

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pepaxti 20 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 20 mg melfalán-flufenamidu (vo forme hydrochloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).
Lyofilizovaný biely až sivobiely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Pepaxti je indikovaný v kombinácii s dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň tri predchádzajúce línie liečby, ktorých ochorenie je refraktérne na aspoň jeden inhibítor proteazómu, jednu imunomodulačnú látku a jednu anti-CD38 monoklonálnu protilátku a ktorí vykazovali progresiu ochorenia počas poslednej liečby alebo po nej. U pacientov s predchádzajúcou autológou transplantáciou kmeňových buniek (autologous stem cell transplantation, ASCT) má byť čas do progresie najmenej 3 roky po transplantácii (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Pepaxti musí začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou mnohopočetného myelómu.

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka lieku Pepaxti je 40 mg v 1. deň každého 28-dňového cyklu liečby. Pre pacientov s telesnou hmotnosťou do 60 kg sa odporúča úvodná dávka 30 mg v 1. deň každého 28-dňového cyklu. Odporúča sa, aby liečba pokračovala do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity (pozri časť 5.1).

Odporúčaná dávka dexametazónu je 40 mg perorálne na 1., 8., 15. a 22. deň každého 28-dňového cyklu liečby. Odporúčaná dávka dexametazónu u pacientov vo veku 75 rokov a starších je 20 mg. Ďalšie informácie o podávaní dexametazónu sa nachádzajú v časti 5.1 a v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Úprava dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Liek Pepaxti sa nesmie podávať, ak je počet neutrofilov nižší ako $1 \times 10^9/l$ alebo ak je počet krvných doštičiek nižší ako $50 \times 10^9/l$.

Odporúčané zníženie dávky a úpravy dávky z dôvodu nežiaducich reakcií na liek Pepaxti sú uvedené v tabuľkách 1 a 2.

Tabuľka 1: Odporúčané zníženie dávky z dôvodu nežiaducich reakcií na liek Pepaxti

Zníženie dávky	Dávka* u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 60 kg	Dávka* u pacientov s telesnou hmotnosťou 60 kg alebo nižšou
	40 mg	30 mg
Prvé	30 mg	20 mg
Druhé	20 mg	15 mg
Tretie	15 mg	U pacientov, ktorí nedokážu tolerovať dávku 15 mg, liečbu liekom Pepaxti natrvalo ukončíte.
Ďalšie	U pacientov, ktorí nedokážu tolerovať dávku 15 mg, liečbu liekom Pepaxti natrvalo ukončíte.	-

Podávaná intravenózne v 1. deň každého 28-dňového cyklu. Úpravy dávky sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávky z dôvodu nežiaducich reakcií na liek Pepaxti (stupeň nežiaducej reakcie podľa CTCAE v 5.0)

Nežiaduca reakcia	Závažnosť	Úprava dávky
Hematologická nežiaduca reakcia (pozri časť 4.4)	Počet krvných doštičiek nižší ako $50 \times 10^9/l$ v určený deň dávkovania lieku Pepaxti	- Vysaďte liek Pepaxti a raz za týždeň monitorujte počet krvných doštičiek, kým počet krvných doštičiek nebude $50 \times 10^9/l$ alebo vyšší. - Obnovte podávanie lieku Pepaxti v dávke nižšej o 1 úroveň.
	Absolútny počet neutrofilov nižší ako $1 \times 10^9/l$ v určený deň dávkovania lieku Pepaxti	- Vysaďte liek Pepaxti a raz za týždeň monitorujte počet neutrofilov, kým počet neutrofilov nebude $1 \times 10^9/l$ alebo vyšší. - Obnovte podávanie lieku Pepaxti v dávke o 1 úroveň nižšej.
Nehematologická nežiaduca reakcia (pozri časť 4.8)	2. stupeň	- Zvážte vysadenie lieku Pepaxti, kým neodznajú aspoň na 1. stupeň alebo na východiskový stupeň. - Zvážte opätovné podávanie lieku Pepaxti v dávke nižšej o 1 úroveň.
	3. alebo 4. stupeň	- Vysaďte liek Pepaxti, kým sa nezmierni aspoň na 1. stupeň alebo na východiskový stupeň. - Zvážte obnovenie podávania lieku Pepaxti v dávke nižšej o 1 úroveň.

Odporúčané súbežne podávané lieky

Má sa zvážiť, či sa na zníženie rizika infekcií má podávať profylaktická súbežná liečba antimikrobiálnymi liekmi (pozri časť 4.8).

Antiemetiká sa majú podávať pred liečbou a počas liečby liekom Pepaxti podľa uváženia lekára a v súlade s miestnou praxou (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov sa neodporúča žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (eGFR) nad 45 ml/min/1,73 m² nie je potrebná úprava dávky lieku Pepaxti. U pacientov s eGFR 30 - 45 ml/min/1,73 m² sa odporúča 30 mg dávka. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o pacientoch s eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² na podporu odporúčania ohľadne dávkovania (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Pepaxti (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii dostatočné údaje na podporu odporúčania ohľadne dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Pepaxti u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek Pepaxti je na intravenózne použitie.

Liek Pepaxti sa má podávať ako 30-minútová infúzia periférnou venóznou cestou alebo cez pomôcku na zabezpečenie centrálného venózneho vstupu, napríklad cez periférne zavedený centrálny katéter (PICC) alebo tunelizovaný centrálny venózný katéter. Pri periférnom podávaní sa odporúča striedať žily, do ktorých sa podáva infúzia. V prípade extravazácie sa má podávanie ihneď prerušiť a má sa použiť centrálna venózna linka.

Pred podaním musí zdravotnícky pracovník liek Pepaxti rekonstituovať a zriediť. Infúzia zriedeného roztoku sa musí začať do 60 minút od začiatku počiatočnej rekonstitúcie, alebo sa roztok musí uložiť do chladničky do 30 minút od začiatku počiatočnej rekonstitúcie.

Pokyny na rekonstitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Melfalán-flufenamid môže spôsobiť poškodenie lokálneho tkaniva. Ak sa vyskytne extravazácia, nemá sa podávať priamou infúziou do periférnej žily (pozri časť 4.2).

Trombocytopénia

Liek Pepaxti môže spôsobiť trombocytopéniu. V klinických štúdiách bola často hlásená trombocytopénia (zahŕňajúca znížený počet krvných doštičiek) (pozri časť 4.8). Keďže trombocytopénia môže zvýšiť riziko závažných krvácaných udalostí, pacientov treba poučiť, aby sa v prípade výskytu znakov alebo príznakov krvácania a tvorby modrín obrátili na lekára.

Počet krvných doštičiek sa má monitorovať na začiatku liečby, počas liečby a podľa klinickej indikácie. Počas prvých dvoch mesiacov liečby sa majú pacienti sledovať častejšie. Liek Pepaxti sa nemá podávať, ak je počet krvných doštičiek nižší ako $50 \times 10^9/l$. Liečba sa má vysadiť dovtedy, kým počet krvných doštičiek nedosiahne $50 \times 10^9/l$ alebo viac (bez nedávnych transfúzií), a liečba sa má obnoviť v dávke nižšej o jednu úroveň. Dávka a/alebo dávkovací režim sa majú upraviť na základe znakov a príznakov krvácania (pozri časť 4.2). Liečba trombocytopénie transfúziami a/alebo inými liekmi sa má považovať za klinicky indikovanú.

Neutropénia

Liek Pepaxti môže spôsobiť neutropéniu. V klinických štúdiách bola často hlásená neutropénia (zahŕňajúca znížený počet neutrofilov) (pozri časť 4.8). Keďže neutropénia môže zvýšiť riziko vzniku infekcií, pacientov treba poučiť, aby sa v prípade výskytu znakov alebo príznakov infekcie obrátili na lekára.

