

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pepaxti 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere conține 20 mg melfalan flufenamidă (sub formă de clorhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pepaxti este indicat, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-au administrat cel puțin trei linii terapeutice anterioare, a căror boală este refractară la cel puțin un inhibitor de proteazom, un agent imunomodulator și un anticorp monoclonal anti-CD38 și care au prezentat progresie a bolii în timpul sau după ultima terapie.

La pacienții care au efectuat anterior transplant autolog de celule stem, perioada până la depistarea progresiei bolii trebuie să fie de cel puțin 3 ani de la transplant (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Pepaxti trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

Doze

Doza inițială recomandată de Pepaxti este de 40 mg în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament de 28-de zile. Pentru pacienții cu greutatea corporală de 60 kg sau mai mică, doza inițială recomandată este de 30 mg în ziua 1 a fiecărui ciclu de 28-de zile. Se recomandă continuarea tratamentului până la depistarea progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile (vezi pct. 5.1).

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, administrată pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28-de zile. Pentru pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg. Pentru informații suplimentare privind administrarea dexametazonei, vezi pct. 5.1 și Rezumatul Caracteristicilor Produsului corespunzător.

Modificarea dozei ca urmare a reacțiilor adverse

Administrarea Pepaxti trebuie întreruptă dacă numărul de neutrofile este mai mic de $1 \times 10^9/l$ sau dacă numărul de trombocite este mai mic de $50 \times 10^9/l$.

Reducerea dozei recomandate și modificările dozei recomandate efectuate ca urmare a reacțiilor adverse la Pepaxti sunt prezentate în Tabelul 1 și, respectiv, Tabelul 2.

Tabelul 1: Reducerea dozei recomandate de Pepaxti din cauza reacțiilor adverse

Reducerea dozei	Doza* la pacienți cu greutatea corporală mai mare de 60 kg	Doza* la pacienți cu greutatea corporală de 60 kg sau mai mică
	40 mg	30 mg
Prima	30 mg	20 mg
A doua	20 mg	15 mg
A treia	15 mg	Tratamentul cu Pepaxti se oprește definitiv la pacienții care nu pot tolera doza de 15 mg.
Ulterior	Tratamentul cu Pepaxti se oprește definitiv la pacienții care nu pot tolera doza de 15 mg.	-

Administrat intravenos în ziua 1 a fiecărui ciclu de 28-de zile. Pentru modificări ale dozei, vezi Tabelul 2

Tabelul 2: Modificări ale dozei recomandate ca urmare a reacțiilor adverse la Pepaxti (clasificarea reacțiilor adverse în conformitate cu CTCAE v 5.0)

Reacție adversă	Gravitate	Modificarea dozei
Reacție adversă hematologică (vezi pct. 4.4)	Numărul de trombocite mai mic de $50 \times 10^9/l$ într-o zi în care se intenționează administrarea dozei de Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> Se amână tratamentul cu Pepaxti și se monitorizează săptămânal numărul de trombocite, până când acesta este de $50 \times 10^9/l$ sau mai mare. Reluați administrarea Pepaxti cu 1 doză cu un nivel mai mic.
	Numărul total de neutrofile mai mic de $1 \times 10^9/l$ într-o zi în care se intenționează administrarea dozei de Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> Se amână tratamentul cu Pepaxti și se monitorizează săptămânal numărul de neutrofile, până când acesta este de $1 \times 10^9/l$ sau mai mare. Reluați administrarea Pepaxti cu 1 doză cu un nivel mai mic.
Reacție adversă non-hematologică (vezi pct. 4.8)	Gradul 2	<ul style="list-style-type: none"> Se va lua în considerare amânarea tratamentului cu Pepaxti, până se ajunge cel puțin la gradul 1 sau la nivelul de la momentul inițial. Se va lua în considerare reluarea administrării Pepaxti cu 1 doză cu un nivel mai mic.
	Gradul 3 sau 4	<ul style="list-style-type: none"> Se amână tratamentul cu Pepaxti până se ajunge cel puțin la gradul 1 sau la nivelul de la momentul inițial. Se va lua în considerare reluarea administrării Pepaxti cu 1 doză cu un nivel mai mic.

Terapii concomitente recomandate

Trebuie avut în vedere dacă trebuie administrat tratament profilactic concomitent cu antimicrobiene pentru reducerea riscului de infecții (vezi pct. 4.8).

Medicamentele antiemetice trebuie administrate înaintea și în timpul tratamentului cu Pepaxti, după cum consideră medicul și în conformitate cu practica locală (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Pepaxti la pacienții cu rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) mai mare de 45 ml/min/1,73 m². La pacienții cu RFG_e 30-45 ml/min/1,73 m² se recomandă o doză de 30 mg. Datele provenite de la pacienții cu RFG_e sub 30 ml/min/1,73 m² sunt insuficiente pentru a susține o recomandare privind doza (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Pepaxti la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru a susține o recomandare privind doza.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Pepaxti la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pepaxti este destinat administrării intravenoase.

Pepaxti trebuie administrat sub formă de perfuzie cu durata de 30-de minute, prin intermediul unei căi venoase periferice sau al unui dispozitiv de acces venos central, cum ar fi un cateter central cu inserție periferică (CCIP) sau un cateter venos central tunelizat. Dacă se administrează periferic, se recomandă alternarea venelor pentru perfuzie. În cazul extravazării, administrarea trebuie întreruptă imediat și trebuie utilizată o linie venoasă centrală.

Înainte de administrare, Pepaxti trebuie reconstituit și diluat de un profesionist din domeniul sănătății. Perfuzia cu soluția diluată trebuie administrată într-un interval de 60 de minute de la începerea reconstituirii inițiale sau trebuie introdusă în frigider în decurs 30 de minute de la începerea reconstituirii inițiale.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Melfalan flufenamida poate provoca afectări locale ale țesutului. În cazul apariției extravazării, nu trebuie administrat prin perfuzie directă într-o venă periferică (vezi pct. 4.2).

Trombocitopenie

Pepaxti poate cauza trombocitopenie. Trombocitopenia (inclusiv scăderea numărului de trombocite) a fost raportată frecvent în studiile clinice (vezi pct. 4.8). Deoarece trombocitopenia poate crește riscul de evenimente hemoragice grave, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze unui medic dacă apar semne sau simptome de sângerare și echimoze.

Numărul de trombocite trebuie monitorizat la momentul inițial, în timpul tratamentului și în funcție de indicația clinică. Pacienții trebuie monitorizați mai frecvent în primele două luni de tratament. Pepaxti nu trebuie administrat dacă numărul de trombocite este mai mic de $50 \times 10^9/l$. Tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de trombocite ajunge la $50 \times 10^9/l$ sau este mai mare (fără transfuzii recente), iar reluarea tratamentului se face cu o doză mai mică. Doza și/sau schema terapeutică trebuie ajustate pe baza semnelor și simptomelor de sângerare (vezi pct. 4.2). Tratamentul trombocitopeniei cu transfuzii și/sau alte tratamente trebuie luat în considerare, conform indicațiilor clinice.

Neutropenie

Pepaxti poate cauza neutropenie. Neutropenia (inclusiv scăderea numărului de neutrofile) a fost raportată frecvent în studiile clinice (vezi pct. 4.8). Deoarece neutropenia poate crește riscul de infecții, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze unui medic dacă apar semne sau simptome de infecție.

