ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pepaxti 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z proszkiem zawiera 20 mg flufenamidu melfalanu (w postaci chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych — patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).
Biały lub białawy, liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pepaxti jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby.
U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapię produktem leczniczym Pepaxti powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze z doświadczeniem w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Pepaxti wynosi 40 mg w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. U pacjentów o masie ciała do 60 kg zalecana dawka początkowa wynosi 30 mg w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnego działania toksycznego (patrz punkt 5.1).

Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie w 1., 8., 15. i 22. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych zalecana dawka deksametazonu wynosi 20 mg. Dodatkowe informacje dotyczące podawania deksametazonu znajdują się w punkcie 5.1 i w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego.

Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych
Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Pepaxti, jeśli liczba neutrofili wynosi mniej niż 1×10^9/l lub liczba płytek krwi wynosi mniej niż 50×10^9/l.

Zalecane zmniejszenie dawki i modyfikacje dawkowania w przypadku działań niepożądanych produktu leczniczego Pepaxti przedstawiono odpowiednio w tabeli 1 i tabeli 2.

Tabela 1. Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Pepaxti

Zmniejszenie dawki	Dawka* w przypadku pacjentów o masie ciała powyżej 60 kg	Dawka* w przypadku pacjentów o masie ciała 60 kg lub mniejszej
	40 mg	30 mg
Pierwsze	30 mg	20 mg
Drugie	20 mg	15 mg
Trzecie	15 mg	Należy na stałe odstawić produkt leczniczy Pepaxti u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 15 mg.
Kolejne	Należy na stałe odstawić produkt leczniczy Pepaxti u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 15 mg.	-

Produkt podaje się dożylnie w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Informacje dotyczące modyfikacji dawki przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych produktu leczniczego Pepaxti (zgodnie z klasyfikacją działań niepożądanych według CTCAE wer. 5.0)

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia	Modyfikacja dawki
Działania niepożądane o charakterze niehematologicznym *(patrz punkt 4.4)*	Liczba płytek krwi poniżej 50×10^9/l w dniu planowego podania produktu leczniczego Pepaxti	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pepaxti i monitorować liczbę płytek raz w tygodniu aż do uzyskania liczby płytek krwi wynoszącej co najmniej 50×10^9/l. • Wznowić leczenie produktem leczniczym Pepaxti w dawce o jeden poziom niższej.
	Bezwzględna liczba neutrofili mniejsza niż 1×10^9/l w dniu planowego podania produktu leczniczego Pepaxti	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pepaxti i monitorować liczbę neutrofili raz w tygodniu aż do uzyskania liczby neutrofili wynoszącej co najmniej 1×10^9/l. • Wznowić leczenie produktem leczniczym Pepaxti w dawce o jeden poziom niższej.
Działania niepożądane o charakterze niehematologicznym *(patrz punkt 4.8)*	Stopień 2	• Należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu leczniczego Pepaxti do momentu ustąpienia do co najmniej stopnia 1 lub poziomu wyjściowego. • Należy rozważyć wznowienie stosowania produktu leczniczego Pepaxti w dawce o jeden poziom niższej.
	Stopnie 3 albo 4	• Wstrzymać podawania produktu leczniczego Pepaxti do momentu ustąpienia do co najmniej stopnia 1 lub poziomu wyjściowego. • Należy rozważyć wznowienie stosowania produktu leczniczego Pepaxti w dawce o jeden poziom niższej.

Zalecane jednoczesne stosowanie produktów leczniczych
Należy rozważyć zastosowanie jednoczesnego profilaktycznego leczenia lekami przeciwdrobnoustrojowymi, aby zmniejszyć ryzyko zakażeń (patrz punkt 4.8).
Leki przeciwwymiotne należy podawać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pepaxti i w jego trakcie, według uznania lekarza i zgodnie z lokalną praktyką (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego Pepaxti u pacjentów z szacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) powyżej 45 ml/min/1,73 m^2. U pacjentów z eGFR wynoszącym 30–45 ml/min/1,73 m^2 zalecana dawka to 30 mg. Dane na temat pacjentów z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m^2 są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego Pepaxti (patrz punkt 5.2). Brak jest wystarczających danych pozwalających na określenie zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Pepaxti u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Pepaxti jest przeznaczony do stosowania dożylnego.
Produkt leczniczy Pepaxti należy podawać w trwającym 30 minut wlewie przez obwodowy dostęp żylny lub cewnik centralny, jak np. cewnik centralny do wkłuć obwodowych (PICC) lub cewnik tunelizowany. W przypadku podawania obwodowego zaleca się zmianę żył do infuzji. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie i zastosować centralny dostęp żylny.

Przed podaniem produkt leczniczy Pepaxti musi zostać zrekonstytuowany i rozcieńczony przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego. Wlew rozcieńczonego roztworu należy rozpocząć w ciągu 60 minut od rozpoczęcia wstępnej rekonstytucji lub umieścić produkt w lodówce w ciągu 30 minut od rozpoczęcia wstępnej rekonstytucji.
Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem — patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Flufenamid melfalanu może powodować miejscowe uszkodzenie tkanek. Jeśli dojdzie do wynaczynienia, nie należy go podawać w bezpośredniej infuzji do żyły obwodowej (patrz punkt 4.2).

Małopłytkowość

Produkt leczniczy Pepaxti może powodować małopłytkowość. W badaniach klinicznych często zgłaszano małopłytkowość (w tym spadek liczby płytek krwi; patrz punkt 4.8). Z uwagi na to, że małopłytkowość może zwiększać ryzyko poważnych krwawień, należy zalecić pacjentom skontaktowanie się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe krwawienia oraz powstawanie siniaków.

Liczbę płytek krwi należy monitorować w punkcie wyjściowym, w trakcie leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia pacjenci powinni być monitorowani częściej. Produktu leczniczego Pepaxti nie należy podawać, jeśli liczba płytek krwi jest mniejsza niż 50×10^9/l. Należy wstrzymać leczenie do czasu uzyskania liczby płytek krwi wynoszącej co najmniej 50×10^9/l (bez niedawnych przetoczeń) i wznowić leczenie z zastosowaniem dawki o jeden poziom niższej. Dawkę i (lub) schemat dawkowania należy dostosować na podstawie objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia (patrz punkt 4.2). Należy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi rozważyć włączenie leczenia małopłytkowości za pomocą przetoczeń i (lub) innych metod leczenia.

Neutropenia

Produkt leczniczy Pepaxti może powodować neutropenię. W badaniach klinicznych często zgłaszano neutropenię (w tym spadek liczby neutrofili) (patrz punkt 4.8). Z uwagi na to, że neutropenia może zwiększać ryzyko zakażeń, należy zalecić pacjentom skontaktowanie się z lekarzem w razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych zakażeń.

Liczbę neutrofili należy monitorować w punkcie wyjściowym, w trakcie leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia pacjenci powinni być monitorowani częściej. Nie należy podawać produktu leczniczego Pepaxti, jeśli bezwzględna liczba neutrofili wynosi mniej niż 1×10^9/l. Należy wstrzymać leczenie do czasu uzyskania bezwzględnej liczby neutrofili wynoszącej co najmniej 1×10^9/l i wznowić leczenie z zastosowaniem dawki o jeden poziom niższej. Dawkę i (lub) schemat dawkowania należy dostosować na podstawie objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia (patrz punkt 4.2). Należy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi rozważyć włączenie leczenia pacjentów z neutropenią hematopoetycznymi czynnikami wzrostu i (lub) profilaktyczne stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych (patrz punkt 4.2).