Počet neutrofilov sa má sledovať na začiatku liečby, počas liečby a podľa klinickej indikácie. Počas prvých dvoch mesiacov liečby sa majú pacienti sledovať častejšie. Liek Pepaxti sa nemá podávať, ak

je absolútny počet neutrofilov nižší ako $1 \times 10^9/l$. Liečba sa má vysadiť dovtedy, kým absolútny počet neutrofilov bude $1 \times 10^9/l$ alebo vyšší, a liečba sa má obnoviť v dávke nižšej o jednu úroveň. Dávka a/alebo dávkovací režim sa majú upraviť na základe znakov a príznakov infekcie (pozri časť 4.2). Liečba neutropenických pacientov hematopoetickými rastovými faktormi a/alebo profylaktickými antimikrobiálnymi liekmi sa má považovať za klinicky indikovanú (pozri časť 4.2).

Anémia

V klinických štúdiách bola často hlásená anémia (pozri časť 4.8). Počet červených krviniek sa má monitorovať na začiatku liečby, počas liečby a podľa klinickej indikácie. Počas prvých dvoch mesiacov liečby sa majú pacienti sledovať častejšie. Liečba anémie transfúziami a/alebo erythropoetínom sa má považovať za klinicky indikovanú.

Infekcie

Liek Pepaxti môže spôsobiť infekcie vrátane infekcií stupňa ≥ 3 , ako sú pneumónia a infekcie horných dýchacích ciest (pozri časť 4.8). U pacientov sa má pozorne sledovať výskyt príznakov infekcie. Liečba infekcií pomocou antimikrobiálnych látok sa má považovať za klinicky indikovanú.

Gastrointestinálne udalosti

Nauzea a hnačka sa počas liečby liekom Pepaxti vyskytujú veľmi často a vracanie sa vyskytuje často (pozri časť 4.8). Pred infúziou a počas infúzie melfalán-flufenamidu sa má zvážiť profylaxia antiemetikami (pozri časť 4.2).

Tromboembolické udalosti

U pacientov, ktorí dostávali liek Pepaxti v kombinácii s dexametazónom, sa pozorovali venózne tromboembolické udalosti (pozri časť 4.8). Pacienti so známymi rizikovými faktormi pre tromboembolizmus vrátane predchádzajúcej trombózy sa majú pozorne sledovať. O prijatí profylaktických opatrení sa má rozhodnúť po dôkladnom posúdení základných rizikových faktorov daného pacienta vrátane výskytu trombocytopénie. U vysokorizikových pacientov možno zvážiť protitrombotickú profylaxiu.

Mutagenita

Melfalán, metabolit melfalán-flufenamidu, je u zvierat mutagénny a u pacientov liečených melfalánom boli pozorované chromozómové aberácie.

Karcinogenita

Akútna myeloidná leukémia (AML) a myelodysplastické syndrómy (MDS)

U pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali liek Pepaxti, sa vyskytli AML a MDS (pozri časť 4.8). Pri zvažovaní použitia melfalán-flufenamidu musí byť leukemogénne riziko vyvážené potenciálnym terapeutickým prínosom. Pacienti majú byť pred liečbou a počas liečby pozorne sledovaní z hľadiska výskytu AML a MDS.

Druhé primárne malignity (Second primary malignancies, SPM)

Použitie alkylačných látok sa spája so vznikom SPM, pričom SPM boli hlásené aj po použití lieku Pepaxti, pozri časť 4.8. Ak sa metabolit melfalán-flufenamidu melfalán používa v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom, a v menšej miere v kombinácii s talidomidom a prednizónom, spája sa so zvýšeným rizikom solídnych SPM u starších pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom. Melfalán-flufenamid nie je indikovaný v kombinácii s lenalidomidom ani talidomidom. Pacienti majú byť pred liečbou a počas liečby pozorne sledovaní z hľadiska výskytu SPM.

Predchádzajúca autológna transplantácia kmeňových buniek (ASCT)

Liek Pepaxti sa neodporúča u pacientov, u ktorých došlo k progresii v čase do 36 mesiacov po ASCT (pozri časť 4.1). Vychádza sa z výsledkov štúdie OP-103 (OCEAN), randomizovaného skúšania fázy 3 u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom po 2 až 4 líniiach predchádzajúcej liečby a refraktérnym na lenalidomid a poslednú líniu liečby. Z analýz *post-hoc* vyplynulo, že pacienti liečení melfalán-flufenamidom/dexametazónom, u ktorých došlo k progresii v čase kratšom ako 36 mesiacov po ASCT, sa v porovnaní s porovnávacou skupinou liečenou pomalidomidom/dexametazónom zaznamenala menšia miera prežitia, s mediánom celkového prežitia 15,7 mesiaca (95% IS: 11,9; 20,5; n = 101 v skupine liečenej melfalán-flufenamidom/dexametazónom) v porovnaní s 28,7 mesiaca (95 % IS: 20,2; 34,1; n = 101 v skupine liečenej pomalidomidom/dexametazónom). V prípade pacientov, ktorí nepodstúpili ASCT alebo u ktorých došlo k progresii v čase dlhšom ako 36 mesiacov po ASCT, bol medián celkového prežitia 23,6 mesiaca (95 % IS: 18,9; 28,0; n = 145) u tých, ktorí boli liečení melfalán-flufenamidom/dexametazónom oproti 19,8 mesiaca (95 % IS: 12,6; 26,5; n = 148) v skupine liečenej pomalidomidom/dexametazónom.

Myeloablatívna kondicionačná liečba

Účinnosť a bezpečnosť lieku Pepaxti v dávkach potrebných na myeloabláciu sa u ľudí neskúmali. Liek Pepaxti sa nemá používať na kondicionačnú liečbu pred transplantáciou kmeňových buniek.

Porucha funkcie obličiek

Keďže u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť výrazná supresia kostnej drene, títo pacienti sa majú pozorne sledovať. U pacientov s eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² nie sú k dispozícii dostatočné údaje na podporu odporúčania ohľadne dávky (pozri časť 4.2).

Oslabené živé vakcíny

U pacientov dostávajúcich oslabené živé vakcíny bolo v súvislosti s metabolitom melfalánu opísané riziko závažného ochorenia, ktoré môže viesť k úmrtiu. Toto riziko sa zvyšuje u pacientov, ktorí sú už v dôsledku základného ochorenia imunosuprimovaní. Má sa použiť inaktivovaná očkovacia látka alebo očkovacia látka na báze mRNA, pokiaľ existuje.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nevykonalí sa žiadne interakčné štúdie s melfalán-flufenamidom. Na základe dostupných *in vitro* a klinických údajov v prípade melfalán-flufenamidu existuje nízke riziko farmakokinetických alebo farmakodynamických liekových interakcií (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Tak ako pri každej cytotoxickej liečbe, pacienti a pacientky, ktorí dostávajú melfalán-flufenamid, majú používať účinné a spoľahlivé metódy antikoncepcie až do šiestich mesiacov po ukončení liečby.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití melfalán-flufenamidu u gravidných žien. V štúdiách na zvieratách s metabolitom melfalán-flufenamidu melfalánom sa preukázala reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Vzhľadom na genotoxické vlastnosti a štrukturálnu podobnosť melfalán-flufenamidu so známymi teratogénymi zlúčeninami je možné, že melfalán-flufenamid môže vyvolať vrodené malformácie u potomkov liečených pacientov. Melfalán-flufenamid sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu melfalán-flufenamidom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa melfalán-flufenamid alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Melfalán-flufenamid je pre svoje genotoxické vlastnosti počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Fertilita

Predpokladá sa, že tak ako iné látky s alkylačnými vlastnosťami, melfalán-flufenamid potláča funkciu vaječníkov u žien pred menopauzou, čo u veľkého počtu pacientok vedie k amenorei.

