

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pepaxti 20 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom vsebuje 20 mg melfalan flufenamida (v obliki klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)
Liofiliziran bel do umazano bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pepaxti je v kombinaciji z deksametazonom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmacitomom, ki so pred tem prejeli vsaj tri liniji zdravljenja, pri katerih je bolezen neodzivna na vsaj en zaviralec proteasoma, eno imunomodulacijsko zdravilo in eno monoklonsko protitelo proti CD38 ter pri katerih se je med zadnjim zdravljenjem ali po njem pokazalo napredovanje bolezni.

Pri bolnikih s predhodno avtologno presaditvijo matičnih celic morajo med presaditvijo in napredovanjem miniti vsaj tri leta (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Pepaxti morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju diseminiranega plazmacitoma.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Pepaxti je 40 mg 1. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja. Pri bolnikih s telesno maso 60 kg ali manj je priporočeni začetni odmerek 30 mg 1. dan vsakega 28-dnevnega cikla. Priporoča se nadaljevanje zdravljenja do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti (glejte poglavje 5.1).

Priporočeni odmerek deksametazona je 40 mg peroralno na 1., 8., 15. in 22. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja. Pri bolnikih, starih 75 let in več, je priporočeni odmerek deksametazona 20 mg. Za dodatne informacije o dajanju deksametazona glejte poglavje 5.1 in ustrezni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Prilagajanje odmerka pri neželenih učinkih

Zdravljenje z zdravilom Pepaxti je treba odložiti, če je število nevtrofilcev manjše od $1 \times 10^9/l$ ali če je število trombocitov manjše od $50 \times 10^9/l$.

Priporočeno zmanjšanje odmerka in spremembe odmerjanja pri neželenih učinkih zdravila Pepaxti so predstavljeni v preglednici 1 oziroma preglednici 2.

Preglednica 1: Priporočeno zmanjšanje odmerka zdravila Pepaxti pri neželenih učinkih

Zmanjšanje odmerka	Odmerek* pri bolnikih s telesno maso, večjo od 60 kg	Odmerek* pri bolnikih s telesno maso 60 kg ali manj
	40 mg	30 mg
Prvo	30 mg	20 mg
Drugo	20 mg	15 mg
Tretje	15 mg	Pri bolnikih, ki ne prenašajo 15 mg, je treba zdravljenje z zdravilom Pepaxti trajno ukiniti
Nadaljnje	Pri bolnikih, ki ne prenašajo 15 mg, je treba zdravljenje z zdravilom Pepaxti trajno ukiniti	–

Intravensko dajanje prvi dan vsakega 28-dnevnega cikla. Za prilagajanje odmerka glejte preglednico 2.

Preglednica 2: Priporočene prilagoditve odmerkov pri neželenih učinkih zdravila Pepaxti (razvrščanje neželenih učinkov v skladu s CTCAE, v 5.0)

Neželeni učinek	Resnost	Prilagoditev odmerka
Hematološki neželeni učinek (glejte poglavje 4.4)	Število trombocitov je manjše od $50 \times 10^9/l$ na predvideni dan odmerjanja zdravila Pepaxti	- Zdravljenje z zdravilom Pepaxti je treba odložiti in tedensko spremljati število trombocitov, dokler ne znaša $50 \times 10^9/l$ ali več. - Zdravljenje z zdravilom Pepaxti se nadaljuje z odmerkom, manjšim za 1 raven.
	Absolutno število nevtrofilcev je manjše od $1 \times 10^9/l$ na predvideni dan odmerjanja zdravila Pepaxti	- Zdravljenje z zdravilom Pepaxti je treba odložiti in tedensko spremljati število nevtrofilcev, dokler ne znaša $1 \times 10^9/l$ ali več. - Zdravljenje z zdravilom Pepaxti se nadaljuje z odmerkom, manjšim za 1 raven.
Nehematološki neželeni učinek (glejte poglavje 4.8)	Stopnja 2	- Razmislite o odložitvi zdravljenja z zdravilom Pepaxti, dokler neželeni učinek ne doseže vsaj stopnje 1 ali izhodiščnega stanja. - Razmislite o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Pepaxti z odmerkom, manjšim za 1 raven.
	Stopnja 3 ali 4	- Zdravljenje z zdravilom Pepaxti je treba odložiti, dokler neželeni učinek ne doseže vsaj stopnje 1 ali izhodiščnega stanja. - Razmislite o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Pepaxti z odmerkom, manjšim za 1 raven.

Priporočena sočasna zdravila

Razmisliti je treba o sočasnem profilaktičnem zdravljenju s protimikrobnimi zdravili, da se zmanjša tveganje za okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pred in med zdravljenjem z zdravilom Pepaxti je treba dajati antiemetična zdravila po presoji zdravnika in v skladu z lokalno prakso (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije*Starejše osebe*

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (eGFR – estimated glomerular filtration rate) nad 45 ml/min/1,73 m² prilagoditev odmerka zdravila Pepaxti ni potrebna. Pri bolnikih z vrednostjo

eGFR 30–45 ml/min/1,73 m² se priporoča odmerek 30 mg. Podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih z vrednostjo eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² ni dovolj, da bi podprli priporočila za odmerjanje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka zdravila Pepaxti ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni dovolj, da bi podprli priporočila za odmerjanje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Pepaxti pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Pepaxti je za intravensko uporabo.

Zdravilo Pepaxti je treba dajati v obliki 30-minutne infuzije prek perifernega venskega dostopa ali pripomočka za centralni venski dostop, kot je periferno vstavljen centralni kateter (PICC) ali tuneliran centralni venski kateter. V primeru dajanja v periferno veno je priporočljivo menjavati vene za infundiranje. V primeru ekstrasvazacije je treba infundiranje nemudoma prekiniti in uporabiti centralno vensko linijo.

Zdravilo Pepaxti mora zdravstveni delavec pred dajanjem rekonstituirati in razredčiti. Infundiranje razredčene raztopine je treba začeti v 60 minutah po začetku rekonstitucije ali pa jo je treba postaviti v hladilnik v 30 minutah po začetku rekonstitucije.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Melfalan flufenamid lahko povzroča lokalne poškodbe tkiva. Če se pojavi ekstrasvazacija, ga ne dajajte z neposrednim infundiranjem v periferno veno (glejte poglavje 4.2).

Trombocitopenija

Zdravilo Pepaxti lahko povzroči trombocitopenijo. V kliničnih študijah so pogosto poročali o trombocitopeniji (vključno z zmanjšanjem števila trombocitov) (glejte poglavje 4.8). Ker lahko trombocitopenija poveča tveganje za resne krvavitve, je treba bolnikom svetovati, naj se v primeru pojava znakov ali simptomov krvavitve in modric obrnejo na zdravnika.

Število trombocitov je treba spremljati ob izhodišču, med zdravljenjem in v skladu s klinično indikacijo. Bolnike je treba pogosteje spremljati v prvih dveh mesecih zdravljenja. Zdravilo Pepaxti se ne sme uporabiti, če je število trombocitov manjše od $50 \times 10^9/l$. Zdravljenje je treba odložiti, dokler število trombocitov ne doseže vrednosti $50 \times 10^9/l$ ali več (brez nedavnih transfuzij) in ga nadaljevati s prvim naslednjim manjšim odmerkom. Odmerek in/ali režim odmerjanja je treba prilagoditi glede na znake in simptome krvavitve (glejte poglavje 4.2). O zdravljenju trombocitopenije s transfuzijami in/ali drugimi oblikami zdravljenja je treba razmisliti, če je klinično indicirano.