Niedokrwistość

W badaniach klinicznych często zgłaszano niedokrwistość (patrz punkt 4.8). Liczbę erytrocytów należy monitorować w punkcie wyjściowym, w trakcie leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia pacjenci powinni być monitorowani częściej. Należy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi rozważyć włączenie leczenia niedokrwistości za pomocą przetoczeń i (lub) erytropoetyny.

Zakażenia

Produkt leczniczy Pepaxti może powodować zakażenia, w tym zakażenia stopnia ≥3, takie jak zapalenie płuc i zakażenie górnych dróg oddechowych (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów zakażenia. Należy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi rozważyć włączenie leczenia lekami przeciwdrobnoustrojowymi.

Zdarzenia dotyczące przewodu pokarmowego

W trakcie stosowania produktu leczniczego Pepaxti bardzo często występują nudności i biegunka, a wymioty — często (patrz punkt 4.8). Przed podaniem flufenamidu melfalanu we wlewie i w trakcie jego podawania należy rozważyć stosowanie profilaktyki z użyciem leków przeciwwymiotnych (patrz punkt 4.2).

Incydenty zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Pepaxti w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano występowanie żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.8). Należy ściśle monitorować pacjentów z potwierdzonymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym wcześniejszą zakrzepicą. Decyzję o zastosowaniu środków profilaktycznych należy podjąć po starannej ocenie podstawowych czynników ryzyka u danego pacjenta, w tym występowania małopłytkowości. U pacjentów wysokiego ryzyka można rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową.

Mutagenność

Melfalan, będący metabolitem flufenamidu melfalanu, ma działanie mutagenne u zwierząt, a u pacjentów leczonych melfalanem obserwowano aberracje chromosomowe.

Rakotwórczość

Ostra białaczka szpikowa (AML) i zespoły mielodysplastyczne (MDS)
U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali produkt leczniczy Pepaxti, występowały AML i MDS (patrz punkt 4.8). Rozważając zastosowanie flufenamidu melfalanu, należy ocenić ryzyko wystąpienia białaczki w świetle potencjalnych korzyści z leczenia. Pacjentów należy uważnie monitorować przed leczeniem i w trakcie leczenia pod kątem wystąpienia AML i MDS.

Drugie pierwotne nowotwory złośliwe (SPM)
Stosowanie leków alkilujących jest związane z rozwojem SPM, a przypadki SPM zgłaszano także po zastosowaniu produktu leczniczego Pepaxti — patrz punkt 4.8. Stosowanie melfalanu, będącego metabolitem produktu leczniczego Pepaxti, w skojarzeniu z lenalidomidem i prednizonem, a w mniejszym stopniu w skojarzeniu z talidomidem i prednizonem, wiązano ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia litych SPM u pacjentów w podeszłym wieku z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim. Flufenamid melfalanu nie jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem lub talidomidem. Pacjentów należy uważnie monitorować przed leczeniem i w trakcie leczenia pod kątem wystąpienia SPM.

Wcześniejszy autologiczny przeszczep komórek macierzystych
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pepaxti u pacjentów, u których doszło do progresji choroby w ciągu 36 miesięcy od wykonania ASCT (patrz punkt 4.1). Jest to oparte na wynikach badania OP-103 (OCEAN), randomizowanego badania fazy III z udziałem pacjentów z opornym na leczenie szpiczakiem mnogim po 2 do 4 liniach wcześniej stosowanego leczenia i opornych na lenalidomid oraz ostatni cykl leczenia. Analizy *post-hoc* wykazały, że u pacjentów leczonych flufenamidem melfalanu/deksametazonem, u których doszło do progresji choroby po upływie 36 miesięcy po wykonaniu ASCT, czas przeżycia był krótszy w porównaniu z grupą porównawczą otrzymującą pomalidomid/deksametazon, przy medianie OS wynoszącej odpowiednio 15,7 miesiąca (95 % CI: 11,9, 20,5, N=101) w porównaniu z 28,7 miesiąca (95% CI: 20.2, 34.1; n=101). U pacjentów bez wcześniejszego ASCT lub z progresją po ponad 36 miesiącach od ASCT mediana OS wynosiła 23,6 miesiąca (95% CI: 18,9, 28,0; N=145) stosując flufenamid melfalanu/deksametazonem w porównaniu z 19,8 miesiąca (95 % CI: 12,6; 26,5; N=148) w grupie otrzymującej pomalidomid/deksametazon.

Kondycjonowanie mieloablacyjne

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Pepaxti u ludzi w dawkach niezbędnych do mieloablacji. Produktu leczniczego Pepaxti nie należy stosować w ramach kondycjonowania przed przeszczepieniem komórek macierzystych.

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek może występować znaczna supresja szpiku kostnego, należy ich ściśle monitorować. Dane na temat pacjentów z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m^2 są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.2).

Szczepionki żywe atenuowane

W przypadku metabolitu (melfalanu) u pacjentów otrzymujących szczepionki żywe atenuowane opisywano ryzyko wystąpienia ciężkiej choroby, która może prowadzić do zgonu. Ryzyko to jest

wyższe u pacjentów z obniżoną odpornością w związku z chorobą podstawową. Należy stosować szczepionkę inaktywowaną lub opartą na mRNA, jeśli takowe są dostępne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji flufenamidu melfalanu. Na podstawie dostępnych danych z badań *in vitro* i danych klinicznych w przypadku flufenamidu melfalanu stwierdzono niskie ryzyko interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Tak jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych mężczyźni i kobiety przyjmujący flufenamid melfalanu powinni stosować skuteczną i niezawodną antykoncepcję do upływu 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

Ciąża
Brak danych dotyczących stosowania flufenamidu melfalanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące melfalanu, będącego metabolitem flufenamidu melfalanu, wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Ze względu na właściwości genotoksyczne oraz podobieństwo strukturalne flufenamidu melfalanu do znanych teratogenów możliwe jest wywoływanie przez flufenamid melfalanu wrodzonych wad rozwojowych u potomstwa leczonych pacjentów. Nie należy stosować flufenamidu melfalanu w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania flufenamidu melfalanu.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy flufenamid melfalanu lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości genotoksyczne flufenamid melfalanu jest przeciwwskazany do stosowania w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność
Oczekuje się, że — podobnie jak inne leki o właściwościach alkilujących — flufenamid melfalanu będzie hamować czynność jajników u kobiet w okresie przedmenopauzalnym, co spowoduje brak miesiączki u dużej liczby pacjentek.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że flufenamid melfalanu może mieć niekorzystny wpływ na spermatogenezę (patrz punkt 5.3). W związku z tym możliwe jest, że flufenamid melfalanu może powodować przejściowe lub stałe zaburzenie płodności u mężczyzn. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się krioprezerwację nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Pepaxti wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Na taką zdolność mogą wpływać niektóre działania niepożądane flufenamidu melfalanu, takie jak zawroty głowy i nudności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Pepaxti w skojarzeniu z deksametazonem oceniano u 491 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 147 pacjentów z chorobą oporną na leczenie lekami z trzech klas, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy linie leczenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: małopłytkowość (83%), neutropenia (72%), niedokrwistość (66%), nudności (21%), biegunka (19%) i gorączka (19%). Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: zapalenie płuc (11%), małopłytkowość (5%) oraz zakażenie dróg oddechowych (4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W tabeli 3 podsumowano działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pepaxti. Dane odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy Pepaxti u 13 pacjentów w monoterapii i u 478 pacjentów w skojarzeniu z deksametazonem.
Działania niepożądane opisano zgodnie z terminologią MedDRA.
Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do <1/10); niezbyt często (≥ 1/000 do <1/100); rzadko (≥ 1/10 do <1/000); bardzo rzadko (<1/000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane są wymienione według nasilenia w porządku malejącym.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym Pepaxti w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**	**Częstość ogółem**	**Częstość występowania stopnia 3/4**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	wstrząs septyczny	niezbyt często	niezbyt często
	posocznica[1]	często	często
	zapalenie płuc[2]	bardzo często	często
	Zakażenie dróg oddechowych[3]	bardzo często	często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	zespoły mielodysplastyczne (MDS)	niezbyt często	niezbyt często
	ostra białaczka szpikowa (AML)	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna	często	często
	małopłytkowość[4]	bardzo często	bardzo często
	neutropenia[5]	bardzo często	bardzo często
	niedokrwistość	bardzo często	bardzo często
	leukopenia	często	często
	limfopenia	często	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obniżone łaknienie	często	niezbyt często
	hipokaliemia	często	często
	hiperurykemia	często	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	często	niezbyt często
	zawroty głowy	często	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	zakrzepica żył głębokich	często	niezbyt często
	krwiak	często	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zatorowość płucna	niezbyt często	niezbyt często
	duszności	bardzo często	niezbyt często
	duszność wysiłkowa	często	-
	kaszel	bardzo często	niezbyt często
	krwawienie z nosa	często	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	bardzo często	często
	nudności	bardzo często	niezbyt często
	wymioty	często	niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość ogółem	Częstość występowania stopnia 3/4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	bardzo często	często
	zmęczenie	bardzo często	często
	astenia	bardzo często	często