Numărul de neutrofile trebuie monitorizat la momentul inițial, în timpul tratamentului și conform indicațiilor clinice. Pacienții trebuie monitorizați mai frecvent în primele două luni de tratament. Pepaxti nu trebuie administrat dacă numărul total de neutrofile este mai mic de $1 \times 10^9/l$. Tratamentul trebuie întrerupt până se ajunge la un număr total de neutrofile de $1 \times 10^9/l$ sau mai mare, iar reluarea tratamentului se face cu o doză mai mică. Doza și/sau schema terapeutică trebuie ajustate în funcție de semnele și simptomele de infecție (vezi pct. 4.2). La pacienții cu neutropenie trebuie luat în considerare tratamentul cu factori de creștere hematopoietici și/sau terapia profilactică cu antimicrobiene, conform indicațiilor clinice. (vezi pct. 4.2).

Anemie

Anemia a fost raportată frecvent în studiile clinice (vezi pct. 4.8). Numărul de eritrocite trebuie monitorizat la momentul inițial, în timpul tratamentului și în funcție de indicațiile clinice. Pacienții trebuie monitorizați mai frecvent în primele două luni de tratament. Tratarea anemiei cu transfuzii și/sau eritropoietină trebuie luată în considerare, conform indicațiilor clinice.

Infecții

Pepaxti poate cauza infecții, inclusiv infecții de grad ≥ 3 , cum ar fi pneumonie și infecții ale căilor respiratorii superioare (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor de infecție. Tratarea infecțiilor cu antimicrobiene trebuie luată în considerare, conform indicațiilor clinice.

Reacții gastrointestinale

Greața și diareea sunt foarte frecvente, iar vărsăturile sunt frecvente în timpul tratamentului cu Pepaxti (vezi pct. 4.8). Trebuie avută în vedere profilaxia cu medicamente antiemetice înainte și în timpul perfuziei cu melfalan flufenamidă (vezi pct. 4.2).

Reacții tromboembolice

Au fost observate reacții tromboembolice venoase la pacienții cărora li s-a administrat Pepaxti în asocieră cu dexametazonă (vezi pct. 4.8). Pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie, inclusiv tromboză în antecedente, trebuie monitorizați cu atenție. Decizia de a aplica măsuri profilactice trebuie luată în urma unei evaluări atente a factorilor de risc subiacenți pentru fiecare pacient în parte, inclusiv a apariției trombocitopeniei. La pacienții cu risc crescut, poate fi avută în vedere profilaxia antitrombotică.

Mutagenitate

Melfalanul, un metabolit al melfalan flufenamidei, este mutagen la animale, iar la pacienții tratați cu melfalan au fost observate aberații cromozomiale.

Carcinogenitate

Leucemie mieloidă acută (LMA) și sindroame mielodisplazice (SMD)

LMA și SMD au apărut la pacienți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat Pepaxti (vezi pct. 4.8). Când se intenționează utilizarea melfalan flufenamidei, riscul leucemogen trebuie evaluat în raport cu beneficiul terapeutic potențial. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape înainte și în timpul tratamentului pentru apariția LMA și SMD.

A doua malignitate primară

Utilizarea agenților alchilanți a fost asociată cu dezvoltarea unui alt tip de malignitate primară și după utilizarea Pepaxti a fost raportată a doua malignitate primară (vezi pct. 4.8). Când metabolitul melfalan al melfalan flufenamidei este utilizat în asociere cu lenalidomidă și prednison și, într-o mai mică măsură, în asociere cu talidomidă și prednison, a fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a unui alt tip de tumoră solidă primară la pacienții vârstnici cu mielom multiplu recent diagnosticat. Melfalan flufenamida nu este indicat în asociere cu lenalidomidă sau talidomidă. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape înainte și în timpul tratamentului pentru depistarea unui alt tip de malignitate primară.

Transplant autolog de celule stem efectuat anterior

Pepaxti nu este recomandat la pacienții la care boala a prezentat progresie în decurs de 36 luni după TACS (vezi pct. 4.1). Aceasta se bazează pe rezultatele studiului OP-103 (OCEAN), un studiu randomizat de fază 3 efectuat la pacienți cu mielom multiplu recidivant sau refractar după 2-4 linii de tratament anterior și refractari la lenalidomidă și la ultima linie de tratament. Analizele post-hoc au demonstrat că pacienții tratați cu melfalan flufenamidă/dexametazonă la care s-a depistat progresia bolii la mai puțin de 36 luni după TACS au avut o rată de supraviețuire mai mică, în comparație cu brațul comparator de tratament cu pomalidomidă/dexametazonă, cu o valoare mediană a SG de 15,7 luni (Î 95 %: 11,9, 20,5, N = 101), față de 28,7 luni (Î 95 %: 20,2, 34,1; n=101). La pacienții la care nu s-a efectuat anterior TACS sau la care progresia bolii a fost depistată la mai mult de 36 luni după TACS, valoarea mediană a SG a fost de 23,6 luni (Î 95 %: 18,9, 28,0; n=145) în brațul de tratament cu melfalan flufenamidă/dexametazonă, comparativ cu 19,8 luni (Î 95%: 12,6, 26,5; n=148) în brațul de tratament cu pomalidomidă/dexametazonă.

Tratament de condiționare mieloablativ

Eficacitatea și siguranța Pepaxti la dozele necesare pentru mieloablație nu au fost studiate la subiecți umani. Pepaxti nu trebuie utilizat în tratamentul de condiționare înaintea transplantului de celule stem.

Insuficiență renală

Întrucât pot prezenta mielosupresie marcată, pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați cu atenție. Datele provenite de la pacienții cu RFG e sub 30 ml/min/1,73 m² sunt insuficiente pentru a susține o recomandare privind doza (vezi pct. 4.2).

Vaccinuri cu virusuri vii atenuate

La pacienții cărora li s-au administrat vaccinuri cu virusuri vii atenuate în cursul terapiei cu metabolitul melfalan a fost descris un risc de boală severă, care poate duce la deces. Riscul este crescut la pacienții deja imunocompromiși de boala preexistentă. Trebuie utilizat un vaccin inactivat sau pe bază de ARNm, în cazul în care există un astfel de vaccin.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu melfalan flufenamidă. Pe baza datelor *in vitro* și a datelor clinice disponibile, pentru melfalan flufenamidă există un risc mic de interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice cu alte medicamente (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

La fel ca în cazul tuturor tratamentelor citotoxice, pacienții bărbați și femei care utilizează melfalan flufenamidă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente și sigure timp de șase luni după încetarea tratamentului.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea melfalan flufenamidei la femeile gravide. Studiile la animale cu metabolitul melfalan flufenamidei - melfalan au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza proprietăților genotoxice și a similarității structurale a melfalan flufenamidei cu compuși cunoscuți a fi teratogeni, este posibil ca melfalan flufenamida să poată induce malformații congenitale la descendenții pacienților tratați. Melfalan flufenamida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu melfalan flufenamidă.

