

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pepaxti 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 20 mg melfalan-flufenamidu (jako hydrochlorid).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).
Lyofilizovaný bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pepaxti je indikován v kombinaci s dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již podstoupili nejméně tři předchozí linie léčby, jejichž onemocnění je refrakterní vůči alespoň jednomu inhibitoru proteazomu, jedné imunomodulační látce a jedné monoklonální protilátce anti-CD38 a u nichž byla prokázána progresse onemocnění při poslední léčbě nebo po ní.

U pacientů s předchozí autologní transplantací kmenových buněk má být doba do progresse nejméně 3 roky po transplantaci (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Pepaxti musí být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti s léčbou mnohočetného myelomu.

Dávkování

Doporučená počáteční dávka přípravku Pepaxti je 40 mg 1. den každého 28denního léčebného cyklu. U pacientů s tělesnou hmotností 60 kg nebo nižší je doporučená počáteční dávka 30 mg 1. den každého 28denního cyklu. Doporučuje se, aby léčba pokračovala až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity (viz bod 5.1).

Doporučená dávka dexamethasonu je 40 mg perorálně 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního léčebného cyklu. U pacientů ve věku 75 let a starších činí doporučená dávka dexamethasonu 20 mg. Další informace týkající se podávání dexamethasonu jsou uvedeny v bodě 5.1 a v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Úprava dávky z důvodu nežádoucích účinků

Pokud je počet neutrofilů nižší než $1 \times 10^9/l$ nebo pokud je počet krevních destiček nižší než $50 \times 10^9/l$, je nutné přípravek Pepaxti vysadit.

Doporučené snížení dávky a úpravy dávkování v případě nežádoucích účinků přípravku Pepaxti jsou uvedeny v tabulce 1 a tabulce 2.

Tabulka 1: Doporučené snížení dávky v případě nežádoucích účinků přípravku Pepaxti

Snížení dávky	Dávka* u pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 60 kg	Dávka* u pacientů s tělesnou hmotností 60 kg nebo nižší
	40 mg	30 mg
První	30 mg	20 mg
Druhé	20 mg	15 mg
Třetí	15 mg	U pacientů, kteří netolerují dávku 15 mg, přípravek Pepaxti trvale vysadíte.
Následující	U pacientů, kteří netolerují dávku 15 mg, přípravek Pepaxti trvale vysadíte.	-

Podáváno intravenózně 1. den každého 28denního cyklu. Úpravy dávky viz tabulka 2

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávkování v případě nežádoucích účinků přípravku Pepaxti (Klasifikace nežádoucího účinku podle CTCAE v 5.0)

Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava dávky
Hematologické nežádoucí účinky (viz bod 4.4)	Počet krevních destiček nižší než $50 \times 10^9/l$ v zamýšlený den dávkování přípravku Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> Vysadíte přípravek Pepaxti a sledujte počet krevních destiček jednou týdně, dokud počet krevních destiček nebude $50 \times 10^9/l$ nebo vyšší. Pokračujte v léčbě přípravkem Pepaxti na dávce nižší o 1 úroveň.
	Absolutní počet neutrofilů nižší než $1 \times 10^9/l$ v zamýšlený den dávkování přípravku Pepaxti	<ul style="list-style-type: none"> Vysadíte přípravek Pepaxti a sledujte počet neutrofilů jednou týdně, dokud počet neutrofilů nebude $1 \times 10^9/l$ nebo vyšší. Pokračujte v léčbě přípravkem Pepaxti na dávce nižší o 1 úroveň.
Nehematologické nežádoucí účinky (viz bod 4.8)	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> Zvažte vysazení přípravku Pepaxti až do odeznění nežádoucích účinků alespoň na 1. stupeň nebo výchozí stav. Zvažte obnovení léčby přípravkem Pepaxti na dávce nižší o jednu úroveň.
	Stupeň 3 nebo 4	<ul style="list-style-type: none"> Vysadíte přípravek Pepaxti až do odeznění nežádoucích účinků alespoň na 1. stupeň nebo výchozí stav. Zvažte obnovení léčby přípravkem Pepaxti na dávce nižší o 1 úroveň.

Doporučené souběžné léčivé přípravky

Je třeba zvážit, zda za účelem snížení rizika infekcí nemá být podávána souběžná profylaktická léčba antimikrobiálními látkami (viz bod 4.8).

Antiemetika je třeba podávat před léčbou přípravkem Pepaxti a během ní podle uvážení lékaře a v souladu s místní praxí (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů se nedoporučuje žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) nad $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ není úprava dávky přípravku Pepaxti nutná. U pacientů s eGFR $30\text{--}45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ se doporučuje dávka 30 mg.

U pacientů s eGFR pod $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by podpořily doporučení ohledně dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky přípravku Pepaxti (viz bod 5.2). U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by podpořily doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Pepaxti u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Pepaxti je určen k intravenóznímu podání.

Přípravek Pepaxti má být podáván formou 30minutové infuze periferním žilním vstupem nebo centrálním žilním vstupem, jako je periferně zavedený centrální katétr (*peripherally inserted central catheter*, PICC) nebo tunelizovaný centrální žilní katétr. Pokud je přípravek podáván periferním vstupem, doporučuje se žíly pro infuzi střídat. Dojde-li k extravazaci, je třeba podávání okamžitě ukončit a použít centrální žilní linku.

Přípravek Pepaxti musí před podáním rekonstituovat a naředit zdravotnický pracovník. Infuze naředěného roztoku musí být zahájena do 60 minut od zahájení počáteční rekonstituce nebo musí být umístěna do chladničky do 30 minut od zahájení počáteční rekonstituce.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Melfalan-flufenamid může způsobit lokální poškození tkáně. Pokud dojde k extravazaci, nemá být infuzován přímo do periferní žíly (viz bod 4.2).

Trombocytopenie

Přípravek Pepaxti může způsobit trombocytopenii. V klinických studiích byla trombocytopenie hlášena často (včetně sníženého počtu krevních destiček) (viz bod 4.8). Vzhledem k tomu, že trombocytopenie může zvyšovat riziko závažných krvácivých příhod, pacienti mají být poučeni, aby v případě výskytu známek nebo příznaků krvácení a tvorby modřin kontaktovali lékaře.

Počty krevních destiček mají být sledovány na počátku léčby, v průběhu léčby a dle klinické potřeby. Během prvních dvou měsíců léčby je třeba pacienty sledovat častěji. Přípravek Pepaxti nemá být podáván, pokud je počet krevních destiček nižší než $50 \times 10^9/l$. Léčba má být pozastavena, dokud počet krevních destiček nedosáhne hodnoty $50 \times 10^9/l$ nebo vyšší (bez nedávných transfuzí), následně má léčba pokračovat v dávce nižší o jednu úroveň. Dávkování a/nebo dávkovací schéma je třeba upravit podle známek a příznaků krvácení (viz bod 4.2). Léčba trombocytopenie transfuzemi a/nebo jinou léčbou má být považována za klinicky indikovanou.

Neutropenie

Přípravek Pepaxti může způsobit neutropenii. V klinických studiích byla často hlášena neutropenie (včetně sníženého počtu neutrofilů) (viz bod 4.8). Vzhledem k tomu, že neutropenie může zvyšovat riziko infekcí, pacienti mají být poučeni, aby v případě výskytu známek nebo příznaků infekce kontaktovali lékaře.

