

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Рерахті 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Един флакон с прах съдържа 20 mg мелфалан флуфенамид (melphalan flufenamide) (като хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)  
Бял до почти бял лиофилизиран прах.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Рерахті в комбинация с дексаметазон е показан за лечение на множествен миелом при възрастни пациенти, които са получили най-малко три предходни линии на лечение и чието заболяване е рефрактерно към най-малко един протеазомен инхибитор, едно имуномодулиращо средство и едно анти-CD38 моноклонално антитяло, и които са показали прогресия на заболяването при или след последната терапия.

За пациенти с предходна автоложна трансплантация на стволови клетки времето до прогресията трябва да бъде най-малко 3 години след трансплантацията (вж. точка 4.4).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Рерахті трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекари с опит в лечението на множествен миелом.

#### Дозировка

Препоръчителната начална доза Рерахті е 40 mg в Ден 1 от всеки 28-дневен цикъл на лечение. За пациенти с телесно тегло 60 kg или по-малко препоръчителната начална доза е 30 mg в Ден 1 от всеки 28-дневен цикъл. Препоръчва се лечението да продължи до прогресиране на заболяването или неприемлива токсичност (вж. точка 5.1).

Препоръчителната доза дексаметазон е 40 mg перорално в Ден 1, 8, 15 и 22 от всеки 28-дневен цикъл на лечение. За пациенти на възраст 75 и повече години препоръчителната доза дексаметазон е 20 mg. За допълнителна информация относно приложението на дексаметазон вижте точка 5.1 и съответната Кратка характеристика на продукта.

#### *Промяна на дозата поради нежелани реакции*

Рерахті трябва да се прекрати, ако броят на неутрофилите е по-малък от  $1 \times 10^9/l$  или броят на тромбоцитите е по-малък от  $50 \times 10^9/l$ .

Препоръчителното намаляване на дозата и препоръчителните промени на дозата поради нежелани реакции на Рерахті са представени съответно в Таблица 1 и Таблица 2.

**Таблица 1: Препоръчително намаляване на дозата поради нежелани реакции на Рерахті**

Намаляване на дозата	Доза* при пациенти с телесно тегло, по-голямо от 60 kg	Доза* при пациенти с телесно тегло 60 kg или по-малко
	40 mg	30 mg
Първо	30 mg	20 mg
Второ	20 mg	15 mg
Трето	15 mg	Лечението с Рерахті трябва да се прекрати окончателно при пациенти, които не могат да понесат доза от 15 mg.
Следващи	Лечението с Рерахті трябва да се прекрати окончателно при пациенти, които не могат да понесат доза от 15 mg.	-

\* Прилага се интравенозно в Ден 1 от всеки 28-дневен цикъл. За промени на дозата вижте Таблица 2

**Таблица 2: Препоръчителни промени на дозата поради нежелани реакции на Рерахті (Степенуване на нежеланите реакции в съответствие със СТСАЕ, версия 5.0)**

Нежелана реакция	Тежест	Промяна на дозата
Хематологични нежелани реакции (вж. точка 4.4)	Брой тромбоцити по-малък от $50 \times 10^9/l$ в предвидения ден за прилагане на дозата Рерахті	<ul style="list-style-type: none"> <li>Временно спрете приложението на Рерахті и проследявайте броя на тромбоцитите веднъж седмично, докато броят на тромбоцитите не стане <math>50 \times 10^9/l</math> или повече.</li> <li>Възобновете Рерахті с 1 дозово ниво по-ниско.</li> </ul>
	Абсолютният брой на неутрофилите е по-малък от $1 \times 10^9/l$ в предвидения ден за прилагане на дозата Рерахті	<ul style="list-style-type: none"> <li>Временно спрете приложението на Рерахті и проследявайте броя на неутрофилите веднъж седмично, докато броят на неутрофилите не стане <math>1 \times 10^9/l</math> или повече.</li> <li>Възобновете Рерахті с 1 дозово ниво по-ниско.</li> </ul>
Нехематологични нежелани реакции (вж. точка 4.8)	Степен 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Обмислете временно спиране на приложението на Рерахті, докато симптомите не отшумят най-малко до степен 1 или до изходното ниво.</li> <li>Обмислете възобновяване на приложението на Рерахті при 1 дозово ниво по-ниско.</li> </ul>
	Степен 3 или 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Временно спрете приложението на Рерахті, докато симптомите не отшумят най-малко до степен 1 или до изходното ниво.</li> <li>Обмислете възобновяване на приложението на Рерахті при 1 дозово ниво по-ниско.</li> </ul>

**Препоръчителни съпътстващи лекарствени продукти**

Трябва да се обмисли възможността за прилагане на профилактично съпътстващо лечение с антимикробни средства, за да се намали рискът от инфекции (вж. точка 4.8).

Антиеметични средства трябва да се прилагат преди и по време на лечението с Рерахті по преценка на лекаря и в съответствие с местната практика (вж. точка 4.4).

## Специални популации

### *Старческа възраст*

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата на Рерахті при пациенти с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) над 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. При пациенти с eGFR от 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> се препоръчва доза от 30 mg. Няма достатъчно данни при пациенти с eGFR под 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> в подкрепа на препоръката за дозиране (вж. точка 4.4 и 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата Рерахті за пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Няма достатъчно данни при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане в подкрепа на препоръката за дозиране.

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Рерахті при деца на възраст до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

## Начин на приложение

Рерахті е предназначен за интравенозно приложение.

Рерахті трябва да се прилага под формата на 30-минутна инфузия чрез периферен венозен път или изделие за централен венозен достъп, например периферно въведен централен катетър (PICC) или тунелен централен венозен катетър. При периферно приложение се препоръчва вените за инфузията да се редуват. В случай на екстравазация приложението трябва да се прекъсне незабавно и да се използва централна венозна линия.

Рерахті трябва да се реконституира и разрежи от медицински специалист преди приложение.

Инфузията на разрежения разтвор трябва да започне до 60 минути след началото на първоначалното реконституиране или да се постави в хладилник до 30 минути след началото на първоначалното реконституиране.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Кърмене (вж. точка 4.6).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Мелфалан флуфенамид може да причини локално тъканно увреждане. Ако възникне екстравазация, той не трябва да се прилага чрез директна инфузия в периферна вена (вж. точка 4.2).

## Тромбоцитопения

Рерахті може да причини тромбоцитопения. Случаи на тромбоцитопения (включително намаляване на броя на тромбоцитите) често се съобщават в клинични проучвания (вж. точка 4.8). Тъй като тромбоцитопенията може да увеличи риска от сериозни кръвоизливи, пациентите трябва да бъдат посъветвани да се обърнат към лекар, ако се появят признаци или симптоми на кървене и образуване на синини.