Alăptarea

Nu se știe dacă melfalan flufenamida sau metabolizii săi se excretă în laptele uman. Din cauza proprietăților sale genotoxice, melfalan flufenamida este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Similar altor substanțe cu proprietăți alchilante, se preconizează că melfalan flufenamida suprimă funcția ovariană la femeile aflate la premenopauză, cauzând amenoree la un număr mare de paciente. Studiile la animale au arătat că melfalan flufenamida poate avea reacții adverse asupra spermatogenezei (vezi pct. 5.3). Prin urmare, este posibil ca melfalan flufenamida să poată cauza reacții adverse temporare sau permanente asupra fertilității masculine. Se recomandă crioprezervarea spermei înainte de tratament.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pepaxti are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este posibil ca anumite reacții adverse la melfalan flufenamidă, cum sunt amețeli și greață, să afecteze această capacitate.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Pepaxti în asociere cu dexametazonă a fost evaluată la 491 de pacienți cu mielom multiplu, dintre care 147 de pacienți cu boală refractară la tratament de clasă triplă, care au urmat cel puțin trei linii terapeutice anterioare. Cele mai frecvente reacții adverse sunt trombocitopenie (83 %), neutropenie (72 %), anemie (66 %), greață (21 %), diaree (19 %) și pirexie (19 %). Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt pneumonie (11 %), trombocitopenie (5 %) și infecții ale căilor respiratorii (4 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 3 sintetizează reacțiile adverse care au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat Pepaxti. Datele reflectă expunerea la Pepaxti la 13 pacienți ca agent unic și la 478 pacienți în asociere cu dexametazonă.

Reacțiile adverse sunt descrise folosind termenii MedDRA.

Categoriile de frecvență sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse raportate la pacienți cu mielom multiplu tratați cu Pepaxti în studii clinice

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvența globală	Frecvență gradul 3/4
Infecții și infestări	Șoc septic	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Sepsis ¹	Frecvente	Frecvente
	Pneumonie ²	Foarte frecvente	Frecvente
	Infecție a căilor respiratorii ³	Foarte frecvente	Frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Sindrom mielodisplazic (SMD)	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Leucemie mieloidă acută (LMA).	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie febrilă	Frecvente	Frecvente
	Trombocitopenie ⁴	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Neutropenie ⁵	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Leucopenie	Frecvente	Frecvente
	Limfopenie	Frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipokaliemie	Frecvente	Frecvente
	Hiperuricemie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Amețeli	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Tromboză venoasă profundă	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Hematom	Frecvente	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Embolie pulmonară	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Dispnee	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Dispnee de efort	Frecvente	-
	Tuse	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Epistaxis	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastrointestinale	Diaree	Foarte frecvente	Frecvente
	Greață	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvente	Frecvente
	Oboseală	Foarte frecvente	Frecvente
	Astenie	Foarte frecvente	Frecvente

¹ Sepsisul include reacțiile următoare: sepsis, sepsis indus de *Escherichia*, sepsis bacterian și urosepsis.

² Pneumonia include reacțiile următoare: pneumonie, pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia cauzată de COVID-19, pneumonie gripală și pneumonie virală.

³ Infecția căilor respiratorii include reacțiile următoare: infecție a căilor respiratorii, infecție virală a căilor respiratorii, infecție a căilor respiratorii superioare, infecție virală a căilor respiratorii superioare, bronșită, bronșită virală și infecție a căilor respiratorii inferioare.

⁴ Trombocitopenia include reacțiile următoare: trombocitopenie și număr scăzut de trombocite.

⁵ Neutropenia include reacțiile următoare: neutropenie și număr scăzut de neutrofile.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Trombocitopenie

Trombocitopenia a fost raportată la 83 % din pacienți, iar trombocitopenia de gradul 3/4 a fost raportată la 74 % din pacienții tratați cu Pepaxti. 33 % din pacienți au prezentat trombocitopenie de gradul 3/4 în timpul primului ciclu de tratament. Timpul mediu până la debutul trombocitopeniei de gradul 3 sau 4 a fost de 43 de zile de la prima doză. Trombocitopenia de gradul 3/4 a dus la amânarea administrării dozei, reducerea dozei și la oprirea tratamentului cu Pepaxti la 41 %, 23 % și, respectiv, 12 % din pacienți.

Sângerări

La 21 % din pacienți s-au raportat sângerări de toate gradele. Au fost raportate sângerări de gradul 3 la 2 % din pacienți și sângerări de gradul 4 la < 1 % din pacienți. Sângerările raportate cel mai frecvent au fost epistaxis la 6 % din pacienți și hematoame nespecificate la 2 % din pacienți. La 14 % din pacienți s-au raportat sângerări care au debutat pe parcursul unui ciclu de tratament, concomitent cu trombocitopenie de gradul 3/4.

Neutropenie

Neutropenia a fost raportată la 72 % din pacienți iar neutropenia de gradul 3/4 a fost raportată la 66 % din pacienții tratați cu Pepaxti. 38 % din pacienți au prezentat neutropenie de gradul 3/4 în timpul primului ciclu de tratament. Timpul mediu până la apariția neutropeniei de gradul 3 sau 4 a fost de 22 de zile de la prima doză.

Neutropenia de gradul 3/4 a dus la amânarea administrării dozei, la reducerea dozei și la oprirea tratamentului cu Pepaxti la 26 %, 9 % și, respectiv, 4 % din pacienți.

La 21 % din pacienți au apărut infecții pe parcursul ciclului, concomitent cu neutropenie de gradul 3/4. Au fost raportate infecții semnificative clinic (de gradul 3 sau mai mare) la 8 % din pacienții cu neutropenie concomitentă de gradul 3-4. La 4 % din pacienți a fost raportată neutropenia febrilă.

Infecții

Toți pacienții din populația țintă sunt expuși riscului de infecții, din cauza stării de imunodeficiență. Mielosupresia și efectele imunosupresoare cauzate de melfalan flufenamidă pot facilita apariția unor infecții care pot duce la deces, în formele cu cele mai grave manifestări. Adoptarea de măsuri profilactice, cum ar fi administrarea de antimicrobiene, poate fi utilă (vezi pct. 4.2). Dintre pacienții cărora li s-a administrat Pepaxti, 52 % au prezentat o infecție, indiferent de tip. Pneumonia și alte infecții ale căilor respiratorii sunt cele mai frecvente tipuri de infecții.

Anemie

Anemia a fost raportată la 66 % din pacienți, anemia de gradul 3 a fost raportată la 41 % din pacienți, iar anemia de gradul 4 a fost raportată la 1 % din pacienții tratați cu Pepaxti.