Počet neutrofilů má být sledován na počátku léčby, v průběhu léčby a dle klinické potřeby. Během prvních dvou měsíců léčby je třeba pacienty sledovat častěji. Přípravek Pepaxti nemá být podáván,

pokud je absolutní počet neutrofilů nižší než $1 \times 10^9/l$. Léčba má být pozastavena, dokud absolutní počet neutrofilů nedosáhne hodnoty $1 \times 10^9/l$ nebo vyšší, následně má léčba pokračovat v dávce nižší o jednu úroveň. Dávkování a/nebo dávkovací schéma je třeba upravit podle známek a příznaků infekce (viz bod 4.2). Léčba neutropenických pacientů hematopoetickými růstovými faktory a/nebo profylaktickými antimikrobiálními látkami má být považována za klinicky indikovanou (viz bod 4.2).

Anémie

V klinických studiích byla často hlášena anémie (viz bod 4.8). Počty červených krvinek mají být monitorovány na počátku léčby, v průběhu léčby a dle klinické potřeby. Během prvních dvou měsíců léčby je třeba pacienty sledovat častěji. Léčba anémie transfuzemi a/nebo erythropoetinem má být považována za klinicky indikovanou.

Infekce

Přípravek Pepaxti může způsobit infekce, včetně infekcí stupně ≥ 3 , jako je pneumonie a infekce horních cest dýchacích (viz bod 4.8). Pacienti mají být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky infekce. Léčba infekcí antimikrobiálními látkami má být považována za klinicky indikovanou.

Gastrointestinální příhody

Nauzea a průjem jsou velmi časté a zvracení je v průběhu léčby přípravkem Pepaxti časté (viz bod 4.8). Před infuzí melfalan-flufenamidu a během ní je třeba zvážit profylaxi antiemetiky (viz bod 4.2).

Tromboembolické příhody

U pacientů léčených přípravkem Pepaxti v kombinaci s dexamethasonem byly pozorovány žilní tromboembolické příhody (viz bod 4.8). Pacienty se známými rizikovými faktory tromboembolické nemoci, včetně předchozí trombózy, je třeba pečlivě sledovat. O přijetí profylaktických opatření má být rozhodnuto po pečlivém posouzení základních rizikových faktorů u daného pacienta, včetně výskytu trombocytopenie. U vysoce rizikových pacientů lze zvážit antitrombotickou profylaxi.

Mutagenita

Melfalan, metabolit melfalan-flufenamidu, je u zvířat mutagenní a u pacientů léčených melfalanem byly pozorovány chromozomové aberace.

Kancerogenita

Akutní myeloidní leukemie (AML) a myelodysplastický syndrom (MDS)

U pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli léčeni přípravkem Pepaxti, se vyskytla AML a MDS (viz bod 4.8). Při zvažování použití melfalan-flufenamidu musí být leukemogenní riziko vyváženo potenciálním terapeutickým přínosem. Pacienti mají být před léčbou a v jejím průběhu pečlivě sledováni z hlediska výskytu AML a MDS.

Druhé primární malignity (DPM)

Použití alkylačních látek bylo spojeno s rozvojem DPM a DPM byly hlášeny také po použití přípravku Pepaxti, viz bod 4.8. Pokud se metabolit melfalan-flufenamid používá v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem a v menší míře v kombinaci s thalidomidem a prednisonem, je spojován se zvýšeným rizikem solidní DPM u starších pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem. Melfalan-flufenamid není indikován v kombinaci s lenalidomidem nebo thalidomidem. Před léčbou a v jejím průběhu mají být pacienti pečlivě sledováni pro možný výskyt DPM.

Předchozí autologní transplantace kmenových buněk

Používání přípravku Pepaxti se nedoporučuje u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění do 36 měsíců po ASCT (viz bod 4.1). To vychází z výsledků studie OP-103 (OCEAN), randomizované studie fáze 3 u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem po 2 až 4 liniích předchozí léčby a refrakterním na lenalidomid a poslední linii léčby. Z *post-hoc* analýzy vyplynulo, že u pacientů léčených melfalan-flufenamidem / dexamethasonem, u kterých došlo k progresi onemocnění méně než 36 měsíců po ASCT, byla doba přežití nižší než u srovnávacího ramena s pomalidomidem/dexamethasonem, přičemž medián OS činil 15,7 měsíce (95% interval spolehlivosti: 11,9; 20,5; n = 101) ve srovnání s 28,7 měsíce (95% CI: 20,2, 34,1; n = 101), v uvedeném pořadí. U pacientů, kteří v minulosti nepodstoupili ASCT nebo u nichž došlo k progresi onemocnění po více než 36 měsících od ASCT, byl medián OS 23,6 měsíce (95% CI: 18,9, 28,0; n = 145) u pacientů léčených melfalan-flufenamidem / dexamethasonem ve srovnání s 19,8 měsíce (95% CI: 12,6; 26,5; n = 148) v rameni pomalidomid/dexamethason.

Myeloablativní přípravný režim

Účinnost a bezpečnost přípravku Pepaxti v dávkách požadovaných pro myeloablaci nebyla u člověka studována. Přípravek Pepaxti se nemá používat v rámci přípravné léčby před transplantací kmenových buněk.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou funkce ledvin se může vyskytnout suprese kostní dřeně, mají být tyto pacienti pečlivě monitorováni. U pacientů s eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² nejsou k dispozici dostatečné údaje na podporu doporučení dávky (viz bod 4.2).

Živé oslabené (atenuované) vakcíny

U pacientů očkováných oslabenými živými vakcínami bylo v souvislosti s metabolitem melfalanem popsáno riziko závažného onemocnění, které může vést k úmrtí. Toto riziko stoupá u pacientů imunosuprimovaných v důsledku základního onemocnění. Pokud taková vakcína existuje, má být použita inaktivovaná vakcína nebo vakcína na bázi mRNA.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s melfalan-flufenamidem. Na základě dostupných údajů *in vitro* a klinických údajů existuje u melfalan-flufenamidu nízké riziko farmakokinetických nebo farmakodynamických lékových interakcí (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Stejně jako u všech cytotoxických léčivých přípravků mají pacienti i pacientky používající melfalan-flufenamid používat účinné a spolehlivé antikoncepční metody až po dobu šesti měsíců po ukončení léčby.

Těhotenství

Údaje o podávání melfalan-flufenamidu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech s metabolitem melfalan-flufenamidu melfalanem prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem ke genotoxickým vlastnostem a strukturální podobnosti melfalan-flufenamidu se známými teratogenními sloučeninami je možné, že melfalan-flufenamid může vyvolat vrozené malformace u potomků léčených pacientek. Melfalan-flufenamid se nemá používat v těhotenství, pokud klinický stav ženy léčbu melfalan-flufenamidem nevyžaduje.

Kojení

Není známo, zda se melfalan-flufenamid nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vzhledem ke svým genotoxickým vlastnostem je melfalan-flufenamid během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Očekává se, že melfalan-flufenamid, stejně jako jiné látky s alkylačními vlastnostmi, potlačí funkci vaječnicků u premenopauzálních žen, což u velkého počtu pacientek vede k amenoree.