[1] Posocznica obejmuje zdarzenia: posocznica, posocznica wywołana przez Escherichia, posocznica bakteryjna i posocznica moczowa.
[2] Zapalenie płuc obejmuje zdarzenia: zapalenie płuc, zapalenie płuc wywoływane przez Pneumocystis jirovecii, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, grypowe zapalenie płuc i wirusowe zapalenie płuc.
[3] Zakażenia dróg oddechowych obejmują zdarzenia: zakażenie dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, wirusowe zapalenie oskrzeli i zakażenie dolnych dróg oddechowych.
[4] Małopłytkowość obejmuje zdarzenia: małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.
[5] Neutropenia obejmuje zdarzenia: neutropenia i spadek liczby neutrofili.

Opis wybranych działań niepożądanych

Małopłytkowość
Małopłytkowość zgłaszano u 83% pacjentów leczonych produktem leczniczym Pepaxti, a małopłytkowość stopnia 3/4 — u 74% pacjentów. U 33% pacjentów małopłytkowość stopnia 3/4 występowała podczas pierwszego cyklu leczenia. Mediana czasu do pojawienia się małopłytkowości stopnia 3 lub 4 wynosiła 43 dni od pierwszej dawki. Małopłytkowość stopnia 3/4 w odpowiednio 41%, 23% i 12% przypadków prowadziła do opóźnienia podania dawki, zmniejszenia dawki i przerwania podawania produktu leczniczego Pepaxti.

Krwawienie
Krwawienia o dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono u 21% pacjentów. Krwawienie stopnia 3 zgłoszono u 2%, a krwawienie stopnia 4 — u <1% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi krwawieniami były krwawienie z nosa, które występowało u 6% pacjentów, i nieokreślone krwiaki, które wystąpiły u 2% pacjentów. U 14% pacjentów zgłoszono krwawienie rozpoczynające się w cyklu odpowiadającym wystąpieniu małopłytkowości stopnia 3/4.

Neutropenia
Neutropenię zgłaszano u 72% pacjentów leczonych produktem leczniczym Pepaxti, a neutropenię stopnia 3/4 — u 66% pacjentów. U 38% pacjentów neutropenia stopnia 3/4 występowała podczas pierwszego cyklu leczenia. Mediana czasu do pojawienia się neutropenii stopnia 3 lub 4 wynosiła 22 dni od pierwszej dawki.

Neutropenia stopnia 3/4 w odpowiednio 26%, 9% i 4% przypadków prowadziła do opóźnienia podania dawki, zmniejszenia dawki i przerwania podawania produktu leczniczego Pepaxti.

U 21% pacjentów zgłoszono zakażenie rozpoczynające się w cyklu odpowiadającym wystąpieniu neutropenii stopnia 3/4. Istotne klinicznie zakażenia (stopnia 3 lub wyższego) zgłaszano u 8% pacjentów, u których jednocześnie występowała neutropenia stopnia 3/4. Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 4% pacjentów.

Zakażenia
U wszystkich pacjentów w populacji docelowej występuje ryzyko zakażeń ze względu na obniżoną odporność. Mielosupresja i immunosupresja wywoływane przez flufenamid melfalanu mogą ułatwiać rozwój zakażeń, które w przypadku ciężkich postaci mogą prowadzić do zgonu. Przydatne może być zastosowanie profilaktyki, jak np. podawanie leków przeciwdrobnoustrojowych (patrz punkt 4.2). Zakażenia dowolnego typu wystąpiły u 52% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Pepaxti. Najczęstszymi rodzajami zakażeń były: zapalenie płuc i inne zakażenia dróg oddechowych.

Niedokrwistość
Niedokrwistość zgłaszano u 66% pacjentów leczonych produktem leczniczym Pepaxti, niedokrwistość stopnia 3 — u 41% pacjentów, a stopnia 4 — u 1% pacjentów.

Drugie pierwotne nowotwory złośliwe
Stosowanie leków alkilujących wiązano z powstawaniem MDS, AML i innych drugich pierwotnych nowotworów złośliwych. Rozwój MDS i AML u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pepaxti w badaniach klinicznych był niezbyt częsty. Zgłaszano również niewielką liczbę innych drugich pierwotnych nowotworów złośliwych, z których najczęstsze to rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i wymioty, oraz zdarzenia hematologiczne z powodu supresji szpiku kostnego. Pacjenta należy monitorować pod kątem wszelkich objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, w tym przez wykonywane raz w tygodniu przez co najmniej 4 tygodnie badanie morfologii krwi obwodowej, a w razie potrzeby należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające, np. przetoczenie krwi, leki przeciwdrobnoustrojowe lub hematopoetyczne czynniki wzrostu. Nie jest znana swoista odtrutka na flufenamid melfalanu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, pochodne iperytu azotowego, kod ATC: L01AA10

Mechanizm działania
Flufenamid melfalanu jest lekiem alkilującym sprzężonym z peptydem. Lek składa się z dipeptydu i grupy alkilującej należącej do analogów iperytu azotowego. Lipofilowy koniugat peptydowy w postaci nienaruszonej ulega szybkiej dystrybucji na drodze biernego transportu komórkowego, gdzie wiąże się z esterazami i peptydazami, które katalizują jego rozkład z utworzeniem metabolitu — melfalanu. Podobnie jak w przypadku innych leków będących pochodnymi iperytu azotowego, w działaniu przeciwnowotworowym flufenamidu melfalanu uczestniczy sieciowanie DNA. W badaniach komórkowych flufenamid melfalanu hamował proliferację i wywołał apoptozę komórek nowotworowych układu krwiotwórczego. W przypadku komórek szpiczaka mnogiego z zaburzoną funkcją p53 lub jej brakiem wykazano utrzymanie działania cytotoksycznego. W przypadku opornych i nieopornych linii komórkowych szpiczaka mnogiego flufenamid melfalanu wykazał synergiczną cytotoksyczność z deksametazonem.