Броят на тромбоцитите трябва да се проследява на изходно ниво, по време на лечението и когато има клинични показания. През първите два месеца от лечението пациентите трябва да бъдат наблюдавани по-често. Рерахті не трябва да се прилага, ако броят на тромбоцитите е по-малък от  $50 \times 10^9/l$ . Лечението трябва временно да се спре, докато броят на тромбоцитите не стане  $50 \times 10^9/l$  или повече (без скорошни хемотрансфузии) и лечението да се възобнови с едно дозово ниво по-ниско. Дозата и/или дозовата схема трябва да се коригират въз основа на признаците и симптомите на кървене (вж. точка 4.2). Трябва да се обмисли лечение на тромбоцитопенията с хемотрансфузии и/или други лечения, както е клинично показано.

### Неутропения

Рерахті може да причини неутропения. Случаи на неутропения (включително намаляване на броя на неутрофилите) често се съобщават в клинични проучвания (вж. точка 4.8). Тъй като неутропенията може да увеличи риска от инфекции, пациентите трябва да бъдат посъветвани да се обърнат към лекар, ако се появят признаци или симптоми на инфекция.

Броят на неутрофилите трябва да се проследява на изходно ниво, по време на лечението и според клиничните показания. През първите два месеца от лечението пациентите трябва да бъдат наблюдавани по-често. Рерахті не трябва да се прилага, ако абсолютният брой на неутрофилите е по-малък от  $1 \times 10^9/l$ . Лечението трябва временно да се спре, докато абсолютният брой на неутрофилите не стане  $1 \times 10^9/l$  или повече и лечението да се възобнови с едно дозово ниво по-ниско. Дозата и/или дозовата схема трябва да се коригират въз основа на признаците и симптомите на инфекция (вж. точка 4.2). Трябва да се обмисли лечение на неутропенични пациенти с хемопоетични растежни фактори и/или профилактични антимикробни средства, както е клинично показано (вж. точка 4.2).

### Анемия

Случаи на анемия често се съобщават в клинични проучвания (вж. точка 4.8). Броят на червените кръвни клетки трябва да се проследява на изходно ниво, по време на лечението и според клиничните показания. През първите два месеца от лечението пациентите трябва да бъдат наблюдавани по-често. Трябва да се обмисли лечение на анемията с хемотрансфузии и/или еритропоетин, както е клинично показано.

### Инфекции

Рерахті може да причини инфекции, включително инфекции степен  $\geq 3$ , например пневмония и инфекция на горните дихателни пътища (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на инфекция. Трябва да се обмисли лечение на инфекциите с антимикробни средства, както е клинично показано.

### Стомашно-чревни събития

По време на лечението с Рерахті гаденето и диарията са много чести, а повръщането е често (вж. точка 4.8). Преди и по време на инфузията с мелфалан флуфенамид трябва да се обмисли профилактика с антиеметични средства (вж. точка 4.2).

### Тромбоемболични събития

Наблюдавани са венозни тромбоемболични събития при пациенти, получаващи Рерахті в комбинация с дексаметазон (вж. точка 4.8). Пациентите с известни рискови фактори за тромбоемболия, включително предшестваща тромбоза, трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Трябва да се вземе решение за предприемане на профилактични мерки след внимателна оценка на основните рискови фактори при отделния пациент, включително появата на тромбоцитопения. При високорискови пациенти може да се обмисли антитромботична профилактика.

## Мутагенност

Мелфалан, метаболит на мелфалан флуфенамид, е мутагенен при животни и са наблюдавани хромозомни аберации при пациенти, лекувани с мелфалан.

## Канцерогенност

### *Остра миелоидна левкемия (AML) и миелодиспластичен синдром (MDS)*

AML и MDS са наблюдавани при пациенти с множествен миелом, които са получавали Рерахті (вж. точка 4.8). При обмисляне на употреба на мелфалан флуфенамид рискът от левкемогенност трябва да бъде претеглен спрямо потенциалната терапевтична полза. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно преди и по време на лечението за поява на AML и MDS.

### *Второ първично злокачествено заболяване (SPM)*

Употребата на алкилиращи средства е свързана с развитието на SPM, като SPM се съобщават и след употреба на Рерахті, вижте точка 4.8. Когато мелфалан — метаболитът на мелфалан флуфенамид — се използва в комбинация с леналидомид и преднизон и в по-малка степен в комбинация с талидомид и преднизон, той е свързан с повишен риск от солидно SPM при пациенти в старческа възраст с новодиагностициран множествен миелом. Мелфалан флуфенамид не е показан в комбинация с леналидомид или талидомид. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно преди и по време на лечението за поява на SPM.

## Предшестваща автоложна трансплантация на стволови клетки

Рерахті не се препоръчва при пациенти, които показват прогресия в рамките на 36 месеца след ASCT (вж. точка 4.1). Това се основава на резултатите от проучване OP-103 (OCEAN), рандомизирано изпитване фаза 3 при пациенти с рецидивиращ или рефракторен множествен миелом след 2 до 4 линии на предходно лечение и рефрактерен към леналидомид и последната линия на лечение. *Posthoc* анализи показват, че пациентите на мелфалан флуфенамид/дексаметазон, които показват прогресия по-малко от 36 месеца след ASCT, имат по-ниска преживяемост в сравнение с рамото на сравнително лечение с помалидомид/дексаметазон съответно с медиана на OS 15,7 месеца (95 % CI: 11,9, 20,5, n=101) в сравнение с 28,7 месеца (95 % CI: 20,2, 34,1; n=101). Пациентите, които нямат предходна ASCT или са показали прогресия повече от 36 месеца след ASCT, имат медиана на OS 23,6 месеца (95 % CI: 18,9, 28,0; n=145) в рамото на мелфалан флуфенамид/дексаметазон в сравнение с 19,8 месеца (95 % CI: 12,6, 26,5; n=148) в рамото на помалидомид/дексаметазон.

## Миелоаблативно кондициониращо лечение

Ефикасността и безопасността на Рерахті при дози, необходими за миелоаблация, не са проучени при хора. Рерахті не трябва да се използва за кондициониращо лечение преди трансплантация на стволови клетки.

## Бъбречно увреждане

Тъй като е възможно пациентите с бъбречно увреждане да имат изразено потискане на костния мозък, тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно. Няма достатъчно данни при пациенти с eGFR под 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> в подкрепа на препоръката за дозиране (вж. точка 4.2).

## Атенюирани живи ваксини

Описан е риск от сериозно заболяване, което може да доведе до летален изход, с метаболита мелфалан при пациенти, които получават атенюирани живи ваксини. Този риск се повишава при пациенти, които вече са имуносупресирани от основното им заболяване. Трябва да се използва инактивирана ваксина или ваксина, базирана на иРНК, ако такива ваксини съществуват.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с мелфалан флуфенамид. Въз основа на наличните *in vitro* и клинични данни съществува нисък риск от фармакокинетични или фармакодинамични лекарствени взаимодействия с мелфалан флуфенамид (вж. точка 5.2).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Както при всички цитотоксични лечения, пациентите от мъжки и женски пол, които използват мелфалан фенамид, трябва да използват ефективни и надеждни контрацептивни методи до шест месеца след спиране на лечението.