Studie na zvířatech prokázaly, že melfalan-flufenamid může mít nežádoucí účinky na spermatogenezi (viz bod 5.3). Proto je možné, že melfalan-flufenamid může vyvolat dočasné nebo trvalé nežádoucí účinky na mužskou fertilitu. Před léčbou se doporučuje kryokonzervace spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Pepaxti má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Je možné, že některé nežádoucí účinky melfalan-flufenamidu, jako jsou závratě a nauzea, mohou tuto schopnost ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Pepaxti v kombinaci s dexamethasonem byla hodnocena u 491 pacientů s mnohočetným myelomem, včetně 147 pacientů s triple-refrakterním onemocněním, kteří již podstoupili nejméně tři předchozí linie léčby. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou trombocytopenie (83 %), neutropenie (72 %), anémie (66 %), nauzea (21 %), průjem (19 %) a horečka (19 %). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou pneumonie (11 %), trombocytopenie (5 %) a infekce dýchacích cest (4 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 3 jsou shrnuty nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Pepaxti. Údaje odrážejí expozici přípravku Pepaxti podávaného samostatně 13 pacientům a v kombinaci s dexamethasonem 478 pacientům.

Nežádoucí účinky jsou popsány pomocí termínů MedDRA.

Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé kategorie frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle snižující se závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem Pepaxti v klinických studiích

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Celková frekvence	Frekvence – stupeň 3/4
Infekce a infestace	septický šok	méně časté	méně časté
	seps ¹	časté	časté
	pneumonie ²	velmi časté	časté
	infekce dýchacích cest ³	velmi časté	časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	myelodysplastický syndrom (MDS)	méně časté	méně časté
	akutní myeloidní leukemie (AML)	méně časté	méně časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Celková frekvence	Frekvence – stupeň 3/4
Poruchy krve a lymfatického systému	febrilní neutropenie	časté	časté
	trombocytopenie ⁴	velmi časté	velmi časté
	neutropenie ⁵	velmi časté	velmi časté
	anémie	velmi časté	velmi časté
	leukopenie	časté	časté
	lymfopenie	časté	časté
Poruchy metabolismu a výživy	snížená chuť k jídlu	časté	méně časté
	hypokalemie	časté	časté
	hyperurikemie	časté	méně časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté	méně časté
	závrat	časté	méně časté
Cévní poruchy	hluboká žilní trombóza	časté	méně časté
	hematom	časté	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	plicní embolie	méně časté	méně časté
	dyspnoe	velmi časté	méně časté
	námahová dušnost	časté	-
	kašel	velmi časté	méně časté
	epistaxe	časté	méně časté
Gastrointestinální poruchy	průjem	velmi časté	časté
	nauzea	velmi časté	méně časté
	zvracení	časté	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka	velmi časté	časté
	únava	velmi časté	časté
	slabost	velmi časté	časté

¹ Sepsa zahrnuje případy sepsy, escherichiové sepsy, bakteriální sepsy a urosepsy.

² Pneumonie zahrnuje tyto případy: pneumonii, pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*, pneumonii způsobenou onemocněním COVID-19, chřipkovou pneumonií a virovou pneumonií.

³ Infekce dýchacích cest zahrnuje případy infekce dýchacích cest, virové infekce dýchacích cest, infekce horních cest dýchacích, virové infekce horních cest dýchacích, bronchitidu, virovou bronchitidu a infekce dolních cest dýchacích.

⁴ Trombocytopenie zahrnuje případy trombocytopenie a poklesu počtu krevních destiček.

⁵ Neutropenie zahrnuje případy, kdy došlo k neutropenii a poklesu počtu neutrofilů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Trombocytopenie

Trombocytopenie byla hlášena u 83 % pacientů, trombocytopenie stupně 3/4 byla hlášena u 74 % pacientů léčených přípravkem Pepaxti. U 33 % pacientů došlo během prvního léčebného cyklu k trombocytopenii stupně 3/4. Medián doby do nástupu trombocytopenie stupně 3 nebo 4 byl 43 dnů od první dávky. Trombocytopenie stupně 3/4 vedla ke zpoždění při podávání dávky, snížení dávky a ukončení podávání přípravku Pepaxti u 41 %, 23 % a 12 % pacientů, v uvedeném pořadí.

Krvácení

Krvácení jakéhokoliv stupně závažnosti bylo hlášeno u 21 % pacientů. Krvácení stupně 3 bylo hlášeno u 2 % pacientů a stupně 4 u <1 % pacientů. Nejčastěji hlášeným krvácením byla epistaxe, postihující 6 % pacientů, a nespecifikovaný hematom, postihující 2 % pacientů. Krvácení, které začalo v cyklu souběžně s trombocytopenií stupně 3/4, bylo hlášeno u 14 % pacientů.

Neutropenie

Neutropenie byla hlášena u 72 % pacientů, neutropenie stupně 3/4 byla hlášena u 66 % pacientů léčených přípravkem Pepaxti. U 38 % pacientů došlo během prvního léčebného cyklu k neutropenii stupně 3/4. Medián doby do nástupu neutropenie stupně 3 nebo 4 byl 22 dnů od první dávky.

Neutropenie stupně 3/4 vedla k opoždění dávky, snížení dávky a vysazení dávky přípravku Pepaxti u 26 %, 9 % a 4 % pacientů, v uvedeném pořadí.

Infekce se objevily v cyklu souběžně s neutropenií stupně 3/4 u 21 % pacientů. Klinicky významné infekce (stupeň 3 nebo vyšší) byly hlášeny u 8 % pacientů se souběžnou neutropenií stupně 3–4. Febrilní neutropenie byla hlášena u 4 % pacientů.

Infekce

Všichni pacienti v cílové populaci jsou vzhledem ke svému imunodeficitnímu stavu ohroženi infekcemi. Myelosuprese a imunosupresivní účinky, které indukuje melfalan-flufenamid, mohou usnadnit rozvoj infekcí, které mohou v nejtěžších případech vést k úmrtí. Užitečné může být přijetí profylaktických opatření, jako je podávání antimikrobiálních látek (viz bod 4.2).

U pacientů léčených přípravkem Pepaxti se vyskytl nějaký typ infekce u 52 % pacientů. Nejčastějšími typy infekcí jsou pneumonie a jiné infekce dýchacích cest.

Anémie

Anémie byla hlášena u 66 % pacientů, anémie stupně 3 byla hlášena u 41 % pacientů a anémie stupně 4 byla hlášena u 1 % pacientů léčených přípravkem Pepaxti.