Nevtropenija

Zdravilo Pepaxti lahko povzroči nevtropenijo. V kliničnih študijah so pogosto poročali o nevtropeniji (vključno z zmanjšanjem števila nevtrofilcev) (glejte poglavje 4.8). Ker nevtropenija lahko poveča

tveganje za okužbe, je treba bolnikom svetovati, naj se v primeru pojava znakov ali simptomov okužbe obrnejo na zdravnika.

Število nevtrofilcev je treba spremljati v izhodišču, med zdravljenjem in v skladu s klinično indikacijo. Bolnike je treba pogosteje spremljati v prvih dveh mesecih zdravljenja. Zdravilo Pepaxti se ne sme uporabljati, če je absolutno število nevtrofilcev manjše od $1 \times 10^9/l$. Zdravljenje je treba odložiti, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže vrednosti $1 \times 10^9/l$ ali več in ga nadaljevati s prvim naslednjim manjšim odmerkom. Odmerek in/ali režim odmerjanja je treba prilagoditi glede na znake in simptome okužbe (glejte poglavje 4.2). O zdravljenju bolnikov, pri katerih se je pojavila nevtropenija, s hematopoetskimi rastnimi dejavniki in/ali profilaktičnimi protimikrobnimi sredstvi je treba razmisliti, če je klinično indicirano (glejte poglavje 4.2).

Anemija

V kliničnih študijah so pogosto poročali o anemiji (glejte poglavje 4.8). Število rdečih krvnih celic je treba spremljati ob izhodišču, med zdravljenjem in v skladu s klinično indikacijo. Bolnike je treba pogosteje spremljati v prvih dveh mesecih zdravljenja. O zdravljenju anemije s transfuzijami in/ali eritropoetinom je treba razmisliti, če je klinično indicirano.

Okužbe

Zdravilo Pepaxti lahko povzroči okužbe, vključno z okužbami stopnje ≥ 3 , kot sta pljučnica in okužba zgornjih dihal (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov okužbe. O zdravljenju okužb s protimikrobnimi zdravili je treba razmisliti, če je klinično indicirano.

Gastrointestinalni dogodki

Med zdravljenjem z zdravilom Pepaxti sta navzea in driska zelo pogosti, bruhanje pa pogosto (glejte poglavje 4.8). Pred in med infundiranjem melfalan flufenamida je treba razmisliti o profilaksi z antiemetičnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).

Trombembolični dogodki

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pepaxti v kombinaciji z deksametazonom, so opazili venske trombembolične dogodke (glejte poglavje 4.8). Bolnike z znanimi dejavniki tveganja za trombembolijo, vključno s predhodno trombozo, je treba skrbno spremljati. Odločitev o uvedbi profilaktičnih ukrepov je treba sprejeti po skrbni oceni osnovnih dejavnikov tveganja pri posameznem bolniku, vključno s pojavom trombocitopenije. Pri bolnikih z visokim tveganjem se lahko razmisli o antitrombotični profilaksi.

Mutagenost

Melfalan, presnovek melfalan flufenamida, je mutagen pri živalih, pri bolnikih, ki se zdravijo z melfalanom, pa so opazili kromosomske nepravilnosti.

Kancerogenost

Akutna mieloična levkemija (AML) in mielodisplastični sindromi (MDS)

Pri bolnikih z diseminiranim plazmacitomom, ki so prejeli zdravilo Pepaxti so se pojavili AML in MDS (glejte poglavje 4.8). Pri presoji uporabe melfalan flufenamida je treba pretehtati razmerje med levkemogenim tveganjem in potencialno terapevtsko koristjo. Bolnike je treba pred in med zdravljenjem skrbno spremljati glede pojava AML in MDS.

Sekundarne primarne maligne bolezni (SPM – second primary malignancies)

Uporaba alkilirajočih učinkovin je bila povezana s pojavom SPM, o SPM pa so poročali tudi po uporabi zdravila Pepaxti; glejte poglavje 4.8. Kadar se presnovek melfalan flufenamida, melfalan, uporablja v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom, v manjši meri pa v kombinaciji s

talidomidom in prednizonom, ga povezujejo s povečanim tveganjem za solidne SPM pri starejših bolnikih z novo ugotovljenim diseminiranim plazmacitomom. Melfalan flufenamid ni indiciran v kombinaciji z lenalidomidom ali talidomidom. Bolnike je treba pred in med zdravljenjem skrbno spremljati glede pojava SPM.

Predhodna avtologna presaditev matičnih celic

Zdravilo Pepaxti ni priporočljivo za bolnike, pri katerih je bolezen napredovala v 36 mesecih po avtologni presaditvi matičnih celic (ASCT – autologous stem cell transplant) (glejte poglavje 4.1). To poročilo temelji na rezultatih študije OP-103 (OCEAN), randomiziranem preskušanju 3. faze pri bolnikih z recidivnim ali neodzivnim diseminiranim plazmacitomom po dveh do štirih oblikah predhodnega zdravljenja, ki se niso odzvali na lenalidomid in zadnjo linijo zdravljenja. Naknadne analize so pokazale, da so imeli bolniki, ki so prejeli melfalan flufenamid/deksametazon in pri katerih je bolezen napredovala po manj kot 36 mesecih po ASCT, krajši čas preživetja v primerjavi s primerjalnim krakom študije, v katerem je bila uporabljena kombinacija pomalidomid/deksametazon, in sicer je bilo povprečno celokupno preživetje 15,7 meseca (95-odstotni IZ: 11,9; 20,5; N = 101) v primerjavi z 28,7 meseca (95-odstotni IZ: 20,2; 34,1; N = 101). Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena ASCT ali pa je bolezen pri njih napredovala več kot 36 mesecev po ASCT, je bila mediana celokupnega preživetja 23,6 meseca (95-odstotni IZ: 18,9; 28,0; N = 145) za melfalan flufenamid/deksametazon v primerjavi z 19,8 meseci (95 % IZ: 12,6; 26,5; N = 148) v skupini, ki je prejela pomalidomid/deksametazon.

Mieloablativno pripravljeno zdravljenje

Učinkovitost in varnost zdravila Pepaxti v odmerkih, potrebnih za mieloablacijo, pri ljudeh nista bili raziskani. Zdravilo Pepaxti se ne sme uporabljati za pripravljeno zdravljenje pred presaditvijo matičnih celic.

Okvara ledvic

Ker lahko imajo bolniki z okvaro ledvic izrazito supresijo kostnega mozga, jih je treba skrbno spremljati. Podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih z vrednostjo eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² ni dovolj, da bi podprli priporočila za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Oslabljena živa cepiva

Pri bolnikih, ki so prejeli oslabljena živa cepiva, so za presnovek melfalan opisali tveganje za hudo bolezen, ki lahko povzroči smrt. Tveganje je povečano pri bolnikih, ki so že imunsko oslabljeni zaradi osnovne bolezni. Uporabiti je treba inaktivirano cepivo ali cepivo na osnovi mRNK, če takšno cepivo obstaja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z melfalan flufenamidom niso izvedli. Na podlagi razpoložljivih podatkov *in vitro* in kliničnih podatkov obstaja za melfalan flufenamid nizko tveganje za farmakokinetične ali farmakodinamične interakcije z zdravili (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Kot velja za vsa citotoksična zdravljenja, morajo bolniki in bolnice, ki uporabljajo melfalan flufenamid, do šest mesecev po prenehanju zdravljenja uporabljati učinkovite in zanesljive metode kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi melfalan flufenamida pri nosečnicah ni. V študijah z melfalanom, presnovkom melfalan flufenamida, na živalih se je pokazal škodljiv vpliv melfalana na sposobnost razmnoževanja

(glejte poglavje 5.3). Zaradi genotoksičnih lastnosti in strukturne podobnosti melfalan flufenamida z znanimi teratogenimi spojinami je mogoče, da melfalan flufenamid povzroči prirojene malformacije pri potomcih zdravljenih bolnikov. Melfalan flufenamid se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je zdravljenje z njim potrebno zaradi kliničnega stanja ženske.