A doua malignitate primară

Agenții alchilanți au fost asociați cu apariția SMD, LMA și a unei a doua malignități primare. Apariția SMD și LMA la pacienții tratați cu Pepaxti în studiile clinice a fost mai puțin frecventă. De asemenea, a fost raportat un număr mic de alte tipuri de tumori primare, cel mai frecvent fiind carcinomul bazocelular și carcinomul cu celule scuamoase.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pot să apară reacții gastrointestinale, cum ar fi greață și vărsături, precum și reacții hematologice cauzate de supresia măduvei osoase. Pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea eventualelor semne sau simptome de reacții adverse, inclusiv efectuarea săptămânală a unei hemoleucograme complete, timp de cel puțin 4 săptămâni, și, dacă este necesar, trebuie instituit tratament de susținere adecvat, precum transfuzie de sânge, antimicrobiene și/sau factori de creștere hematopoietici. Nu există un antidot specific cunoscut pentru melfalan flufenamidă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, analogi de nitrogen mustard, codul ATC: L01AA10

Mecanism de acțiune

Melfalan flufenamida este un medicament alchilant conjugat cu peptide. Medicamentul este compus dintr-o dipeptidă și o fracțiune alchilantă a grupului analogilor de nitrogen mustard. Conjugatul peptidic lipofil intact este distribuit rapid prin transport pasiv în celule unde este legat și catalizat de esteraze și peptidaze în metabolitul melfalan. Asemenea altor medicamente din clasa analogilor de nitrogen mustard, legarea încrucișată de ADN este implicată în activitatea antitumorală a melfalan flufenamidei. În testele celulare, melfalan flufenamida a inhibat proliferarea și a indus apoptoza celulelor tumorale hematopoietice. Activitatea citotoxică controlată a fost demonstrată în celulele mielomului multiplu, în care funcționalitatea p53 este absentă sau afectată. Melfalan flufenamida a demonstrat citotoxicitate sinergică cu dexametazona în liniile celulare de mielom multiplu rezistente și non-rezistente la melphalan.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

În cazul administrării dozei aprobate, melfalan flufenamida nu afectează parametrii ECG - intervalul PR, intervalul QRS sau intervalul QTc, într-un mod relevant clinic.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța melfalan flufenamidei în asociere cu dexametazonă au fost evaluate în cadrul studiului HORIZON, un studiu multicentric, cu un singur braț, efectuat la 157 de pacienți cu mielom multiplu recurent sau refractar (MMRR). La un număr total de 157 de pacienți s-au administrat melfalan flufenamidă 40 mg în ziua 1 și dexametazonă 40 mg (20 mg pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani) în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Pacienții au fost tratați până la depistarea progresiei bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Dintre aceștia, 110 pacienți aveau mielom multiplu care era refractar la cel puțin un inhibitor de protează, la cel puțin un agent imunomodulator și la un anticorp monoclonal anti-CD38, adică erau refractari de clasă triplă și li se administraseră cel puțin 3 linii anterioare de tratament. Pacienții refractari primari au fost excluși din studiu.

Durata mediană a tratamentului cu melfalan flufenamidă la populația de pacienți refractari de clasă triplă (n = 110) a fost de 3,0 luni (interval 1,0 - 28,0 luni).

Din cei 110 pacienți refractari de clasă triplă cărora li se administraseră cel puțin 3 linii de tratament, înrolați în studiul HORIZON, la 52 de pacienți nu se efectuase TACS sau depistarea progresiei bolii fusese înregistrată la mai mult de 36 de luni de la TACS, iar la 58 de pacienți depistarea progresiei bolii fusese înregistrată în decurs de 36 de luni de la TACS. Caracteristicile bolii și rezultatele cu privire la eficacitate la pacienții refractari de clasă triplă, cărora li s-au administrat anterior cel puțin 3 linii terapeutice și la care nu se efectuase TACS sau la care depistarea progresiei bolii fusese înregistrată la mai mult de 36 de luni după un TACS sunt rezumate în tabelul 4 și tabelul 5.

Principalul indicator al eficacității a fost rata generală de răspuns (RGR) evaluată de investigații în conformitate cu criteriile Grupului Internațional de Lucru pentru Mielom IMWG (Internațional Mieloma Working Group).

Tabelul 4: Caracteristicile bolii la pacienții refractari de clasă triplă cărora li s-au administrat anterior cel puțin 3 linii terapeutice și la care nu se efectuase TACS sau la care depistarea progresiei bolii fusese înregistrată la mai mult de 36 de luni după un TACS în cadrul studiului HORIZON

Parametru	Studiul HORIZON (n=52)
Numărul median de ani de la diagnostic până la inițierea tratamentului din studiu (interval)	7,4 (0,7 - 24,6)
Scheme de tratament anterioare, medie (interval)	5 (3 - 10)
Vârsta, mediană (interval)	70 (42 - 86)
Pacienți cu vârsta sub 65 de ani, n (%)	18 (35%)
Pacienți cu vârsta între 65 și 74 de ani, n (%)	18 (35%)
Pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste, n (%)	16 (31%)
Status refractar documentat, n (%)	
Lenalidomidă	47 (90%)
Pomalidomidă	49 (94%)
Bortezomib	37 (71%)
Carfilzomib	26 (50%)
Daratumumab	49 (94%)
Refractar la agent alchilant	32 (62%)
Expus la melfalan	30 (58%)
Refractar la melfalan	11 (21%)
Transplant anterior de celule stem, n (%)	19 (37%)
ECOG la momentul inițial, n (%)	
0/1	9 (17%)/34 (65%)
2/3	8 (15%)/1 (2%)
Sistemul internațional de clasificare pe etape la momentul inițial, n (%)	
I	15 (29%)
II	19 (37%)
III	3 (6%)
Lipsă/necunoscut	
Citogenetică cu risc mare ^a , n (%)	21 (40%)
Afecțiune extramedulară (EMD), n (%)	22 (42%)

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

Tabelul 5: Rezultate privind eficacitatea la pacienții refractari de clasă triplă cărora li s-au administrat anterior cel puțin 3 linii terapeutice și la care nu se efectuase TACS sau la care depistarea progresiei bolii fusese înregistrată la mai mult de 36 de luni după un TACS în cadrul studiului HORIZON

	Studiul HORIZON, N=52
Răspuns	Evaluat de investigator
Rata generală de răspuns (RGR) ^a , Î 95 % (%)	28,8% (17,1%, 43,1%)
Răspuns complet strict (RCs)	0
Răspuns complet (RC)	0
Răspuns parțial foarte bun (RPFB)	5 (9,6%)
Răspuns parțial (RP)	10 (19,2%)
Durata răspunsului (DR)	
Medie, Î 95 % (luni)	7,6 (3,0-12,3)

	Studiul HORIZON, N=52
Răspuns	Evaluat de investigator
Timpul până la răspuns, interval median (luni)	2,3 (1,0-10,5)

^a Include RCs + RC + RPFb + RP.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Pepaxti la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul mielomului multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea Pepaxti 40 mg, concentrațiile plasmatice maxime de melfalan flufenamidă au fost în medie de 159 ng/ml (CV% 39) și au fost atinse în timpul perfuziei cu durata de 30 de minute. Concentrațiile plasmatice maxime ale metabolitului activ melfalan au fost atinse la 4-15 minute după terminarea perfuziei cu Pepaxti 40 mg. După perfuzia cu Pepaxti 40 mg, valoarea medie a C_{max} (CV%) a fost de 432 ng/ml (30 %), iar ASC_{0-INF} a fost de 873 ng/ml·oră (28 %) pentru metabolitul melfalan, după o doză unică. Valoarea medie a C_{max} (CV%) a fost de 419 ng/ml (33 %), iar ASC_{0-INF} a fost de 815 ng/ml·oră (29 %) pentru metabolitul melfalan la starea de echilibru. Compararea parametrilor de FC aferenți metabolitului melfalan a indicat că \hat{I} 90% pentru raportul ajustat al mediilor geometrice pentru perfuzia intravenoasă periferică și centrală s-a situat între 0,8 și 1,25 pentru C_{max} , $ASC_{(0-t)}$ și $ASC_{(0-\infty)}$, ceea ce duce la concluzia că perfuziile venoase periferice și centrale cu melfalan flufenamidă sunt echivalente.