V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že melfalán-flufenamid môže mať nežiaduce účinky na spermatogézu (pozri časť 5.3). Preto je možné, že melfalán-flufenamid môže spôsobiť dočasné alebo trvalé nežiaduce účinky na fertilitu u mužov. Pred liečbou sa odporúča kryokonzervácia spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Pepaxti má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je možné, že túto schopnosť môžu ovplyvniť určité nežiaduce reakcie na melfalán-flufenamid, ako sú závraty a nauzea.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lieku Pepaxti v kombinácii s dexametazónom sa hodnotila u 491 pacientov s mnohopočetným myelómom vrátane 147 pacientov s ochorením refraktérnym na tri triedy liekov, ktorí dostali aspoň tri predchádzajúce línie liečby. Najčastejšie nežiaduce reakcie sú trombocytopénia (83 %), neutropénia (72 %), anémia (66 %), nauzea (21 %), hnačka (19 %) a pyrexia (19 %). Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie sú pneumónia (11 %), trombocytopénia (5 %) a infekcia dýchacích ciest (4 %).

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

V tabuľke 3 sú zhrnuté nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené u pacientov liečených liekom Pepaxti. Údaje odzrkadľujú expozíciu lieku Pepaxti ako jedinému lieku u 13 pacientov a u 478 pacientov, ktorým bol podávaný v kombinácii s dexametazónom.

Nežiaduce reakcie sú opísané pomocou výrazov triedy orgánových systémov podľa MedDRA. veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených liekom Pepaxti v klinických štúdiách

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Celková frekvencia	Frekvencia – 3./4. stupeň
Infekcie a nákazy	septický šok	menej časté	menej časté
	sepsa ¹	časté	časté
	pneumónia ²	veľmi časté	časté
	infekcia dýchacích ciest ³	veľmi časté	časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	myelodysplastický syndróm (MDS)	menej časté	menej časté
	akútna myeloidná leukémia (AML)	menej časté	menej časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Celková frekvencia	Frekvencia – 3./4. stupeň
Poruchy krvi a lymfatického systému	febrilná neutropénia	časté	časté
	trombocytopénia ⁴	veľmi časté	veľmi časté
	neutropénia ⁵	veľmi časté	veľmi časté
	anémia	veľmi časté	veľmi časté
	leukopénia	časté	časté
	lymfopénia	časté	časté
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla	časté	menej časté
	hypokalémia	časté	časté
	hyperurikémia	časté	menej časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté	menej časté
	závrat	časté	menej časté
Poruchy ciev	hlboká žilová trombóza	časté	menej časté
	hematóm	časté	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	pľúcna embólia	menej časté	menej časté
	dyspnoe	veľmi časté	menej časté
	námahové dyspnoe	časté	-
	kašeľ	veľmi časté	menej časté
	epistaxa	časté	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	veľmi časté	časté
	nevoľnosť	veľmi časté	menej časté
	vracanie	časté	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia	veľmi časté	časté
	únava	veľmi časté	časté
	asténia	veľmi časté	časté

¹ Sepsa zahŕňa prípady sepsy, sepsy spôsobenej mikroorganizmom *escherichia*, bakteriálnej sepsy a urosepsy.

² Pneumónia zahŕňa prípady pneumónie, pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii*, pneumónie spôsobenej COVID-19, chrípkovej pneumónie a vírusovej pneumónie.

³ Infekcia dýchacích ciest zahŕňa prípady infekcie dýchacích ciest, vírusovej infekcie dýchacích ciest, infekcie horných dýchacích ciest, vírusovej infekcie horných dýchacích ciest, bronchitídy, vírusovej bronchitídy a infekcie dolných dýchacích ciest.

⁴ Trombocytopénia zahŕňa prípady trombocytopénie a zníženého počtu krvných doštičiek.

⁵ Neutropénia zahŕňa prípady neutropénie a zníženého počtu neutrofilov.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Trombocytopénia

Trombocytopénia bola hlásená u 83 % pacientov, trombocytopénia 3./4. stupňa bola hlásená u 74 % pacientov liečených liekom Pepaxti. Trombocytopénia 3./4. stupňa sa počas prvého cyklu liečby vyskytla u 33 % pacientov. Medián času do nástupu trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa bol 43 dní od prvej dávky. Trombocytopénia 3./4. stupňa viedla k oddialeniu dávky, zníženiu dávky a ukončeniu podávania lieku Pepaxti u 41 %, 23 % a 12 % pacientov, v uvedenom poradí.

Krvácanie

Krvácanie akéhokoľvek stupňa bolo hlásené u 21 % pacientov. Krvácanie 3. stupňa bolo hlásené u 2 % pacientov a krvácanie 4. stupňa bolo hlásené u < 1 % pacientov. Najčastejšie hlásené krvácania boli epistaxa, ktorá postihovala 6 % pacientov, a nešpecifikovaný hematóm, ktorý postihoval 2 % pacientov. Krvácania, ktoré sa začali v cykle súbežne s trombocytopéniou 3./4. stupňa, boli hlásené u 14 % pacientov.

Neutropénia

Neutropénia bola hlásená u 72 % pacientov, neutropénia 3./4. stupňa bola hlásená u 66 % pacientov liečených liekom Pepaxti. Neutropéniu 3./4. stupňa malo počas prvého cyklu liečby 38 % pacientov. Medián času do nástupu neutropénie 3. alebo 4. stupňa bol 22 dní od prvej dávky.

Neutropénia 3./4. stupňa viedla k oddialeniu dávky, zníženiu dávky a ukončeniu podávania lieku Pepaxti u 26 %, 9 % a 4 % pacientov, v uvedenom poradí.

Infekcie sa vyskytovali v cykle súbežne s neutropéniou 3./4. stupňa u 21 % pacientov. Klinicky významné infekcie (3. alebo vyšší stupeň) boli hlásené u 8 % pacientov so súbežnou neutropéniou 3. – 4. stupňa. Febrilná neutropénia bola hlásená u 4 % pacientov.

Infekcie

Všetci pacienti v cieľovej populácii sú v dôsledku svojho stavu imunodeficiencie ohrození infekciami. Myelosupresia a imunosupresívne účinky vyvolané melfalán-flufenamidom môžu uľahčiť rozvoj infekcií, ktoré môžu pri najťažších prejavoch viesť k smrti. Môže byť užitočné prijať profylaktické opatrenia, ako je podávanie antimikrobiálnych látok (pozri časť 4.2).

Spomedzi pacientov, ktorí dostávali liek Pepaxti, sa u 52 % pacientov vyskytol ktorýkoľvek typ infekcie. Najčastejšími typmi infekcií sú pneumónia a iné infekcie dýchacích ciest.

Anémia

Anémia bola hlásená u 66 % pacientov, anémia 3. stupňa bola hlásená u 41 % pacientov a anémia 4. stupňa bola hlásená u 1 % pacientov liečených liekom Pepaxti.