##### Бременност

Липсват данни от употребата на мелфалан флуфенамид при бременни жени. Проучванията при животни с мелфалан, метаболит на мелфалан флуфенамид, показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради генотоксичните свойства и структурното сходство на мелфалан флуфенамид с известни тератогенни съединения е възможно мелфалан флуфенамид да може да предизвика вродени малформации в поколението на лекуваните пациенти. Мелфалан флуфенамид не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с мелфалан флуфенамид.

##### Кърмене

Не е известно дали мелфалан флуфенамид или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Поради генотоксичните му свойства мелфалан флуфенамид е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

##### Фертилитет

Очаква се мелфалан флуфенамид, както други средства с алкилиращи свойства, да потисне функцията на яйчниците при пременопаузални жени, което води до аменорея при голям брой пациенти.

Проучванията при животни показват, че мелфалан флуфенамид може да има неблагоприятен ефект върху сперматогенезата (вж. точка 5.3). Следователно е възможно мелфалан флуфенамид да причини временни или трайни неблагоприятни ефекти върху мъжкия фертилитет. Преди лечение се препоръчва криоконсервация на семенната течност.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Рерахті повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Възможно е някои нежелани реакции на мелфалан флуфенамид, например замаяност и гадене, да повлияят тази способност.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Рерахті в комбинация с дексаметазон е оценена при 491 пациенти с множествен миелом, включително 147 пациенти с тройно рефрактерно заболяване, които са получили поне три предходни линии на лечение. Най-честите нежелани реакции са тромбоцитопения (83 %), неутропения (72 %), анемия (66 %), гадене (21 %), диария (19 %) и пирексия (19 %). Най-честите сериозни нежелани реакции са пневмония (11 %), тромбоцитопения (5 %) и инфекция на дихателните пътища (4 %).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при пациенти, които получават Рерахті, са обобщени в Таблица 3. Данните отразяват експозицията на Рерахті при 13 пациенти като монотерапия и при

478 пациенти в комбинация с дексаметазон.

Нежеланите реакции са описани според терминологията по MedDRA.

Честотата се определя по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

**Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени при пациенти с множествен миелом, лекувани с Рерахті в клинични проучвания**

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота общо	Честота Степен 3/4
Инфекции и инфестации	Септичен шок	Нечести	Нечести
	Сепсис <sup>1</sup>	Чести	Чести
	Пневмония <sup>2</sup>	Много чести	Чести
	Инфекция на горните дихателни пътища <sup>3</sup>	Много чести	Чести
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Миелодиспластичен синдром (MDS)	Нечести	Нечести
	Остра миелоидна левкемия (AML)	Нечести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения	Чести	Чести
	Тромбоцитопения <sup>4</sup>	Много чести	Много чести
	Неутропения <sup>5</sup>	Много чести	Много чести
	Анемия	Много чести	Много чести
	Левкопения	Чести	Чести
	Лимфопения	Чести	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Понижен апетит	Чести	Нечести
	Хипокалиемия	Чести	Чести
	Хиперурикемия	Чести	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести	Нечести
	Замаяност	Чести	Нечести
Съдови нарушения	Дълбока венозна тромбоза	Чести	Нечести
	Хематом	Чести	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Белодробна емболия	Нечести	Нечести
	Диспнея	Много чести	Нечести
	Диспнея при усилие	Чести	-
	Кашлица	Много чести	Нечести
	Епистаксис	Чести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести	Чести
	Гадене	Много чести	Нечести
	Повръщане	Чести	Нечести



Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота общо	Честота Степен 3/4
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Много чести	Чести
	Умора	Много чести	Чести
	Астения	Много чести	Чести

- <sup>1</sup> Сепсис включва събитията: сепсис, сепсис, причинен от *Escherichia*, бактериален сепсис и уросепсис
- <sup>2</sup> Пневмония включва събитията: пневмония, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, пневмония, причинена от COVID-19, грипна пневмония и вирусна пневмония
- <sup>3</sup> Инфекция на дихателните пътища включва събитията: инфекция на дихателните пътища, вирусна инфекция на дихателните пътища, инфекция на горните дихателни пътища, вирусна инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, вирусен бронхит и инфекция на долните дихателни пътища
- <sup>4</sup> Тромбоцитопения включва събитията: тромбоцитопения и намален брой тромбоцити
- <sup>5</sup> Неутропения включва събитията: неутропения и намален брой неутрофили

### Описание на избрани нежелани реакции

#### Тромбоцитопения

Тромбоцитопения се съобщава при 83 % от пациентите, а тромбоцитопения степен 3/4 се съобщава при 74 % от пациентите, лекувани с Рерахті. 33 % от пациентите са имали тромбоцитопения степен 3/4 по време на първия цикъл на лечение. Медианата на времето до настъпване на тромбоцитопения степен 3 или 4 е 43 дни от първата доза. Тромбоцитопения степен 3/4 води до отлагане на дозата, намаляване на дозата и прекратяване на приложението на Рерахті съответно при 41 %, 23 % и 12 % от пациентите.

#### Кървене

Кървене от всякаква степен се съобщава при 21 % от пациентите. Кървене степен 3 се съобщава при 2 %, а кървене степен 4 се съобщава при <1 % от пациентите. Най-често съобщаваното кървене е епистаксис, засягащо 6 % от пациентите, и неуточнен хематом, засягащ 2 % от пациентите. Кървене, започващо в цикъл едновременно с тромбоцитопения степен 3/4, се съобщава при 14 % от пациентите.

#### Неутропения

Неутропения се съобщава при 72 % от пациентите, а неутропения степен 3/4 се съобщава при 66 % от пациентите, лекувани с Рерахті. 38 % от пациентите са имали неутропения степен 3/4 по време на първия цикъл на лечение. Медианата на времето до настъпване на неутропения степен 3 или 4 е 22 дни от първата доза.

Неутропенията степен 3/4 води до забавяне на дозата, намаляване на дозата и прекратяване на приложението на Рерахті съответно при 26 %, 9 % и 4 %.

Инфекции са настъпили в цикъл едновременно с неутропения степен 3/4 при 21 % от пациентите. Клинично значими инфекции (степен 3 или по-висока) се съобщават при 8 % от пациентите със съпътстваща неутропения степен 3-4. Фебрилна неутропения се съобщава при 4 % от пациентите.

### Инфекции

Всички пациенти в таргетната популация са изложени на риск от инфекции поради техния имунодефицитен статус. Миелосупресията и имуносупресивните ефекти, предизвикани от мелфалан флуфенамид, могат да улеснят развитието на инфекции, които могат да имат летален изход при най-тежките прояви. Предприемането на профилактични мерки, като например прилагане на антимикробни средства, може да бъде от полза (вж. точка 4.2).

52 % от пациентите, които са получавали Рерахти, са имали някакъв вид инфекция.

Пневмонията и другите инфекции на дихателните пътища са най-честите видове инфекции.

### Анемия

Анемия се съобщава при 66 % от пациентите, анемия степен 3 се съобщава при 41 % от пациентите и анемия степен 4 се съобщава при 1 % от пациентите, лекувани с Рерахти.