Druhé primární malignity

Alkylační látky jsou spojovány s rozvojem MDS, AML a dalších druhých primárních malignit. Rozvoj MDS a AML u pacientů léčených přípravkem Pepaxti v klinických studiích byl méně častý. Byl hlášen také nízký počet dalších druhých primárních malignit, přičemž nejčastější z nich byl bazocelulární karcinom a spinocelulární karcinom.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování je pravděpodobné, že se objeví gastrointestinální příhody, jako je nauzea a zvracení, a hematologické příhody v důsledku suprese kostní dřeně. Pacient má být sledován s ohledem na jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků, včetně kompletního krevního obrazu jednou týdně po dobu nejméně 4 týdnů a v případě potřeby má být zahájena vhodná podpurná léčba, jako je krevní transfuze, antimikrobiální látky a/nebo hematopoetické růstové faktory. Proti melfalan-flufenamidu není známo žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, analoga dusíkatého yperitu, ATC kód: L01AA10

Mechanismus účinku

Melfalan-flufenamid je peptidový konjugovaný alkylační lék. Lék se skládá z dipeptidu a alkylační složky skupiny analogů dusíkatého yperitu. Lipofilní intaktní peptidový konjugát se prostřednictvím pasivního transportu rychle distribuuje do buněk, kde se naváže a je katalyzován esterázami a peptidázami na metabolit melfalan. Podobně jako v případě jiných dusíkatých yperitových léčiv se

na protinádorové aktivitě melfalan-flufenamidu podílí příčná vazba mezi řetězci DNA. V buněčných testech melfalan-flufenamid inhiboval proliferaci a indukoval apoptózu hematopoetických nádorových buněk. Zachovalá cytotoxická aktivita byla prokázána v buňkách mnohočetného myelomu s chybějící nebo narušenou funkcí p53. Melfalan-flufenamid vykazoval synergickou cytotoxicitu s dexamethasonem u melfalan rezistentních a nerezistentních buněčných linií mnohočetného myelomu.

Farmakodynamické účinky

Elektrofysiologie srdce

Ve schválené dávce melfalan-flufenamid v žádném klinicky významném rozsahu neovlivňuje parametry EKG, tj. PR interval, QRS interval ani QTc interval.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost melfalan-flufenamidu v kombinaci s dexamethasonem byla hodnocena v multicentrické jednoramenné studii HORIZON u 157 pacientů s relabujícím-refrakterním mnohočetným myelomem (RRMM). Celkem 157 pacientů dostávalo 1. den melfalan-flufenamid v dávce 40 mg a dexamethason v dávce 40 mg (20 mg u pacientů ve věku ≥ 75 let) 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu. Pacienti byli léčeni až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. 110 pacientů mělo mnohočetný myelom, který byl refrakterní vůči alespoň jednomu inhibitoru proteazomu, nejméně jednomu imunomodulačnímu přípravku a anti-CD38 monoklonální protilátce, tj. byli triple-refrakterní (TCR) a podstoupili nejméně tři předchozí linie léčby. Primárně refrakterní pacienti byli ze studie vyloučeni.

Medián trvání léčby melfalan-flufenamidem u populace pacientů s TCR (n=110) byl 3,0 měsíce (rozmezí 1,0 až 28,0 měsíců).

Ze 110 pacientů s TCR po třetí linii léčby ve studii HORIZON nepodstoupilo 52 pacientů ASCT nebo u nich došlo k progresi onemocnění po více než 36 měsících po ASCT, a u 58 pacientů došlo k progresi onemocnění během 36 měsíců po ASCT. Charakteristiky onemocnění a výsledky účinnosti u pacientů s TCR, kteří již podstoupili nejméně 3 předchozí linie léčby a kteří nepodstoupili ASCT nebo u nichž došlo k progresi onemocnění po více než 36 měsících po ASCT, jsou shrnuty v tabulkách 4 a 5.

Hlavním měřítkem účinnosti byla celková míra odpovědi hodnocená zkoušejícími podle kritérií IMWG.

Tabulka 4: Charakteristiky onemocnění u tripple-refrakterních pacientů, kteří již podstoupili nejméně 3 předchozí linie léčby a u kterých nebyla provedena ASCT nebo u kterých došlo k progresi onemocnění po více než 36 měsících po ASCT ve studii HORIZON

Parametr	Studie HORIZON (n = 52)
Medián let od diagnózy do zahájení léčby ve studii (rozmezí)	7,4 (0,7–24,6)
Předchozí léčebné režimy, medián (rozmezí)	5 (3–10)
Věk, medián (rozmezí)	70 (42–86)
Pacienti ve věku < 65 let, n (%)	18 (35 %)
Pacienti ve věku 65–74 let, n (%)	18 (35 %)
Pacienti od 75 let věku, n (%)	16 (31 %)
Dokumentovaný refrakterní stav, n (%)	
Lenalidomid	47 (90 %)
Pomalidomid	49 (94 %)
Bortezomib	37 (71 %)
Karfilzomib	26 (50 %)
Daratumumab	49 (94 %)
Refrakterní k alkylační látce	32 (62 %)
Vystavený melfalanu	30 (58 %)
Refrakterní k melfalanu	11 (21 %)

Parametr	Studie HORIZON (n = 52)
Předchozí transplantace kmenových buněk, n (%)	19 (37 %)
ECOG ve výchozím stavu, n (%)	
0/1	9 (17 %)/34 (65 %)
2/3	8 (15 %)/1 (2 %)
Mezinárodní systém fází onemocnění ve výchozím stavu, n (%)	
I	15 (29 %)
II	19 (37 %)
III	3 (6 %)
Chybí / není známo	
Vysoce riziková cytogenetika ^a , n (%)	21 (40 %)
Extramedulární onemocnění (EMD), n (%)	22 (42 %)

^a delece (17p), t(4; 14), t(14; 16), přírůstek (1q) a t(14; 20)

Tabulka 5: Výsledky účinnosti u triple-refrakterních pacientů (TCR), kteří podstoupili nejméně 3 předchozí linie léčby a u kterých nebyla provedena ASCT nebo u nichž došlo k progresi po více než 36 měsících po ASCT ve studii HORIZON

	Studie HORIZON n = 52
Odpověď	Hodnoceno zkoušejícím
Celková míra odpovědi ^a , 95% CI (%)	28,8 % (17,1 %, 43,1 %)
Přísně úplná odpověď (sCR)	0
Úplná odpověď (CR)	0
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	5 (9,6 %)
Částečná odpověď (PR)	10 (19,2 %)
Trvání odpovědi (DOR)	
Medián, 95% CI (měsíce)	7,6 (3,0–12,3)
Doba do odpovědi, medián rozmezí (měsíce)	2,3 (1,0–10,5)

^a Zahnuje sCR + CR + VGPR + PR.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pepaxti u všech podskupin pediatrické populace při léčbě mnohočetného myelomu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání přípravku Pepaxti v dávce 40 mg bylo během 30minutové infuze dosaženo maximální plazmatické koncentrace melfalanu v průměru 159 ng/ml (CV% 39). Maximální plazmatické koncentrace aktivního metabolitu melfalanu byly dosaženy 4 až 15 minut po ukončení infuze přípravku Pepaxti v dávce 40 mg. Po podání přípravku Pepaxti v dávce 40 mg byla průměrná (CV%) hodnota C_{max} 432 ng/ml (30 %) a hodnota AUC_{0-INF} po jednorázové dávce 873 ng/ml.h (28 %) pro metabolit melfalan. Průměrná (CV%) hodnota C_{max} byla 419 ng/ml (33 %) a hodnota AUC_{0-INF} byla 815 ng/ml.h (29 %) pro metabolit melfalan v ustáleném stavu. Srovnání FK parametrů metabolitu melfalanu prokázalo, že 90% CI upraveného poměru geometrických průměrů intravenózní infuze podané periferním a centrálním vstupem se u C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ a $AUC_{(0-\infty)}$ pohyboval mezi hodnotou 0,8 a 1,25, což potvrzuje bioekvivalenci infuze melfalan-flufenamidu podané periferním a centrálním žilním vstupem.