Dojenje

Ni znano, ali se melfalan flufenamid ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Zaradi genotoksičnih lastnosti je melfalan flufenamid med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Tako kot druge alkilirajoče učinkovine naj bi melfalan flufenamid zaviral delovanje jajčnikov pri ženskah pred menopavzo, kar povzroči amenorejo pri velikem številu bolnic.

V študijah na živalih se je pokazalo, da ima lahko melfalan flufenamid neželene učinke na spermatogenezo (glejte poglavje 5.3). Zato je mogoče, da melfalan flufenamid povzroča začasne ali trajne neželene učinke na plodnost pri moških.

Pred zdravljenjem je priporočljiva krioprezervacija semena.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Pepaxti ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Možno je, da na to sposobnost vplivajo nekateri neželeni učinki melfalan flufenamida, kot sta omotica in navzea.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Pepaxti v kombinaciji z deksametazonom so ocenjevali pri 491 bolnikih z diseminiranim plazmacitomom, vključno s 147 bolniki s trikratno neodzivno boleznijo, ki so prejeli vsaj tri predhodne oblike zdravljenja. Najpogostejši neželeni učinki so trombocitopenija (83 %), nevtropenija (72 %), anemija (66 %), navzea (21 %), driska (19 %) in pireksija (19 %). Najpogostejši resni neželeni učinki so pljučnica (11 %), trombocitopenija (5 %) in okužba dihal (4 %).

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 3 so povzeti neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pepaxti. Podatki odražajo izpostavljenost zdravilu Pepaxti kot samostojnemu zdravilu pri 13 bolnikih in pri 478 bolnikih v kombinaciji z deksametazonom.

Neželeni učinki so opisani v skladu z izrazi iz slovarja MedDRA.

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z diseminiranim plazmacitomom, zdravljenih z zdravilom Pepaxti v kliničnih študijah

Organski sistem	Neželeni učinki	Skupna pogostnost	Pogostnost: stopnja 3/4
Infekcijske in parazitske bolezni	septični šok	občasni	občasni
	sepsa ¹	pogosti	pogosti
	pljučnica ²	zelo pogosti	pogosti
	okužba dihal ³	zelo pogosti	pogosti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami)	mielodisplastični sindrom (MDS)	občasni	občasni
	akutna mieloična levkemija (AML).	občasni	občasni

Organski sistem	Neželeni učinki	Skupna pogostnost	Pogostnost: stopnja 3/4
in polipi)			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija	pogosti	pogosti
	trombocitopenija ⁴	zelo pogosti	zelo pogosti
	nevtropenija ⁵	zelo pogosti	zelo pogosti
	anemija	zelo pogosti	zelo pogosti
	levkopenija	pogosti	pogosti
	limfopenija	pogosti	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	pogosti	občasni
	hipokaliemija	pogosti	pogosti
	hiperurikemija	pogosti	občasni
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti	občasni
	omotica	pogosti	občasni
Žilne bolezni	globoka venska tromboza	pogosti	občasni
	hematom	pogosti	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pljučna embolija	občasni	občasni
	dispneja	zelo pogosti	občasni
	dispneja ob naporu	pogosti	-
	kašelj	zelo pogosti	občasni
	epistaksa	pogosti	občasni
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti	pogosti
	navzea	zelo pogosti	občasni
	bruhanje	pogosti	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	zelo pogosti	pogosti
	utrujenost	zelo pogosti	pogosti
	astenija	zelo pogosti	pogosti

¹ Sepsa vključuje naslednje dogodke: sepsa, sepsa zaradi ešerihije, bakterijsko sepsa in urosepsa.

² Pljučnica vključuje naslednje dogodke: pljučnico, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*, pljučnico zaradi bolezni COVID-19, pljučnico, ki jo povzroča virus influence, in virusno pljučnico.

³ Okužba dihal vključuje naslednje dogodke: okužbo dihal, virusno okužbo dihal, okužbo zgornjih dihal, virusno okužbo zgornjih dihal, bronhitis, virusni bronhitis in okužbo spodnjih dihal.

⁴ Trombocitopenija vključuje naslednje dogodke: trombocitopenijo in zmanjšano število trombocitov.

⁵ Nevtropenija vključuje naslednje dogodke: nevtropenijo in zmanjšano število nevtrofilcev.

Opis izbranih neželenih učinkov

Trombocitopenija

O trombocitopeniji so poročali pri 83 % bolnikov, o trombocitopeniji 3. ali 4. stopnje pa pri 74 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Pepaxti. Pri 33 % bolnikov se je trombocitopenija 3. ali 4. stopnje pojavila med prvim ciklom zdravljenja. Mediani čas do pojava trombocitopenije 3. ali 4. stopnje je bil 43 dni od prvega odmerka. Zaradi trombocitopenije 3. ali 4. stopnje je bilo treba odmerke zdravila Pepaxti odložiti pri 41 % bolnikov, ga zmanjšati pri 23 % bolnikov in zdravljenje ukiniti, pri 12 % bolnikov.

Krvavitve

O krvavitvi katere koli stopnje so poročali pri 21 % bolnikov. O krvavitvi stopnje 3 so poročali pri 2 %, o krvavitvi stopnje 4 pa pri < 1 % bolnikov. Krvavitev, o kateri so najpogosteje poročali, je bila epistaksa, ki se je pojavila pri 6 % bolnikov, in neopredeljeni hematomi, ki so se pojavili pri 2 %

bolnikov. O krvavitvah, ki so se začele med ciklom sočasno s trombocitopenijo 3. ali 4. stopnje, so poročali pri 14 % bolnikov.

Nevtropenija

O nevtropeniji so poročali pri 72 % bolnikov, o nevtropeniji 3. ali 4. stopnje pa pri 66 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Pepaxti. Pri 38 % bolnikov se je nevtropenija 3. ali 4. stopnje pojavila med prvim ciklom zdravljenja. Mediani čas do pojava nevtropenije 3. ali 4. stopnje je bil 22 dni od prvega odmerka.

Zaradi nevtropenije 3. ali 4. stopnje je bilo treba odmerek zdravila Pepaxti odložiti pri 26 % bolnikov, ga zmanjšati pri 9 % bolnikov in zdravljenje ukiniti pri 4 % bolnikov.

Okužbe so se pojavile v ciklu sočasno z nevtropenijo 3. ali 4. stopnje pri 21 % bolnikov. O klinično pomembnih okužbah (3. ali višje stopnje) so poročali pri 8 % bolnikov s sočasno nevtropenijo 3. ali 4. stopnje. O febrilni nevtropeniji so poročali pri 4 % bolnikov.

Okužbe

Pri vseh bolnikih v ciljni populaciji obstaja tveganje za okužbo zaradi stanja imunske pomanjkljivosti. Mielosupresija in imunosupresivni učinki, ki jih povzroča melfalan flufenamid, lahko prispevajo k nastanku okužb, ki se lahko v najhujši obliki končajo s smrtjo. Koristna je lahko uvedba profilaktičnih ukrepov, kot je dajanje protimikrobnih zdravil (glejte poglavje 4.2).