Działanie farmakodynamiczne
Elektrofizjologia serca
W zatwierdzonej dawce flufenamid melfalanu nie wpływa w istotnym klinicznie stopniu na parametry zapisu EKG: odstęp PR, odstęp QRS lub odstęp QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania flufenamidu melfalanu w skojarzeniu z deksametazonem oceniano w ramach wieloośrodkowego badania klinicznego HORIZON w pojedynczej grupie 157

pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (RRMM). Flufenamid melfalanu 40 mg w dniu 1 i deksametazon 40 mg (20 mg u pacjentów ≥75. roku życia) w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu otrzymało łącznie 157 pacjentów. Leczenie pacjentów kontynuowano do czasu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności. U 110 pacjentów występował szpiczak mnogi oporny na leczenie co najmniej jednym inhibitorem proteasomów, co najmniej jednym lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38, tj. szpiczak oporny na leczenie lekami z trzech klas (TCR) — pacjenci ci wcześniej otrzymali co najmniej 3 linie leczenia. Z badania wyłączono pacjentów z pierwotnym szpiczakiem opornym na leczenie.

Mediana czasu trwania leczenia flufenamidem melfalanu w populacji pacjentów TCR (n=110) wynosiła 3,0 miesiąca (zakres: 1,0–28,0 miesięcy).

Spośród 110 pacjentów TCR >3. linii pacjentów w badaniu Horizon u 52 pacjentów nie wykonano ASCT lub doszło do progresji choroby po upływie ponad 36 miesięcy od ASCT, a u 58 pacjentów doszło do progresji choroby w ciągu 36 miesięcy od ASCT. Charakterystykę choroby i wyniki skuteczności u pacjentów TCR, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy linie leczenia i u których nie wykonano ASCT lub doszło do progresji choroby po upływie ponad 36 miesięcy od ASCT, zebrano w tabelach 4 i 5.

Głównym kryterium oceny skuteczności był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) oceniany przez badaczy według kryteriów IMWG.

Tabela 4. Charakterystyka choroby u pacjentów w badaniu HORIZON ze szpiczakiem opornym na leczenie lekami z trzech klas, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy linie leczenia i u których nie wykonano ASCT lub doszło do progresji choroby po upływie ponad 36 miesięcy od ASCT.

Parametr	**Badanie HORIZON, (n=52)**
Mediana lat od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia w ramach badania (zakres)	7,4 (0,7 - 24,6)
Wcześniejsze schematy leczenia, mediana (zakres)	5 (3 - 10)
Wiek, mediana (zakres) Pacjenci w wieku <65 lat, n (%) Pacjenci w wieku 65–74 lat, n (%) Pacjenci w wieku ≥75 lat, n (%)	70 (42 - 86) 18 (35%) 18 (35%) 16 (31%)
Udokumentowana lekooporność, n (%) Lenalidomid Pomalidomid Bortezomib Karfilzomib Daratumumab	 47 (90%) 49 (94%) 37 (71%) 26 (50%) 49 (94%)
Oporność na leczenie lekami alkilującymi Ekspozycja na melfalan Oporność na leczenie melfalanem	32 (62%) 30 (58%) 11 (21%)
Wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych, n (%)	19 (37%)
ECOG w punkcie wyjściowym, n (%) 0/1 2/3	 9 (17%)/34 (65%) 8 (15%)/1 (2%)
Stadium wg ISS w punkcie wyjściowym, n (%) I II III Brak danych / Dane nieznane	 15 (29%) 15 (29%) 19 (37%) 3 (6%)
Wyniki cytogenetyczne wskazujące na wysokie ryzyko[a], n (%)	21 (40%)

Parametr	Badanie HORIZON, (n=52)
Choroba pozaszpikowa (EMD), n (%)	22 (42%)

[a] del(17p), t(4;14), t(14;16), nabycie (1q) oraz t(14;20)

Tabela 5. Skuteczność u pacjentów w badaniu HORIZON ze szpiczakiem opornym na leczenie lekami z trzech klas, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy linie leczenia i u których nie wykonano ASCT lub doszło do progresji choroby po upływie ponad 36 miesięcy od ASCT.

	Badanie HORIZON, n=52
Odpowiedź	**Oceniana przez badacza**
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)[a], 95% CI (%)	28,8% (17,1%, 43,1%)
Rygorystyczna remisja całkowita (sCR)	0
Odpowiedź całkowita (CR)	0
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	5 (9,6%)
Odpowiedź częściowa (PR)	10 (19,2%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	
Mediana, 95% CI (miesiące)	7,6 (3,0-12,3)
Czas do uzyskania odpowiedzi, mediana przedziału (miesiące)	2,3 (1,0-10,5)

[a] Obejmuje sCR + CR + VGPR + PR.

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pepaxti we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu produktu leczniczego Pepaxti 40 mg maksymalne stężenie flufenamidu melfalanu w osoczu, wynoszące średnio 159 ng/ml (CV% 39), osiągano w trakcie 30-minutowego wlewu. Maksymalne stężenie aktywnego metabolitu — melfalanu — w osoczu osiągano po 4–15 minutach od zakończenia wlewu produktu leczniczego Pepaxti 40 mg. Po podaniu produktu leczniczego Pepaxti 40 mg średnie (CV%) C_{max} wynosiło 432 ng/ml (30%), a $AUC_{0\text{-}INF}$ wynosiło 873 ng/ml·godz. (28%) dla metabolitu — melfalanu — po podaniu pojedynczej dawki. Średnia (CV%) C_{max} wynosiła 419 ng/ml (33%), a $AUC_{0\text{-}INF}$ wynosiła 815 ng/ml·godz. (29%) dla metabolitu — melfalanu — w stanie stacjonarnym. Porównanie parametrów PK metabolitu melfalanu wykazało, że 90% CI dla skorygowanego stosunku średniej geometrycznej dla obwodowej i centralnej infuzji dożylnej mieściło się w zakresie 0,8 i 1,25 dla C_{max}, $AUC_{(0\text{-}t)}$ i $AUC_{(0\text{-}\infty)}$, co potwierdza biorównoważność dla obwodowej i centralnej infuzji dożylnej flufenamidu melfalanu.

AUC w przypadku flufenamidu melfalanu i jego metabolitu — melfalanu — wzrasta w przybliżeniu w sposób proporcjonalny do dawki w zakresie dawek 25–130 mg.

Dystrybucja
W warunkach *in vivo* zanikanie flufenamidu melfalanu w osoczu jest szybkie i przypisuje się je dystrybucji do tkanek obwodowych.

Średnia (CV%) objętość dystrybucji wynosiła 35 l (71%) w przypadku flufenamidu melfalanu, a średnia pozorna objętość dystrybucji metabolitu — melfalanu — po podaniu pojedynczej dawki flufenamidu melfalanu wynosiła 76 l (32%).

Metabolizm
Flufenamid melfalanu jest metabolizowany w tkankach do metabolitów — flufenamidu deetylowanego melfalanu i melfalanu. W osoczu nie występuje wyraźny metabolizm flufenamidu melfalanu do melfalanu. Melfalan jest metabolizowany przede wszystkim przez spontaniczną hydrolizę do monohydroksymelfalanu i dihydroksymelfalanu.