### Второ първично злокачествено заболяване

Алкилиращите средства са свързани с развитието на MDS, AML и друго второ първично злокачествено заболяване. Развитието на MDS и AML при пациенти, получаващи Рерахти в клинични проучвания, не е често. Съобщава се и за малък брой други втори първични злокачествени заболявания, най-често срещаните от които са базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

В случай на предозиране е вероятно да възникнат стомашно-чревни събития, като гадене и повръщане, и хематологични събития, дължащи се на потискане на костния мозък. Пациентът трябва да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции, включително пълна кръвна картина всяка седмица в продължение на най-малко 4 седмици, и при необходимост трябва да се започне подходящо поддържащо лечение, например хемотрансфузия, антимикробни средства и/или хемопоестични растежни фактори. Няма известен специфичен антидот на мелфалан флуфенамид.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, аналози на азотния иприт, АТС код: L01AA10

### Механизъм на действие

Мелфалан флуфенамид е пептид-конюгирано алкилиращо лекарство. Лекарството е съставено от дипептид и алкилираща част от групата на азотните иприти. Липофилният интактен пептиден конюгат се разпределя бързо чрез пасивен транспорт в клетките, където се свързва и се катализира от естерази и пептидази до метаболита мелфалан. Подобно на други лекарства, съдържащи азотен иприт, кръстосаното свързване на ДНК участва в антитуморната активност на мелфалан флуфенамид. В клетъчните анализи мелфалан флуфенамид инхибира пролиферацията и индуцира апоптоза на хемопоестични туморни клетки. Запазена цитотоксична активност се демонстрира в клетки на множествен миелом с липсваща или нарушена функционалност на p53. Мелфалан флуфенамид показва синергична цитотоксичност с дексаметазон в резистентни и нерезистентни на мелфалан клетъчни линии от множествен миелом.

### Фармакодинамични ефекти

#### *Сърдечна електрофизиология*

При одобрената доза мелфалан флуфенамид не оказва влияние върху ЕКГ параметрите, PR интервал, QRS интервал или QTc интервал, до клинично значима степен.

### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на мелфалан флуфенамид в комбинация с дексаметазон са оценени в HORIZON, многоцентрово проучване с едно рамо при 157 пациенти с рецидивирал/рефрактерен множествен миелом (RMM). Общо 157 пациенти са получили мелфалан флуфенамид 40 mg в Ден 1 и дексаметазон 40 mg (20 mg за пациенти на възраст  $\geq 75$  години) в Ден 1, 8, 15 и 22 от всеки 28-дневен цикъл. Пациентите са лекувани до прогресиране на заболяването или неприемлива токсичност. 110 от пациентите са имали множествен миелом, който е бил рефрактерен на най-малко един протеазомен инхибитор, най-малко на едно имуномодулиращо средство и анти-CD38 моноклонално антитяло, т.е. тройно рефрактерен (TCR), и са получили най-малко 3 предходни линии на лечение. Пациентите с първично рефрактерно заболяване са изключени от проучването.

Средната продължителност на лечението с мелфалан флуфенамид в популацията пациенти с TCR (n=110) е 3,0 месеца (диапазон от 1,0 до 28,0 месеца).

От 110 пациенти с TCR с 3 или повече предходни линии на лечение в проучването HORIZON 52 пациенти нямат ASCT или показват прогресия повече от 36 месеца след ASCT, а 58 пациенти показват прогресия в рамките на 36 месеца след ASCT. Характеристиките на заболяването и резултатите за ефикасност при пациенти с TCR, които са получили поне 3 предходни линии на лечение и които нямат ASCT или са показали прогресия повече от 36 месеца след ASCT, са обобщени в Таблица 4 и Таблица 5.

Основният измерител на резултатите за ефикасност е общата честота на отговор (ORR), оценена от изследователите съгласно критериите на IMWG.

**Таблица 4: Характеристики на заболяването при пациенти с тройно рефрактерно заболяване, които са получили най-малко 3 предходни линии на лечение и които нямат ASCT или показват прогресия повече от 36 месеца след ASCT, в проучването HORIZON**

Параметър	Проучване HORIZON (n=52)
Медиана на времето (години) от поставянето на диагнозата до началото на проучваното лечение (диапазон)	7,4 (0,7—24,6)
Предходни схеми на лечение, медиана (диапазон)	5 (3—10)
Възраст, медиана (диапазон)	70 (42—86)
Пациенти на възраст <65 години, n (%)	18 (35 %)
Пациенти на възраст 65—74 години, n (%)	18 (35 %)
Пациенти на възраст $\geq 75$ години, n (%)	16 (31 %)
Документиран рефрактерен статус, n (%)	
Леналидомид	47 (90 %)
Помалидомид	49 (94 %)
Бортезомиб	37 (71 %)
Карфилзомиб	26 (50 %)
Даратумумаб	49 (94 %)
Рефрактерни към алкилиращо средство	32 (62 %)
С експозиция на мелфалан	30 (58 %)
Рефрактерни към мелфалан	11 (21 %)
Предидшна трансплантация на стволови клетки, n (%)	19 (37 %)

Параметър	Проучване HORIZON (n=52)
ECOG на изходно ниво, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)
Международна система за стадиране на изходно ниво, n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III	19 (37 %)
Липсващ/неизвестен	3 (6 %)
Високорискова цитогенетика <sup>a</sup> , n (%)	21 (40 %)
Екстремедуларна болест (EMD), n (%)	22 (42 %)

<sup>a</sup> del(17p), t(4;14), t(14;16), gain (1q) и t(14;20)

**Таблица 5: Резултати за ефикасност при пациенти с тройно рефрактерно заболяване, които са получили най-малко 3 предходни линии на лечение и които нямат ASCT или показват прогресия повече от 36 месеца след ASCT, в проучването HORIZON**

	Проучване HORIZON, n=52
<b>Отговор</b>	<b>Оценен от изследователя</b>
Обща честота на отговор (ORR) <sup>a</sup> , 95 % CI (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Неоспорим пълен отговор (sCR)	0
Пълен отговор (CR)	0
Много добър частичен отговор (VGPR)	5 (9,6 %)
Частичен отговор (PR)	10 (19,2 %)
<b>Продължителност на отговора (DOR)</b>	
Медиана, 95 % CI (месеци)	7,6 (3,0—12,3)
Време до отговор, диапазон на медианата (месеци)	2,3 (1,0—10,5)

<sup>a</sup> Включва sCR + CR + VGPR + PR.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Рерахті във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на множествен миелом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

След приложение на Рерахті 40 mg мелфалан флуфенамид достига пикови плазмени концентрации средно 159 ng/ml (CV% 39) в рамките на 30-минутната инфузия. Пиковите плазмени концентрации на активния метаболит мелфалан се достигат 4 до 15 минути след края на инфузията на Рерахті 40 mg. След приложение на Рерахті 40 mg средната (CV%)  $C_{max}$  е 432 ng/ml (30 %), а AUC<sub>0-INF</sub> е 873 ng/ml на час (28 %) за метаболита мелфалан след единична доза. Средната (CV%)  $C_{max}$  е 419 ng/ml (33 %), а AUC<sub>0-INF</sub> е 815 ng/ml на час (29 %) за метаболита мелфалан в стационарно състояние. Сравнението на ФК показатели на метаболита мелфалан показва, че 90 % CI за коригираното средно геометрично съотношение при периферна и централна интравенозна инфузия е в рамките на 0,8 и 1,25 при  $C_{max}$ , AUC<sub>(0-t)</sub> и AUC<sub>(0-∞)</sub>, от което е направено заключение за биоеквивалентност при периферна и централна венозна инфузия на мелфалан флуфенамид.