Hodnota AUC melfalan-flufenamidu a metabolitu melfalanu se zvyšuje přibližně úměrně dávce v rozmezí dávek 25 až 130 mg.

Distribuce

In vivo je vymizení melfalan-flufenamidu z plazmy rychlé a připisuje se distribuci do periferních tkání.

Průměrný (variační koeficient CV v %) distribuční objem byl 35 l (71 %) pro melfalan-flufenamid a průměrný zdánlivý distribuční objem je 76 l (32 %) pro metabolit melfalan po jednorázové dávce melfalan-flufenamidu.

Biotransformace

Melfalan-flufenamid je v tkáních metabolizován na metabolit desetyl-melfalan flufenamid a na metabolit melfalan. Melfalan-flufenamid nemá v plazmě žádný znatelný metabolismus na melfalan. Melfalan je metabolizován především spontánní hydrolyzou na monohydroxy-melfalan a dihydroxy-melfalan.

Eliminace

Po ukončení infuze přípravku Pepaxti 40 mg je průměrný (CV%) poločas eliminace melfalan-flufenamidu 2,1 minuty (34 %). Průměrný (CV%) poločas eliminace metabolitu melfalanu je 70 minut (21 %). Průměrná (CV%) clearance melfalanu-flufenamidu je 692 l/h (49 %) a metabolitu melfalanu 23 l/h (23 %) při doporučené dávce přípravku Pepaxti 40 mg.

Vylučování nezměněného melfalan-flufenamidu ledvinami a játry je považováno za zanedbatelné, protože celková plazmatická clearance melfalan-flufenamidu výrazně převyšuje rychlost glomerulární filtrace ledvin (GFR) a průtok krve játry.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (> 65 let věku)

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakokinetice metabolitu melfalanu na základě věku nebo pohlaví.

Porucha funkce ledvin

Metabolit melfalan-flufenamidu melfalan je částečně vylučován ledvinami. U pacientů léčených melfalan-flufenamidem ve studii OP-103 mělo 58 pacientů normální funkci ledvin, 103 pacientů mělo lehkou poruchu funkce ledvin a 117 pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Na základě populační farmakokinetické analýzy byla AUC melfalanu v průměru o 6 % vyšší u lehké poruchy funkce ledvin, o 18 % vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin s eGFR 45-60 ml/min/1,73 m² a o 32 % vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin s eGFR 30-45 ml/min/1,73 m² ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. U pacientů s nižší hodnotou eGFR byl pozorován větší účinek přípravku Pepaxti na hladinu trombocytů. U pacientů s eGFR 30–45 ml/min/1,73 m² se doporučuje dávka přípravku Pepaxti 30 mg. U pacientů s eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² nejsou k dispozici dostatečné údaje na podporu doporučení dávky.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin \leq horní hranici normy (ULN) a AST $>$ ULN nebo celkový bilirubin 1 až 1,5 x ULN a jakákoli hodnota AST) nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakokinetice metabolitu melfalan. Účinek středně těžké až těžké poruchy funkce jater (celkový bilirubin $>$ 1,5 x ULN a jakákoli AST) na farmakokinetiku není znám.

Tělesná hmotnost

U pacientů s nižší tělesnou hmotností byly pozorovány vyšší expozice metabolitu melfalanu. Při tělesné hmotnosti 60 kg byla hodnota C_{max} v průměru o 36 % vyšší a hodnota AUC v průměru o 31 % vyšší než při tělesné hmotnosti 95 kg. U pacientů s nižší tělesnou hmotností byla pozorována vyšší incidence trombocytopenie a neutropenie. U pacientů s tělesnou hmotností 60 kg nebo nižší se doporučuje dávka přípravku Pepaxti 30 mg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita a mutagenita

Přípravek Pepaxti je genotoxický. Mechanistické studie *in vitro* prokázaly, že melfalan-flufenamid způsobuje nevratné poškození DNA.

S melfalan-flufenamidem nebyly provedeny žádné studie kancerogenity ani mutagenity.

Reprodukční toxikologie

V toxikologických studiích s opakovanými dávkami byl melfalan-flufenamid podáván intravenózně potkanům v dávce 20, 40 nebo 55 mg/m² a psům v dávce 0,45 nebo 0,90 mg/kg (9 nebo 18 mg/m²) každých 21 dnů ve dvou nebo třech dávkách. U obou druhů bylo pozorováno snížení hmotnosti varlat a deplece zárodečných buněk a u psů byla pozorována epididymální oligospermie. U psů byly při expozicích nižších než doporučená klinická dávka 40 mg pozorovány nežádoucí účinky na samčí reprodukční orgány. Reverzibilita nežádoucích účinků na samčí reprodukční orgány nebyla hodnocena.

Studie reprodukční toxicity nebyly s melfalan-flufenamidem provedeny. Metabolit melfalan-flufenamidu melfalan byl u potkanů po jednorázové expozici teratogenní. Ve studiích reprodukční toxicity s opakovanými dávkami vedla expozice melfalanu k toxicitě pro matku a vyvolávala vrozené malformace. Ve studii na myších bylo pozorováno snížení počtu mláďat ve vrhu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Zředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, naředěný roztok může být před podáním uchováván v chladničce (2 °C - 8 °C) po dobu až 6 hodin. Chraňte před mrazem. Pokud je zředěný roztok uchováván v chladničce, nechte jej před podáním maximálně 30 minut vyrovnat na pokojovou teplotu (20 °C - 25 °C).

Naředěný infuzní roztok lze uchovávat při pokojové teplotě po dobu až 1,5 hodiny (včetně doby infuze).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50ml skleněná injekční lahvička třídy 1 uzavřená chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým krytem s plastovým odnímatelným víčkem obsahující 20 mg prášku. Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Pepaxti má připravovat zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připraveného roztoku.

Přidatná rozpouštědla potřebná pro přípravu

5% injekční/infuzní roztok glukózy (pokožové teploty).

250ml vak se studeným (2 °C - 8 °C) injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (chlazený po dobu nejméně 4 hodin).

Tabulka 6 Objemy ředění podle dávky přípravku Pepaxti

Popis objemu	Dávka přípravku Pepaxti			
	40 mg (2 injekční lahvičky)	30 mg (1,5 injekční lahvičky)	20 mg (1 injekční lahvička)	15 mg (0,75 injekční lahvičky)
Objem rekonstituovaného roztoku přípravku Pepaxti potřebný pro konečný přípravek	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Konečný celkový objem infuzního vaku po naředění	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Koncentrace přípravku Pepaxti po naředění	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Přípravné kroky

Před zahájením přípravy si přečtěte úplné pokyny.

Kroky 3 až 5 musí být provedeny do 30 minut.