Druhé primárne malignity

Alkylačné látky sa spájajú so vznikom MDS, AML a iných druhých primárnych malignít. Vznik MDS a AML u pacientov, ktorí dostávajú liek Pepaxti v klinických štúdiách, bol menej častý. Bol hlásený aj nízky počet iných druhých primárnych malignít, najčastejšie bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa pravdepodobne vyskytnú gastrointestinálne udalosti, ako sú nevoľnosť a vracanie, a hematologické udalosti v dôsledku supresie kostnej drene. Pacient sa má sledovať z hľadiska výskytu akýchkoľvek známk alebo príznakov nežiaducich reakcií vrátane realizácie kompletného vyšetrenia krvného obrazu raz za týždeň počas najmenej 4 týždňov a v prípade potreby sa má nasadiť vhodná podporná liečba, napríklad transfúzia krvi, podávanie antimikrobiálnych látok a/alebo hematopoetických rastových faktorov. Pre melfalán-flufenamid neexistuje žiadne známe špecifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, analógy dusíkatého yperitu, ATC kód: L01AA10

Mechanizmus účinku

Melfalán-flufenamid je peptidový konjugovaný alkylačný liek. Liek sa skladá z dipeptidu a alkylačnej zložky zo skupiny analógov dusíkatého yperitu (analógy horčičného dusíka). Lipofilný intaktný peptidový konjugát sa rýchlo prostredníctvom pasívneho transportu rýchlo distribuuje do buniek, kde je esterázami a peptidázami viazaný a katalyzovaný na metabolit melfalán. Podobne ako v prípade

d ďalších liekov obsahujúcich dusíkatý yperit sa na protinádorovej aktivite melfalán-flufenamidu podľa krížová väzba medzi DNA. V bunkových testoch melfalán-flufenamid inhiboval proliferáciu a navodil apoptózu hematopoetických nádorových buniek. Zachovaná cytotoxická aktivita bola preukázaná v bunkách mnohopočetného myelómu s absenciou alebo poruchou funkcie supresora p53. Melfalán-flufenamid preukázal synergickú cytotoxicitu s dexametazónom v bunkových liniách mnohopočetného myelómu rezistentných a nerezistentných voči melfalánu.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

V schválenej dávke melfalán-flufenamid v žiadnom klinicky významnom rozsahu neovplyvňuje parametre EKG – interval PR, interval QRS ani interval QTc.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť melfalán-flufenamidu v kombinácii s dexametazónom sa hodnotili v štúdiu HORIZON, multicentrickej štúdiu s jednou skupinou, na ktorej sa zúčastnilo 157 pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom. Spolu 157 pacientov dostávalo melfalán-flufenamid v dávke 40 mg v 1. deň a dexametazón v dávke 40 mg (20 mg pre pacientov vo veku ≥ 75 rokov) v 1., 8., 15. a 22. deň každého 28-dňového cyklu. Pacienti boli liečení až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. 110 z týchto pacientov malo mnohopočetný myelóm, ktorý bol refraktérny na aspoň jeden inhibitor proteazómu, jednu imunomodulačnú látku a jednu anti-CD38 monoklonálnu protilátku, t. j. boli refraktérni na tri triedy liekov (TCR) a dostali aspoň tri predchádzajúce línie liečby. Primárne refraktérni pacienti boli zo štúdie vylúčení.

Medián dĺžky liečby melfalán-flufenamidom v populácii pacientov TCR (n = 110) bol 3,0 mesiaca (rozsah od 1,0 do 28,0 mesiaca).

Celkovo zo 110 ≥ 3 . línie pacientov TCR v štúdiu Horizon 52 pacientov nepodstúpilo ASCT alebo u nich došlo k progresii ochorenia v čase dlhšom ako 36 mesiacov po ASCT a u 58 pacientov došlo k progresii v čase do 36 mesiacov po ASCT. Charakteristiky ochorenia a výsledky účinnosti u pacientov TCR, ktorí dostali aspoň 3 predchádzajúce línie liečby a ktorí nepodstúpili ASCT alebo u nich došlo k progresii ochorenia v čase dlhšom ako 36 mesiacov po ASCT, sú zhrnuté v tabuľke 4 a tabuľke 5.

Hlavným meradlom výsledku účinnosti bola celková miera odpovede (ORR) hodnotená skúšajúcimi podľa kritérií IMWG.

Tabuľka 4: Charakteristiky ochorenia u pacientov refraktérnych na tri triedy liekov, ktorí dostali aspoň tri predchádzajúce línie liečby a ktorí nepodstúpili ASCT alebo u nich došlo k progresii ochorenia v čase dlhšom ako 36 mesiacov po ASCT v štúdiu HORIZON

Parameter	Štúdia HORIZON (n = 52)
Medián rokov od stanovenia diagnózy do začiatku liečby v štúdiu (rozsah)	7,4 (0,7 – 24,6)
Predchádzajúce režimy liečby, medián (rozsah)	5 (3 – 10)
Vek, medián (rozsah)	70 (42 – 86)
Pacienti vo veku < 65 rokov, n (%)	18 (35 %)
Pacienti vo veku 65 – 74 rokov, n (%)	18 (35 %)
Pacienti vo veku ≥ 75 rokov, n (%)	16 (31 %)
Doložený refraktérny stav, n (%)	
Lenalidomid	47 (90 %)
Pomalidomid	49 (94 %)
Bortezomib	37 (71 %)
Karfilzomib	26 (50 %)
Daratumumab	49 (94 %)

Parameter	Štúdia HORIZON (n = 52)
Refraktérni na alkylátor	32 (62 %)
Vystavení melfalánu	30 (58 %)
Refraktérni na melfalán	11 (21 %)
Predchádzajúca transplantácia kmeňových buniek, n (%)	19 (37 %)
ECOG na začiatku štúdie, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)
Medzinárodný systém určovania štádia na začiatku štúdie n (%)	
I	15 (29 %)
II	15 (29 %)
III	19 (37 %)
Chýba/neznáme	3 (6 %)
Vysokoriziková cytogenetika ^a , n (%)	21 (40 %)
Extramedulárne ochorenie (EMD), n (%)	22 (42 %)
^a del(17p), t(4;14), t(14;16), +(1q) a t(14;20)	

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti u pacientov refraktérnych na tri triedy liekov, ktorí dostali aspoň tri predchádzajúce liečby a ktorí nepodstúpili ASCT alebo u nich došlo k progresii ochorenia v čase dlhšom ako 36 mesiacov po ASCT v štúdiu HORIZON

	Štúdia HORIZON, n = 52
Odpoveď	Hodnotené skúšajúcim
Celková miera odpovede (ORR) ^a , 95 % IS(%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Striktne úplná odpoveď (sCR)	0
Úplná odpoveď (CR)	0
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	5 (9,6 %)
Čiastočná odpoveď (PR)	10 (19,2 %)
Trvanie odpovede (DOR)	
Medián, 95 % IS (mesiace)	7,6 (3,0 – 12,3)
Čas do odpovede, medián rozsahu (mesiace)	2,3 (1,0 – 10,5)

^a Zahŕňa sCR + CR + VGPR + PR.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Pepaxti vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe mnohopočetného myelómu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní lieku Pepaxti v dávke 40 mg sa počas 30-minútovej infúzie dosiahli maximálne plazmatické koncentrácie melfalán-flufenamidu v priemere 159 ng/ml (CV % 39) (CV – variačný koeficient). Maximálne koncentrácie aktívneho metabolitu melfalánu v plazme boli dosiahnuté 4 až 15 minút po skončení infúzie lieku Pepaxti v dávke 40 mg. Po podaní lieku Pepaxti v dávke 40 mg bol pre metabolit melfalán po jednej dávke priemerný (CV %) C_{max} 432 ng/ml (30 %) a AUC_{0-INF} bola 873 ng/ml·hod. (28 %). Pre metabolit melfalán v rovnovážnom stave bol priemerný (CV %) C_{max} 419 ng/ml (33 %) a AUC_{0-INF} bola 815 ng/ml·hod. (29 %). Porovnanie farmakokinetických vlastností metabolitu melfalánu preukázalo, že 90 % IS pre upravený pomer geometrického priemeru pre periférnu a centrálnu intravenóznú infúziu bol v rozsahu 0,8 a 1,25 pre hodnotu C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ a $AUC_{(0-\infty)}$, z čoho vyplýva bioekvivalencia periférnej a centrálnej venózne infúzie melfalán-flufenamidu.