ASC a melfalan flufenamidei și a metabolitului melfalan crește aproximativ proporțional cu doza, pentru intervalul de doze de 25-130 mg.

Distribuție

In vivo, dispariția melfalan flufenamidei din plasmă este rapidă și este atribuită distribuției în țesuturile periferice.

Volumul mediu (CV %) de distribuție a fost de 35 l (71 %) pentru melfalan flufenamidă, iar volumul mediu aparent de distribuție este de 76 l (32 %) pentru metabolitul melfalan, după o singură doză de melfalan flufenamidă.

Metabolizare

Melfalan flufenamida este metabolizată în țesuturi la metabolitul dezetil-melfalan flufenamidă și la metabolitul melfalan. În plasmă nu există o metabolizare semnificativă a melfalan flufenamidei la metabolitul melfalan. Melfalanul este metabolizat în principal prin hidroliză spontană în monohidroximelfalan și dihidroximelfalan.

Eliminare

După terminarea perfuziei cu Pepaxti 40 mg, timpul mediu de înjumătățire prin eliminare (CV%) al melfalan flufenamidei este de 2,1 minute (34 %). Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare (CV %) al metabolitului melfalan este de 70 de minute (21 %). Clearance-ul mediu (CV %) al melfalan flufenamidei și al metabolitului melfalan este de 692 l/oră (49 %) și, respectiv, 23 l/oră (23 %), la doza recomandată de Pepaxti 40 mg.

Excreția renală și hepatică a melfalan flufenamidei sub formă nemodificată este evaluată ca fiind neglijabilă, deoarece clearance-ul plasmatic total al melfalan flufenamidei depășește considerabil rata de filtrare glomerulară renală (RFG) și fluxul sanguin hepatic.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (> 65 de ani)

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu s-au observat diferențe în farmacocinetica metabolitului melfalan în funcție de vârstă sau sex.

Insuficiență renală

Metabolitul melfalan flufenamidei – melfalan este parțial eliminat prin excreție renală. În cazul pacienților tratați cu melfalan flufenamidă din studiul OP-103, 58 de pacienți au avut funcție renală normală, 103 pacienți au avut insuficiență renală ușoară și 117 pacienți au avut insuficiență renală moderată.

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, ASC pentru melfalan a fost în medie cu 6 % mai mare la pacienții cu insuficiență renală ușoară, cu 18 % mai mare la pacienții cu insuficiență renală moderată cu RFG_e de 45-60 ml/min/1,73 m² și cu 32 % mai mare la pacienții cu insuficiență renală moderată cu RFG_e de 30-45 ml/min/1,73 m², comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. La pacienții cu o valoare mai mică a RFG_e s-a observat un efect mai mare al Pepaxti asupra trombocitelor. La pacienții cu RFG_e 30-45 ml/min/1,73 m² se recomandă o doză de Pepaxti de 30 mg. Datele provenite de la pacienții cu RFG_e sub 30 ml/min/1,73 m² sunt insuficiente pentru a susține o recomandare privind doza.

Insuficiență hepatică

Nu s-au observat diferențe în farmacocinetica metabolitului melfalan la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie totală ≤ LSVN și AST > LSVN sau bilirubinemie totală 1 până la 1,5 × LSVN și orice valoare a AST). Nu se cunoaște efectul insuficienței hepatice moderate până la severe (bilirubinemie totală >1,5 × LSVN și orice valoare a AST) asupra farmacocineticii.

Greutate corporală

La pacienții cu greutate corporală mai mică s-au observat expuneri mai mari la metabolitul melfalan. La o greutate corporală de 60 kg, C_{max} a fost în medie cu 36 % mai mare, iar ASC a fost în medie cu 31 % mai mare, comparativ cu o greutate corporală de 95 kg. O incidență mai mare a trombocitopeniei și a neutropeniei a fost observată la pacienții cu greutate corporală mai mică. La pacienții cu greutatea corporală de 60 kg sau mai mică, se recomandă o doză de 30 mg Pepaxti.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate și mutagenitate

Pepaxti este genotoxic. Studiile *in vitro* mecanistice au arătat că melfalan flufenamida a cauzat modificări ireversibile ale ADN-ului.

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea sau mutagenitatea cu melfalan flufenamidă.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile toxicologice cu doze repetate, melfalan flufenamida a fost administrată intravenos la șobolani în doze de 20, 40 sau 55 mg/m² și la câini în doze de 0,45 sau 0,90 mg/kg (9 sau 18 mg/m²), la interval de 21 de zile, repetat de două sau trei ori. La ambele specii s-au observat reducerea greutateii testiculelor și depleția celulelor germinale, iar la câini s-a observat oligospermie la nivelul epididimului. La câini au fost observate reacții adverse asupra organelor de reproducere masculine, la expuneri sub doza clinică recomandată de 40 mg. Nu a fost evaluată reversibilitatea reacțiilor adverse asupra organelor de reproducere masculine.

Nu au fost efectuate studii cu melfalan flufenamidă privind toxicitatea asupra funcției de reproducere. Metabolitul melfalan al melfalan flufenamidei a fost teratogen la șobolani după expunerea la doza unică. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere după doze repetate, expunerea la melfalan a determinat toxicitate maternă și a indus malformații congenitale. Într-un studiu efectuat la șoareci, s-a observat o reducere a numărului de pui per fătare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zaharoză

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

4 ani

Soluție diluată

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, soluția diluată poate fi păstrată la frigider (2°C - 8°C) înainte de administrare timp de cel mult 6 ore. A nu se congela. Dacă este păstrată la frigider, se lasă soluția diluată să ajungă la temperatura camerei (20°C - 25°C) timp de cel mult 30 de minute înainte de administrare.

Soluția perfuzabilă diluată poate fi păstrată la temperatura camerei timp de până la 1,5 ore (inclusiv durata perfuziei).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 50 ml din sticlă de Tip 1, sigilat cu dop din cauciuc clorobutilic și capsă din aluminiu, cu capac detașabil din plastic, care conține 20 mg de pulbere. Ambalajul conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pepaxti trebuie preparat de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică pentru a asigura sterilitatea soluției preparate.

Solvenți suplimentari necesari pentru preparare:

Soluție injectabilă/perfuzabilă de glucoză 5 % (la temperatura camerei).

Pungă de 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) rece (2°C - 8°C) (păstrată la frigider cel puțin 4 ore)

Tabelul 6 Volume de diluție per doză de Pepaxti

Descrierea volumului	Doza de Pepaxti			
	40 mg (2 flacoane)	30 mg (1,5 flacoane)	20 mg (1 flacon)	15 mg (0,75 flacon)
Volumul de soluție de Pepaxti reconstituită necesară pentru produsul final	80 ml	60 ml	40ml	30 ml
Volumul total final al pungii de perfuzie după diluare	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Concentrația de Pepaxti după diluare	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Etapele pregătirii

Citiți instrucțiunile complete înainte de începerea preparării.

Etapele 3-5 trebuie finalizate într-un interval de 30 de minute.