Pri 52 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Pepaxti, se je pojavila katera koli vrsta okužbe.

Najpogostejši vrsti okužb sta pljučnica in druga okužba dihal.

Anemija

O anemiji so poročali pri 66 % bolnikov, o anemiji stopnje 3 pri 41 % bolnikov, o anemiji stopnje 4 pa pri 1 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Pepaxti.

Sekundarne primarne maligne bolezni

Alkilirajoče učinkovine so bile povezane z razvojem MDS, AML in drugih sekundarnih primarnih malignih bolezni. Razvoj MDS in AML pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli zdravilo Pepaxti, je bil občasen. Poročali so tudi o majhnem številu drugih sekundarnih primarnih malignih bolezni, pri čemer sta bila najpogostejša bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju se bodo verjetno pojavili gastrointestinalni dogodki, kot sta navzea in bruhanje, ter hematološki dogodki zaradi supresije kostnega mozga. Bolnika je treba spremljati zaradi pojava kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih učinkov, vključno s popolno krvno sliko enkrat na teden najmanj štiri tedne, po potrebi pa je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje, kot so transfuzija krvi, protimikrobna zdravila in/ali hematopoetski rastni dejavniki. Specifični antidot v melfalan flufenamid ni znan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, analogi dušikovih iperitov, oznaka ATC: L01AA10

Mehanizem delovanja

Melfalan flufenamid je alkilirajoče zdravilo, konjugirano s peptidom. Zdravilo je sestavljeno iz dipeptida in alkilirajočega dela iz skupine analogov dušikovih iperitov. Lipofilni intaktni peptidni konjugat se s pasivnim prenosom hitro porazdeli v celice, v katerih se veže na esterase in peptidaze, ki katalizirajo njegovo pretvorbo v presnovek melfalan. Podobno kot pri drugih zdravilih z dušikovim iperitom je tudi v protitumorno aktivnost melfalan flufenamida vključena navzkrižna vezava DNK. Pri celičnih preskusih je melfalan flufenamid zaviral proliferacijo in povzročil apoptozo hematopoetskih tumorskih celic. Ohraneno citotoksično aktivnost so dokazali v celicah diseminiranega plazmacitoma z odsotno ali poslabšano funkcionalnostjo p53. Melfalan flufenamid je pokazal sinergijsko citotoksičnost z deksametazonom pri celičnih linijah diseminiranega plazmacitoma, odpornih in neodpornih na melfalan.

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

Pri odobrenem odmerku melfalan flufenamid ne vpliva na EKG parametre intervalov PR, QRS ali QTc v nobenem klinično pomembnem obsegu.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost melfalan flufenamida v kombinaciji z deksametazonom so ocenili v študiji HORIZON, multicentrični študiji z enim krakom pri 157 bolnikih z recidivno-refraktarnim diseminiranim plazmacitomom (RRMM – relapsed-refractory multiple myeloma). Skupno 157 bolnikov je 1. dan vsakega 28-dnevnega cikla prejelo melfalan flufenamid 40 mg, 1., 8., 15. in 22. dan pa deksametazon 40 mg (20 mg za bolnike, stare ≥ 75 let). Bolnike so zdravili do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. 110 bolnikov je imelo diseminirani plazmacitom, ki je bil neodziven na vsaj en zaviralec proteasoma, vsaj eno imunomodulacijsko zdravilo in monoklonsko protitelo proti CD38, tj. je imelo trikratno neodzivno bolezen (TCR – triple-class refractory) in je prejelo vsaj tri predhodne oblike zdravljenja. Bolniki s primarno neodzivno boleznijo so bili izključeni iz študije.

Mediana trajanja zdravljenja z melfalan flufenamidom pri populaciji bolnikov s TCR (n = 110) je bila 3,0 meseca (razpon od 1,0 do 28,0 meseca).

Od 110 bolnikov s TCR, ki so prejeli vsaj tri predhodne oblike zdravljenja, vključenih v študijo HORIZON, pri 52 bolnikih ni bila opravljena ASCT ali pa je bolezen pri njih napredovala po več kot 36 mesecih po ASCT, pri 58 bolnikih pa je do napredovanja bolezni prišlo v 36 mesecih po ASCT. Značilnosti bolezni in rezultati učinkovitosti pri bolnikih s TCR, ki so prejeli vsaj tri predhodne oblike zdravljenja in niso imeli ASCT ali pa je bolezen pri njih napredovala po več kot 36 mesecih po ASCT, so povzeti v preglednicah 4 in 5.

Glavno merilo izida učinkovitosti je bila skupna stopnja odziva (ORR – overall response rate), ki so jo raziskovalci ocenili v skladu z merili delovne skupine IMWG (International Myeloma Working Group).

Preglednica 4: Značilnosti bolezni pri bolnikih s trikratno neodzivno boleznijo, ki so prejeli vsaj tri predhodne oblike zdravljenja in niso imeli ASCT ali pa je bolezen pri njih napredovala po več kot 36 mesecih po ASCT, v študiji HORIZON

Parameter	Študija HORIZON, (n = 52)
Mediana let od diagnoze do začetka zdravljenja v študiji (razpon)	7,4 (0,7–24,6)
Predhodni režimi zdravljenja, mediana (razpon)	5 (3–10)
Starost, mediana (razpon)	70 (42–86)
Bolniki, stari < 65 let, n (%)	18 (35 %)
Bolniki, stari 65–74 let, n (%)	18 (35 %)
Bolniki, stari ≥ 75 let, n (%)	16 (31 %)
Dokumentirano stanje neodzivnosti, n (%)	
Lenalidomid	47 (90 %)
Pomalidomid	49 (94 %)
Bortezomib	37 (71 %)
Karfilzomib	26 (50 %)
Daratumumab	49 (94 %)
Neodzivnost na alkilator	32 (62 %)
Izpostavljenost melfalanu	30 (58 %)
Neodzivnost na melfalan	11 (21 %)
Predhodna presaditev matičnih celic, n (%)	19 (37 %)
ECOG ob izhodišču, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)
Stadij ob izhodišču, po mednarodnem sistemu določanja stadijev, n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III.	19 (37 %)
Ni podatka/ni znano	3 (6 %)
Citogenetika z visokim tveganjem ^a , n (%)	21 (40 %)
Ekstramedularna bolezen (EMD), n (%)	22 (42 %)

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

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s trikratno neodzivno boleznijo, ki so prejeli vsaj tri predhodne oblike zdravljenja in niso imeli ASCT ali pa je bolezen pri njih napredovala po več kot 36 mesecih po ASCT, v študiji HORIZON

	študija HORIZON, n = 52
Odziv	Ocenil raziskovalec
Skupna stopnja odziva (ORR) ^a , 95-% IZ (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Strogo popolni odziv (sCR)	0
Popolni odziv (CR)	0
Zelo dober delni odziv (VGPR)	5 (9,6 %)
Delni odziv (PR)	10 (19,2 %)
Trajanje odziva (DOR)	
Mediana, 95-% IZ (mesece)	7,6 (3,0–12,3)
Čas do odziva, mediani razpon (mesece)	2,3 (1,0–10,5)

^a Vključuje sCR + CR + VGPR + PR.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Pepaxti za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju diseminiranega plazmacitoma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po infundiranju odmerka 40 mg zdravila Pepaxti so bile najvišje plazemske koncentracije melfalan flufenamida v povprečju 159 ng/ml (CV % 39) dosežene med 30-minutno infuzijo. Najvišje plazemske koncentracije aktivnega presnovka melfalana so bile dosežene od 4 do 15 minut po koncu infuzije zdravila Pepaxti 40 mg. Po infundiranju zdravila Pepaxti 40 mg je bila povprečna vrednost (CV %) $C_{\max}$ 432 ng/ml (30 %), AUC_{0-INF} pa 873 ng/ml/h (28 %) za presnovek melfalan po enkratnem odmerku. V stanju dinamičnega ravnovesja je bil povprečni (CV %) $C_{\max}$ za presnovek melfalan 419 ng/ml (33 %), AUC_{0-INF} pa 815 ng/ml/h (29 %). Primerjava farmakokinetičnih parametrov presnovka melfalana je pokazala, da je bil pri $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ in $AUC_{(0-\infty)}$ 90-% IZ za prilagojeno razmerje geometričnih sredin pri perifernem in centralnem venskem infundiranju med 0,8 in 1,25, kar dokazuje bioekvivalenco med perifernim in centralnim venskim infundiranjem melfalan flufenamida.