AUC melfalán-flufenamidu a metabolitu melfalánu sa zvyšuje približne úmerne dávke v rozsahu dávky 25 až 130 mg.

Distribúcia

In vivo vymiznutie melfalán-flufenamidu z plazmy je rýchle a pripisuje sa distribúcii do periférnych tkanív.

Priemerný (CV %) distribučný objem pre melfalán-flufenamid bol 35 l (71 %) a priemerný zjavný distribučný objem pre metabolit melfalán po jednej dávke melfalán-flufenamidu je 76 l (32 %).

Biotransformácia

Melfalán-flufenamid sa v tkanivách metabolizuje na metabolit desetyl-melfalán-flufenamid a na metabolit melfalán. V plazme sa nezaznamenal citeľný metabolizmus melfalán-flufenamidu na metabolit melfalán. Melfalán sa metabolizuje predovšetkým spontánnou hydrolýzou na monohydroxy-melfalán a dihydroxymelfalán.

Eliminácia

Po skončení infúzie lieku Pepaxti v dávke 40 mg je priemerný (CV %) polčas eliminácie melfalán-flufenamidu 2,1 minúty (34 %). Priemerný (CV %) polčas eliminácie metabolitu melfalánu je 70 minút (21 %). Priemerný (CV %) klírens melfalán-flufenamidu je 692 l/hod. (49 %) a metabolitu melfalán 23 l/hod. (23 %) pri odporúčanej dávke lieku Pepaxti 40 mg.

Vylučovanie nezmeneného melfalán-flufenamidu obličkami a pečeňou sa považuje za zanedbateľné, pretože celkový plazmatický klírens melfalán-flufenamidu výrazne prevyšuje rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) obličkami a prietok krvi pečeňou.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (> 65 rokov)

Na základe farmakokinetickej analýzy skupiny neboli z hľadiska veku alebo pohlavia pozorované žiadne rozdiely vo farmakokinetike metabolitu melfalán.

Porucha funkcie obličiek

Metabolit melfalán-flufenamidu melfalán sa čiastočne vylučuje obličkami. Z pacientov liečených melfalán-flufenamidom v štúdiu OP-103 malo 72 pacientov normálnu funkciu obličiek, 112 pacientov malo miernu poruchu funkcie obličiek a 43 pacientov malo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek.

Na základe farmakokinetickej analýzy skupiny bola AUC melfalánu v priemere o 6 % vyššia pri miernej poruche funkcie obličiek, o 18 % vyššia u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek s eGFR 45 - 60 ml/min/1,73 m² a o 32 % vyššia u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek s eGFR 30 - 45 ml/min/1,73 m² v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s nižšou hodnotou eGFR bol pozorovaný väčší účinok lieku Pepaxti na hladinu trombocytov. U pacientov s eGFR 30 - 45 ml/min/1,73 m² sa odporúča 30 mg dávka lieku Pepaxti. O pacientoch s eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² nie sú k dispozícii dostatočné údaje na podporu odporúčania ohľadne dávky.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $\leq$ ULN a AST $>$ ULN alebo celkový bilirubín 1 až 1,5 $\times$ ULN a akákoľvek hodnota AST) sa nepozorovali žiadne rozdiely vo farmakokinetike metabolitu melfalán. Účinok stredne závažnej až závažnej poruchy funkcie pečene (celkový bilirubín $>$ 1,5 $\times$ ULN a akákoľvek hodnota AST) na farmakokinetiku nie je známy.

Telesná hmotnosť

U pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou boli zaznamenané vyššie expozície metabolitu melfalán. Pri telesnej hmotnosti 60 kg bola C_{max} priemerne o 36 % vyššia a AUC bola priemerne o 31 % vyššia ako pri telesnej hmotnosti 95 kg. U pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou sa zaznamenal vyšší výskyt trombocytopénie a neutropénie. U pacientov s telesnou hmotnosťou 60 kg alebo nižšou sa odporúča liek Pepaxti v dávke 30 mg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita a mutagenita

Liek Pepaxti je genotoxický. V mechanistických *in vitro* štúdiách sa preukázalo, že melfalán-flufenamid spôsobuje nezvratné poškodenie DNA. Nevykonali sa žiadne štúdie karcinogenity ani mutagenity s melfalán-flufenamidom.

Reprodukčná toxikológia

V toxikologických štúdiách s opakovanými dávkami sa melfalán-flufenamid podával intravenózne potkanom v dávke 20, 40 alebo 55 mg/m² a psov v dávke 0,45 alebo 0,90 mg/kg (9 alebo 18 mg/m²) každých 21 dní v dvoch alebo troch dávkach. U oboch druhov sa pozorovalo zníženie hmotnosti semenníkov a deplécia zárodočných buniek a u psov sa pozorovala epididymálna oligospermia. U psov sa pri expozíciách nižších ako odporúčaná klinická dávka 40 mg pozorovali nežiaduce účinky na samčie reprodukčné orgány. Reverzibilita nežiaducich účinkov na samčie reprodukčné orgány sa nehodnotila.

Nevykonali sa štúdie reprodukčnej toxicity s melfalán-flufenamidom. Metabolit melfalán-flufenamidu melfalán bol u potkanov po expozícii jednej dávke teratogénny. V štúdiách reprodukčnej toxicity s opakovanými dávkami viedla expozícia melfalánu k toxicite pre matku a spôsobila vrodené malformácie. V štúdiu na myšiach sa pozorovalo zníženie počtu mláďat vo vrhu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky

Zriedený roztok

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa zriedený roztok nepoužije okamžite, môže sa pred podaním uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C) maximálne 6 hodín. Neuchovávajú sa v mrazničke. Ak sa zriedený roztok chladil, nechajte ho vyrovnať na izbovú teplotu (20 °C - 25 °C) maximálne 30 minút pred podaním.

Zriedený infúzny roztok možno uchovávať pri izbovej teplote až 1,5 hodiny (vrátane času infúzie).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 ml sklenená injekčná liekovka typu 1 uzavretá chlórbutylovou gumenou zátkou a hliníkovou obrubou s plastovým odnímateľným viečkom obsahujúca 20 mg prášku. Veľkosť balenia: 1 liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek Pepaxti má pripraviť zdravotnícky pracovník pomocou aseptickkej techniky, aby sa zabezpečila sterilita pripraveného roztoku.

Ďalšie rozpúšťadlá potrebné na prípravu

5 % injekčný/infúzny roztok glukózy (izbovej teploty),

250 ml vak so studeným (2 °C - 8 °C) injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (chladit' aspoň 4 hodiny).

Tabuľka 6 Objemy riedenia na dávku lieku Pepaxti

Opis objemu	Dávka lieku Pepaxti			
	40 mg (2 injekčné liekovky)	30 mg (1,5 injekčnej liekovky)	20 mg (1 injekčná liekovka)	15 mg (0,75 injekčnej liekovky)
Objem rekonštituovaného roztoku lieku Pepaxti potrebný pre konečný produkt	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Konečný celkový objem infúzneho vaku po zriedení	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Koncentrácia lieku Pepaxti po zriedení	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Prípravné kroky

Pred začatím prípravy si prečítajte všetky pokyny.

Kroky 3 až 5 sa musia dokončiť do 30 minút.