<i>Etapele de reconstituire și diluare</i>			
<i>Etapa 1</i> Stabiliți numărul de flacoane necesare pentru doză conform Tabelului 6 „Volume de diluție per doză de Pepaxti”. Lăsați flaconul (flacoanele) la temperatura camerei cel puțin 30 de minute.			
<i>Etapa 2</i> Agitați flaconul (flacoanele) cu putere sau învârtiți-l(e) pentru a transforma pulberea liofilizată în pulbere liberă.			
Etapele 3-5 trebuie finalizate în cel mult 30 de minute			
<i>Etapa 3</i>			
Pentru o doză de Pepaxti de 40 mg	Pentru o doză de Pepaxti de 30 mg	Pentru o doză de Pepaxti de 20 mg	Pentru o doză de Pepaxti de 15 mg
Se reconstituie aseptice fiecare dintre cele 2 flacoane cu 40 ml de soluție perfuzabilă de glucoză 5% pentru a obține o concentrație finală de 0,5 mg/ml.	Se reconstituie aseptice fiecare dintre cele 2 flacoane cu 40 ml de soluție perfuzabilă de glucoză 5% pentru a obține o concentrație finală de 0,5 mg/ml.	Se reconstituie aseptice 1 flacon cu 40 ml de soluție perfuzabilă de glucoză 5% pentru a obține o concentrație finală de 0,5 mg/ml.	Se reconstituie aseptice 1 flacon cu 40 ml de soluție perfuzabilă de glucoză 5% pentru a obține o concentrație finală de 0,5 mg/ml.
Asigurați-vă că soluția perfuzabilă de glucoză 5 % se află la temperatura camerei (între 20°C și 25°C). Agitați flaconul (flacoanele) cu putere, până când soluția devine limpede. Așezați flaconul (flacoanele) în poziție verticală, pentru a permite disiparea bulelor de aer, în vederea confirmării unei soluții limpezii.			
<i>Etapa 4</i> Extrageți 80 ml dintr-o pungă de 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), păstrată la frigider (2°C - 8°C). Aruncați cei 80 ml extrași.			
<i>Etapa 5</i>			
Pentru o doză de Pepaxti de 40 mg	Pentru o doză de Pepaxti de 30 mg	Pentru o doză de Pepaxti de 20 mg	Pentru o doză de Pepaxti de 15 mg
Extrageți 80 ml de soluție reconstituită din flacoanele de Pepaxti și transferați soluția extrasă într-o soluție injectabilă intravenoasă (i.v.) care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a obține o concentrație finală de 0,16 mg/ml.	Extrageți 60 ml de soluție reconstituită din flacoanele de Pepaxti și transferați soluția extrasă într-o soluție injectabilă intravenoasă (i.v.) care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a obține o concentrație finală de 0,13 mg/ml.	Extrageți 40 ml de soluție reconstituită din flaconul de Pepaxti și transferați soluția extrasă într-o soluție injectabilă intravenoasă (i.v.) care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a obține o concentrație finală de 0,10 mg/ml.	Extrageți 30 ml de soluție reconstituită din flaconul de Pepaxti și transferați soluția extrasă într-o soluție injectabilă intravenoasă (i.v.) care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a obține o concentrație finală de 0,08 mg/ml.
Aruncați orice cantitate rămasă neutilizată în flacon (flacoane). Întoarceți ușor punga pentru a omogeniza soluția. A nu se agita. Verificați dacă soluția este limpede și incoloră până la galben deschis. Nu utilizați dacă observați modificări de culoare ale soluției sau particule.			

--

Termene de păstrare

Pepaxti se degradează în soluție, în special la temperatura camerei, iar termenele de păstrare pentru soluția diluată nu trebuie depășite.

<i>Pentru administrare imediată</i>
Perfuzia cu soluția diluată trebuie inițiată în decurs de 60 de minute de la începerea reconstituirii (etapa 3).
<i>Pentru administrarea amânată</i>
Dacă nu se utilizează pentru administrarea imediată, soluția diluată de Pepaxti trebuie introdusă în frigider (2°C - 8°C) în decurs de 30 de minute după reconstituirea inițială (etapa 3) și poate fi păstrată timp de până la 6 ore .

Administrare

Înainte de administrare, medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare. Nu se utilizează dacă se observă particule opace, modificări de culoare sau particule străine.

<i>Etape de administrare</i>
<i>Etapa 6</i> Administrați Pepaxti sub formă de perfuzie intravenoasă, cu durata de 30 de minute, prin intermediul unei căi venoase periferice sau al unui dispozitiv de acces venos central, de exemplu PICC sau cateter venos central tunelat. Dacă punga de perfuzie a fost păstrată la frigider, lăsați-o să ajungă la temperatura camerei (20°C - 25°C). Începeți administrarea perfuziei în decurs de 30 de minute după ce scoateți soluția diluată din frigider.
<i>Etapa 7</i> După încheierea perfuziei cu Pepaxti, spălați cateterul cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

Eliminare

Pepaxti este un medicament citotoxic, pentru o singură utilizare. Procedura pentru manipularea și eliminarea în condiții de siguranță a analogilor de nitrogen mustard trebuie urmată de profesioniștii din domeniul sănătății sau de personalul medical și trebuie să respecte recomandările actuale pentru medicamentele citotoxice. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Oncopeptide AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Suedia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1669/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 august 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Gestionare
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pepaxti 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
melfalan flufenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 20 mg melfalan flufenamidă (sub formă de clorhidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

și zaharoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru o singură utilizare.
Utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: manipulați cu atenție.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Oncopeptide AB (publ)
111 37 Stockholm
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1669/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Eticheta flaconului

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Pepaxti 20 mg pulbere pentru concentrat
melfalan flufenamidă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Utilizare i.v. după reconstituire și diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 mg/ml după reconstituire

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic: manipulați cu atenție.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Pepaxti 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă melfalan flufenamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pepaxti și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Pepaxti
3. Cum se administrează Pepaxti
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pepaxti
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pepaxti și pentru ce se utilizează

Pepaxti face parte dintr-o clasă de medicamente împotriva cancerului numite agenți alchilanți. Acesta acționează prin legarea de ADN (instrucțiunea genetică necesară pentru ca celulele să supraviețuiască și să se înmulțească) și prin distrugerea acestuia, contribuind astfel la oprirea dezvoltării celulelor canceroase.

Pepaxti se administrează împreună cu steroidul dexametazonă, pentru tratarea adulților cu mielom multiplu, o formă de cancer al sângelui. Se utilizează atunci când boala nu a răspuns la cel puțin trei tipuri de medicamente împotriva cancerului. Dacă vi s-a efectuat un transplant de celule stem (o procedură în care celulele care produc sângele sunt eliminate și înlocuite), perioada până la revenirea mielomului multiplu după transplant trebuie să fie de cel puțin 3 ani.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Pepaxti

Nu utilizați Pepaxti

- dacă sunteți alergic la melfalan flufenamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă alăptați

Atenționări și precauții

Înainte de a utiliza Pepaxti, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Sângerare și apariție de vânătăi anormale și număr mic de trombocite (celule ale sângelui)

Pepaxti poate reduce numărul de celule ale sângelui numite trombocite care ajută la coagularea sângelui. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă începeți să sângerați, de exemplu, o sângerare nazală sau dacă vă apar vânătăi pe piele.