<u>Rekonstituce a naředění</u>			
<i>Krok 1</i> Určete počet injekčních lahviček potřebný pro dávku podle tabulky 6 „Objemy ředění podle dávky přípravku Pepaxti“. Injekční lahvičku (injekční lahvičky) ponechejte při pokojové teplotě po dobu nejméně 30 minut.			
<i>Krok 2</i> Injekční lahvičku(y) důkladně protřepejte nebo proviřte, aby se lyofilizovaný prášek rozpadl na sypký prášek.			
Kroky 3 až 5 musí být dokončeny do 30 minut.			
<i>Krok 3</i>			
Pro dávku přípravku Pepaxti 40 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 30 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 20 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 15 mg
Asepticky rekonstituujte každou z 2 injekčních lahviček pomocí 40 ml 5% infuzního roztoku glukózy, abyste získali	Asepticky rekonstituujte každou z 2 injekčních lahviček pomocí 40 ml 5% infuzního roztoku glukózy, abyste získali	Asepticky rekonstituujte 1 injekční lahvičku 40 ml 5% roztoku glukózy pro infuzi, abyste získali konečnou koncentraci 0,5 mg/ml.	Asepticky rekonstituujte 1 injekční lahvičku 40 ml 5% roztoku glukózy pro infuzi, abyste získali konečnou koncentraci 0,5 mg/ml.

konečnou koncentraci 0,5 mg/ml.	konečnou koncentraci 0,5 mg/ml.										
<p>Ujistěte se, že 5% infuzní roztok glukózy má pokojovou teplotu (20 °C - 25 °C). Lahvičku (lahvičky) důkladně protřepejte, dokud roztok není čirý. Nechte injekční lahvičku (lahvičky) stát, aby se vzduchové bubliny uvolnily, a potvrdilo se tak, zda je roztok čirý.</p>											
<p><i>Krok 4</i> Odeberte 80 ml z ochlazeného vaku (2 °C - 8 °C) s 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Odebraných 80 ml zlikvidujte.</p>											
<p><i>Krok 5</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pro dávku přípravku Pepaxti 40 mg</th> <th>Pro dávku přípravku Pepaxti 30 mg</th> <th>Pro dávku přípravku Pepaxti 20 mg</th> <th>Pro dávku přípravku Pepaxti 15 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Z injekčních lahviček přípravku Pepaxti odeberte 80 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,16 mg/ml.</td> <td>Z injekčních lahviček přípravku Pepaxti odeberte 60 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,13 mg/ml.</td> <td>Z injekční lahvičky přípravku Pepaxti odeberte 40 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,10 mg/ml.</td> <td>Z injekční lahvičky přípravku Pepaxti odeberte 30 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,08 mg/ml.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Veškerý nepoužitý zbytek v injekční lahvičce (injekčních lahvičkách) zlikvidujte. Vak jemně převraťte, aby se roztok promísil. Neprotřepávejte. Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý. Pokud zjistíte změnu zbarvení roztoku nebo přítomnost částic, přípravek nepoužívejte.</p>				Pro dávku přípravku Pepaxti 40 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 30 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 20 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 15 mg	Z injekčních lahviček přípravku Pepaxti odeberte 80 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,16 mg/ml.	Z injekčních lahviček přípravku Pepaxti odeberte 60 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,13 mg/ml.	Z injekční lahvičky přípravku Pepaxti odeberte 40 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,10 mg/ml.	Z injekční lahvičky přípravku Pepaxti odeberte 30 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,08 mg/ml.
Pro dávku přípravku Pepaxti 40 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 30 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 20 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 15 mg								
Z injekčních lahviček přípravku Pepaxti odeberte 80 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,16 mg/ml.	Z injekčních lahviček přípravku Pepaxti odeberte 60 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,13 mg/ml.	Z injekční lahvičky přípravku Pepaxti odeberte 40 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,10 mg/ml.	Z injekční lahvičky přípravku Pepaxti odeberte 30 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,08 mg/ml.								

Doby uchovávání

Přípravek Pepaxti se rozkládá v roztoku, zejména při pokojové teplotě, a lhůta uchovávání naředěného roztoku nesmí být překročena.

<i>K okamžitému podání</i>
Infuze naředěného roztoku musí být zahájena do 60 minut od zahájení rekonstituce (krok 3).
<i>Pro odložené podání</i>
Pokud přípravek není použit okamžitě, naředěný roztok musí být vložen do 30 minut po počáteční rekonstituci (krok 3) do chladničky (2 °C - 8 °C) a může být uchováván po dobu až 6 hodin .

Podání

Parenterální léčivé přípravky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a zda u nich nedošlo ke změně barvy. Nepoužívejte, pokud jsou pozorovány viditelně neprůhledné částice, změna barvy nebo cizí částice.

<i>Kroky podání</i>
<i>Krok 6</i> Přípravek Pepaxti podávejte ve formě 30minutové intravenózní infuze periferním žilním vstupem nebo centrálním žilním vstupem, například PICC nebo tunelizovaným centrálním žilním katétre.

Pokud byl infuzní vak uchovávan v chladničce, nechte jej dosáhnout pokojové teploty (20 °C - 25 °C). Infuzi zahajte do 30 minut po vyjmutí nařaděného roztoku z chladničky.

Krok 7

Po dokončení infuze přípravku Pepaxti propláchněte katétra injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Likvidace

Přípravek Pepaxti je cytotoxický léčivý přípravek určený pouze k jednorázovému použití. Zdravotníci pracovníci nebo zdravotnický personál musí dodržovat postup bezpečné manipulace s analogy dusíkatého yperitu a jejich likvidace a musí splňovat současná doporučení pro cytotoxické léčivé přípravky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1669/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. srpen 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pepaxti 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
melfalan-flufenamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg melfalan-flufenamidu (jako hydrochlorid)

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

a sacharózu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: s přípravkem manipulujte opatrně.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Oncopeptides AB (publ)
111 37 Stockholm
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1669/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek injekční lahvičky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pepaxti 20 mg prášek pro koncentrát
melfalan-flufenamid

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. podání po rekonstituci a naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 mg/ml po rekonstituci

6. JINÉ

Cytotoxický: s přípravkem manipulujte opatrně.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Pepaxti 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok melfalan-flufenamid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Pepaxti a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Pepaxti podán
3. Jak se přípravek Pepaxti podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pepaxti uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Pepaxti a k čemu se používá

Přípravek Pepaxti patří do skupiny protinádorových léčivých přípravků označovaných jako alkylační látky. Působí tak, že se váže na DNA (genetickou instrukci potřebnou k přežití a množení buněk) a poškozuje ji, čímž pomáhá zastavit růst nádorových buněk.

Přípravek Pepaxti se podává spolu se steroidním léčivým přípravkem dexamethasonem při léčbě dospělých s nádorovým onemocněním krve nazývaným mnohočetný myelom. Používá se v případech, kdy onemocnění nereaguje na nejméně tři typy protinádorových léčivých přípravků. Pokud jste podstoupil(a) transplantaci krevetvorných kmenových buněk (zárok, při kterém jsou odstraněny a nahrazeny buňky, které vytvářejí Vaši krev), doba, po které se mnohočetný myelom po transplantaci vrátí, má být nejméně 3 roky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Pepaxti podán

Nepoužívejte přípravek Pepaxti

- jestliže jste alergický(á) na melfalan-flufenamid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Pepaxti se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Abnormální krvácení a tvorba modřin a nízký počet krevních destiček (krevních buněk)

Přípravek Pepaxti může snížit počet krevních tělísek zvaných krevní destičky, které napomáhají srážení krve. Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud začnete krváčet, např. krvácení z nosu nebo se u Vás objeví modřiny na kůži.