Eliminacja
Po zakończeniu wlewu produktu leczniczego Pepaxti 40 mg średni (CV%) okres półtrwania flufenamidu melfalanu w fazie eliminacji wynosi 2,1 minuty (34%). Średni (CV%) okres półtrwania metabolitu — melfalanu — w fazie eliminacji wynosi 70 minut (21%). Średni (CV%) klirens flufenamidu melfalanu i metabolitu — melfalanu — wynosi odpowiednio 692 l/godz. (49%) i 23 l/godz. (23%), przy zalecanej dawce 40 mg produktu leczniczego Pepaxti.

Szacuje się, że wydalanie flufenamidu melfalanu w postaci niezmienionej przez nerki i wątrobę jest nieistotne, ponieważ całkowity klirens flufenamidu melfalanu w osoczu znacznie przekracza wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) nerek i natężenie przepływu krwi w wątrobie.

Szczególne populacje
Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)
Na podstawie analizy PK populacyjnej nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce metabolitu — melfalanu — ze względu na wiek lub płeć.

Zaburzenia czynności nerek
Metabolit flufenamidu melfalanu — melfalan — jest częściowo usuwany przez nerki. U pacjentów leczonych flufenamidem melfalanu w badaniu OP-103 72 czynność nerek była prawidłowa, u 112 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 43 pacjentów — umiarkowane zaburzenia czynności nerek.

Na podstawie analizy PK populacyjnej wartość AUC melfalanu była średnio o 6% wyższa w przypadku łagodnych zaburzeń czynności nerek, o 18% wyższa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek z eGFR 45–60 ml/min/1,73 m^2, i o 32% wyższa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, z eGFR 30–45 ml/min/1,73 m^2, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z niższym eGFR obserwowano większy wpływ produktu leczniczego Pepaxti na liczbę płytek krwi. U pacjentów z eGFR wynoszącym 30-45 ml/min/1,73 m^2 zalecana dawka produktu leczniczego Pepaxti to 30 mg. Dane na temat pacjentów z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m^2 są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita ≤ GGN i AST > GGN lub bilirubina całkowita 1–1,5 × GGN i dowolne stężenie AST) nie obserwowano różnic w farmakokinetyce metabolitu — melfalanu. Wpływ umiarkowanych albo ciężkich zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita > 1,5 × GGN i dowolne stężenie AST) na farmakokinetykę nie jest znany.

Masa ciała
Większą ekspozycję na metabolit — melfalan — obserwowano u pacjentów o niższej masie ciała. Przy masie ciała wynoszącej 60 kg wartość C_{max} była średnio o 36% wyższa, a wartość AUC — średnio o 31% wyższa w porównaniu z pacjentami o masie ciała wynoszącej 95 kg. U pacjentów o niższej masie ciała obserwowano większą częstość występowania małopłytkowości i neutropenii. U pacjentów o masie ciała do 60 kg zalecana dawka produktu leczniczego Pepaxti to 30 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość i mutagenność
Produkt leczniczy Pepaxti jest genotoksyczny. W mechanistycznych badaniach *in vitro* wykazano, że flufenamid melfalanu powodował nieodwracalne uszkodzenie DNA.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości ani mutagenności flufenamidu melfalanu.

Toksyczność reprodukcyjna
W badaniach toksyczności dawki powtarzanej flufenamid melfalanu podawano szczurom dożylnie w dawce 20, 40 albo 55 mg/m^2, a psom — w dawce 0,45 albo 0,90 mg/kg (9 lub 18 mg/m^2) co 21 dni jako 2 albo 3 dawki. Zaobserwowano zmniejszenie masy jąder i zmniejszenie liczby komórek płciowych u obu gatunków, a u psów zaobserwowano oligospermię z powodu zaburzeń najądrzy. Działania niepożądane na męskie narządy rozrodcze obserwowano u psów przy ekspozycji poniżej zalecanej dawki klinicznej wynoszącej 40 mg. Nie oceniano odwracalności działań niepożądanych na męskie narządy rozrodcze.

Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej flufenamidu melfalanu. Metabolit flufenamidu melfalanu — melfalan — wykazywał działanie teratogenne u szczurów po ekspozycji na pojedynczą dawkę. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej ekspozycja na melfalan powodowała wystąpienie działań toksycznych u matki i indukowała powstawanie wad wrodzonych. W badaniu na myszach zaobserwowano zmniejszenie liczby młodych w miocie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
4 lata

Rozcieńczony roztwór
Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu. Jeżeli rozcieńczony roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, przed podaniem można go przechowywać w lodówce (2–8°C) przez maksymalnie 6 godzin. Nie zamrażać. W przypadku przechowywania w lodówce należy na maksymalnie 30 minut przed podaniem pozostawić rozcieńczony roztwór do osiągnięcia temperatury pokojowej (20–25°C).

Rozcieńczony roztwór do infuzji można przechowywać w temperaturze pokojowej przez maksymalnie 1,5 godziny (w tym przez czas wlewu).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2–8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 50 ml, zamknięta korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym kapslem, z plastikowym zdejmowanym wieczkiem, zawierająca 20 mg proszku.
Wielkość opakowania: 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Pepaxti powinien zostać przygotowany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego z zastosowaniem techniki aseptycznej w celu zapewnienia jałowości przygotowanego roztworu.

Dodatkowe rozpuszczalniki wymagane do przygotowania
5% roztwór glukozy do wstrzykiwań / do infuzji (temperatura pokojowa).
Worek o pojemności 250 ml z zimnym (2–8°C) roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (schładzać w lodówce przez co najmniej 4 godziny).

Tabela 6. Objętości rozcieńczenia na dawkę produktu leczniczego Pepaxti

Opis objętości	**Dawka produktu leczniczego Pepaxti**			
	40 mg (2 fiolki)	30 mg (1,5 fiolki)	20 mg (1 fiolka)	15 mg (0,75 fiolki)
Objętość rekonstytuowanego roztworu produktu leczniczego Pepaxti potrzebna do otrzymania produktu końcowego	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Końcowa całkowita objętość w worku infuzyjnym po rozcieńczeniu	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Stężenie produktu leczniczego Pepaxti po rozcieńczeniu	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Kroki przygotowania
Przed rozpoczęciem przygotowywania produktu leczniczego należy zapoznać się z pełną instrukcją.
Kroki od 3 do 5 należy wykonać w ciągu 30 minut.

Kroki rekonstytucji i rozcieńczania

Krok 1.
Zgodnie z tabelą 6 „Objętości rozcieńczenia na dawkę produktu leczniczego Pepaxti" określić liczbę fiolek niezbędnych do przygotowania dawki. Umieścić fiolkę (fiolki) w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut.

Krok 2.
Energicznie potrząsnąć lub worteksować fiolkę (fiolki), aby rozbić kek liofilizowanego proszku i uzyskać luźny proszek.

Kroki od 3 do 5 należy wykonać w ciągu 30 minut.

Krok 3.

W przypadku dawki produktu leczniczego Pepaxti wynoszącej 40 mg	W przypadku dawki produktu leczniczego Pepaxti wynoszącej 30 mg	W przypadku dawki produktu leczniczego Pepaxti wynoszącej 20 mg	W przypadku dawki produktu leczniczego Pepaxti wynoszącej 15 mg
W sposób aseptyczny zrekonstytuować zawartość każdej z 2 fiolek za pomocą 40 ml 5% roztworu glukozy do infuzji w celu uzyskania końcowego stężenia 0,5 mg/ml.	W sposób aseptyczny zrekonstytuować zawartość każdej z 2 fiolek za pomocą 40 ml 5% roztworu glukozy do infuzji w celu uzyskania końcowego stężenia 0,5 mg/ml.	W sposób aseptyczny zrekonstytuować zawartość 1 fiolki za pomocą 40 ml 5% roztworu glukozy do infuzji w celu uzyskania końcowego stężenia 0,5 mg/ml.	W sposób aseptyczny zrekonstytuować zawartość 1 fiolki za pomocą 40 ml 5% roztworu glukozy do infuzji w celu uzyskania końcowego stężenia 0,5 mg/ml.

