpums katrai Pepaxti devai

Tilpuma apraksts	Pepaxti deva			
	40 mg (2 flakoni)	30 mg (1,5 flakoni)	20 mg (1 flakons)	15 mg (0,75 flakoni)
Izšķīdinātā Pepaxti šķīduma tilpums, kas nepieciešams galaproduktam	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Galīgais kopējais infūzijas maisa tilpums pēc atšķaidīšanas	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Pepaxti koncentrācija pēc atšķaidīšanas	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Sagatavošanās pasākumi

Pirms sākat sagatavošanu, izlasiet visus norādījumus.

3.–5. darbība jāpabeidz 30 minūšu laikā.

<u><i>Izšķīdināšanas un atšķaidīšanas posmi</i></u>			
1. darbība Nosakiet devai nepieciešamo flakonu skaitu, kā norādīts 1. tabulā “Atšķaidīšanas tilpums atbilstoši Pepaxti devai”. Turiet flakonu(-us) istabas temperatūrā vismaz 30 minūtes.			
2. darbība Enerģiski kratiet vai virpiniet flakonu(-us), lai liofilizētās pulvera nogulsnes veidotu ierdmu pulveri.			
3.–5. darbība jāpabeidz 30 minūšu laikā.			
3. darbība			
Pepaxti 40 mg devai	Pepaxti 30 mg devai	Pepaxti 20 mg devai	Pepaxti 15 mg devai
Aseptiski izšķīdiniet katru no 2 flakoniem 40 ml-os 5 % glikozes šķīduma infūzijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,5 mg/ml.	Aseptiski izšķīdiniet katru no 2 flakoniem 40 ml-os 5 % glikozes šķīduma infūzijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,5 mg/ml.	Aseptiski izšķīdiniet 1 flakonu 40 ml-os 5 % glikozes šķīduma infūzijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,5 mg/ml.	Aseptiski izšķīdiniet 1 flakonu 40 ml-os 5 % glikozes šķīduma infūzijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,5 mg/ml.
Nodrošiniet, ka 5 % glikozes šķīdums infūzijām ir istabas temperatūrā (no 20–25 °C). Enerģiski kratiet flakonu(-us), līdz šķīdums ir dzidrs. Ļaujiet flakonam(-iem) pastāvēt un gaisa burbuļiem izkļiedēties, lai pārliecinātos, ka šķīdums ir dzidrs.			
4. darbība Ievelciet 80 ml no atdzesēta (2–8 °C) 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām. Izmetiet ievilkto 80 ml.			

5. darbība

Pepaxti 40 mg devai	Pepaxti 30 mg devai	Pepaxti 20 mg devai	Pepaxti 15 mg devai
No Pepaxti flakoniem ievēlci 80 ml izšķīdinātā šķīduma un pārsiet to intravenozā (i. v.) šķīdumā injekcijām, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,16 mg/ml.	No Pepaxti flakoniem ievēlci 60 ml izšķīdinātā šķīduma un pārsiet to intravenozā (i. v.) šķīdumā injekcijām, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,13 mg/ml.	No Pepaxti flakoniem ievēlci 40 ml izšķīdinātā šķīduma un pārsiet to intravenozā (i. v.) šķīdumā injekcijām, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,10 mg/ml.	No Pepaxti flakoniem ievēlci 30 ml izšķīdinātā šķīduma un pārsiet to intravenozā (i. v.) šķīdumā injekcijām, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,08 mg/ml.

Izmetiet flakonā(-os) atlikušo neizmantoto daļu.

Viegli apvēršiet maisu, lai sajauktu šķīdumu. Nekratiet. Pārbaudiet, vai šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltenam. Nelietojiet, ja novērojat šķīduma krāsas izmaiņas vai daļiņas šķīdumā.

Uzglabāšanas laiks

Pepaxti noārdās šķīdumā, īpaši istabas temperatūrā, un atšķaidīta šķīduma uzglabāšanas laiku nedrīkst pārsniegt.

Tūlītējai ievadīšanai

Atšķaidītā šķīduma infūzija jāsāk **60 minūšu laikā** pēc izšķīdināšanas sākuma (3. darbība).

Aizkavētai ievadīšanai

Ja atšķaidīto šķīdumu nelieto tūlītējai ievadīšanai, tas jāieliek ledusskapī (2–8 °C temperatūrā) 30 minūšu laikā pēc sākotnējās izšķīdināšanas (3. darbība) un jāuzglabā **līdz 6 stundām**.

Ievadīšana

Parenterāli ievadāmām zālēm pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai nav cieto daļiņu un krāsas izmaiņu. Nelietojiet, ja ir redzamas necaurspīdīgas daļiņas, krāsas izmaiņas vai svešas daļiņas.

Ievadīšanas posmi

6. darbība

Ievadiet Pepaxti 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā caur perifēro vēnu vai centrālās vēnas piekļuves ierīci, piemēram, PICC vai tuneļa centrālo venozo katetru. Ja infūzijas maiss ir glabāts ledusskapī, ļaujiet tam sasilt līdz istabas temperatūrai (20–25 °C). Sāciet infūziju 30 minūšu laikā pēc atšķaidītā šķīduma izņemšanas no ledusskapja.

7. darbība

Pēc Pepaxti infūzijas pabeigšanas izskalojiet katetru ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Likvidēšana

Pepaxti ir citotoksiskas zāles tikai vienreizējai lietošanai. Veselības aprūpes speciālistiem vai medicīniskajam personālam jāievēro procedūra slāpekļa iprīta analogu drošai lietošanai un iznīcināšanai, un tai jāatbilst spēkā esošajiem ieteikumiem par citotoksiskām zālēm. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.