Horečka a nízký počet bílých krvinek

Přípravek Pepaxti může snižovat počet bílých krvinek, které jsou důležité pro boj s infekcemi. Pokud máte příznaky infekce, jako je horečka, zimnice nebo kašel, okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Nízký počet červených krvinek

Přípravek Pepaxti může snižovat počet červených krvinek, které přenášejí kyslík do buněk ve Vašem těle. Váš lékař Vám bude pravidelně odebírat vzorky krve za účelem sledování Vašich krvinek. Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se cítíte slabý(á) nebo unavený(á), jste bledý(á) nebo dušný(á).

Infekce

Při používání přípravku Pepaxti jsou velmi časté infekce, jako je plicní infekce (pneumonie) a infekce horních cest dýchacích (způsobující příznaky podobné nachlazení). Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví horečka nebo jiné známky infekce. Váš lékař Vám může doporučit preventivní užívání antibiotik ke snížení rizika rozvoje infekcí.

Riziko průjmu, pocitu na zvracení nebo zvracení

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví průjem, pocit na zvracení nebo zvracení.

Riziko vzniku krevních sraženin

Používání přípravku Pepaxti v kombinaci s dexamethasonem může zvýšit riziko tvorby krevních sraženin. Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud jste někdy měl(a) krevní sraženinu v žíle (trombózu). Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví otok nohy nebo paže, pokud je pro Vás obtížnější dýchat nebo pokud zaznamenáte bolest na hrudi.

Riziko vzniku dalšího nádorového onemocnění

Je důležité upozornit, že u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří jsou léčeni přípravkem Pepaxti, se mohou rozvinout další typy nádorových onemocnění, a proto má Váš lékař při předepisování tohoto léčivého přípravku pečlivě vyhodnotit přínosy a rizika pro Vás.

Onemocnění ledvin

Pokud máte sníženou funkci ledvin, nežádoucí účinky přípravku Pepaxti na Vaše krvinky mohou být horší. O používání léčivého přípravku u pacientů se závažně sníženou funkcí ledvin je k dispozici příliš málo informací, aby bylo možné doporučit bezpečnou a účinnou dávku.

Očkování

Vakcíny obsahující živé, ale oslabené organismy, známé jako živé oslabené vakcíny (jako jsou vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám), se v průběhu léčby přípravkem Pepaxti nemají podávat, protože mohou vést k infekci. Lze však použít některé další typy vakcín známé jako inaktivované vakcíny nebo vakcíny na bázi mRNA. Před očkováním informujte svého poskytovatele zdravotní péče, že jste přípravkem Pepaxti léčen(a).

Děti a dospívající

Přípravek Pepaxti není určen k použití u dětí nebo dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Pepaxti

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a fertilita

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Těhotenství

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje používat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Během léčby tímto přípravkem se vyhněte otěhotnění, protože by mohl poškodit Vaše nenarozené dítě. Váš lékař s Vámi probere možná rizika používání přípravku Pepaxti během těhotenství.

Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět:

- Váš lékař Vás požádá, abyste si před zahájením léčby přípravkem Pepaxti provedla těhotenský test.
- Během léčby a 6 měsíců po poslední dávce přípravku Pepaxti musíte používat účinnou antikoncepci. Poradte se se svým lékařem o účinných metodách antikoncepce, které pro Vás mohou být vhodné.

Jste-li muž, který by mohl být otcem dítěte:

- Během léčby a 6 měsíců po poslední dávce přípravku Pepaxti musíte používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Během léčby přípravkem Pepaxti nesmíte kojit, protože přípravek může být škodlivý pro Vaše dítě.

Fertilita

Přípravek Pepaxti může ovlivňovat vaječníky nebo spermie, což může způsobit neplodnost (neschopnost počít dítě). U žen se může zastavit menstruace. U mužů může být neschopnost počít dítě (sterilita) z důvodu nedostatku spermií trvalá. Před zahájením léčby se poradte se svým lékařem ohledně konzervace spermií.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Pepaxti může vyvolat pocit na zvracení a závratě, což může snížit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Pepaxti podává

Přípravek Pepaxti se připravuje jako roztok a Vám jej podává lékař nebo zdravotní sestra formou kapačky do žíly (intravenózní infuze) po dobu 30 minut. Lékař rozhodne o správné dávce přípravku Pepaxti. Doporučená počáteční dávka je 40 mg jednou za 4 týdny. Pokud máte tělesnou hmotnost 60 kg nebo nižší, doporučená počáteční dávka je 30 mg jednou za 4 týdny. Léčba bude pokračovat tak dlouho, dokud pro Vás bude přínosná a nebudete mít nepříjemné nežádoucí účinky. V rámci léčby budete perorálně (ústí) užívat také další přípravek, dexamethason.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Pepaxti, než mělo

Tento léčivý přípravek bude podávat lékař nebo zdravotní sestra. V nepravděpodobném případě, že Vám bude podáno příliš mnoho (předávkování), lékař Vás zkontroluje, včetně odebrání krevních vzorků ke sledování Vašich krvinek.

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Pepaxti

Je velmi důležité jít na všechna plánovaná podání přípravku, aby bylo zajištěno, že vaše léčba bude účinná. Pokud se nedostavíte na plánované podání přípravku, obraťte se co nejdříve na svého lékaře nebo nemocnici.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě kontaktujte lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků – možná budete potřebovat neodkladné lékařské ošetření:

- horečka, zimnice, bolest v krku, kašel nebo jakékoli jiné známky infekce (z důvodu nedostatku bílých krvinek zvaných neutrofily, které bojují s infekcemi),
- zrychlené dýchání, rychlý puls, horečka a zimnice, velmi malé až žádné množství moči, pocit na zvracení a zvracení, zmatenost, bezvědomí (v důsledku závažné bakteriální infekce krve zvané sepsa nebo septický šok),

- krvácení nebo podlitiny vzniklé bez příčiny, včetně krvácení z nosu (z důvodu nízkého počtu krevních destiček [trombocytopenie]),
- dušnost (způsobená závažnou hrudní infekcí, zánětem plic nebo krevní sraženinou v plicích),
- bolest a otok nohou nebo paží, zejména dolních končetin nebo lýtek (způsobený krevními sraženinami).