Upewnić się, że 5% roztwór glukozy do infuzji znajduje się w temperaturze pokojowej (20–25°C).
Energicznie potrząsać fiolką (fiolkami) do momentu, aż roztwór stanie się przejrzysty.

Pozostawić fiolkę (fiolki), aby umożliwić usunięcie pęcherzyków powietrza i potwierdzić uzyskanie przejrzystego roztworu.

Krok 4.
Pobrać 80 ml schłodzonego (2–8°C) roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań z worka o pojemności 250 ml. Usunąć pobrane 80 ml roztworu.

Krok 5.

W przypadku dawki produktu leczniczego Pepaxti wynoszącej 40 mg	W przypadku dawki produktu leczniczego Pepaxti wynoszącej 30 mg	W przypadku dawki produktu leczniczego Pepaxti wynoszącej 20 mg	W przypadku dawki produktu leczniczego Pepaxti wynoszącej 15 mg
Pobrać 80 ml zrekonstytuowanego roztworu z fiolek produktu leczniczego Pepaxti i przenieść do roztworu do wstrzykiwań dożylnych (IV) zawierającego chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), aby uzyskać końcowe stężenie 0,16 mg/ml.	Pobrać 60 ml zrekonstytuowanego roztworu z fiolek produktu leczniczego Pepaxti i przenieść do roztworu do wstrzykiwań dożylnych (IV) zawierającego chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), aby uzyskać końcowe stężenie 0,13 mg/ml.	Pobrać 40 ml zrekonstytuowanego roztworu z fiolki produktu leczniczego Pepaxti i przenieść do roztworu do wstrzykiwań dożylnych (IV) zawierającego chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), aby uzyskać końcowe stężenie 0,10 mg/ml.	Pobrać 30 ml zrekonstytuowanego roztworu z fiolki produktu leczniczego Pepaxti i przenieść do roztworu do wstrzykiwań dożylnych (IV) zawierającego chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), aby uzyskać końcowe stężenie 0,08 mg/ml.

Usunąć niewykorzystaną część produktu pozostałą w fiolce (fiolkach).
Delikatnie odwrócić worek, aby wymieszać roztwór. Nie wstrząsać. Sprawdzić, czy roztwór produktu jest przejrzysty i bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować produktu, jeśli obserwuje się odbarwienie roztworu lub występowanie cząstek stałych.

Czas przechowywania
Produkt leczniczy Pepaxti ulega rozkładowi w roztworze, zwłaszcza w temperaturze pokojowej, i nie należy przekraczać terminów przechowywania rozcieńczonego roztworu.

Do natychmiastowego podania
Wlew rozcieńczonego roztworu musi się rozpocząć **w ciągu 60 minut** od rozpoczęcia rekonstytucji (krok 3).

Do opóźnionego podania
Jeżeli rozcieńczony roztwór nie zostanie użyty do natychmiastowego podania, należy go umieścić w lodówce (2–8°C) w ciągu 30 minut od rozpoczęcia rekonstytucji (etap 3) i przechowywać przez **maksymalnie 6 godzin.**

Podanie
Przed podaniem produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy poddać oględzinom pod kątem cząstek stałych i odbarwienia. Nie stosować produktu, jeśli jest wyraźnie mętny, z widocznymi cząstkami, odbarwiony lub zawiera ciała obce.

Kroki podawania
Krok 6. Produkt leczniczy Pepaxti podać w 30-minutowym wlewie dożylnym przez obwodowy dostęp żylny lub cewnik centralny, jak np. PICC lub cewnik tunelizowany. Jeśli worek infuzyjny był przechowywany w lodówce, należy pozostawić go do uzyskania temperatury pokojowej (20–25°C). Rozpocząć wlew w ciągu 30 minut od wyjęcia rozcieńczonego roztworu z lodówki.
Krok 7. Po zakończeniu wlewu produktu leczniczego Pepaxti należy przepłukać cewnik roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).

Usuwanie
Produkt leczniczy Pepaxti jest cytotoksycznym produktem leczniczym przeznaczonym do jednorazowego użycia. Pracownicy opieki zdrowotnej lub personel medyczny muszą przestrzegać procedur bezpiecznego przygotowania i usuwania analogów iperytu azotowego oraz aktualnych zaleceń dotyczących leków cytotoksycznych. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1669/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 sierpień 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne opakowanie tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pepaxti 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
melfalanu flufenamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 20 mg flufenamidu melfalanu (w postaci chlorowodorku)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny: zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Sztokholm
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1669/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta na fiolkę

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Pepaxti 20 mg proszek do sporządzania koncentratu
melfalanu flufenamid

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie iv. po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,5 mg/ml po rekonstytucji.

6. INNE

Lek cytotoksyczny: zachować ostrożność.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Pepaxti 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
melfalanu flufenamid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Pepaxti i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pepaxti
3. Jak przyjmować lek Pepaxti
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pepaxti
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pepaxti i w jakim celu się go stosuje

Lek Pepaxti należy do grupy leków przeciwnowotworowych zwanych lekami alkilującymi. Jego działanie polega na przyłączaniu się do DNA (stanowiącego instrukcję genetyczną niezbędną do przeżycia i namnażania się komórek) i uszkadzaniu go, co pomaga w zahamowaniu wzrostu komórek nowotworowych.

Lek Pepaxti stosuje się ze steroidem — deksametazonem — w leczeniu osób dorosłych ze szpiczakiem mnogim (nowotworem krwi). Lek stosuje się, gdy choroba nie odpowiada na co najmniej trzy rodzaje leków przeciwnowotworowych. Jeśli w ramach leczenia pacjent przeszedł przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (procedurę, w której usuwa się i zastępuje komórki wytwarzające krew), czas, jaki upłynie przed nawrotem szpiczaka mnogiego po przeszczepieniu powinien wynosić co najmniej 3 lata.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pepaxti

Kiedy nie stosować leku Pepaxti
- jeśli pacjent ma uczulenie na flufenamid melfalan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- w przypadku kobiet karmiących piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed przyjęciem leku Pepaxti należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką

<u>Zaburzenia krwawienia, siniaczenie i niska liczba płytek krwi</u>
Lek Pepaxti może zmniejszyć liczbę komórek krwi biorących udział w procesie krzepnięcia, zwanych płytkami krwi. W przypadku wystąpienia krwawienia, np. krwawienia z nosa, lub powstawania siniaków na skórze, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Gorączka i mała liczba krwinek białych
Lek Pepaxti może zmniejszyć liczbę białych krwinek, które są ważne w zwalczaniu zakażeń. Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, dreszcze lub kaszel.

Mała liczba krwinek czerwonych
Lek Pepaxti może zmniejszyć liczbę krwinek czerwonych, które przenoszą tlen do komórek w organizmie. Lekarz będzie regularnie pobierał próbki krwi w celu monitorowania ilości komórek krwi. Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia osłabienia lub zmęczenia, bladości lub duszności.