AUC на мелфалан флуфенамид и метаболита мелфалан се повишават приблизително пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 25 до 130 mg.

### Разпределение

*In vivo* мелфалан флуфенамид бързо престава да се открива в плазмата, което се отдава на разпределението му в периферните тъкани.

Средният (CV%) обем на разпределение е 35 l (71 %) за мелфалан флуфенамид, а средният привиден обем на разпределение е 76 l (32 %) за метаболита мелфалан след единична доза мелфалан флуфенамид.

### Биотрансформация

Мелфалан флуфенамид се метаболизира в тъканите до метаболита дезетил-мелфалан флуфенамид и до метаболита мелфалан. Няма значим метаболизъм на мелфалан флуфенамид до метаболита мелфалан в плазмата. Мелфалан се метаболизира основно чрез спонтанна хидролиза до монохидроксимелфалан и дихидроксимелфалан.

### Елиминиране

След края на инфузията на Рерахті 40 mg средният (CV%) полуживот на елиминиране на мелфалан флуфенамид е 2,1 минути (34 %). Средният (CV%) полуживот на елиминиране на метаболита мелфалан е 70 минути (21 %). Средният (CV%) клирънс на мелфалан флуфенамид и метаболита мелфалан е съответно 692 l/hr (49 %) и 23 l/hr (23 %) при препоръчителната доза Рерахті 40 mg.

Бъбречната и чернодробната екскреция на непроменен мелфалан флуфенамид се оценява като незначителна, тъй като общият плазмен клирънс на мелфалан флуфенамид значително надвишава скоростта на гломерулна филтрация (GFR) в бъбреците и чернодробния кръвоток.

### Специални популации

#### Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ не са наблюдавани разлики във фармакокинетиката на метаболита мелфалан на база възраст или пол.

#### Бъбречно увреждане

Метаболитът на мелфалан флуфенамид, мелфалан, се очиства частично чрез бъбречна екскреция. При пациентите, лекувани с мелфалан флуфенамид в проучването OP-103, 58 пациенти са с нормална бъбречна функция, 103 пациенти са с леко бъбречно увреждане и 117 пациенти са с умерено бъбречно увреждане.

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ AUC на мелфалан е средно 6 % по-висока при леко увреждане, 18 % по-висока при пациенти с умерено бъбречно увреждане с eGFR 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> и 32 % по-висока при пациенти с умерено бъбречно увреждане с eGFR 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с по-ниска eGFR се наблюдава по-голям ефект на Рерахті върху нивата на тромбоцитите. При пациенти с eGFR от 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> се препоръчва доза Рерахті 30 mg. Няма достатъчно данни при пациенти с eGFR под 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> в подкрепа на препоръката за дозиране.

#### Чернодробно увреждане

Не са наблюдавани разлики във фармакокинетиката на метаболита мелфалан при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $\leq$  ГГН и АСАТ > ГГН или общ билирубин 1 до 1,5  $\times$  ГГН и всякаква стойност на АСАТ). Ефектът на умерената до тежката степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > 1,5  $\times$  ГГН и всякаква стойност на АСАТ) върху фармакокинетиката не е известен.

#### Телесно тегло

При пациенти с по-ниско телесно тегло са наблюдавани по-високи експозиции на метаболита мелфалан. При телесно тегло 60 kg C<sub>max</sub> е средно с 36 % по-високо, а AUC — средно с 31 % по-висока в сравнение с телесно тегло 95 kg. При пациенти с по-ниско телесно тегло се наблюдава

по-висока честота на тромбоцитопения и неутропения. При пациенти с телесно тегло 60 kg или по-малко се препоръчва доза Рерахті 30 mg.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Канцерогенност и мутагенност

Рерахті е генотоксичен. Механистични *in vitro* проучвания показват, че мелфалан флуфенамид причинява необратимо увреждане на ДНК.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност или мутагенност с мелфалан флуфенамид.

#### Репродуктивна токсичност

В токсикологични проучвания с прилагане на многократни дози мелфалан флуфенамид е прилаган интравенозно на плъхове в доза 20, 40 или 55 mg/m<sup>2</sup> и на кучета в доза 0,45 или 0,90 mg/kg (9 или 18 mg/m<sup>2</sup>) на всеки 21 дни за две или три дози. И при двата вида е наблюдавано понижаване на теглото на тестисите и изчерпване на зародишните клетки, а при кучета е наблюдавана епидидимална олигоспермия. При кучета с експозиция под препоръчителната клинична доза 40 mg са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжките репродуктивни органи. Обратимостта на неблагоприятните ефекти върху мъжките репродуктивни органи не е оценена.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с мелфалан флуфенамид. Метаболитът на мелфалан флуфенамид, мелфалан, е тератогенен при плъхове след експозиция на единична доза. В проучванията за репродуктивна токсичност при многократно прилагане експозицията на мелфалан е довела до токсичност за майката и е индуцирала вродени малформации. В проучване при мишки се наблюдава намаляване на броя на малките за поколение.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Захароза

### 6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност

#### Неотворен флакон

4 години

#### Разреден разтвор

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, разреденият разтвор може да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C) преди приложение в продължение на най-много 6 часа. Да не се замразява. Ако се съхранява в хладилник, оставете разредения разтвор да достигне стайна температура (20 °C - 25 °C) за максимум 30 минути преди приложение.

Разреденият инфузионен разтвор може да се съхранява при стайна температура до 1,5 часа (включително времето на инфузия).

#### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

#### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон 50 ml от стъкло тип 1, запечатан със запушалка от хлоробутилова гума и алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 20 mg прах. Опаковка от 1 флакон.

#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Рерахті трябва да се приготвя от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвения разтвор.

##### Допълнителни разтворители, необходими за приготвянето

Глюкоза 5 % инжекционен/инфузионен разтвор (стайна температура).

250 ml сак, съдържащ студен (2 °C-8 °C) натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор (в хладилник за най-малко 4 часа).

**Таблица 6 Обеми на разреждане за доза Рерахті**

Описание на обема	Доза Рерахті			
	40 mg (2 флакона)	30 mg (1,5 флакона)	20 mg (1 флакон)	15 mg (0,75 флакон)
Обем на реконституирания разтвор Рерахті, необходим за крайния продукт	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Краен общ обем на инфузионния сак след разреждане	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Концентрация на Рерахті след разреждане	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

##### Стъпки на приготвяне

Прочетете пълните указания, преди да започнете приготвянето.

Стъпки 3 до 5 трябва да бъдат завършени в рамките на 30 минути.