Další nežádoucí účinky, které se mohou objevit

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 osobu z 10):

- nižší počet krevních destiček (trombocytopenie)
- nižší počet určitého typu bílých krvinek zvaných neutrofilů (neutropenie)
- nižší počet červených krvinek, které přenášejí kyslík v krvi (anémie), což způsobuje slabost a únavu
- infekce plic (pneumonie),
- infekce dýchacích cest, která se projevuje např. horečkou, kašlem a příznaky podobnými nachlazení
- průjem
- pocit na zvracení
- horečka
- kašel
- dušnost
- extrémní únava
- slabost

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10):

- závažná bakteriální infekce krve (sepsa)
- horečka spolu se sníženým počtem některých bílých krvinek (neutropenie),
- nižší počet bílých krvinek zvaných lymfocyty (lymfopenie), které rovněž pomáhají bojovat s infekcemi
- celkově nižší počet bílých krvinek
- snížená chuť k jídlu
- nízká hladina draslíku (může způsobit svalovou slabost a nepravidelný srdeční tep)
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi (může způsobit dnu a problémy s ledvinami)
- bolest hlavy
- závrať
- námahová dušnost
- krvácení z nosu
- zvracení
- hluboká žilní trombóza (krevní sraženina v žíle)
- modřiny

Méně časté: (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- závažná bakteriální infekce krve s nebezpečně nízkým krevním tlakem (septický šok), která může být život ohrožující, nebo dokonce vést k úmrtí
- krevní sraženina v plicích
- určitý druh nádorového onemocnění krve zvaného myelodysplastický syndrom (MDS)
- určitý druh nádorového onemocnění krve zvaný akutní myeloidní leukemie (AML)

Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám mohou podat další léčivé přípravky k léčbě příznaků a/nebo prevenci nežádoucích účinků.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení

nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pepaxti uchovávat

Přípravek Pepaxti bude uchováván v nemocnici nebo na klinice, takže tyto pokyny jsou určeny zdravotnickým pracovníkům.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pepaxti obsahuje

- Léčivou látkou je melfalan-flufenamid. Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg melfalan-flufenamidu (jako hydrochlorid).
- Další složkou je sacharóza (cukr).

Jak přípravek Pepaxti vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Pepaxti je bílý až téměř bílý prášek ve skleněné injekční lahvičce.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Oncopeptides AB (publ)
Luntmakargatan 46
111 37 Stockholm
Švédsko

Výrobce

Eumedita NV
Chemin de Nauwelette 1
7170 Manage
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podrobné pokyny k použití a manipulaci, rekonstituci a podání

Přípravek Pepaxti má připravovat zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připraveného roztoku.

Přídavná rozpouštědla potřebná pro přípravu

5% injekční/infuzní roztok glukózy (pokojové teploty).

250ml vak se studeným (2 °C - 8 °C) injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (chlazený po dobu nejméně 4 hodin).

Tabulka 1 Objemy ředění podle dávky přípravku Pepaxti

Popis objemu	Dávka přípravku Pepaxti			
	40 mg (2 injekční lahvičky)	30 mg (1,5 injekční lahvičky)	20 mg (1 injekční lahvička)	15 mg (0,75 injekční lahvičky)
Objem rekonstituovaného roztoku přípravku Pepaxti potřebný pro konečný přípravek	80 ml	60 ml	40 ml	30 ml
Konečný celkový objem infuzního vaku po naředění	250 ml	230 ml	210 ml	200 ml
Koncentrace přípravku Pepaxti po naředění	0,16 mg/ml	0,13 mg/ml	0,10 mg/ml	0,08 mg/ml

Přípravné kroky

Před zahájením přípravy si přečtěte úplné pokyny.

Kroky 3 až 5 musí být provedeny do 30 minut.

Rekonstituce a naředění

Krok 1

Určete počet injekčních lahviček potřebný pro dávku podle tabulky 1 „Objemy ředění podle dávky přípravku Pepaxti“. Injekční lahvičku (injekční lahvičky) ponechejte při pokojové teplotě po dobu nejméně 30 minut.

Krok 2

Injekční lahvičku(y) důkladně protřepejte nebo proviřte, aby se lyofilizovaný prášek rozpadl na sypký prášek.

Kroky 3 až 5 musí být dokončeny do 30 minut.

Krok 3

Pro dávku přípravku Pepaxti 40 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 30 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 20 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 15 mg
Asepticky rekonstituujte každou z 2 injekčních lahviček pomocí 40 ml 5% infuzního roztoku glukózy, abyste získali konečnou koncentraci 0,5 mg/ml.	Asepticky rekonstituujte každou z 2 injekčních lahviček pomocí 40 ml 5% infuzního roztoku glukózy, abyste získali konečnou koncentraci 0,5 mg/ml.	Asepticky rekonstituujte 1 injekční lahvičku 40 ml 5% roztoku glukózy pro infuzi, abyste získali konečnou koncentraci 0,5 mg/ml.	Asepticky rekonstituujte 1 injekční lahvičku 40 ml 5% roztoku glukózy pro infuzi, abyste získali konečnou koncentraci 0,5 mg/ml.

Ujistěte se, že 5% infuzní roztok glukózy má pokojovou teplotu (20 °C - 25 °C). Lahvičku (lahvičky) důkladně protřepejte, dokud roztok není čirý. Nechte injekční lahvičku (lahvičky) stát, aby se vzduchové bubliny uvolnily, a potvrdilo se tak, zda je roztok čirý.

Krok 4

Z chlazeného (2 °C - 8 °C) vaku s 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) odeberte 80 ml. Odebraných 80 ml zlikvidujte.

Krok 5

Pro dávku přípravku Pepaxti 40 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 30 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 20 mg	Pro dávku přípravku Pepaxti 15 mg
Z injekčních lahviček přípravku Pepaxti odeberte 80 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,16 mg/ml.	Z injekčních lahviček přípravku Pepaxti odeberte 60 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,13 mg/ml.	Z injekční lahvičky přípravku Pepaxti odeberte 40 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,10 mg/ml.	Z injekční lahvičky přípravku Pepaxti odeberte 30 ml rekonstituovaného roztoku a přeneste do intravenózního (i.v.) injekčního roztoku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), abyste získali konečnou koncentraci 0,08 mg/ml.

Veškerý nepoužitý zbytek v injekční lahvičce (injekčních lahvičkách) zlikvidujte. Vak jemně převraťte, aby se roztok promísil. Neprotřepávejte. Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý. Pokud zjistíte změnu zbarvení roztoku nebo přítomnost částic, přípravek nepoužívejte.

Doby uchovávání

Přípravek Pepaxti se rozkládá v roztoku, zejména při pokojové teplotě, a lhůta uchovávání naředěného roztoku nesmí být překročena.

K okamžitému podání

Infuze naředěného roztoku musí být zahájena **do 60 minut** od zahájení rekonstituce (krok 3).

Pro odložené podání

Pokud není použit k okamžitému podání, naředěný roztok je třeba do 30 minut po počáteční rekonstituci (krok 3) vložit do chladničky (2 °C - 8 °C) a uchovávat po dobu **nejvýše 6 hodin**.

--

Podání

Parenterální léčivé přípravky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a zda u nich nedošlo ke změně barvy. Nepoužívejte, pokud jsou pozorovány viditelně neprůhledné částice, změna barvy nebo cizí částice.

Kroky podání

Krok 6

Přípravek Pepaxti podávejte ve formě 30minutové intravenózní infuze periferním žilním vstupem nebo centrálním žilním vstupem, například PICC nebo tunelizovaným centrálním žilním katétre. Pokud byl infuzní vak uchovávan v chladničce, nechte jej dosáhnout pokojové teploty (20 °C - 25 °C). Infuzi zahajte do 30 minut po vyjmutí naředěného roztoku z chladničky.

Krok 7

Po dokončení infuze přípravku Pepaxti propláchněte katétr injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Likvidace

Přípravek Pepaxti je cytotoxický léčivý přípravek určený pouze k jednorázovému použití. Zdravotníci pracovníci nebo zdravotnický personál musí dodržovat postup bezpečné manipulace s analogy dusíkatého yperitu a jejich likvidace a musí splňovat současná doporučení pro cytotoxické léčivé přípravky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.