<u>Kroky pri rekonštitúcii a riedení</u>			
1. krok Podľa tabuľky 6 „Objemy riedenia na dávku lieku Pepaxti“ stanovte počet injekčných liekoviek potrebných na dávku. Injekčnú liekovku (liekovky) ponechajte aspoň 30 minút pri izbovej teplote.			
2. krok Injekčnú liekovku (liekovky) dôkladne pretrepte alebo rozvίrte, aby sa lyofilizovaný prášok rozmiešal do uvoľneného prášku.			
Kroky 3 až 5 sa musia dokončiť do 30 minút.			
3. krok			
Pre dávku lieku Pepaxti 40 mg	Pre dávku lieku Pepaxti 30 mg	Pre dávku lieku Pepaxti 20 mg	Pre dávku lieku Pepaxti 15 mg
Každú z 2 injekčných liekoviek asepticky rekonštituuje pomocou 40 ml 5 % infúzneho roztoku glukózy, aby ste získali konečnú koncentráciu 0,5 mg/ml.	Každú z 2 injekčných liekoviek asepticky rekonštituuje pomocou 40 ml 5 % infúzneho roztoku glukózy, aby ste získali konečnú koncentráciu 0,5 mg/ml.	Jednu injekčnú liekovku asepticky rekonštituuje pomocou 40 ml 5 % infúzneho roztoku glukózy, aby ste získali konečnú koncentráciu 0,5 mg/ml.	Jednu injekčnú liekovku asepticky rekonštituuje pomocou 40 ml 5 % infúzneho roztoku glukózy, aby ste získali konečnú koncentráciu 0,5 mg/ml.
Presvedčte sa, že 5 % infúzny roztok glukózy má izbovú teplotu (20 °C - 25 °C). Dôkladne pretrepte injekčnú liekovku (liekovky), kým nie je roztok číry. Nechajte injekčnú liekovku postáť, aby sa mohli vzduchové bubliny rozplynúť a zostal číry roztok.			

4. krok

Odoberte 80 ml z chladeného (2 °C - 8 °C) 250 ml vaku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Odobratých 80 ml zlikvidujte.

5. krok

Pre dávku lieku Pepaxti 40 mg	Pre dávku lieku Pepaxti 30 mg	Pre dávku lieku Pepaxti 20 mg	Pre dávku lieku Pepaxti 15 mg
Odoberte 80 ml rekonštituovaného roztoku z injekčných liekoviek lieku Pepaxti a preneste do intravenózneho (IV) injekčného roztoku obsahujúceho chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %), aby ste získali konečnú koncentráciu 0,16 mg/ml.	Odoberte 60 ml rekonštituovaného roztoku z injekčných liekoviek lieku Pepaxti a preneste do intravenózneho (IV) injekčného roztoku obsahujúceho chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %), aby ste získali konečnú koncentráciu 0,13 mg/ml.	Odoberte 40 ml rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky lieku Pepaxti a preneste do intravenózneho (IV) injekčného roztoku obsahujúceho chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %), aby ste získali konečnú koncentráciu 0,10 mg/ml.	Odoberte 30 ml rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky lieku Pepaxti a preneste do intravenózneho (IV) injekčného roztoku obsahujúceho chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %), aby ste získali konečnú koncentráciu 0,08 mg/ml.

Nepoužitú časť, ktorá zostala v injekčnej liekovke (liekovkách), zlikvidujte.

Vak jemne prevráťte, aby sa roztok premiešal. Nepretrepávajte. Skontrolujte, či je roztok číry a bezfarebný až svetložltý. Nepoužívajte, ak spozorujete zmenu sfarbenia roztoku alebo častice.

Časové lehoty uchovávania

Liek Pepaxti sa v roztoku rozkladá, najmä pri izbovej teplote, preto sa nemajú časové lehoty uchovávania zriedeného roztoku prekročiť.

Na okamžité podanie

Infúzia zriedeného roztoku sa musí začať **do 60 minút** od začiatku rekonštitúcie (3. krok).

Na neskoršie podanie

Ak sa zriedený roztok nepoužije okamžite, má sa do 30 minút od počiatočnej rekonštitúcie (3. Krok) uložiť do chladničky (2 °C - 8 °C) a môže sa uchovávať **až 6 hodín**.

Podávanie

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice a či nedošlo k zmene sfarbenia. Nepoužívajte, ak sú pozorované viditeľne nepriehľadné častice, zmena sfarbenia alebo cudzie častice.

Kroky podávania**6. krok**

Liek Pepaxti podávajte formou 30-minútovej intravenózne infúzie periférnou venóznou cestou alebo cez pomôcku na zabezpečenie centrálného venózneho vstupu, napríklad PICC alebo tunelizovaný centrálny venózny katéter. Ak bol infúzny vak uložený v chladničke, nechajte ho dosiahnuť izbovú teplotu (20 °C - 25 °C). Infúziu začnite do 30 minút po vybratí zriedeného roztoku z chladničky.

7. krok

Po dokončení infúzie lieku Pepaxti prepláchnite katéter injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Likvidácia

Pepaxti je cytotoxický liek určený len na jedno použitie. Zdravotnícki pracovníci alebo zdravotnícky personál musia dodržiavať postup bezpečného zaobchádzania s analógmi dusíkatého yperitu a ich likvidácie, pričom tento postup musí byť v súlade so súčasnými odporúčaniami pre cytotoxické lieky. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1669/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. Augusta 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Eumetica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Pepaxti 20 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
melfalán-flufenamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg melfalán-flufenamidu (vo forme hydrochloridu)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

a sacharózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jedno použitie.
Intravenózne použitie po rekonštitúcii a riedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický: s liekom manipulujte opatrne.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Štokholm
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1669/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Označenie injekčnej liekovky****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pepaxti 20 mg prášok na koncentrát
melfalán-flufenamid

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i.v. použitie po rekonštitúcii a zriedení.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 mg/ml po rekonštitúcii.

6. INÉ

Cytotoxický: s liekom manipulujte opatrne.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľa

Pepaxti 20 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok melfalán-flufenamid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Pepaxti a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Pepaxti
3. Ako sa liek Pepaxti podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pepaxti
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pepaxti a na čo sa používa

Liek Pepaxti patrí do skupiny protirakovinových liekov, ktoré sa nazývajú alkylačné látky. Účinkuje tak, že sa naviaže na DNA (genetická informácia, ktorú bunky potrebujú na prežitie a množenie) a poškodzuje ju, čím pomáha zastaviť rast rakovinových buniek.

Liek Pepaxti sa podáva so steroidom dexametazónom na liečbu dospelých s druhom rakoviny krvi nazývaným mnohopočetný myelóm. Používa sa v prípadoch, ak choroba neodpovedá aspoň na tri druhy liekov proti rakovine. Ak ste podstúpili liečbu transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek (postup, pri ktorom sa bunky vytvárajúce krv najprv odstránia a potom nahradia), čas do návratu mnohopočetného myelómu má byť najmenej 3 roky po transplantácii.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Pepaxti

Nepoužívajte liek Pepaxti

- ak ste alergický na melfalán-flufenamid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný liek Pepaxti, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Neobvyklé krvácanie a tvorba modrín a nízky počet krvných doštičiek (krvných buniek)

Liek Pepaxti môže znížiť počet krvných buniek nazývaných krvné doštičky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi. Ak začnete krváčať, napr. z nosa, alebo ak sa u vás objavia modriny na koži, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Horúčka a nízky počet bielych krviniek

Liek Pepaxti môže znížiť počet bielych krviniek, ktoré sú dôležité na boj proti infekciám. Ak máte príznaky infekcie, ako sú horúčka, zimnica alebo kašeľ, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Nízky počet červených krviniek

Liek Pepaxti môže znížiť počet červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík do buniek vo vašom tele. Lekár vám bude pravidelne odoberať vzorky krvi za účelom sledovania krvných buniek. Ak sa cítite slabý alebo unavený, ak vyzeráte bledý, alebo ak pociťujete dýchavičnosť, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Infekcie

Pri používaní lieku Pepaxti sa veľmi často vyskytujú infekcie, napríklad infekcia pľúc (pneumónia) a infekcia horných dýchacích ciest (spôsobujúce príznaky podobné nádche). Ak sa u vás objaví horúčka alebo iné známky infekcie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Lekár vám môže odporučiť preventívne užívanie antibiotík na zníženie rizika vzniku infekcií.