Zakażenia
W związku ze stosowaniem leku Pepaxti bardzo często występują zakażenia, takie jak zakażenie płuc (zapalenie płuc) i zakażenie górnych dróg oddechowych (powodujące objawy grypopodobne). W przypadku wystąpienia gorączki lub innych objawów zakażenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę. W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju zakażeń lekarz może zalecić stosowanie antybiotyków zapobiegawczych.

Ryzyko wystąpienia biegunki, nudności lub wymiotów
Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpią biegunka, nudności lub wymioty.

Ryzyko powstawania zakrzepów krwi
Stosowanie leku Pepaxti w skojarzeniu z deksametazonem może zwiększyć ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi. Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpił skrzep krwi w żyle (zakrzepica). Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia obrzęku nóg lub rąk, trudności z oddychaniem lub bólu w klatce piersiowej.

Ryzyko wystąpienia kolejnego nowotworu
Należy pamiętać, że u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lekiem Pepaxti mogą rozwinąć się nowotwory innego rodzaju, dlatego lekarz przepisujący leczenie powinien uważnie ocenić korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem leku.

Choroba nerek
Jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek, działania niepożądane związane z oddziaływaniem leku Pepaxti na komórki krwi mogą być bardziej nasilone. Informacje na temat stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek są zbyt skąpe, aby można było zalecić bezpieczną i skuteczną dawkę leku.

Szczepienia
Podczas leczenia lekiem Pepaxti nie należy stosować szczepionek zawierających żywe, lecz osłabione organizmy, określanych jako szczepionki żywe atenuowane (takie jak szczepionki przeciwko odrze, śwince i różyczce), ponieważ mogą one prowadzić do zakażenia. Można jednak stosować niektóre inne rodzaje szczepionek, takie jak szczepionki inaktywowane lub szczepionki mRNA. Przed szczepieniem należy poinformować pracownika opieki zdrowotnej o leczeniu lekiem Pepaxti.

Dzieci i młodzież
Lek Pepaxti nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Pepaxti a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku.

Ciąża
Nie zaleca się stosowania tego leku w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Należy unikać zajścia w ciążę w trakcie leczenia tym lekiem, ponieważ może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Lekarz omówi z pacjentką możliwe zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Pepaxti w czasie ciąży.

W przypadku kobiet mogących zajść w ciążę:
- przed rozpoczęciem stosowania leku Pepaxti lekarz zaleci wykonanie testu ciążowego,
- w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Pepaxti należy stosować skuteczną antykoncepcję. Należy porozmawiać z lekarzem o skutecznych metodach antykoncepcji, które mogą być odpowiednie dla pacjenta.

W przypadku mężczyzn mogących począć dziecko:
- w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Pepaxti należy stosować skuteczną antykoncepcję.

Karmienie piersią
Podczas stosowania leku Pepaxti nie należy karmić piersią, ponieważ może on być szkodliwy dla dziecka.

Płodność
Lek Pepaxti może oddziaływać na jajniki lub plemniki, co może wywoływać niepłodność (niemożność posiadania dziecka). U kobiet może wystąpić zahamowanie menstruacji. W przypadku mężczyzn niemożność poczęcia dziecka (bezpłodność) z powodu braku plemników może być trwała. Przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z lekarzem w sprawie konserwacji nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Pepaxti może wywoływać nudności i zawroty głowy ograniczające zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

3. Jak przyjmować lek Pepaxti

Lek Pepaxti jest przygotowywany w postaci roztworu i podawany przez lekarza lub pielęgniarkę jako kroplówka dożylna (wlew) trwająca 30 minut. Lekarz określi prawidłową dawkę leku Pepaxti. Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg raz na 4 tygodnie. Jeśli masa ciała pacjenta nie przekracza 60 kg, zalecana dawka początkowa wynosi 30 mg raz na 4 tygodnie. Leczenie będzie kontynuowane tak długo, jak długo pacjent odnosi z niego korzyści i nie występują nieakceptowalne działania niepożądane. W ramach leczenia przyjmuje się również doustnie inny lek — deksametazon.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pepaxti
Lek będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. W mało prawdopodobnym przypadku podania większej niż zalecana dawki leku (przedawkowanie), lekarz sprawdzi stan pacjenta, w tym pobierze próbki krwi w celu monitorowania liczby krwinek.

Pominięcie dawki leku Pepaxti
Bardzo ważne jest, aby zgłaszać się na wszystkie wizyty, aby leczenie mogło zadziałać. W przypadku pominięcia wizyty należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub szpitalem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, także ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych poniżej poważnych działań niepożądanych — pacjent może potrzebować pilnego leczenia:

- gorączka, dreszcze, ból gardła, kaszel lub inne objawy zakażenia (spowodowane brakiem białych krwinek zwanych neutrofilami, które zwalczają zakażenia),
- przyspieszony oddech, przyspieszone tętno, gorączka i dreszcze, oddawanie niewielkiej ilości moczu lub zahamowanie oddawania moczu, nudności i wymioty, splątanie, utrata przytomności (spowodowana poważnym zakażeniem bakteryjnym krwi, zwanym posocznicą, lub wstrząsem septycznym),
- krwawienie lub siniaki występujące bez przyczyny, w tym krwawienia z nosa (z powodu małej liczby płytek krwi [małopłytkowość]),
- duszności (spowodowane poważnym zakażeniem w obrębie klatki piersiowej, stanem zapalnym płuc lub zakrzepem krwi w płucach),
- ból i obrzęk nóg lub ramion, szczególnie podudzi lub łydek (spowodowane przez zakrzepy krwi).

<u>Inne możliwe działania niepożądane</u>

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- spadek liczby płytek krwi (małopłytkowość),
- spadek liczby krwinek białych zwanych neutrofilami (neutropenia),
- spadek liczby krwinek czerwonych przenoszących tlen we krwi (niedokrwistość), co powoduje osłabienie i zmęczenie,
- zakażenie płuc (zapalenie płuc),
- zakażenie dróg oddechowych objawiające się np. gorączką, kaszlem i objawami przypominającymi przeziębienie,
- biegunka
- nudności
- gorączka,
- kaszel
- duszności,
- skrajne zmęczenie (znużenie),
- osłabienie

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- poważne zakażenie bakteryjne krwi (posocznica),
- gorączka z obniżeniem liczby niektórych krwinek białych (neutropenia),
- spadek liczby krwinek białych zwanych limfocytami (limfopenia), które również pomagają w zwalczaniu zakażeń,
- spadek ogólnej liczby krwinek białych,
- obniżone łaknienie
- niskie stężenie potasu (mogące powodować osłabienie mięśni i nieregularne bicie serca),
- wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi (mogące powodować dnę moczanową i problemy z nerkami),
- ból głowy
- Zawroty głowy
- duszności podczas wysiłku,
- krwawienie z nosa,
- wymioty
- zakrzepica żył głębokich (skrzep krwi w żyle),
- siniaki

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów):

- poważne zakażenie bakteryjne krwi z niebezpiecznie niskim ciśnieniem krwi (wstrząs septyczny), które może zagrażać życiu lub nawet prowadzić do zgonu,
- zakrzep krwi w płucach,

- rodzaj nowotworu krwi, zwany zespołami mielodysplastycznymi (MDS),
- rodzaj nowotworu krwi, zwany ostrą białaczką szpikową (AML)

Lekarz lub pielęgniarka mogą podawać pacjentowi dodatkowe leki w celu leczenia objawów działań niepożądanych lub zapobiegania nim.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Pepaxti

Lek Pepaxti będzie przechowywany w szpitalu lub klinice, a poniższe instrukcje przeznaczone są dla pracowników opieki zdrowotnej.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
Przechowywać w lodówce (2–8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pepaxti
- Substancją czynną leku jest flufenamid melfalanu. Każda fiolka zawiera 20 mg flufenamidu melfalanu (w postaci chlorowodorku).
- Innym składnikiem jest sacharoza (cukier).