Febră și număr mic de globule albe

Pepaxti poate reduce numărul de globule albe, care sunt importante în combaterea infecțiilor. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți simptome de infecție precum febră, frisoane sau tuse.

Număr mic de globule roșii

Pepaxti poate reduce numărul de globule roșii, care transportă oxigenul în celulele din organismul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va recolta în mod regulat probe de sânge, pentru a vă monitoriza celulele sângelui. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă vă simțiți slăbit sau obosit, dacă sunteți palid sau dacă aveți dificultăți la respirație.

Infecții

Infecțiile, cum ar fi infecția pulmonară (pneumonia) și infecția căilor respiratorii superioare (care cauzează simptome asemănătoare răcelii), sunt foarte frecvente în asociere cu Pepaxti. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți febră sau alte semne de infecție. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda terapie preventivă cu antibiotice, pentru a reduce riscul de apariție a infecțiilor.

Risc de diaree, greață sau vărsături

Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți diaree, greață sau vărsături.

Risc de dezvoltare de cheaguri de sânge

Utilizarea Pepaxti în asociere cu dexametazona poate crește riscul de apariție a cheagurilor de sânge. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați avut vreodată un cheag de sânge într-o venă (tromboză). Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă vi se umflă un picior sau un braț, dacă respirați mai greu sau dacă aveți dureri în piept.

Risc de cancer suplimentar

Este important de reținut că pacienții cu mielom multiplu tratați cu Pepaxti pot dezvolta tipuri suplimentare de cancer; de aceea, medicul dumneavoastră trebuie să evalueze cu atenție raportul beneficiu-risc pentru dumneavoastră când vă prescrie acest medicament.

Boală de rinichi

Dacă aveți funcția renală redusă, reacțiile adverse determinate de Pepaxti asupra celulelor din sângele dumneavoastră se pot agrava. Sunt prea puține informații disponibile privind utilizarea medicamentului la pacienții cu insuficiență renală severă, pentru a se putea recomanda o doză sigură și eficientă.

Vaccinările

Vaccinurile care conțin organisme vii, dar slăbite, cunoscute sub denumirea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate (cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei) sunt contraindicate în timpul tratamentului cu Pepaxti, deoarece pot cauza infecție. Cu toate acestea, pot fi utilizate alte tipuri de vaccinuri, cunoscute sub numele de vaccinuri inactivate sau vaccinuri pe bază de ARNm. Înainte de a vă vaccina, spuneți-i furnizorului de servicii medicale că urmați un tratament cu Pepaxti.

Copii și adolescenți

Pepaxti nu este destinat utilizării la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Pepaxti împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, deoarece poate dăuna fătului. Medicul va discuta cu dumneavoastră riscurile potențiale ale utilizării Pepaxti în timpul sarcinii.

Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil:

- Medicul dumneavoastră vă va cere să efectuați un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Pepaxti.
- Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de 6 luni după ultima doză de Pepaxti. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele de contracepție eficiente care ar putea fi potrivite pentru dumneavoastră.

Dacă sunteți un bărbat care ar putea deveni tatăl unui copil:

- Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de 6 luni după ultima doză de Pepaxti.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Pepaxti deoarece poate fi dăunător pentru copilul dumneavoastră.

Fertilitatea

Pepaxti poate afecta ovarele sau sperma, ceea ce poate cauza infertilitate (incapacitatea de a avea copii). La femei, menstruația se poate opri. La bărbați, incapacitatea de a concepe un copil (sterilitate) din cauza lipsei de spermă poate fi permanentă. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind conservarea spermei înainte de tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Pepaxti poate provoca greață și amețeli, care vă pot reduce capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum se administrează Pepaxti

Pepaxti se prepară sub formă de soluție și se administrează de către medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală prin picurare în venă (perfuzie intravenoasă), timp de 30 de minute. Medicul dumneavoastră va decide cu privire la doza corectă de Pepaxti. Doza inițială recomandată este de 40 mg, la interval de patru săptămâni. Dacă aveți greutatea corporală de 60 kg sau mai mică, doza inițială recomandată este de 30 mg, la interval de 4 săptămâni. Tratamentul va continua atâta timp cât prezintă beneficii terapeutice și nu aveți reacții adverse inacceptabile. Ca parte a tratamentului, veți lua și un alt medicament, dexametazonă, pe cale orală.

Dacă utilizați mai mult Pepaxti decât trebuie

Acest medicament va fi administrat de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală. În eventualitatea puțin probabilă în care vi se administrează o doză prea mare (o supradoză), medicul dumneavoastră vă va verifica, inclusiv prin recoltarea de probe de sânge, pentru a vă monitoriza celulele din sânge.

Dacă uitați să utilizați Pepaxti

Este foarte important să mergeți la toate programările, pentru a vă asigura că tratamentul dă rezultate. Dacă nu mergeți la o programare, contactați medicul sau mergeți la spital cât mai curând posibil.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Contactați imediat un medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- Febră, frisoane, dureri în gât, tuse sau orice alte semne de infecție (din cauza lipsei celulelor albe din sânge numite neutrofile, care combat infecțiile).
- Respirație rapidă, puls rapid, febră și frisoane, eliminarea unei cantități foarte mici de urină sau lipsă a urinării, greață și vărsături, confuzie, pierdere a conștienței (din cauza unei infecții bacteriene grave a sângelui, numite sepsis sau șoc septic).
- Sângerare sau apariție de vânătăi fără motiv, inclusiv sângerări din nas (din cauza numărului mic de trombocite din sânge [trombocitopenie]).
- Respirație dificilă (din cauza unei infecții grave în piept, inflamării plămânilor sau a unui cheag de sânge în plămâni);
- Dureri și umflături la nivelul picioarelor sau brațelor, în special în partea inferioară a picioarelor sau la nivelul gambelor (cauzate de cheaguri de sânge).

Alte reacții adverse care pot apărea

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Scădere a numărului de trombocite din sânge (trombocitopenie)
- Scădere a numărului unui tip de globule albe numite neutrofile (neutropenie)
- Număr mic de globule roșii care transportă oxigenul în sânge (anemie), ceea ce cauzează slăbiciune și oboseală
- Infecție la plămâni (pneumonie)
- Infecție a căilor respiratorii care se prezintă, de exemplu, cu febră, tuse și simptome asemănătoare răcelii;
- Diaree
- Greață
- Febră
- Tuse
- Dificultăți la respirație
- Oboseală extremă (extenuare)
- Slăbiciune

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Infecție bacteriană gravă a sângelui (septicemie)
- Febră, însoțită de reducerea numărului unor celule albe din sânge (neutropenie)
- Număr mic al unui tip de globule albe numite limfocite (limfopenie), care ajută și la combaterea infecțiilor;
- Scădere a numărului total de globule albe
- Scădere a poftei de mâncare
- Concentrație scăzută de potasiu (poate cauza slăbiciune musculară și bătăi neregulate ale inimii)
- Concentrație mare de acid uric în sânge (poate cauza gută și probleme ale rinichilor)
- Durere de cap
- Amețeli
- Dificultăți la respirație în timpul activității fizice
- Sângerare nazală
- Vărsături
- Tromboză venoasă profundă (cheag de sânge în venă)
- Vânătăi

Mai puțin frecvente: (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- Infecție bacteriană gravă a sângelui, cu tensiune arterială periculos de mică (șoc septic), care poate pune viața în pericol sau chiar poate fi letală
- Cheag de sânge în plămâni
- Un tip de cancer al sângelui numit sindrom mielodisplazic (SMD)
- Un tip de cancer al sângelui numit leucemie mieloidă acută (LMA)

Medicul sau asistenta medicală vă poate administra medicamente suplimentare pentru a vă trata simptomele și/sau pentru a preveni reacțiile adverse.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pepaxti

Pepaxti va fi păstrat la spital sau la clinică, astfel încât aceste instrucțiuni vor fi destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta și cutia flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pepaxti

- Substanța activă este melfalan flufenamidă. Un flacon conține 20 mg de melfalan flufenamidă (sub formă de clorhidrat).
- Cealaltă componentă este zaharoza (zahăr).