AUC melfalan flufenamida in presnovka melfalana se v razponu odmerkov od 25 do 130 mg povečujeta približno sorazmerno z odmerkom.

Porazdelitev

In vivo se melfalan flufenamid hitro porazgubi iz plazme, kar pripisujejo porazdelitvi v periferna tkiva.

Povprečni (CV %) volumen porazdelitve je bil 35 l (71 %) za melfalan flufenamid, povprečni navidezni volumen porazdelitve za presnovek melfalan pa 76 l (32 %) po enkratnem odmerku melfalan flufenamida.

Biotransformacija

Melfalan flufenamid se presnavlja v tkivih v presnovek desetil-melfalan flufenamid in v presnovek melfalan. V plazmi ni pomembne presnove melfalan flufenamida v presnovek melfalan. Melfalan se presnavlja predvsem s spontano hidrolizo v monohidroksi-melfalan in dihidroksi-melfalan.

Izločanje

Po koncu infundiranja zdravila Pepaxti 40 mg je povprečni (CV %) razpolovni čas izločanja melfalan flufenamida 2,1 minute (34 %). Povprečni razpolovni čas izločanja (CV %) presnovka melfalana je 70 minut (21 %). Povprečni očistek (CV %) melfalan flufenamida je 692 l/h (49 %), presnovka melfalana pa 23 l/h (23 %) pri priporočenem odmerku zdravila Pepaxti 40 mg.

Ocenjeno je, da je izločanje nespremenjenega melfalan flufenamida skozi ledvice in jetra zanemarljivo, saj skupni očistek melfalan flufenamida v plazmi močno presega hitrost ledvične glomerulne filtracije (GFR) in pretok krvi v jetrih.

Posebne populacije

Starejši bolniki (> 65 let)

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize niso opazili nobenih razlik v farmakokinetiki presnovka melfalana glede na starost ali spol.

Okvara ledvic

Melfalan, presnovek melfalan flufenamida, se delno očisti z izločanjem skozi ledvice. Pri bolnikih, zdravljenih z melfalan flufenamidom v študiji OP-103, je bilo pri 72 bolnikih delovanje ledvic normalno, 112 bolniki so imeli blago okvaro ledvic, 43 bolnikov pa zmerno okvaro ledvic.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila AUC melfalana v povprečju za 6 % večja pri blagi ledvični okvari, za 18 % večja pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro z vrednostjo eGFR 45–60 ml/min/1,73 m² in za 32 % večja pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro z vrednostjo eGFR 30–45 ml/min/1,73 m² v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z nižjo vrednostjo eGFR so opazili večji učinek zdravila Pepaxti na koncentracije trombocitov. Pri bolnikih z vrednostjo eGFR 30–45 ml/min/1,73 m² se priporoča odmerki 30 mg zdravila Pepaxti. Podatkov o bolnikih z vrednostjo eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² ni dovolj, da bi podprli priporočila za odmerjanje.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (skupni bilirubin $\leq$ ZMN in AST $>$ ZMN ali skupni bilirubin 1 do $1,5 \times$ ZMN in katera koli vrednost AST) niso opazili razlik v farmakokinetiki presnovka melfalana. Učinek zmerne do hude jetrne okvare (skupni bilirubin $> 1,5 \times$ ULN in katera koli vrednost AST) na farmakokinetiko ni znan.

Telesna masa

Pri bolnikih z manjšo telesno maso so opazili večjo izpostavljenost presnovku melfalanu. Pri telesni masi 60 kg je bila $C_{\max}$ v povprečju za 36 % večja, AUC pa za 31 % večja kot pri telesni masi 95 kg. Pri bolnikih z manjšo telesno maso so opazili večjo pojavnost trombocitopenije in nevtropenije. Pri bolnikih s telesno maso 60 kg ali manj se priporoča odmerek zdravila Pepaxti 30 mg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost in mutagenost

Zdravilo Pepaxti je genotoksično. Mehanistične študije *in vitro* so pokazale, da melfalan flufenamid povzroča nepopravljive okvare DNK.

Študij kancerogenosti ali mutagenosti z melfalan flufenamidom niso izvedli.

Reproduktivna toksičnost

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so melfalan flufenamid dajali intravensko podganam v odmerku 20, 40 ali 55 mg/m² in psom v odmerku 0,45 ali 0,90 mg/kg (9 ali 18 mg/m²) vsakih 21 dni, in sicer v dveh ali treh odmerkih. Pri obeh vrstah živali so opazili zmanjšano maso mod in slabljenje zarodnih celic, pri psih pa so opazili tudi oligospermijo v epididimisu. Pri psih so pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od priporočenega kliničnega odmerka 40 mg, opazili neželene učinke na reproduktivne organe samcev. Reverzibilnosti neželenih učinkov na reproduktivne organe samcev niso ocenjevali.

Študij reproduktivne toksičnosti z melfalan flufenamidom niso izvedli. Melfalan, presnovek melfalan flufenamida, je bil teratogen pri podganah po izpostavljenosti enkratnemu odmerku. V študijah reproduktivne toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih je izpostavljenost melfalanu povzročila toksičnost za mater in prirojene malformacije. V študiji pri miših je bilo ugotovljeno zmanjšanje števila mladičev v leglu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se razredčene raztopine ne uporabi takoj, se jo lahko pred uporabo največ 6 ur shranjuje v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Če je razredčena raztopina shranjena v hladilniku, jo največ 30 minut pred uporabo pustite, da se ogreje na sobno temperaturo (20 °C–25 °C).

Razredčena raztopina za infundiranje se lahko na sobni temperaturi shranjuje do 1,5 ure (vključno s časom infundiranja).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50-ml viala iz stekla tipa 1, zaprta z zamaškom iz klorobutilne gume in aluminijasto prevleko z odstranljivo plastično zaporko, vsebuje 20 mg praška. Velikost pakiranja: ena viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Pepaxti mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene raztopine.

Dodatna topila, potrebna za pripravo

5-odstotna raztopina glukoze za injiciranje/infundiranje (sobna temperatura).

250-ml vreča hladne (2 °C–8 °C) 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje (v hladilniku mora biti vsaj 4 ure).

Preglednica 6 Količine razredčenja na odmerek zdravila Pepaxti

Opis količin	Odmerek zdravila Pepaxti			
	40 mg (2 viali)	30 mg (1,5 viala)	20 mg (1 viala)	15 mg (0,75 viala)
Količina rekonstituirane raztopine zdravila Pepaxti, potrebne za končno zdravilo	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Končna skupna količina v infuzijski vreči po redčenju	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Koncentracija zdravila Pepaxti po redčenju	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Koraki za pripravo

Pred začetkom priprave preberite celotna navodila.