<u>Стъпки на реконституиране и разреждане</u>			
<b>Стъпка 1</b> Определете броя на флаконите, необходими за дозата, съгласно Таблица 6 „Обеми на разреждане за доза Рерахті“. Оставете флакона(ите) на стайна температура за най-малко 30 минути.			
<b>Стъпка 2</b> Разклатете флакона енергично или с въртеливо движение, за да доведете лиофилизираната компактна маса до прахообразна форма.			
Стъпки 3 до 5 трябва да бъдат завършени в рамките на 30 минути			
<b>Стъпка 3</b>			
За доза Рерахті 40 mg	За доза Рерахті 30 mg	За доза Рерахті 20 mg	За доза Рерахті 15 mg
Асептично реконституирайте всеки от 2-та флакона с 40 ml	Асептично реконституирайте всеки от 2-та флакона с 40 ml	Асептично реконституирайте 1 флакон с 40 ml глюкоза 5 %	Асептично реконституирайте 1 флакон с 40 ml глюкоза 5 %

глюкоза 5 % инфузионен разтвор, за да получите крайна концентрация от 0,5 mg/ml.	глюкоза 5 % инфузионен разтвор, за да получите крайна концентрация от 0,5 mg/ml.	инфузионен разтвор, за да получите крайна концентрация от 0,5 mg/ml.	инфузионен разтвор, за да получите крайна концентрация от 0,5 mg/ml.
--	--	--	--

Уверете се, че глюкозата 5 % инфузионен разтвор е със стайна температура (20 °C - 25 °C). Разклатете флакона(ите) енергично до получаване на бистър разтвор. Оставете флакона(ите) да престои(ят), за да изчезнат въздушните мехурчета и да се получи бистър разтвор.

#### *Стъпка 4*

Изтеглете 80 ml от охладен в хладилник (2 °C - 8°C) 250 ml сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Изхвърлете изтеглените 80 ml.

#### *Стъпка 5*

За доза Рерахті 40 mg	За доза Рерахті 30 mg	За доза Рерахті 20 mg	За доза Рерахті 15 mg
Изтеглете 80 ml от реконституирания разтвор от флаконите Рерахті и прехвърлете в интравенозен (IV) инжекционен разтвор, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), за да получите крайна концентрация от 0,16 mg/ml.	Изтеглете 60 ml от реконституирания разтвор от флаконите Рерахті и прехвърлете в интравенозен (IV) инжекционен разтвор, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), за да получите крайна концентрация от 0,13 mg/ml.	Изтеглете 40 ml от реконституирания разтвор от флакона Рерахті и прехвърлете в интравенозен (IV) инжекционен разтвор, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), за да получите крайна концентрация от 0,10 mg/ml.	Изтеглете 30 ml от реконституирания разтвор от флакона Рерахті и прехвърлете в интравенозен (IV) инжекционен разтвор, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), за да получите крайна концентрация от 0,08 mg/ml.

Изхвърлете всяка неизползвана част, останала във флакона(ите). Обърнете внимателно сака, за да смесите разтвора. Не разклащайте. Проверете дали разтворът е бистър и безцветен до бледожълт. Не използвайте, ако се наблюдават промяна в цвета или видими частици в разтвора.

#### Срокове на съхранение

Рерахті се разгражда в разтвор, особено при стайна температура, и сроковете на съхранение на разределения разтвор не трябва да се превишават.

#### За незабавно приложение

Инфузията на разределения разтвор трябва да започне **в рамките на 60 минути** от началото на реконституирането (стъпка 3).

#### За отложено приложение

Ако не се използва за незабавно приложение, разределеният разтвор трябва да се постави в хладилник (2 °C - 8 °C) в рамките на 30 минути след първоначалното реконституиране (стъпка 3) и може да се съхранява **до 6 часа**.

#### Приложение

Преди употреба парентералните лекарствени продукти трябва да се проверят за наличие на



видими частици и промяна на цвета. Не използвайте, ако се наблюдават видимо непрозрачни частици, промяна в цвета или чужди частици.

<i>Стъпки на приложение</i>
<i>Стъпка 6</i> Приложете Рерахті като 30-минутна интравенозна инфузия чрез периферен венозен път или изделие за централен венозен достъп, например PICC или тунелен централен венозен катетър. Ако инфузионният сак е съхраняван в хладилник, оставете да достигне стайна температура (20 °C - 25 °C). Започнете инфузия в рамките на 30 минути след изваждане на разреждения разтвор от хладилника.
<i>Стъпка 7</i> След завършване на инфузията на Рерахті промийте катетъра с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).

#### Изхвърляне

Рерахті е цитотоксичен лекарствен продукт само за еднократна употреба. Процедурата за безопасна работа и изхвърляне на аналози на азотния иприт трябва да бъде спазвана от медицинските специалисти или медицинския персонал и трябва да отговаря на настоящите препоръки за цитотоксични лекарствени продукти. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Oncoreptides AB (publ)  
Luntmakargatan 46  
111 37 Stockholm  
Швеция

#### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1669/001

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 17 Август 2022 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите

Eumedica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
7170 Manage  
Белгия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Вторична картонена опаковка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Рерахті 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
мелфалан флуфенамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/ВЕЩЕСТВА**

Всеки флакон съдържа 20 mg мелфалан флуфенамид (като хидрохлорид)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

и захароза.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Само за еднократна употреба.  
Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**Цитотоксично: да се работи с повишено внимание.**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Oncoreptides AB (publ)  
111 37 Stockholm/Стокхолм  
Швеция

**12. НОМЕР/НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1669/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Рерахті 20 mg прах за концентрат  
мелфалан флуфенамид

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

IV приложение след реконституиране и разреждане

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 mg/ml след реконституиране

**6. ДРУГО**

Цитотоксично: да се работи с повишено внимание.  
Преди употреба прочетете листовката.



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Рерахті 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор мелфалан флуфенамид (melphalan flufenamide)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Рерахті и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Рерахті
3. Как се прилага Рерахті
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Рерахті
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Рерахті и за какво се използва

Рерахті принадлежи към група противоракови лекарства, наречени алкилиращи средства. Той действа, като се свързва с ДНК (генетичната информация, необходимата за оцеляването и размножаването на клетките) и я уврежда, като по този начин помага да се спре растежът на раковите клетки.

Рерахті се прилага с кортикостероида дексаметазон за лечение на множествен миелом — рак на кръвта, при възрастни. Използва се, когато заболяването не се повлиява от най-малко три вида противоракови лекарства. Ако сте лекувани с трансплантация на кръвни стволови клетки (процедура, при която клетките, които изграждат кръвта Ви, се отстраняват и заменят), времето до момента на повторна поява на множествения миелом след трансплантацията трябва да бъде най-малко 3 години.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Рерахті

##### Не използвайте Рерахті

- ако сте алергични към мелфалан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако кърмите.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Рерахті.

##### Необичайно кървене и поява на синини и нисък брой тромбоцити (кръвни клетки)

Рерахті може да намали броя на кръвните клетки, наречени тромбоцити, които помагат за съсирването на кръвта. Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако се появи кървене, например кървене от носа, или получите синини по кожата.