Riziko hnačky, nevoľnosti alebo vracania

Ak sa u vás vyskytne hnačka, nevoľnosť alebo vracanie, povedzte to svojmu lekárovi.

Riziko vzniku krvných zrazenín

Použitie lieku Pepaxti v kombinácii s dexametazónom môže zvýšiť riziko vzniku krvných zrazenín. Ak ste niekedy mali krvnú zrazeninu v žile (trombózu), povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Ak sa u vás objaví opuch nohy alebo ruky, ak sa vám ťažšie dýcha alebo ak pociťujete bolesť v hrudníku, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Riziko vzniku ďalšej rakoviny

Je dôležité pripomenúť, že u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených liekom Pepaxti môžu vzniknúť ďalšie druhy rakoviny, preto má lekár pri predpisovaní tohto lieku dôkladne vyhodnotiť prínos a riziko pre vás.

Ochorenie obličiek

Ak máte zníženú funkciu obličiek, vedľajšie účinky lieku Pepaxti na vašich krvných bunkách sa môžu zhoršiť. O použití lieku u pacientov so závažne zníženou funkciou obličiek je k dispozícii príliš málo informácií na to, aby bolo možné odporučiť bezpečnú a účinnú dávku.

Vakcinácie

Očkovacie látky, ktoré obsahujú živé, ale oslabené organizmy, známe ako živé oslabené očkovacie látky (napríklad očkovacie látky proti osýpkam, mumpsu a ružienke), sa nemajú počas liečby liekom Pepaxti používať, pretože môžu viesť k vzniku infekcie. Môžu sa však použiť niektoré iné druhy očkovacích látok známych ako inaktivované očkovacie látky alebo očkovacie látky na báze mRNA. Pred očkovaním informujte svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, že sa liečite liekom Pepaxti.

Deti a dospievajúci

Liek Pepaxti nie je určený na použitie u detí ani dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Pepaxti

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám tento liek podajú.

Gravidita

Neodporúča sa používať tento liek počas gravidity, ak to nie je zjavne nevyhnutné. Počas liečby týmto liekom zabránite otehotneniu, pretože môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách používania lieku Pepaxti počas tehotenstva.

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť:

- Lekár vás pred začiatkom liečby liekom Pepaxti požiada o vykonanie tehotenského testu.
- Počas liečby a 6 mesiacov po poslednej dávke lieku Pepaxti musíte používať účinnú antikoncepciu. Porozprávajte sa so svojím lekárom o účinných metódach antikoncepcie, ktoré pre vás môžu byť vhodné.

Ak ste muž, ktorý by mohol splodiť dieťa:

- Počas liečby a 6 mesiacov po poslednej dávke lieku Pepaxti musíte používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Počas liečby liekom Pepaxti nesmiete dojčiť, pretože to môže byť škodlivé pre vaše dieťa.

Plodnosť

Liek Pepaxti môže ovplyvňovať vaječníky alebo spermie, čo môže spôsobiť neplodnosť (neschopnosť počať dieťa). U žien sa môže zastaviť menštruácia. U mužov môže byť neschopnosť splodiť dieťa (sterilita) v dôsledku nedostatku spermií trvalá. Pred začiatkom liečby sa poraďte so svojím lekárom o možnosti zmrazenia spermií.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pepaxti môže spôsobiť nevoľnosť a závraty, ktoré môžu znížiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako sa liek Pepaxti podáva

Z lieku Pepaxti sa pripravuje roztok a podáva ho váš lekár alebo zdravotná sestra kvapkaním do žily (intravenóznou infúziou) počas 30 minút. O správnej dávke lieku Pepaxti rozhodne lekár. Odporúčaná úvodná dávka je 40 mg podávaná raz za štyri týždne. Ak máte telesnú hmotnosť do 60 kg, odporúčaná úvodná dávka je 30 mg podávaná raz za štyri týždne. Liečba bude pokračovať dovtedy, kým bude pre vás prínosom a kým sa nevyskytnú neprijateľné vedľajšie účinky. V rámci liečby budete cez ústa užívať aj iný liek, dexametazón.

Ak dostanete viac lieku Pepaxti, ako máte

Tento liek vám bude podávať váš lekár alebo zdravotná sestra. V nepravdepodobnom prípade, že vám bude podané príliš veľkého množstva lieku (predávkovanie) vás bude lekár kontrolovať, a to aj odberom vzoriek krvi na sledovanie krvných buniek.

Ak sa vynechá dávka lieku Pepaxti

Na to, aby bola liečba účinná, je veľmi dôležité prísť na všetky návštevy u lekára. Ak plánovanú návštevu vynecháte, čo najskôr sa obráťte na svojho lekára alebo nemocnicu.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, ihneď kontaktujte lekára – možno budete potrebovať urgentné lekárske oštenie:

- horúčka, zimnica, bolesť hrdla, kašeľ alebo akékoľvek iné známky infekcie (v dôsledku nedostatku bielych krviniek nazývaných neutrofily, ktoré bojujú proti infekciám),
- rýchle dýchanie, rýchly pulz, horúčka a zimnica, veľmi malé alebo žiadne množstvo moču, nevoľnosť a vracanie, zmätenosť, bezvedomie (v dôsledku závažnej bakteriálnej infekcie krvi nazývanej sepsa alebo septický šok),
- krvácanie alebo vznik modrín bez príčiny vrátane krvácania z nosa (v dôsledku nízkeho počtu krvných doštičiek [trombocytopenia]),

- dýchavičnosť (v dôsledku závažnej infekcie hrudníka, zápalu pľúc alebo krvnej zrazeniny v pľúcach),
- bolesť a opuch nôh alebo rúk, najmä v dolnej časti nohy alebo v lýtkach (spôsobené krvnými zrazeninami).

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10):

- nižší počet krvných doštičiek (trombocytopénia),
- nižší počet druhu bielych krviniek nazývaných neutrofily (neutropénia),
- nižší počet červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík v krvi (anémia), čo spôsobuje slabosť a únavu,
- infekcia pľúc (pneumónia),
- infekcia dýchacích ciest, ktorá sa prejavuje napr. horúčkou, kašľom a príznakmi podobnými prechladnutiu,
- hnačka,
- nevoľnosť,
- horúčka,
- kašeľ,
- dýchavičnosť,
- extrémna únava,
- slabosť.

Časté (môžu postihnúť 1 osobu z 10):

- závažná bakteriálna infekcia krvi (sepsa),
- horúčka spojená so zníženým počtom niektorých bielych krviniek (neutropénia),
- nižší počet bielych krviniek nazývaných lymfocyty (lymfopénia), ktoré tiež pomáhajú v boji proti infekciám,
- celkovo nižší počet bielych krviniek,
- znížená chuť do jedla,
- nízka hladina draslíka (môže spôsobiť svalovú slabosť a nepravidelný tep),
- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi (môže spôsobiť dnu a problémy s obličkami),
- bolesť hlavy,
- závrat,
- dýchavičnosť pri aktivite,
- krvácanie z nosa,
- vracanie,
- hlboká žilová trombóza (krvná zrazenina v žile),
- modriny.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 osobu zo 100):

- závažná bakteriálna infekcia krvi s nebezpečne nízkym krvným tlakom (septický šok), ktorá môže byť život ohrozujúca alebo dokonca smrteľná,
- krvná zrazenina v pľúcach,
- druh rakoviny krvi nazývaný myelodysplastický syndróm (MDS),
- druh rakoviny krvi nazývaný akútna myeloidná leukémia (AML).