Cum arată Pepaxti și conținutul ambalajului

Pepaxti este o pulbere de culoare albă până la aproape albă într-un flacon de sticlă.

Fiecare cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Oncopeptide AB (publ)

Luntmakargatan 46

111 37 Stockholm

Suedia

Fabricantul

Eumedica NV

Chemin de Nauwelette 1

7170 Gestionare

Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pas cu pas pentru utilizare și manipulare, reconstituire și administrare

Pepaxti trebuie preparat de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică, pentru a asigura sterilitatea soluției preparate.

Solvenți suplimentari necesari pentru preparare:

Soluție injectabilă/perfuzabilă de glucoză 5 % (la temperatura camerei).

Pungă de 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) rece (2°C - 8°C) (păstrată la frigider cel puțin 4 ore)

Tabelul 1 Volume de diluție per doză de Pepaxti

Descrierea volumului	Doza de Pepaxti			
	40 mg (2 flacoane)	30 mg (1,5 flacoane)	20 mg (1 flacon)	15 mg (0,75 flacon)
Volumul de soluție de Pepaxti reconstituită necesară pentru produsul final	80 ml	60 ml	40ml	30 ml
Volumul total final al pungii de perfuzie după diluare	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Concentrația de Pepaxti după diluare	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Etapele pregătirii

Citiți instrucțiunile complete înainte de începerea preparării.

Etapele 3-5 trebuie finalizate într-un interval de 30 de minute.

Etapele de reconstituire și diluare

Etapa 1

Stabiliți numărul de flacoane necesare pentru doză, conform Tabelului 1 „Volume de diluție per doză de Pepaxti”. Lăsați flaconul (flacoanele) la temperatura camerei cel puțin 30 de minute.

Etapa 2

Agitați flaconul (flacoanele) cu putere sau învârtiți-l(e) pentru a transforma pulberea liofilizată în pulbere liberă.

Etapele 3-5 trebuie finalizate în cel mult 30 de minute

Etapa 3

Pentru o doză de Pepaxti de 40 mg	Pentru o doză de Pepaxti de 30 mg	Pentru o doză de Pepaxti de 20 mg	Pentru o doză de Pepaxti de 15 mg
Se reconstituie aseptice fiecare dintre cele 2 flacoane cu 40 ml de soluție perfuzabilă de glucoză 5%, pentru a obține o concentrație finală de 0,5 mg/ml.	Se reconstituie aseptice fiecare dintre cele 2 flacoane cu 40 ml de soluție perfuzabilă de glucoză 5%, pentru a obține o concentrație finală de 0,5 mg/ml.	Se reconstituie aseptice 1 flacon cu 40 ml de soluție perfuzabilă de glucoză 5%, pentru a obține o concentrație finală de 0,5 mg/ml.	Se reconstituie aseptice 1 flacon cu 40 ml de soluție perfuzabilă de glucoză 5%, pentru a obține o concentrație finală de 0,5 mg/ml.

Asigurați-vă că soluția perfuzabilă de glucoză 5 % se află la temperatura camerei (între 20°C și 25°C). Agitați flaconul (flacoanele) cu putere, până când soluția devine limpede. Așezați flaconul (flacoanele) în poziție verticală, pentru a permite disiparea bulelor de aer, în vederea confirmării unei soluții limpezi.

Etapa 4

Extrageți 80 ml dintr-o pungă de 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), păstrată la frigider (2°C - 8°C). Aruncați cei 80 ml extrași.

Etapa 5

Pentru o doză de Pepaxti de 40 mg	Pentru o doză de Pepaxti de 30 mg	Pentru o doză de Pepaxti de 20 mg	Pentru o doză de Pepaxti de 15 mg
Extrageți 80 ml de soluție reconstituită din flacoanele de Pepaxti și transferați soluția extrasă într-o soluție injectabilă intravenoasă (i.v.) care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a obține o concentrație finală de 0,16 mg/ml.	Extrageți 60 ml de soluție reconstituită din flacoanele de Pepaxti și transferați soluția extrasă într-o soluție injectabilă intravenoasă (i.v.) care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a obține o concentrație finală de 0,13 mg/ml.	Extrageți 40 ml de soluție reconstituită din flaconul de Pepaxti și transferați soluția extrasă într-o soluție injectabilă intravenoasă (i.v.) care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a obține o concentrație finală de 0,10 mg/ml.	Extrageți 30 ml de soluție reconstituită din flaconul de Pepaxti și transferați soluția extrasă într-o soluție injectabilă intravenoasă (i.v.) care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a obține o concentrație finală de 0,08 mg/ml.

Aruncați orice cantitate rămasă neutilizată în flacon (flacoane).

Întoarceți ușor punga, pentru a omogeniza soluția. A nu se agita. Verificați dacă soluția este limpede și incoloră până la galben deschis. Nu utilizați dacă observați modificări de culoare ale soluției sau particule.

Termene de păstrare

Pepaxti se degradează în soluție, în special la temperatura camerei, iar termenul de păstrare pentru soluția diluată nu trebuie depășite.

Pentru administrare imediată

Perfuzia cu soluția diluată trebuie inițiată **în decurs de 60 de minute** de la începerea reconstituirii (etapa 3).

Pentru administrarea amânată

Dacă nu se utilizează pentru administrare imediată, soluția diluată trebuie introdusă în frigider (2°C - 8°C) în decurs de 30 de minute de la reconstituirea inițială (etapa 3) și poate fi păstrată **până la 6 ore**.

Administrare

Înainte de administrare, medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare. Nu se utilizează dacă se observă particule opace, modificări de culoare sau particule străine.

Etape de administrare

Etapa 6

Administrați Pepaxti sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute prin intermediul unei căi venoase periferice sau al unui dispozitiv de acces venos central, de exemplu PICC sau cateter venos central tunelat. Dacă punga de perfuzie a fost păstrată la frigider, lăsați-o să ajungă la temperatura camerei (20°C - 25°C). Începeți administrarea perfuziei în decurs de 30 de minute după ce scoateți soluția diluată din frigider.

Etapa 7

După încheierea perfuziei cu Pepaxti, spălați cateterul cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

Eliminare

Pepaxti este un medicament citotoxic, pentru o singură utilizare. Procedura pentru manipularea și eliminarea în condiții de siguranță a analogilor de nitrogen mustard trebuie urmată de profesioniștii din domeniul sănătății sau de personalul medical și trebuie să respecte recomandările actuale pentru medicamentele citotoxice. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.