### Повишена температура и нисък брой на белите кръвни клетки

Рерахті може да намали броя на белите кръвни клетки, които са важни за борбата с инфекциите. Уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате симптоми на инфекция като повишена температура, втрисане или кашлица.

### Нисък брой на червените кръвни клетки

Рерахті може да намали броя на червените кръвни клетки, които пренасят кислород до клетките във Вашия организъм. Вашият лекар редовно ще взема кръвни проби, за да наблюдава кръвните Ви клетки. Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако се почувствате слаби или уморени, ако изглеждате бледи или ако почувствате задух.

### Инфекции

Инфекции като белодробна инфекция (пневмония) и инфекция на горните дихателни пътища (причиняваща симптоми, подобни на настинка) са много чести с Рерахті. Уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, ако развиете повишена температура или други признаци на инфекция. Вашият лекар може да препоръча профилактично лечение с антибиотици за намаляване на риска от развитие на инфекции.

### Риск от диария, гадене или повръщане

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите диария, гадене или повръщане.

### Риск от образуване на кръвни съсиреци

Употребата на Рерахті в комбинация с дексаметазон може да повиши риска от образуване на кръвни съсиреци. Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако някога сте имали кръвен съсирек във вена (тромбоза). Уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите подуване на крак или ръка, затруднено дишане или болка в гърдите.

### Риск от развитие на други видове рак

Важно е да се отбележи, че пациентите с множествен миелом, лекувани с Рерахті, могат да развият други видове рак, поради което Вашият лекар трябва внимателно да прецени съотношението полза/риск за Вас, когато Ви се предписва това лекарство.

### Бъбречно заболяване

Ако имате намалена бъбречна функция, нежеланите реакции на Рерахті по отношение на кръвните клетки могат да се влошат. Съществува твърде малко информация относно употребата на лекарството при пациенти със силно намалена бъбречна функция, за да може да се препоръча безопасна и ефективна доза.

### Ваксинации

Ваксини, които съдържат живи, но отслабени организми, известни като живи атенюирани ваксини (като ваксини срещу морбили, паротит и рубеола), не трябва да се използват, докато се лекувате с Рерахті, тъй като могат да доведат до инфекция. Могат обаче да се използват някои други видове ваксини, известни като инактивирани ваксини или ваксини на базата на иРНК. Уведомете Вашия доставчик на здравни грижи, че се лекувате с Рерахті, преди да се ваксинирате.

### **Деца и юноши**

Рерахті не е предназначен за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и Рерахті**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

### Бременност

Това лекарство не се препоръчва за употреба по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Избягвайте забременяване, докато се лекувате с това лекарство, тъй като то може да увреди нероденото Ви бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от употребата на Рерахті по време на бременност.

Ако сте жена, която може да забременее:

- Вашият лекар ще поиска да си направите тест за бременност, преди да започнете лечение с Рерахті.
- трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 6 месеца след последната доза Рерахті. Говорете с Вашия лекар относно подходящите за Вас ефективни методи за контрацепция.

Ако сте мъж, който може да създаде дете:

- трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 6 месеца след последната доза Рерахті.

### Кърмене

Не трябва да кърмите по време на лечението с Рерахті, тъй като това може да бъде вредно за Вашето бебе.

### Фертилитет

Рерахті може да засегне яйчниците или сперматозоидите, което може да причини безплодие. При жени менструацията може да спре. При мъже стерилността поради липса на сперма може да бъде трайна. Посъветвайте се с Вашия лекар относно възможностите за съхранение на сперма преди лечението.

### **Шофиране и работа с машини**

Рерахті може да причини гадене и повръщане, което може да намали способността Ви за шофиране и работа с машини.

## **3. Как се прилага Рерахті**

Рерахті се приготвя под формата на разтвор и се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра като вливане във вена (интравенозна инфузия) в продължение на 30 минути. Вашият лекар ще прецени каква е правилната доза Рерахті. Препоръчителната начална доза е 40 mg веднъж на всеки 4 седмици. Ако телесното Ви тегло е 60 kg или по-малко, препоръчителната начална доза е 30 mg веднъж на всеки 4 седмици. Лечението продължава, докато имате полза от него и нямате неприемливи нежелани реакции. Като част от лечението Ви ще приемате и друго лекарство, дексаметазон, през устата.

### **Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Рерахті**

Това лекарство ще Ви бъде приложено от Вашия лекар или медицинска сестра. В малко вероятния случай на прилагане на твърде много лекарство (предозиране) Вашият лекар ще Ви прегледа, включително ще вземе кръвни проби, за да наблюдава кръвните Ви клетки.

### **Ако сте пропуснали доза Рерахті**

Много е важно да ходите на всичките Ви назначени посещения при лекар, за да сте сигурни, че лечението Ви действа. Ако пропуснете назначено посещение, свържете се с Вашия лекар или болница възможно най-скоро.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции — може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:**

- повишена температура, втрисане, възпалено гърло, кашлица или други признаци на инфекция (поради липса на бели кръвни клетки, наречени неутрофили, които се борят с инфекциите);
- учестено дишане, ускорен пулс, повишена температура и втрисане, отделяне на много малко или никаква урина, гадене и повръщане, обърканост, загуба на съзнание (поради сериозна бактериална инфекция на кръвта, наречена сепсис или септичен шок);
- кръвене или поява на синини без причина, включително кръвене от носа (поради нисък брой на тромбоцитите в кръвта [тромбоцитопения]);
- задух (от сериозна белодробна инфекция, възпаление на белите дробове или кръвен съсирек в белите дробове);
- болка и подуване на крак или ръка, особено в долната част на крака или прасеца (причинени от кръвни съсиреци).

Други нежелани реакции, които могат да възникнат

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- по-нисък брой тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения)
- по-нисък брой бели кръвни клетки, наречени неутрофили (неутропения)
- по-нисък брой червени кръвни клетки, които пренасят кислород в кръвта (анемия), което причинява слабост и умора
- инфекция на белите дробове (пневмония)
- инфекция на дихателните пътища, проявяваща се напр. с повишена температура, кашлица и симптоми като при простуда
- диария
- гадене
- повишена температура
- кашлица
- задух
- прекомерна умора (отпадналост)
- слабост

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- сериозна бактериална инфекция на кръвта (сепсис)
- повишена температура с намален брой на някои бели кръвни клетки (неутропения)
- по-нисък брой бели кръвни клетки, наречени лимфоцити (лимфопения), които също помагат за борбата с инфекциите
- общо по-нисък брой бели кръвни клетки
- понижен апетит
- ниско ниво на калий (може да причини мускулна слабост и неравномерен сърдечен ритъм)
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта (може да причини подагра и бъбречни проблеми)
- главоболие
- замаяност
- задух при физическа дейност
- кръвотечение от носа
- повръщане
- дълбока венозна тромбоза (кръвен съсирек във вена)
- синини

Нечести: (може да засегнат до 1 на 100 души)

- сериозна бактериална инфекция на кръвта с опасно ниско кръвно налягане (септичен шок), която може да бъде животозастрашаваща или дори фатална
- кръвен съсирек в белите дробове
- вид рак на кръвта, наречен миелодиспластичен синдром
- вид рак на кръвта, наречен остра миелоидна левкемия

Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви дадат допълнителни лекарства за лечение на симптомите Ви и/или за предотвратяване на нежелани реакции.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как се съхранява Рерахті**

Рерахті се съхранява в болницата или клиниката, така че тези указания са за медицинските специалисти.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след надписа „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Рерахті**

- Активното вещество е мелфалан фенамид. Един флакон съдържа 20 mg мелфалан флуфенамид (като хидрохлорид).
- Другата съставка е захароза (захар).