Lekár alebo zdravotná sestra vám môžu na liečbu príznakov a/alebo na prevenciu vedľajších účinkov podať ďalšie lieky.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pepaxti

Liek Pepaxti sa bude uchovávať v nemocnici alebo na klinike, preto sú tieto pokyny určené pre zdravotníckych pracovníkov.

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení injekčných liekoviek a škatulke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pepaxti obsahuje

- Liečivo je melfalán-flufenamid. Jedna injekčná liekovka obsahuje 20 mg melfalán-flufenamidu (vo forme hydrochloridu).
- Ďalšia zložka je sacharóza (cukor).

Ako vyzerá liek Pepaxti a obsah balenia

Pepaxti je biely až sivobiely prášok v sklenenej injekčnej liekovke.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Švédsko

Výrobca

Eumetica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Podrobné pokyny na použitie a manipuláciu, rekonštitúciu a podávanie

Liek Pepaxti má pripraviť zdravotnícky pracovník pomocou aseptickkej techniky, aby sa zabezpečila sterilita pripraveného roztoku.

Ďalšie rozpúšťadlá potrebné na prípravu

5 % injekčný/infúzny roztok glukózy (izbovej teploty),

250 ml vak so studeným (2 °C - 8 °C) injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (chladený aspoň 4 hodiny).

Tabuľka 1 Objemy riedenia na dávku lieku Pepaxti

Opis objemu	Dávka lieku Pepaxti			
	40 mg (2 injekčné liekovky)	30 mg (1,5 injekčnej liekovky)	20 mg (1 injekčná liekovka)	15 mg (0,75 injekčnej liekovky)
Objem rekonštituovaného roztoku lieku Pepaxti potrebný pre konečný produkt	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Konečný celkový objem infúzneho vaku po zriedení	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Koncentrácia lieku Pepaxti po zriedení	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Prípravné kroky

Pred začatím prípravy si prečítajte všetky pokyny.

Kroky 3 až 5 sa musia dokončiť do 30 minút.

Kroky pri rekonštitúcii a riedení

1. krok

Podľa tabuľky 1 „Objemy riedenia na dávku Pepaxti“ stanovte počet injekčných liekoviek potrebných na dávku. Injekčnú liekovku (liekovky) ponechajte aspoň 30 minút pri izbovej teplote.

2. krok

Injekčnú liekovku (liekovky) dôkladne pretrepte alebo rozvrite, aby sa lyofilizovaný prášok rozmiešal do uvoľneného prášku.

Kroky 3 až 5 sa musia dokončiť do 30 minút.

Krok 3

Pre dávku lieku Pepaxti 40 mg	Pre dávku lieku Pepaxti 30 mg	Pre dávku lieku Pepaxti 20 mg	Pre dávku lieku Pepaxti 15 mg
Každú z 2 injekčných liekoviek asepticky rekonštituuje pomocou 40 ml 5 % infúzneho roztoku glukózy, aby ste získali konečnú koncentráciu 0,5 mg/ml.	Každú z 2 injekčných liekoviek asepticky rekonštituuje pomocou 40 ml 5 % infúzneho roztoku glukózy, aby ste získali konečnú koncentráciu 0,5 mg/ml.	Jednu injekčnú liekovku asepticky rekonštituuje pomocou 40 ml 5 % infúzneho roztoku glukózy, aby ste získali konečnú koncentráciu 0,5 mg/ml.	Jednu injekčnú liekovku asepticky rekonštituuje pomocou 40 ml 5 % infúzneho roztoku glukózy, aby ste získali konečnú koncentráciu 0,5 mg/ml.

Presvedčte sa, že 5 % infúzny roztok glukózy má izbovú teplotu (20 °C - 25 °C). Dôkladne pretrepte injekčnú liekovku (liekovky), kým nie je roztok číry.
Nechajte injekčnú liekovku postáť, aby sa mohli vzduchové bubliny rozplynúť a zostal číry roztok.

4. krok

Odoberte 80 ml z chladeného (2 °C - 8 °C) 250 ml vaku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Odobratých 80 ml zlikvidujte.

5. krok

Pre dávku lieku Pepaxti 40 mg	Pre dávku lieku Pepaxti 30 mg	Pre dávku lieku Pepaxti 20 mg	Pre dávku lieku Pepaxti 15 mg
Odoberte 80 ml rekonštituovaného roztoku z injekčných liekoviek lieku Pepaxti a preneste do intravenózneho (IV) injekčného roztoku obsahujúceho chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %), aby ste získali konečnú koncentráciu 0,16 mg/ml.	Odoberte 60 ml rekonštituovaného roztoku z injekčných liekoviek lieku Pepaxti a preneste do intravenózneho (IV) injekčného roztoku obsahujúceho chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %), aby ste získali konečnú koncentráciu 0,13 mg/ml.	Odoberte 40 ml rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky lieku Pepaxti a preneste do intravenózneho (IV) injekčného roztoku obsahujúceho chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %), aby ste získali konečnú koncentráciu 0,10 mg/ml.	Odoberte 30 ml rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky lieku Pepaxti a preneste do intravenózneho (IV) injekčného roztoku obsahujúceho chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %), aby ste získali konečnú koncentráciu 0,08 mg/ml.

Nepoužitú časť, ktorá zostala v injekčnej liekovke (liekovkách), zlikvidujte.
Vak jemne prevráťte, aby sa roztok premiešal. Nepretrepávajte. Skontrolujte, či je roztok číry a bezfarebný až svetložltý. Nepoužívajte, ak spozorujete zmenu sfarbenia roztoku alebo častice.

Časové lehoty uchovávania

Liek Pepaxti sa v roztoku rozkladá, najmä pri izbovej teplote, preto sa nemajú časové lehoty uchovávania zriedeného roztoku prekročiť.

Na okamžité podanie

Infúzia zriedeného roztoku sa musí začať **do 60 minút** od začiatku rekonštitúcie (3. krok).

Na neskoršie podanie

Ak sa zriedený roztok nepoužije okamžite, má sa do 30 minút od počiatočnej rekonštitúcie (3. krok) uložiť do chladničky (2 °C - 8 °C) a môže sa uchovávať **až 6 hodín**.

Podávanie

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice a či nedošlo k zmene sfarbenia. Nepoužívajte, ak sú pozorované viditeľne nepriehľadné častice, zmena sfarbenia alebo cudzie častice.

Kroky podávania

6. krok

Liek Pepaxti podávajte formou 30-minútovej intravenózne infúzie periférnou venóznou cestou alebo cez pomôcku na zabezpečenie centrálného venózneho vstupu, napríklad PICC alebo tunelizovaný centrálny venózný katéter. Ak bol infúzny vak uložený v chladničke, nechajte ho dosiahnuť izbovú teplotu (20 °C - 25 °C). Infúziu začnite do 30 minút po vybratí zriedeného roztoku z chladničky.

7. krok

Po dokončení infúzie lieku Pepaxti prepláchnite katéter injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Likvidácia

Pepaxti je cytotoxický liek určený len na jedno použitie. Zdravotnícki pracovníci alebo zdravotnícky personál musia dodržiavať postup bezpečného zaobchádzania s analógmi dusíkatého yperitu a ich likvidácie, pričom tento postup musí byť v súlade so súčasnými odporúčaniami pre cytotoxické lieky. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.