Korake od 3 do 5 je treba končati v 30 minutah.

<u>Koraki za rekonstitucijo in redčenje</u>			
1. korak Določite število vial, potrebnih za odmerek v skladu s preglednico 6 „Količine razredčenja na odmerek zdravila Pepaxti“. Vialo(-e) postavite na sobno temperaturo za vsaj 30 minut.			
2. korak Vialo(-e) tako dolgo stresajte ali vrtite, dokler se liofilizirana pogača iz praška ne razpusti v prašne delce.			
Korake od 3 do 5 je treba končati v 30 minutah.			
3. korak			
Za 40-miligramski odmerek zdravila Pepaxti	Za 30-miligramski odmerek zdravila Pepaxti	Za 20-miligramski odmerek zdravila Pepaxti	Za 15-miligramski odmerek zdravila Pepaxti
Aseptično rekonstituirajte vsako	Aseptično rekonstituirajte vsako	Aseptično rekonstituirajte 1 vialo	Aseptično rekonstituirajte

od 2 vial s 40 ml 5-odstotne raztopine glukoze za infundiranje, da dobite končno koncentracijo 0,5 mg/ml.	od 2 vial s 40 ml 5-odstotne raztopine glukoze za infundiranje, da dobite končno koncentracijo 0,5 mg/ml.	s 40 ml 5-odstotne raztopine glukoze za infundiranje, da dobite končno koncentracijo 0,5 mg/ml.	1 vialo s 40 ml 5-odstotne raztopine glukoze za infundiranje, da dobite končno koncentracijo 0,5 mg/ml.
---	---	---	---

Prepričajte se, da je 5-odstotna raztopina glukoze za infundiranje sobne temperature (20 °C–25 °C). Vialo(-e) močno stresajte, dokler raztopina ni bistra. Pustite vialo(-e) stati, da se zračni mehurčki razpršijo in se pokaže, da je raztopina bistra.

4. korak

Odvzemite 80 ml iz ohlajene (2 °C–8 °C) 250-mililitrske vreče z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Odvzetih 80 ml zavržite.

5. korak

Za 40-miligramski odmerek zdravila Pepaxti	Za 30-miligramski odmerek zdravila Pepaxti	Za 20-miligramski odmerek zdravila Pepaxti	Za 15-miligramski odmerek zdravila Pepaxti
Iz vial z zdravilom Pepaxti odzemi 80 ml rekonstituirane raztopine in jo prenesite v intravensko raztopino za injiciranje, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida, da dobite končno koncentracijo 0,16 mg/ml.	Iz vial z zdravilom Pepaxti odzemi 60 ml rekonstituirane raztopine in jo prenesite v intravensko raztopino za injiciranje, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida, da dobite končno koncentracijo 0,13 mg/ml.	Iz vial z zdravilom Pepaxti odzemi 40 ml rekonstituirane raztopine in jo prenesite v intravensko raztopino za injiciranje, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida, da dobite končno koncentracijo 0,10 mg/ml.	Iz vial z zdravilom Pepaxti odzemi 30 ml rekonstituirane raztopine in jo prenesite v intravensko raztopino za injiciranje, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida, da dobite končno koncentracijo 0,08 mg/ml.

Neporabljeni del, ki ostane v vialah, zavržite.

Vrečo nežno obračajte, da zmešate raztopino. Ne pretresajte. Preverite, ali je raztopina bistra in brezbarvna do blede rumena. Ne uporabite, če opazite spremembo barve raztopine ali delce.

Časovni okviri za shranjevanje

Zdravilo Pepaxti se v raztopini, zlasti pri sobni temperaturi, razgradi, zato časovnih okvirjev za shranjevanje razredčene raztopine ne smete prekoračiti.

Za takojšnjo uporabo

Infundiranje razredčene raztopine zdravila Pepaxti je treba začeti v **60 minutah** po začetku rekonstitucije (3. korak).

Za poznejše dajanje zdravila

Če se zdravilo Pepaxti ne uporabi takoj, je treba razredčeno raztopino zdravila Pepaxti v 30 minutah po začetni rekonstituciji (3. korak) postaviti v hladilnik (2 °C–8 °C), kjer se lahko shranjuje **največ 6 ur**.

Dajanje zdravila

Pri pareneteralnih zdravilih je treba pred uporabo vizualno preveriti, ali vsebujejo delce in ali so spremenila barvo. Ne uporabljajte, če opazite vidno neprosojne delce, spremembo barve ali tuje delce.

Koraki za dajanje zdravila

6. korak

Zdravilo Pepaxti dajte v obliki 30-minutne intravenske infuzije prek perifernega venskega dostopa ali pripomočka za centralni venski dostop, kot je periferno vstavljen centralni kateter ali tuneliran centralni venski kateter. Če je bila infuzijska vreča shranjena v hladilniku, počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (20 °C–25 °C). Infuzijo začnite v 30 minutah po tem, ko ste razredčeno raztopino zdravila Pepaxti vzeli iz hladilnika.

7. korak

Po končanem infundiranju zdravila Pepaxti kateter sperite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Odstranjevanje

Zdravilo Pepaxti je citotoksično zdravilo, namenjeno samo za enkratno uporabo. Zdravstveni delavci ali medicinsko osebje morajo upoštevati postopek za varno ravnanje z analogi dušikovih iperitov in njihovo varno odstranjevanje ter upoštevati trenutna priporočila za citotoksična zdravila. Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Oncopptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1669/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. Avgust. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Eumetica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla

1. IME ZDRAVILA

Pepaxti 20 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
melfalan flufenamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 20 mg melfalan flufenamida (v obliki klorida)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

in saharozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravnavajte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Stockholm
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1669/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka na viali

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Pepaxti 20 mg prašek za koncentrat
melfalan flufenamid

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. uporaba po rekonstituciji in redčenju.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 mg/ml po rekonstituciji.

6. DRUGO

Citotoksično: ravnajte previdno.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pepaxti 20 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje melfalan flufenamid

Preden prejmete zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pepaxti in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Pepaxti
3. Kako se zdravilo Pepaxti daje
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pepaxti
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pepaxti in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pepaxti spada v skupino zdravil za zdravljenje raka, imenovanih alkilirajoče učinkovine. Deluje tako, da se veže na DNK (genetsko navodilo, potrebno za preživetje in razmnoževanje celic) in ga poškoduje, s čimer pripomore k zaustavitvi rasti rakavih celic.

Zdravilo Pepaxti se daje s steroidom deksametazonom za zdravljenje odraslih s krvnim rakom, imenovanim diseminirani plazmacitom. Uporablja se, kadar se bolezen ne odziva na vsaj tri vrste zdravil za zdravljenje raka. Če ste se zdravili s presaditvijo krvnih matičnih celic (postopkom, pri katerem se celice, ki tvorijo vašo kri, odstranijo in nadomestijo), morajo med presaditvijo in napredovanjem diseminiranega plazmacitoma miniti vsaj tri leta.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Pepaxti

Ne uporabljajte zdravila Pepaxti

- če ste alergični na melfalan flufenamid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Pepaxti se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Nenormalne krvavitve in modrice ter majhno število trombocitov (krvnih celic)

Zdravilo Pepaxti lahko zmanjša število krvnih celic, imenovanih trombociti, ki pomagajo pri strjevanju krvi. Če začnete krvaveti, npr. krvavitev iz nosu, ali dobite modrice na koži, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Povišana telesna temperatura in nizko število belih krvnih celic

Zdravilo Pepaxti lahko zmanjša število belih krvnih celic, ki so pomembne za boj proti okužbam. Če imate simptome okužbe, kot so povišana telesna temperatura, mrzlica ali kašelj, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Majhno število rdečih krvnih celic

Zdravilo Pepaxti lahko zmanjša število rdečih krvnih celic, ki prenašajo kisik v celice v telesu.