### **Как изглежда Рерахті и какво съдържа опаковката**

Рерахті е бял до почти бял прах в стъклен флакон.

Всяка кутия съдържа един флакон.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Oncoreptides AB (publ)

Luntmakargatan 46

111 37 Stockholm

Швеция

### **Производител**

Eumedica NV

Chemin de Nauwelette 1

7170 Manage  
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба:

Oncopeptides AB (publ)  
Имейл: medinfo@oncopeptides.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

### Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

Подробни инструкции за употреба и работа, реконституиране и приложение

Рерахті трябва да се приготвя от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвения разтвор.

Допълнителни разтворители, необходими за приготвянето

Глюкоза 5 % инжекционен/инфузионен разтвор (стайна температура).  
250 ml сак, съдържащ студен (2 °C - 8°C) натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор (в хладилник за най-малко 4 часа).

**Таблица 1 Обеми на разреждане за доза Рерахті**

Описание на обема	Доза Рерахті			
	40 mg (2 флакона)	30 mg (1,5 флакона)	20 mg (1 флакон)	15 mg (0,75 флакон)
Обем на реконституирания разтвор Рерахті, необходим за крайния продукт	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Краен общ обем на инфузионния сак след разреждане	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Концентрация на Рерахті след разреждане	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

### Стъпки на приготвяне

Прочетете пълните указания, преди да започнете приготвянето.

Стъпки 3 до 5 трябва да бъдат завършени в рамките на 30 минути.

### Стъпки на реконституиране и разреждане

#### *Стъпка 1*

Определете броя на флаконите, необходими за дозата, съгласно Таблица 1 „Обеми на разреждане за доза Рерахті“. Оставете флакона(ите) на стайна температура за най-малко 30 минути.

*Стъпка 2*

Разклатете флакона(ите) енергично или с въртеливо движение, за да доведете лиофилизираната компактна маса до прахообразна форма.

Стъпки 3 до 5 трябва да бъдат завършени в рамките на 30 минути

*Стъпка 3*

За доза Рерахті 40 mg	За доза Рерахті 30 mg	За доза Рерахті 20 mg	За доза Рерахті 15 mg
Асептично реконституирайте всеки от 2-та флакона с 40 ml глюкоза 5 % инфузионен разтвор, за да получите крайна концентрация от 0,5 mg/ml.	Асептично реконституирайте всеки от 2-та флакона с 40 ml глюкоза 5 % инфузионен разтвор, за да получите крайна концентрация от 0,5 mg/ml.	Асептично реконституирайте 1 флакон с 40 ml глюкоза 5 % инфузионен разтвор, за да получите крайна концентрация от 0,5 mg/ml.	Асептично реконституирайте 1 флакон с 40 ml глюкоза 5 % инфузионен разтвор, за да получите крайна концентрация от 0,5 mg/ml.

Уверете се, че глюкозата 5 % инфузионен разтвор е със стайна температура (20 °C - 25 °C). Разклатете флакона(ите) енергично до получаване на бистър разтвор. Оставете флакона(ите) да престои(ят), за да изчезнат въздушните мехурчета и да се получи бистър разтвор.

*Стъпка 4*

Изтеглете 80 ml от охладен в хладилник (2 °C - 8 °C) 250 ml сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Изхвърлете изтеглените 80 ml.

*Стъпка 5*

За доза Рерахті от 40 mg	За доза Рерахті от 30 mg	За доза Рерахті от 20 mg	За доза Рерахті от 15 mg
Изтеглете 80 ml от реконституирания разтвор от флаконите Рерахті и прехвърлете в интравенозен (IV) инжекционен разтвор, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), за да получите крайна концентрация от 0,16 mg/ml.	Изтеглете 60 ml от реконституирания разтвор от флаконите Рерахті и прехвърлете в интравенозен (IV) инжекционен разтвор, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), за да получите крайна концентрация от 0,13 mg/ml.	Изтеглете 40 ml от реконституирания разтвор от флакона Рерахті и прехвърлете в интравенозен (IV) инжекционен разтвор, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), за да получите крайна концентрация от 0,10 mg/ml.	Изтеглете 30 ml от реконституирания разтвор от флакона Рерахті и прехвърлете в интравенозен (IV) инжекционен разтвор, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), за да получите крайна концентрация от 0,08 mg/ml.

Изхвърлете всяка неизползвана част, останала във флакона(ите). Обърнете внимателно сака, за да смесите разтвора. Не разклащайте. Проверете дали разтворът е бистър и безцветен до бледожълт. Не използвайте, ако се наблюдават промяна в цвета или видими частици в разтвора.

Срокове на съхранение

Рерахті се разгражда в разтвор, особено при стайна температура, и сроковете на съхранение на разределения разтвор не трябва да се превишават.



<i>За незабавно приложение</i>
Инфузията на разределения разтвор трябва да започне <b>в рамките на 60 минути</b> от началото на реконституирането (стъпка 3).
<i>За отложено приложение</i>
Ако не се използва за незабавно приложение, разределеният разтвор трябва да се постави в хладилник (2 °C - 8°C) в рамките на 30 минути след първоначалното реконституиране (стъпка 3) и да се съхранява <b>до 6 часа</b> .

### Приложение

Преди употреба парентералните лекарствени продукти трябва да се проверят за наличие на видими частици и промяна на цвета. Не използвайте, ако се наблюдават видимо непрозрачни частици, промяна в цвета или чужди частици.

<i>Стъпки на приложение</i>
<i>Стъпка 6</i> Приложете Рерахті като 30-минутна интравенозна инфузия чрез периферен венозен път или изделие за централен венозен достъп, например PICC или тунелен централен венозен катетър. Ако инфузионният сак е съхраняван в хладилник, оставете да достигне стайна температура (20 °C - 25 °C). Започнете инфузия в рамките на 30 минути след изваждане на разределения разтвор от хладилника.
<i>Стъпка 7</i> След завършване на инфузията на Рерахті промийте катетъра с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).

### Изхвърляне

Рерахті е цитотоксичен лекарствен продукт само за еднократна употреба. Процедурата за безопасна работа и изхвърляне на аналози на азотния иприт трябва да бъде спазвана от медицинските специалисти или медицинския персонал и трябва да отговаря на настоящите препоръки за цитотоксични лекарствени продукти. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.