Jak wygląda lek Pepaxti i co zawiera opakowanie
Lek Pepaxti ma postać białego lub białawego proszku znajdującego się w szklanej fiolce.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny
Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Szwecja

Wytwórca
Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Szczegółowa instrukcja stosowania, postępowania, rekonstytucji i podawania

Lek Pepaxti powinien zostać przygotowany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego z zastosowaniem techniki aseptycznej w celu zapewnienia jałowości przygotowanego roztworu.

Dodatkowe rozpuszczalniki wymagane do przygotowania
5% roztwór glukozy do wstrzykiwań / do infuzji (temperatura pokojowa).
Worek o pojemności 250 ml z zimnym (2–8°C) roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (schładzać w lodówce przez co najmniej 4 godziny).

Tabela 1. Objętości rozcieńczenia na dawkę leku Pepaxti

Opis objętości	**Dawka leku Pepaxti**			
	40 mg (2 fiolki)	30 mg (1,5 fiolki)	20 mg (1 fiolka)	15 mg (0,75 fiolki)
Objętość rekonstytuowanego roztworu leku Pepaxti potrzebna do otrzymania produktu końcowego	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Końcowa całkowita objętość w worku infuzyjnym po rozcieńczeniu	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Stężenie leku Pepaxti po rozcieńczeniu	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Kroki przygotowania
Przed rozpoczęciem przygotowywania leku należy zapoznać się z pełną instrukcją.
Kroki od 3 do 5 należy wykonać w ciągu 30 minut.

Kroki rekonstytucji i rozcieńczania
Krok 1. Zgodnie z tabelą 1 „Objętości rozcieńczenia na dawkę leku Pepaxti” określić liczbę fiolek niezbędnych do przygotowania dawki. Umieścić fiolkę (fiolki) w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut.
Krok 2. Energicznie potrząsnąć lub worteksować fiolkę (fiolki), aby rozbić kek liofilizowanego proszku i uzyskać luźny proszek.

Kroki od 3 do 5 należy wykonać w ciągu 30 minut.

Krok 3.

W przypadku dawki leku Pepaxti wynoszącej 40 mg	W przypadku dawki leku Pepaxti wynoszącej 30 mg	W przypadku dawki leku Pepaxti wynoszącej 20 mg	W przypadku dawki leku Pepaxti wynoszącej 15 mg
W sposób aseptyczny zrekonstytuować zawartość każdej z 2 fiolek za pomocą 40 ml 5% roztworu glukozy do infuzji w celu uzyskania końcowego stężenia 0,5 mg/ml.	W sposób aseptyczny zrekonstytuować zawartość każdej z 2 fiolek za pomocą 40 ml 5% roztworu glukozy do infuzji w celu uzyskania końcowego stężenia 0,5 mg/ml.	W sposób aseptyczny zrekonstytuować zawartość 1 fiolki za pomocą 40 ml 5% roztworu glukozy do infuzji w celu uzyskania końcowego stężenia 0,5 mg/ml.	W sposób aseptyczny zrekonstytuować zawartość 1 fiolki za pomocą 40 ml 5% roztworu glukozy do infuzji w celu uzyskania końcowego stężenia 0,5 mg/ml.

Upewnić się, że 5% roztwór glukozy do infuzji znajduje się w temperaturze pokojowej (20–25°C).
Energicznie potrząsać fiolką (fiolkami) do momentu, aż roztwór stanie się przejrzysty.
Pozostawić fiolkę (fiolki), aby umożliwić usunięcie pęcherzyków powietrza i potwierdzić uzyskanie przejrzystego roztworu.

Krok 4.

Pobrać 80 ml schłodzonego (2–8°C) roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań z worka o pojemności 250 ml. Usunąć pobrane 80 ml roztworu.

Krok 5.

W przypadku dawki leku Pepaxti wynoszącej 40 mg	W przypadku dawki leku Pepaxti wynoszącej 30 mg	W przypadku dawki leku Pepaxti wynoszącej 20 mg	W przypadku dawki leku Pepaxti wynoszącej 15 mg
Pobrać 80 ml zrekonstytuowanego roztworu z fiolek leku Pepaxti i przenieść do roztworu do wstrzykiwań dożylnych (IV) zawierającego chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), aby uzyskać końcowe stężenie 0,16 mg/ml.	Pobrać 60 ml zrekonstytuowanego roztworu z fiolek leku Pepaxti i przenieść do roztworu do wstrzykiwań dożylnych (IV) zawierającego chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), aby uzyskać końcowe stężenie 0,13 mg/ml.	Pobrać 40 ml zrekonstytuowanego roztworu z fiolki leku Pepaxti i przenieść do roztworu do wstrzykiwań dożylnych (IV) zawierającego chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), aby uzyskać końcowe stężenie 0,10 mg/ml.	Pobrać 30 ml zrekonstytuowanego roztworu z fiolki leku Pepaxti i przenieść do roztworu do wstrzykiwań dożylnych (IV) zawierającego chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), aby uzyskać końcowe stężenie 0,08 mg/ml.

Usunąć niewykorzystaną część produktu pozostałą w fiolce (fiolkach).
Delikatnie odwrócić worek, aby wymieszać roztwór. Nie wstrząsać. Sprawdzić, czy roztwór jest przejrzysty i bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować produktu, jeśli obserwuje się odbarwienie roztworu lub występowanie cząstek stałych.

Czas przechowywania

Lek Pepaxti ulega rozkładowi w roztworze, zwłaszcza w temperaturze pokojowej, i nie należy przekraczać terminów przechowywania rozcieńczonego roztworu.

Do natychmiastowego podania

Wlew rozcieńczonego roztworu musi się rozpocząć **w ciągu 60 minut** od rozpoczęcia rekonstytucji (krok 3).

Do opóźnionego podania
Jeżeli rozcieńczony roztwór nie zostanie zużyty do natychmiastowego podania, należy go umieścić w lodówce (2°C do 8°C) w ciągu 30 minut po wstępnej rekonstytucji (krok 3) i przechowywać przez maksymalnie **6 godzin.**

Podanie

Przed podaniem produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy poddać oględzinom pod kątem cząstek stałych i odbarwienia. Nie stosować produktu, jeśli jest wyraźnie mętny, z widocznymi cząstkami, odbarwiony lub zawiera ciała obce.

Kroki podawania
Krok 6. Lek Pepaxti podać w 30-minutowym wlewie dożylnym przez obwodowy dostęp żylny lub cewnik centralny, jak np. PICC lub cewnik tunelizowany. Jeśli worek infuzyjny był przechowywany w lodówce, należy pozostawić go do uzyskania temperatury pokojowej (20–25°C). Rozpocząć wlew w ciągu 30 minut od wyjęcia rozcieńczonego roztworu z lodówki.
Krok 7. Po zakończeniu wlewu leku Pepaxti należy przepłukać cewnik roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).

Usuwanie

Lek Pepaxti jest cytotoksycznym produktem leczniczym przeznaczonym do jednorazowego użycia. Pracownicy opieki zdrowotnej lub personel medyczny muszą przestrzegać procedur bezpiecznego przygotowania i usuwania analogów iperytu azotowego oraz aktualnych zaleceń dotyczących leków cytotoksycznych. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.