Zdravnik bo redno jemal krvne vzorce za spremljanje krvnih celic. Če se počutite šibke ali utrujene, če ste videti bledi ali ste zasopli, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Okužbe

Okužbe, kot sta okužba pljuč (pljučnica) in okužba zgornjih dihal (ki povzroča simptome, podobne prehladu), so pri zdravilu Pepaxti zelo pogoste. Če se pojavijo povišana telesna temperatura ali drugi znaki okužbe, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Zdravnik vam bo morda priporočil preventivne antibiotike za zmanjšanje tveganja za razvoj okužb.

Tveganje za drisko, navzeo ali bruhanje

Če se pojavijo driska, navzea ali bruhanje, morate o tem obvestiti zdravnika.

Tveganje za razvoj krvnih strdkov

Uporaba zdravila Pepaxti v kombinaciji z deksametazonom lahko poveča tveganje za nastanek krvnih strdkov. Če ste kdaj imeli krvni strdek v veni (trombozo), o tem obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Če se pojavi otekanje noge ali roke, če opazite, da težje dihate ali čutite bolečino v prsnem košu, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Tveganje za dodatno vrsto raka

Pomembno je opozoriti, da se pri bolnikih z diseminiranim plazmacitomom, ki se zdravijo z zdravilom Pepaxti, lahko pojavijo dodatne vrste raka, zato mora zdravnik ob predpisovanju tega zdravila skrbno oceniti koristi in tveganja za vas.

Bolezen ledvic

Če imate oslabiljeno delovanje ledvic, se neželeni učinki zdravila Pepaxti na krvne celice lahko poslabšajo. Za uporabo zdravila pri bolnikih z močno oslabiljenim delovanjem ledvic je na voljo premalo informacij o uporabi zdravila, da bi lahko priporočili varen in učinkovit odmerek.

Cepiva

Cepiva, ki vsebujejo žive, vendar oslabiljene organizme, tj. živa oslabiljena cepiva (kot so cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam), se med zdravljenjem s zdravilom Pepaxti ne smejo uporabljati, saj lahko povzročijo okužbo. Lahko pa se uporabljajo nekatere druge vrste cepiv, t. i. inaktivirana cepiva ali cepiva na osnovi mRNK. Preden se cepite, obvestite zdravstvenega delavca, da se zdravite z zdravilom Pepaxti.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Pepaxti ni namenjeno za uporabo pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Pepaxti

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Nosečnost

Uporaba tega zdravila med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če je to res nujno. Med zdravljenjem s tem zdravilom se izogibajte zanositvi, saj lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih tveganjih pri uporabi zdravila Pepaxti med nosečnostjo.

Če ste ženska, ki bi lahko zanosila:

- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pepaxti vam bo zdravnik naročil, da opravite test nosečnosti.

- Med zdravljenjem in še šest mesecev po zadnjem odmerku zdravila Pepaxti morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. O učinkovitih kontracepcijskih metodah, ki bi lahko bile primerne za vas, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste moški, ki bi lahko zaplodil otroka:

- Med zdravljenjem in še šest mesecev po zadnjem odmerku zdravila Pepaxti morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Pepaxti ne smete dojiti, saj lahko to škoduje vašemu otroku.

Plodnost

Zdravilo Pepaxti lahko vpliva na jajčnike ali spremo, kar lahko povzroči neplodnost (nezmožnost zanositve ali zaploditve). Pri ženskah se lahko menstruacija ustavi. Pri moških je nezmožnost zaploditve otroka (sterilnost) zaradi pomanjkanja sperme lahko trajna. Pred zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom o shranitvi sperme.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Pepaxti lahko povzroči navzeo in omotico, kar lahko zmanjša vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. Kako se zdravilo Pepaxti daje

Zdravilo Pepaxti se pripravi v obliki raztopine, ki vam jo da zdravnik ali medicinska sestra s kapalno infuzijo v veno (intravensko infundiranje) v trajanju 30 minut. Zdravnik bo določil ustrezní odmerek zdravila Pepaxti. Priporočeni začetni odmerek je 40 mg enkrat na štiri tedne. Če je vaša telesna masa 60 kg ali manj, je priporočeni začetni odmerek 30 mg enkrat na štiri tedne. Zdravljenje se bo nadaljevalo tako dolgo, dokler vam bo koristilo in ne bo imelo nesprejemljivih neželenih učinkov. V okviru zdravljenja boste peroralno jemali tudi drugo zdravilo, deksametazon.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Pepaxti, kot bi smeli

To zdravilo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra. V malo verjetnem primeru, da bi vam dali preveč (prevelik odmerek) zdravila, vas bo zdravnik pregledal in vzel tudi vzorce krvi za spremljanje krvnih celic.

Če ste odmerek zdravila Pepaxti izpustili

Zelo pomembno je, da se udeležite vseh terminov in tako poskrbite, da bo zdravljenje delovalo. Če zamudite termin, se čim prej obrnite na svojega zdravnika ali bolnišnico.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom – morda boste potrebovali nujno zdravljenje:

- povišana telesna temperatura, mrzlica, boleče grlo, kašelj ali kateri koli drugi znaki okužbe (zaradi pomanjkanja belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci, ki se borijo proti okužbam);
- hitro dihanje, hiter utrip, povišana telesna temperatura in mrzlica, izločanje zelo majhne količine urina ali neizločanje urina, navzea in bruhanje, zmedenost, nezavest (zaradi hude bakterijske okužbe krvi, imenovane sepsa ali septični šok);
- krvavitve ali modrice brez vzroka, vključno s krvavitvami iz nosu (zaradi majhnega števila trombocitov [trombocitopenija]);
- zasoplost (zaradi hude okužbe prsnega koša, vnetja pljuč ali krvnega strdka v pljučih);
- bolečine v nogah ali rokah in otekanje, zlasti v spodnjem delu nog ali mečih (zaradi krvnih strdkov).

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- manjše število trombocitov (trombocitopenija);
- manjše število vrste belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci (nevtropenija);
- manjše število rdečih krvnih celic, ki prenašajo kisik v krvi (anemija), kar povzroča šibkost in utrujenost;
- okužba pljuč (pljučnica);
- okužba dihalnih poti, ki se kaže npr. s povišano telesno temperaturo, kašljem in prehladu podobnimi simptomi;
- driska;
- navzea;
- povišana telesna temperatura;
- kašelj;
- zasoplost;
- izjemna utrujenost;
- šibkost.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- huda bakterijska okužba krvi (sepsa);
- povišana telesna temperatura skupaj z zmanjšanim številom nekaterih belih krvnih celic (nevtropenija);
- manjše število vrste belih krvnih celic, imenovanih limfociti (limfopenija), ki prav tako pomagajo pri boju proti okužbam;
- skupno manjše število belih krvnih celic;
- zmanjšan apetit;
- nizka raven kalija (lahko povzroči mišično oslabelost in nereden srčni utrip);
- visoka koncentracija sečne kisline v krvi (lahko povzroči protin in težave z ledvicami);
- glavobol;
- omotica;
- zasoplost pri dejavnosti;
- krvavitev iz nosu;
- bruhanje;
- globoka venska tromboza (krvni strdek v veni);
- modrice.

Občasni (pojavijo se lahko pri eni od 100 oseb):

- huda bakterijska okužba krvi z nevarno nizkim krvnim tlakom (septični šok), ki je lahko življenjsko nevarna ali celo smrtna;
- krvni strdek v pljučih;
- vrsta krvnega raka, imenovanega mielodisplastični sindrom (MDS);
- vrsta krvnega raka, imenovanega akutna mieloična levkemija (AML).

Zdravnik ali medicinska sestra vam lahko predpiše dodatna zdravila za zdravljenje simptomov in/ali preprečevanje neželenih učinkov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pepaxti

Zdravilo Pepaxti bo shranjeno v bolnišnici ali ambulantni, zato so ta navodila namenjena zdravstvenim delavcem.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki viala in škatli poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pepaxti

- Učinkovina je melfalan flufenamid. Ena viala vsebuje 20 mg melfalan flufenamida (v obliki klorida).
- Druga sestavina je saharoza (sladkor).

Izgled zdravila Pepaxti in vsebina pakiranja

Zdravilo Pepaxti je bel do umazano bel prašek v stekleni viali.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Švedska

Proizvajalec

Eumetica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila po korakih za uporabo zdravila in ravnanje z njim ter rekonstitucijo in dajanje zdravila

Zdravilo Pepaxti mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene raztopine.

Dodatna topila, potrebna za pripravo:

5-odstotna raztopina glukoze za injiciranje/infundiranje (sobna temperatura).

250-ml vreča hladne (2 °C–8 °C) 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje (v hladilniku mora biti vsaj 4 ure).

Preglednica 1 Količine razredčenja na odmerek zdravila Pepaxti

Opis količin	Odmerek zdravila Pepaxti			
	40 mg (2 viali)	30 mg (1,5 viala)	20 mg (1 viala)	15 mg (0,75 viala)
Količina rekonstituirane raztopine zdravila Pepaxti, potrebne za končno zdravilo	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Končna skupna količina infuzijske vreče po redčenju	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Koncentracija zdravila Pepaxti po redčenju	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Koraki za pripravo

Pred začetkom priprave preberite celotna navodila.

Korake od 3 do 5 je treba končati v 30 minutah.

<u>Koraki za rekonstitucijo in redčenje</u>				
1. korak				
Določite število vial, potrebnih za odmerek, v skladu s preglednico 1 „Količine razredčenja na odmerek zdravila Pepaxti“ Vialo(-e) postavite na sobno temperaturo za vsaj 30 minut.				
2. korak				
Vialo(-e) tako dolgo stresajte ali vrtite, dokler se liofilizirana pogača iz praška ne razpusti v prašne delce.				
Korake od 3 do 5 je treba končati v 30 minutah.				
3. korak				
Za 40-miligramski odmerek zdravila Pepaxti	Za 30-miligramski odmerek zdravila Pepaxti	Za 20-miligramski odmerek zdravila Pepaxti	Za 15-miligramski odmerek zdravila Pepaxti	
Aseptično rekonstituirajte vsako od 2 vial s 40 ml 5-odstotne raztopine glukoze za infundiranje, da dobite končno koncentracijo 0,5 mg/ml.	Aseptično rekonstituirajte vsako od 2 vial s 40 ml 5-odstotne raztopine glukoze za infundiranje, da dobite končno koncentracijo 0,5 mg/ml.	Aseptično rekonstituirajte 1 vialo s 40 ml 5-odstotne raztopine glukoze za infundiranje, da dobite končno koncentracijo 0,5 mg/ml.	Aseptično rekonstituirajte 1 vialo s 40 ml 5-odstotne raztopine glukoze za infundiranje, da dobite končno koncentracijo 0,5 mg/ml.	

Prepričajte se, da je 5-odstotna raztopina glukoze za infundiranje sobne temperature (20 °C–25 °C). Vialo(-e) močno stresajte, dokler raztopina ni bistra.
Pustite vialo(-e) stati, da se zračni mehurčki razpršijo in se pokaže, da je raztopina bistra.

4. korak

Odvzemite 80 ml iz ohlajene (2 °C–8 °C) 250-mililitrske vreče z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Odvzetih 80 ml zavržite.

5. korak

Za 40-miligramski odmerek zdravila Pepaxti	Za 30-miligramski odmerek zdravila Pepaxti	Za 20-miligramski odmerek zdravila Pepaxti	Za 15-miligramski odmerek zdravila Pepaxti
Iz vial z zdravilom Pepaxti odzimate 80 ml rekonstituirane raztopine in jo prenesite v intravensko raztopino za injiciranje, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida, da dobite končno koncentracijo 0,16 mg/ml.	Iz vial z zdravilom Pepaxti odzimate 60 ml rekonstituirane raztopine in jo prenesite v intravensko raztopino za injiciranje, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida, da dobite končno koncentracijo 0,13 mg/ml.	Iz vial z zdravilom Pepaxti odzimate 40 ml rekonstituirane raztopine in jo prenesite v intravensko raztopino za injiciranje, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida, da dobite končno koncentracijo 0,10 mg/ml.	Iz vial z zdravilom Pepaxti odzimate 30 ml rekonstituirane raztopine in jo prenesite v intravensko raztopino za injiciranje, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida, da dobite končno koncentracijo 0,08 mg/ml.

Neporabljeni del, ki ostane v vialah, zavržite.

Vrečo nežno obračajte, da zmešate raztopino. Ne pretresajte. Preverite, ali je raztopina bistra in brezbarvna do blede rumena. Ne uporabljajte, če opazite spremembo barve raztopine ali delce.

Časovni okviri za shranjevanje

Zdravilo Pepaxti se v raztopini, zlasti pri sobni temperaturi, razgradi, zato časovnih okvirjev za shranjevanje razredčene raztopine ne smete prekoračiti.

Za takojšnjo uporabo

Infundiranje razredčene raztopine je treba začeti v **60 minutah** po začetku rekonstitucije (3. korak).

Za poznejše dajanje zdravila

Če se razredčena raztopina ne uporabi takoj, jo je treba v 30 minutah po začetni rekonstituciji (3. korak) postaviti v hladilnik (2 °C–8 °C), kjer se lahko shranjuje največ 6 ur.

Dajanje zdravila

Pri pareneteralnih zdravilih je treba pred uporabo vizualno preveriti, ali vsebujejo delce in ali so spremenila barvo. Ne uporabljajte, če opazite vidno neprosojne delce, spremembo barve ali tuje delce.

Koraki za dajanje zdravila

6. korak

Zdravilo Pepaxti dajte v obliki 30-minutne intravenske infuzije prek perifernega venskega dostopa ali pripomočka za centralni venski dostop, kot je periferno vstavljen centralni kateter ali tuneliran centralni venski kateter. Če je bila infuzijska vreča shranjena v hladilniku, počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (20 °C–25 °C). Infuzijo začnite v 30 minutah po tem, ko ste razredčeno raztopino vzeli iz hladilnika.

7. korak

Po končanem infundiranju zdravila Pepaxti kateter sperite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Odstranjevanje

Zdravilo Pepaxti je citotoksično zdravilo, namenjeno samo za enkratno uporabo. Zdravstveni delavci ali medicinsko osebje morajo upoštevati postopek za varno ravnanje z analogi dušikovih iperitov in njihovo varno odstranjevanje ter upoštevati trenutna priporočila za citotoksična zdravila. Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.